

THÈSE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : Centre de Recherche des Sciences des Médicaments, Pôle de Compétences Pharmacochimie

Structure de Recherche : Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique / Pharmacochimie

Présentée et Soutenue le : 29 / 06 / 2024

par :

Gamal Abdullah Moqbel AL-ATI

Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques à partir de la 4Z-(2-oxo-propylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one à visée thérapeutique et étude de leurs propriétés complexantes.

Devant le JURY :

Lhou MAJIDI	PES	Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	Président /Rapporteur
Karim FAHSI	PH	Institut Supérieur des Professions Infirmière et Techniques de Santé Rabat	Examineur/Rapporteur
Lhoussaine EL GHAYATI	PH	Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	Examineur/Rapporteur
Jihad SEBHAOUI	PA	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Abdelmalek Essaâdi, Tétouan	Invité
El Mokhtar ESSASSI	PES, Expert	Académie Hassan II des Sciences et Technique, Rabat	Co-Directeur de thèse
Karim CHKIRATE	PH	Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	Co-Directeur de thèse
Redouane ACHOUR	PES	Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	Directeur de thèse

Année Universitaire : 2023 - 2024

Dédicaces

إهداء

تم بعون من الله تعالى وتوفيقه إنجاز هذا البحث

الإهداء أولاً إلى **والديّ** حفظهما الله وأمدّهم بالصحة والعافية ... نبع الحنان **أمي** الغالية وأبي العزيز
قدوتي في الحياة، أصحاب الفضل الأول والأخير بعد الله في تحقيق هذا الإنجاز من خلال دعمهم
ودعواتهم التي ترافق خطاي وتشجيعهم الدائم لتعليمي.

إلى روح فقيدنا الراحل عنا قبل أيام قليلة عمي الحبيب الوالد الدكتور مهدي العاتي رحمه الله وطيب ثراه
الذي كان يتطلع لرؤية هذا اليوم ويتفقدني باستمرار حتى قبل وفاته بيوم واحد.
وكل اعمامي المتوفين رحمهم الله.. وإلى اخر اعمامي في الحياة الوالد حسن حفظه الله

إلى زوجتي المخلصة

إلى بذرة الفؤاد ونور العين وأمل الغد أولادي

إلى أخي الأكبر سندي الدائم أبا زياد وكل إخواني وأخواتي مصدر فخري

إلى كل افراد عائلتي الصغيرة والكبيرة

إلى وطني الجريح وجرحنا النازف اليمن الحبيب.. إلى وطني الثاني المغرب العزيز.

إلى معلمي وأساتذتي الأفاضل في كل المراحل من الابتدائية إلى الدكتوراه.

إلى كل من ربطتني بهم علاقة النسب،،، وعطر الصداقة،،، وورد المحبة

إلى إخوة جمعني بهم ميدان العمل في كل المراحل... زملائي الكرام

إلى كل من قدم لي الدعم والمساندة..

إلى كل يد وقلب سار معي درب الإنجاز لأكون...

جمال العاتي

Avant-Propos

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V-Rabat, sous la direction de Messieurs les Professeurs distingués : Pr. Redouane ACHOUR, Pr. El Mokhtar ESSASSI et Pr. Karim CHKIRATE. Qui, je l'espère, seront assurés de ma sincère reconnaissance et de ma profonde gratitude pour m'avoir accordé leur confiance et m'avoir accueilli.

*En premier lieu, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur **El Mokhtar ESSASSI**, PES, Expert : Académie Hassan II des Sciences et Technique-Rabat, pour m'avoir accepté dans le laboratoire ainsi que pour sa participation à la supervision de ce travail dès mon arrivée et mon inscription pendant sa période en tant que directeur du laboratoire de chimie organique hétérocyclique, ses compétences et sa rigueur scientifique, ainsi que ses conseils et recommandations, ont été inestimables tout au long de mon travail. Je tiens également à le remercier pour l'honneur qu'il m'a fait en participant à ce jury.*

*Je tiens à remercier le Directeur de Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur **Redouane ACHOUR** de m'avoir accueilli au sein de Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour ses multiples conseils, la richesse de ses connaissances scientifiques, ses orientations et ses encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail. Il a toujours été très coopératif, d'une grande gentillesse et d'une humanité exemplaire. J'aimerai également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et ses qualités humaines.*

*Je souhaite exprimer ma profonde gratitude au Professeur **Karim CHKIRATE**, Co-Directeur de ma thèse, pour le temps et l'attention qu'il a consacrés à mon travail au cours de ces années de recherche. Ses conseils polyvalents, sa pensée critique et le soutien qu'il m'a apporté tout au long de ce travail ont été inestimables. Je le remercie pour avoir partagé avec moi ses connaissances scientifiques précises et pour ses recommandations tout au long de ces années de travail, qui m'a accompagné depuis le début de mon parcours doctoral, moment par moment et dans chaque détail, en tant que guide, facilitateur et enseignant.*

Il m'est difficile d'exprimer en quelques lignes toute la reconnaissance, la gratitude et le respect que je porte à ces savants enseignants auxquels je resterai redevable pour toute la connaissance scientifique, le soutien, les soins et l'attention qu'ils m'ont accordés. Je suis chanceux d'avoir appris et d'avoir été formé par cette élite d'enseignants exceptionnels.

*Je suis également redevable aux membres de jury qui ont accepté d'honorer par leur présence cette soutenance et d'examiner le contenu de ce rapport et l'enrichir par leurs remarques pertinentes et leurs critiques constructives. Je remercie vivement Monsieur **Lhou MAJIDI, PES** : à la Faculté des Sciences de Rabat, Ex-Doyen de la Faculté des Sciences et Techniques Errachidia et aussi Ex-Doyen de la faculté Polydisciplinaire- Errachidia Université Moulay Ismail, qu'il m'a fait l'honneur en acceptant d'être rapporteur et président de cette thèse. Je vous serais reconnaissant pour avoir bien voulu me faire l'honneur d'être président de jury.*

*Sincères remerciements à Monsieur le Professeur **Karim FAHSI** : PH, Institut Supérieur des Professions Infirmière et Techniques de Santé Rabat d'avoir voulu être un rapporteur de l'ensemble de ces travaux. Je le remercie infiniment pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant de siéger à ce jury.*

*Je souhaite exprimer ma profonde gratitude au Professeur **Lhoussaine EL-GHAYATI**, PH : Faculté des Sciences de Rabat, pour l'attention qu'il m'a accordée et ses nombreux conseils tout au long de ce travail. Je le remercie sincèrement d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et de siéger dans ce jury.*

*Je tiens à remercier Mme la professeure **Jihad SEBHAOUI** : PA, à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Abdelmalek Essaâdi Tétouan d'avoir accepté de siéger parmi les membres de mon jury.*

Je ne voudrais pas manquer de remercier et d'exprimer ma gratitude à mon deuxième pays, le cher Maroc, pour leur hospitalité chaleureuse, nous offrant l'opportunité de nous entraîner, de nous qualifier et d'apprendre ici, ainsi que pour toutes les ressources de recherche, les facilités, les soins et l'aide qu'ils nous ont fournis.

Je remercie tous les thésards du laboratoire à tous mes anciens et actuels collègues du laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique qui m'ont apporté une aide constante pour mener à terme ce travail, pour la bonne ambiance de travail, également pour les nombreux bons moments qu'on a passés ensemble.

*Enfin, je tiens à remercier mes amis pour leur soutien, ainsi que tous ceux qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail. Je tiens à mentionner en particulier mon ami et collègue de master, le Dr **Youssef MERROUN**, qui m'a offert ses conseils et son soutien à tout moment.*

Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre des recherches menées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique. Il concerne la synthèse, la réactivité, ainsi que l'étude des propriétés physico-chimiques, évaluations biologiques, activité antioxydantes et des propriétés complexantes de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la benzodiazépine, pyrazol-acétamide à bases de Schiff et benzimidazole.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé de nouveaux systèmes hétérocycliques à partir de la 4Z-(2-oxo-propylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one, en utilisant des réactions d'alkylation, de condensation, de cycloaddition et de réarrangement. Cela a conduit à l'obtention de nouveaux composés tels que la di-benzodiazépine à tricycles, le dérivé benzopyrido-diazépine-dione, le pyrazolyl-benzimidazole et le pyrazole-acétamide substitué et non substitué. Ensuite, ces derniers ont été utilisés comme précurseurs dans des réactions d'acylation, de cyclocondensation, de complexation, et d'autres, conduisant à de nouveaux hétérocycliques tels que les bases de Schiff pyrazolyl-acétamide, un dérivé de pyrazolequinoxalin-2-one, et le complexe de cuivre. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique et antiplaquettaire de quelques dérivés de benzodiazépine, pyrazolyl-acétamide et benzimidazole synthétisés.

Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour certains composés.

Les benzodiazépines présentent des effets antiplaquettaires et antimicrobiens significatifs.

Enfin, nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques dérivés de bases de Schiff pyrazolyl-acétamide. Les résultats obtenus montrent que tous ces composés sont d'excellents inhibiteurs de corrosion.

MOTS CLES :

1,5-Benzodiazépin-2-one, pyrazolyl-acétamide, complexes, antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique, antiplaquettaire, corrosion.

Abstract

This work is part of the research carried out within the Heterocyclic Organic Chemistry Laboratory. It concerns the synthesis, reactivity, as well as the study of physico-chemical properties, biological evaluations, antioxidant activity, and complexing properties of new heterocyclic systems derived from benzodiazepine, pyrazolyl-acetamide Schiff bases, and benzimidazole.

In the first phase, we synthesized new heterocyclic systems from 4Z-(2-oxo-propylidene)-1,5-benzodiazepin-2-one, using alkylation, condensation, cycloaddition, and rearrangement reactions. This led to the production of new compounds such as di-benzodiazepine tricycles, benzopyrido-diazepine-dione derivative, pyrazolyl-benzimidazole, and substituted and unsubstituted pyrazole-acetamide. Subsequently, these were used as precursors in acylation, cyclocondensation, complexation, and other reactions, resulting in new heterocyclic compounds such as pyrazolyl-acetamide Schiff bases, a pyrazolequinoxaline derivative, and the copper complex. In the second phase, we focused on evaluating the antioxidant, antimicrobial, antidiabetic, and antiplatelet activities of some synthesized benzodiazepine, pyrazolyl-acetamide, and benzimidazole derivatives.

The observed results proved to be interesting for certain compounds, with benzodiazepines showing significant antiplatelet and antimicrobial effects. Finally, we studied the corrosion inhibitory efficiency of some pyrazolyl-acetamide Schiff base derivatives. The obtained results indicate that all these compounds are excellent corrosion inhibitors.

KEYWORDS:

1,5-Benzodiazepin-2-one, pyrazolyl-acetamide, complexes, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic, antiplatelet, corrosion.

ملخص

يندرج هذا العمل في إطار الأبحاث التي تُجرى داخل مختبر الكيمياء العضوية الحلقية غير المتجانسة. يتناول البحث تخليق وتفاعل ودراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية، والتقييمات البيولوجية، والنشاط المضاد للأكسدة، والخصائص المجمعة لأنظمة حلقية غير متجانسة جديدة مشتقة من البنزوديازيبين، والبيرازوليل-أسيتاميد، وقواعد شيف والبنزيميدازول.

في البداية، قمنا بتخليق أنظمة حلقية غير متجانسة جديدة انطلاقاً من 4-(2-أوكسي بروبيلاين)-1,5-بنزوديازيبين-2-اون، باستخدام تفاعلات الألكلة، التكتيف، الإضافة الحلقية وإعادة الترتيب، أدى ذلك إلى الحصول على مركبات جديدة مثل ثنائي البنزوديازيبين الحلقي الثلاثي، ومشتق بنزوبيريديو-ديازيبين-ثنائي أون، وبيرازوليل-بنزيميدازول، وبيرازول-أسيتاميد مستبدل وغير مستبدل. بعد ذلك، استخدمت هذه المركبات كمركبات أولية في تفاعلات الأسيلة، التكتيف الحلقي والتجميع، وغيرها، مما أدى إلى تكوين مركبات حلقية غير متجانسة جديدة مثل قواعد شيف بيرازوليل-أسيتاميد، ومشتق بيرازول-كينوكساليين، ومجمع النحاس.

في المرحلة الثانية، اهتمنا بتقييم النشاط المضاد للأكسدة، والمضاد للميكروبات، والمضاد للسكري، والمضاد لتراكم الصفائح الدموية لبعض مشتقات البنزوديازيبين، والبيرازوليل-أسيتاميد، والبنزيميدازول التي تم تخليقها. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن بعض المركبات كانت مثيرة للاهتمام. فقد أظهرت البنزوديازيبينات تأثيرات مضادة لتراكم الصفائح الدموية ومضادة للميكروبات بشكل ملحوظ.

أخيراً، درسنا فعالية بعض مشتقات قواعد شيف بيرازوليل-أسيتاميد في تثبيط التآكل. أظهرت النتائج أن جميع هذه المركبات هي مثبطات ممتازة للتآكل.

الكلمات المفتاحية: 1,5-بنزوديازيبين-2-اون، بيرازوليل-أسيتاميد، المجمعات المعقدة، مضاد للأكسدة، مضاد للميكروبات، مضاد للسكري، مضاد لتراكم الصفائح الدموية، التآكل.

Liste des abréviations

ABTS	2,2'-azino-bis(3-ethylbenzo thiazoline-6-sulphonic) acid.	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
ACN	Acétonitrile.	L	Ligand.
Ac	Acétyl.	MS	Mild steel.
AcOH	Acide acétique.	MHz	Mégahertz.
Ac₂O	Anhydride acétique.	MEP	Molecular Electrostatic Potential.
AD	Acier doux		
Ar	Aromatique.	MC	Monte Carlo.
BTBA	Bromure de tétra n-butyl ammonium	MEB	Microscopie Electronique à Balayage
Bu	Butyle.	min	Minute.
BZD 4a	4Z-(2-oxo-propylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one 4a	m	Multiplet.
CCM	Chromatographie sur couche mince	o-OCP	Ortho. Open Circuit Potential.
CTP	Catalyse par transfert de phase.		
CDCl₃	Chloroforme deutérie.	Ph	Phényle.
C_q	Carbone quaternaire	ppm	Partie par million.
DCM	Dichlorométhane	Pf	Point de fusion.
DMF	N, N- Diméthyleformamide.	PDP	Pitting Depth Profiling
DMSO	Diméthyle sulfoxyde.		
DMSO-d₆	Diméthyle sulfoxyde deutéré.	QS	Quantité stœchiométrique.
DNPH	Dinitrophénylhydrazine.	Q+	Ion quaternaire.
d	Doublet.	Rdt	Rendement.
dd	Doublet dédoublé.	RMN ¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone 13.
DHA	Acide déhydracétique.	RMN ¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton.
DPPH	1,1-diphényl-2-picrylhydrazine.		
DFT	Théorie fonctionnelle de la densité.	RX.	Rayon X.
EIS	Spectroscopie d'impédance Electrochimique.		
EDX ou (EDS)	Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy.	SM	Spectrométrie de Masse.
ESI	Electrospray ionization.	SEM	Scanning Electron Microscope
Et al.	Et autres.	S	Singulet
Et	Ethyle.		
EtOH	Ethanol.	T. A	Température ambiante.
FRAP	Ferric reducing antioxidant Power	THF	Tétrahydrofurane
F°	Point de fusion.	Trolox	Acide-6-hydroxy-2,5,7,8-tétra méthylchroman-2-carboxylique.
HOMO	Highest occupied Molecular Orbital.	t.Bu	Tert-butyle.
		t	Triplet.
Hz	Hertz.	UV-Vis	Ultra-violet-Visible.
H	Heure.	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine.
HE	Huile essentielle.		
IR	Infrarouge.	δ	Déplacement Chimique.
i-Pr	Isopropyle.	Δ	Chauffage .
J	Constante de couplage.		

Liste des figures

Figure 1 : Structure générale des 1,4 benzodiazépines.....	2
Figure 2 : Structure de diazépam et clonazépam.....	2
Figure 3 : Librax et Clobazam	6
Figure 4 : Structure de la (4Z)-2-oxopropylidène)-1H-1,5-benzodiazépin-2-one	7
Figure 5 : Ortep de la structure moléculaire de la (Z)-1-Benzyl-4-(2-oxopropylidène)-4,5- dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one (21ai')	19
Figure 6 : Ortep et la structure du composé 1-Benzyl-2-[1-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenylethyl] Benzimidazole	27
Figure 7 : Numérotation des atomes et représentation ORTEP de la structure du produit 73	28
Figure 8 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du composé 76a	29
Figure 9 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du composé 78a	30
Figure 10 : Unité asymétrique des complexes C1 (a), C2 (b) et C3 (c).....	33
Figure 11 : Ortep du Complexe (Co(L1: pyrazol-acétamide) ₂ (EtOH) ₂).Cl ₂	34
Figure 12 : Ortep du Complexe (Cu(L2 : pyrazol-acétamide pyrane)).H ₂ O	34
Figure 13 : Ortep et structure de cuivre du complexe 91	35
Figure 14 : Ortep des composés 94a	42
Figure 15 : Ortep des composés 94b	42
Figure 16 : Spectre RMN ¹ H pris dans le (CDCl ₃ , 500 MHz) du produit 97	44
Figure 17 : Spectre RMN ¹³ C pris dans le (CDCl ₃ , 126 MHz) du produit 97	45
Figure 18 : Spectre de masse (ESI) du produit 97	45
Figure 19 : ORTEP de la structure moléculaire du composé 97	46
Figure 20 : Spectre RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) du produit 98	48
Figure 21 : Spectre RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 126 MHz) du produit 98	49
Figure 22 : Spectre de masse (ESI) du produit 98	49
Figure 23 : Spectre RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) du produit 99	51
Figure 24 : Spectre RMN ¹³ C pris dans le (CDCl ₃ , 126 MHz) du produit 99	51
Figure 25 : Spectre de masse (ESI) du composé 99	52
Figure 26 : structure cristallographique (ORTEP) du produit 9-méthylbenzo[b] pyrido [1,2-d]-[1,5] diazépine-6,11(5H, 7H)-dione 101	54
Figure 27 : Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) du produit 102	58
Figure 28 : Spectre RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 126 MHz) du produit 102	59
Figure 29 : Spectre de masse (ESI) du composé 102	59
Figure 30 : Structure cristallographique (Ortep) du composé 102	60
Figure 31 : Une portion d'une chaîne projetée sur (011) avec les liaisons hydrogène N—H···O et N—H···N représentées, respectivement, par des lignes pointillées violet clair et bleu clair	61
Figure 32 : Arrangement d'emballage vu le long de la direction de l'axe c de l'isomère principal-avec des interactions intermoléculaires illustrées comme sur la Figure 31.....	62
Figure 33 : (a) Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld du composé 102 tracée sur d_{norm} dans la plage de -0,6149 à 1,3177u.a. (b) : Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld du composé 102 tracée sur l'énergie potentielle électrostatique dans la plage - 0,0500 à 0, 0500 u.a. en utilisant l'ensemble de bas STO-3G au niveau théorique de Hartree – Fock.	63
Figure 34 : Surface de Hirshfeld du composé 102 tracée sur l'indice de forme.	63
Figure 35 : Les tracés d'empreintes digitales bidimensionnels complets pour le composé 102	64
Figure 36 : Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) du produit 103	65

Figure 37 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) du produit 103	65
Figure 38 : Spectre de masse (ESI) du composé 103	66
Figure 39 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du produit 104	67
Figure 40 : Spectre de masse (ESI) du composé 6-méthyl-2-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) méthyl)-1H- benzimidazole 104	67
Figure 41 : Structure cristallographique (<i>Ortep</i>) du composé 6-méthyl-2-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) méthyl) -1H-benzimidazole 104	68
Figure 42 : Vu cristallographique montrant des liaisons hydrogène <i>N-H...N</i> représentées par des lignes pointillées.	68
Figure 43 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du composé 106	70
Figure 44 : Structure de l'allopurinol	82
Figure 45 : Formes tautomériques du noyau pyrazole non substitué	82
Figure 46 : Formes tautomériques des pyrazoles disubstitués	82
Figure 47 : Quelques des activités biologiques de la famille du pyrazole.....	83
Figure 48 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du composé 143	88
Figure 49 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126MHz) du composé 143	89
Figure 50 : Spectre de masse (ESI) du composé 143	89
Figure 51 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du composé 152	93
Figure 52 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) du composé 152	93
Figure 53 : Spectre de masse (ESI) du composé 152	94
Figure 54 : <i>ORTEP</i> du compose 152	94
Figure 55 : Vue des interactions intramoléculaires par des liaisons hydrogène C-H...O et N-H...N, et sont également liées par une interaction (N4-H4...O1) du composé 152	96
Figure 56 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du composé 154	97
Figure 57 : Spectre IR du composé 154	97
Figure 58 : Spectre de masse (ESI) de la structure 154	98
Figure 59 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du composé 156	99
Figure 60 : Spectre RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) du composé 156	100
Figure 61 : Spectre de masse (ESI) de la structure 156	100
Figure 62 : <i>ORTEP</i> du composé 156	101
Figure 63 : Arrangement d'emballage vu le long de la direction de l'axe c de l'isomère principal avec des interactions intermoléculaires du composé 156	101
Figure 64 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du composé 158	104
Figure 65 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) du composé 158	104
Figure 66 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit 158	105
Figure 67 : Structure cristallographique (ORTEP) du produit (E)-N-(2-((4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)amino) phényl) -2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide 158	105
Figure 68 : Vue d'une portion d'une chaîne montrant les liaisons hydrogène N—H...O et O—H...O et C—H...N représentées, respectivement, par des lignes pointillées bleu clair et rouge du produit 158	106
Figure 69 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , à 500 MHz) du composé 160	108
Figure 70 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit 160	108
Figure 71 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , à 500 MHz) du composé 162	109
Figure 72 : Spectre infrarouge du composé 162	110
Figure 73 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit 162	110
Figure 74 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , à 500 MHz) du composé 163	113
Figure 75 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , à 126 MHz) du composé 163	113
Figure 76 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit 163	114

Figure 77 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , à 500 MHz) du composé 164	115
Figure 78 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , à 126 MHz) du composé 164	115
Figure 79 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit 164	116
Figure 80 : Structure cristallographique (ORTEP) du composé 164	116
Figure 81 : Structure cristallographique (ORTEP) du complexe 165	119
Figure 82 : Spectre RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, à 500 MHz) du composé 166	122
Figure 83 : Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, à 126 MHz) du composé 166	122
Figure 84 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit 166	123
Figure 85 : Structure cristallographique (ORTEP) du composé 166	123
Figure 86 : Structures moléculaires des antioxydants synthétiques	139
Figure 87 : Structures chimique de l'acide ascorbique (Vitamine C)	140
Figure 88 : Structures chimique de l'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) (ABTS)	141
Figure 89 : Les structures des produits étudiés	144
Figure 90 : Structures dérivés de la 1,5-benzodiazépine testés comme antimicrobiennes	151
Figure 91 : Structures des dérivés de la 1,5-benzodiazépine testés leur activité antibactérienne.	152
Figure 92 : Structures des dérivés de la 1,5-benzodiazépine testés antidiabétique.	153
Figure 93 : Les produits testés contre la corrosion dans HCl 1M	163
Figure 94 : Courbes de potentiel en circuit ouvert (OCP) pour l'acier doux MS dans une solution de HCl 1M, avec des concentrations de 10^{-4} M de WG1 et WG2 , et sans leur présence. ...	166
Figure 95 : Courbes de Nyquist ajustées pour l'acier doux dans une solution de HCl 1M en l'absence et en présence de différentes concentrations de (a) WG1 et (b) WG2 à 298 K	168
Figure 96 : Diagrammes de Bode ajustés obtenus sur de l'acier doux immergé dans une solution de HCl 1M, en présence et en l'absence de différentes concentrations de (a) WG1 et (b) WG2 à 298 K.	168
Figure 97 : Modèle de circuit électrique utilisé pour ajuster les spectres <i>EIS</i> pour l'électrode en acier doux (MS) dans la solution de (HCl) 1M.....	169
Figure 98 : Courbes d'isothermes d'adsorption pour l'acier doux (MS) dans une solution de HCl 1M de WG1 et WG2 à 298 K.	172
Figure 99 : Courbes de polarisation d'acier doux sans et avec différentes concentrations de (a) WG1 et (b) WG2 à 298 K.....	174
Figure 100 : Graphiques PDP à différentes températures pour l'acier doux (MS) dans (a) 1M HCl seule et 1M HCl contenant 10^{-4} M de (b) WG1 , et (c) WG2	176
Figure 101 : Courbes d'Arrhenius : (a) $\ln i_{\text{corr}}$ vs. $1000/T$, (b) $\ln i_{\text{corr}}/T$ vs. $1000/T$ pour l'acier doux (MS) dans 1M HCl sans et avec les composés pyrazole-acétamide étudiés.....	178
Figure 102 : Diagrammes de Nyquist pour l'acier doux (MS) dans une solution d'acide chlorhydrique 1M dans (a) 1M HCl seul et 1M HCl contenant 10^{-4} M de (b) WG1 et (c) WG2 à différents temps d'immersion.	180
Figure 103 : Micrographies SEM des échantillons d'acier doux (MS) (a) 1M HCl seul et 1M HCl contenant 10^{-4} M de (b) WG1 et (c) WG2	182
Figure 104 : Vues latérales et de dessus des configurations d'adsorption les plus stables pour l'adsorption de dérivés pyrazol-acétamide WG1 et WG2	184

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données cristallographiques du produit 97	46
Tableau 2 : Données cristallographiques d'échantillon et de cristaux pour le produit 101	54
Tableau 3 : Données cristallographiques du composé 102	60
Tableau 4 : Données cristallographiques du composé 104	68
Tableau 5 : Données cristallographiques du composé 106	70
Tableau 6 : Rendements et points de fusion des composées synthétisés	73
Tableau 7 : Données spectrales de RMN ¹ H des composés 97, 98, 99, 102, 103 et 104	73
Tableau 8 : Données spectrales de RMN ¹³ C des composés 97, 98, 99, 102, 103 et 104	74
Tableau 9 : Données cristallographiques du produit 152	95
Tableau 10 : Données cristallographiques du produit 156	102
Tableau 11 : Données cristallographiques de la structure du composé 158	106
Tableau 12 : Données cristallines et raffinement de la structure pour produit 164	117
Tableau 13 : Données cristallographiques de la structure du complexe 165	129
Tableau 14 : Données cristallographiques de la structure du composé 166	123
Tableau 15 : Rendements et points de fusion des composées synthétisés	124
Tableau 16 : Données spectrales de RMN ¹ H des composés 143, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 163, 164 et 166	125
Tableau 17 : Données spectrales de RMN ¹³ C des composés 143, 152, 156, 158, 160, 163, 164 et 166	126
Tableau 18 : Description de quelques tests antioxydants <i>in vitro</i> chimiques	140
Tableau 19 : L'activité antioxydante de nos composés et étalons de référence (le groupe 1)	145
Tableau 20 : L'activité antioxydante de nos composés et étalons de référence (le groupe 2)	146
Tableau 21 : Structures des produits synthétisés testés pour leur activité biologique.....	155
Tableau 22 : Les résultats de l'évaluation des composés testés	157
Tableau 23 : Paramètres d'ajustement obtenus à partir des données d'EIS pour l'acier doux (AD)- dans une solution d'acide chlorhydrique (HCl) 1M, en l'absence et en présence de différentes concentrations de WG1 et WG2.	196
Tableau 24 : Paramètres des isothermes d'adsorption obtenus par ajustement linéaire pour les trois inhibiteurs de corrosion étudiés	172
Tableau 25 : Paramètres électrochimiques de l'acier doux (AD) dans une solution de HCl 1M, sans et avec ajout de diverses concentrations de composés pyrazolyl-acétamide	174
Tableau 26 : Paramètres PDP dérivés pour l'acier doux (MS) dans 1M HCl à différentes températures sans et avec l'ajout de 10 ⁻⁴ M de WG1 et WG2.	177
Tableau 27 : Paramètres d'activation de l'acier doux (MS) en milieu acide en absence et présence des trois composés examinés	178
Tableau 28 : Paramètres électrochimiques avec et sans les composés pyrazolyl-acétamide à différents temps d'immersion	180
Tableau 29 : Composition de surface EDS (% en poids) d'acier doux (AD) avec et sans inhibiteurs étudiés après 6 heures d'immersion dans le HCl 1M	182
Tableau 30 : Paramètres de simulation MC calculés pour l'adsorption des dérivés de pyrazolyl-acétamide sur la surface Fe (110) en kcal/mol.	183

Productions Scientifiques

Les travaux de recherche réalisés, (publiés) dans le cadre de la préparation de ce travail de thèse lors de cette thèse ont donné lieu à **05** publications et trois communications :(02) Orales et (01) par affiche.

A-Publications Scientifiques (05) Publiés & 03 en cours de publication.

- 1) **Gamal Al Ati**, Karim Chkirate, Ashraf Mashrai, Joel T.Mague, Youssef Ramli, Redouane Achour and El Mokhtar Essassi, Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT study of 1-ethyl-3-phenyl-1,2-dihydroquinoxalin-2-one, *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, vol. 77, no 1, p. 18-22, (2021).
- 2) **Gamal Al Ati**, Karim Chkirate, Joel T. Mague, Nadeem Abad, Redouane Achour and El Mokhtar Essassi, Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT study of N-(2-amino-5-methylphenyl)-2-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)acetamide, *Acta Crystallographica Section E:Crystallographic Communications*, vol. 77, no 6, p. 638-642, (2021).
- 3) Karim Chkirate, **Gamal Al Ati**, Khalid Karrouchi, Saad Fettach, Hind Chakchak, Joel T. Mague, Smaail Radi, N. N. Adarsh, My El Abbes Faouzi, El Mokhtar Essassi, and Yann Garcia, Cu(II) Pyrazolyl-benzimidazole Dinuclear Complexes with Remarkable Antioxidant Activity, *ChemBioChem*, vol. 24, no 20, p. e202300331, (2023).
- 4) **Gamal Al Ati**, Karim Chkirate, Otman El-Guourrami, Hind Chakchak, Burak Tüzün, Joel T. Mague, Hanane Benzeid, Redouane Achour, El Mokhtar Essassi. Schiff base compounds constructed from pyrazole–acetamide: Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT, molecular docking and antioxidant activity, *Journal of Molecular Structure*, vol. 1295, p. 136637, (2024).
- 5) Walid Ettahiri, **Gamal Al Ati**, Rajae Salim, Karim Chkirate, B. Hammouti, Redouane Achour, Zakia Rais, A. Baouid, El Mokhtar Essassi, Mustapha Taleb, Synthesis and characterization of pyrazole-acetamide schiff bases as highly effective inhibitors for mild steel in 1 M HCl. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry. June*, (2024).

B-Communications : Orale(1), affichées (2) et 01 en cours

- 1) **Gamal Al Ati**, Karim Chkirate, Lhoussaine El Ghayati, Nada Kheira Sebbar, Redouane Achour, El Mokhtar Essassi, Synthèse du (Z)-1-isopropyl-4-(2-oxopropylidene)-1,5-benzodiazépin-2-one et étude de ses propriétés cristallographiques. 2nd edition of the International Congress Valorisation of Natural Resources XIIôle of Scientific Research in the New Model of Development – VARENA 2022- », *Du 30 juin au 02 juillet (2022) à la Faculté des Sciences – Université Mohammed V, Rabat – Maroc*.
- 2) **Gamal Al Ati**, Karim Chkirate, Redouane Achour, El Mokhtar Essassi ; Synthèse de nouveaux dérivées pyrazolyl-acétamide issus de la 1,5-benzodiazépine et étude de leurs propriétés antioxydantes. *Les Journées Doctoriales (2022), de la Faculté des Sciences de Rabat Université Mohammed V. du 19 au 21 juillet 2022*.
- 3) **Gamal AL ATI**, Karim CHKIRATE, Lhoussine EL GHAYATI, Nada Kheira SEBBAR, Otman EL-GOURRAMI, Joel T. MAGUE, Redouane ACHOUR, El Mokhtar ESSASSI; Synthesis of new molecules of pyrazole-acetamide and pyrazol-benzimidazole from 1,5-benzodiazepine and study of its crystallographic and antioxidant properties. *Les Journées Doctoriales 2023, de la Faculté des Sciences de Rabat Université Mohammed V. du 15 au 20 Mai (2023)*.

TABLE DES MATIERES

Dédicace	I
Avant-Propos.....	II
Résumé	IV
Abstract	V
ملخص.....	VI
Liste des abréviations	VII
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux.....	XI
TABLE DES MATIERES	X111
INTRODUCTION GENERALE	1
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	5

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

Etude bibliographique sur la synthèse et la réactivité de (4Z)-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés

I. Introduction.....	6
II. Synthèse de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés	7
II.1- Action de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone sur l'o-phénylènediamine	7
-Action de l'o-phénylènediamine sur la 4-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one .	10
II.2- Action de l'acide déhydracétique sur les o-phénylènediamines	11
III. Réactivité des 4Z-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-ones et de ses dérivés	14
III.1. Réactions d'alkylation	15
III.1.1 - Réactions d'alkylation en (C.T.P) liquide-liquide des benzodiazépines	15
III.1.2 -Réactions d'alkylation en (C.T.P) liquide-solide des benzodiazépines	18
III.2. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sur les 1,5-benzodiazépines et ses dérivées. .	20
III.2.1. Réactivité avec les azides.	20
III.2-2. Réactivité avec les oxydes de nitrile	22
III.3. Réactions de sulfuration.	23
III.4. Action des réactifs bi-nucléophiles.	24
III. 4.1. Action de l'hydrazine et de la phénylhydrazine.	24
III. 4.2. Action du dichlorhydrate de la 2-hydrazinopyridine.	27
III. 4.3. Action du chlorhydrate d'hydroxylamine.	28
III. 4.4. Action de la 2,4- dinitrophénylhydrazine	31
III. 4.5. Action des dérivés d'hydrazide.	31
IV. Réactions de dérivés pyrazoles, benzimidazoles et isoxazoles issus de la 1,5- benzodiazépine et leurs propriétés complexantes.	32

IV.1- Propriétés complexantes des dérivés du pyrazolyl-benzimidazole	33
IV.2. Propriétés complexantes des dérivés du pyrazolyl-acétamide.	34
V. - Conclusion	35
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	36

CHAPITRE II

REACTIVITE DES (4Z)-(2-OXOPROPYLIDENE)-1,5-BENZODIAZEPIN-2-ONES.

I. INTRODUCTION	40
II. Réactions d'alkylation	40
II.1 Action du bromure d'isopropyle.	43
II.2. Action du bromure d'allyle	47
II.3. Action du 1-bromohexane	49
III. Action du chlorure de chloroacétyle sur le 1,5-benzodiazepin-2-one 4a	52
III.1. Mécanisme réactionnel	53
III.2. Etude cristallographique du produit 101	54
IV. Action des réactifs binucléophiles	55
IV.1. Action de l'hydrazine hydrate sur le 4Z-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazepin-2-one monosubstitué 9a (ou 9c)	55
IV.1.1.- Synthèse de la N-(2-aminophényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) acétamide 61 et ses dérivés (monosubstituée) 102 et 103	56
IV.1.2. Synthèse de la 6-méthyl-2-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) méthyl)-1H-benzimidazole 104	56
IV.1.3. Mécanisme réactionnel	57
IV.1.4. Analyse de surface de Hirshfeld du produit 102	62
IV.2. Action du N1-(naphtalène-1-yl) éthane-1,2-diamine sur le 4Z-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazepin-2-one 4a	69
IV.2.1 Préparation de l'éthyl 2-(3-méthyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépin-1-yl) acétate 106	69
IV.2.2. Etude cristallographique du composé 106	70
IV.2.3. Mécanisme réactionnel	71
V. CONCLUSION	74
VI. PARTIE EXPERIMENTALE	75
1. Matériels et Méthodes	75
2. Procédures et description des composés	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	81

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTEMES HETEROCYCLIQUES DERIVES DE PYRAZOLYL-ACETAMIDE

I. INTRODUCTION	82
II. Synthèse de nouvelles molécules dérivées de pyrazolyl-acétamides	86

II.1. Préparation par la méthode d'acylation	86
II.1.1. Synthèse de la N-(5-méthyl-2-(2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamido)phényl)benzamide <u>143</u>	87
II.2. Synthèse de dérivés pyrazole-acétamides possédants un motif iminique (base de Schiff)	89
II.2.1. Synthèse de la (E)-N-(2-((4-(diméthylamino)benzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide	91
II.2.2. Synthèse du (E)-N-(2-((2,4-dichlorobenzylidène)amino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide	96
II.2.3. Synthèse du (E)-N-(2-((4-méthoxybenzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide	98
II.2.4. Synthèse du (E)-N-(2-((4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide	102
II.2.5. Synthèse du (Z)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-((thiophén-2-yl)méthylène)-amino)phényle)acétamide	107
II.2.6. Synthèse du (Z)-N-(2-((5-bromo-2-hydroxybenzylidène)amino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide	108
II.2.7. Synthèse du (E)-N-(2-(benzylidèneamino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide <u>163</u> et (E)-4-benzylidène-2-méthyl-4H,11H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]pyrazolo [5,1-f]pyrimidine <u>164</u>	111
III. SYNTHÈSE DES COMPLEXES	117
III.1. Réaction de complexation du N-(2-amino-5-méthylphényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide (L1), avec le nitrate de cuivre (II) trihydraté	118
• Synthèse de <i>trans</i> -bis (N-(2-amino-5-méthylphényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide) bis (nitrate) cuivre(II)	118
IV. Synthèse du 7-méthyl-3-(3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl) quinoxalin-2(1H)-one à partir de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one	120
IV.1. Mécanisme réactionnel	120
IV.2. Etude cristallographique	123
V. CONCLUSION	126
VI. PARTIE EXPERIMENTALE	127
1. Matériels et Méthodes.	127
2. Partie expérimentale : Procédures et description des composés	128
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	135

DEUXIEME PARTIE

EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE, ANTIDIABETIQUE, ANTI-PLAQUETTAIRE ET ANTIOXYDANTE ET DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION DE QUELQUES DERIVES DE LA 1,5-BENZODIAZEPIN-2-ONE, DU BENZIMIDAZOLE ET DU PYRAZOLE-ACETAMIDE.

CHAPITRE I

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE DE QUELQUES DERIVES PYRAZOLYL-ACETAMIDES ET BENZIMIDAZOLE.

I. INTRODUCTION	137
I.1. Généralités sur l'activité antioxydante	137
I.2. Radicaux libres	137
I.3. Stress oxydatif	137
II. Antioxydants	138
II.1. Définition	138
II.2. Classes des antioxydants	138
II.2.1. Antioxydants synthétiques	138
II.2.2. Antioxydants d'origines naturelles	139
III. Méthodes et matériels d'évaluation de l'activité antioxydante	139
III.1. Le mode opératoire	141
III.1.1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH	141
III.1.2. Activité de piégeage des radicaux libres ABTS	142
III.1.3. Test de pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP)	143
III.2. Résultats et discussions	143
IV. Conclusion	147
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	148

CHAPITRE II

EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE, ANTIDIABETIQUE, ANTI-PLAQUETTAIRE, DE QUELQUES DERIVES DE LA 1,5-BENZODIAZEPINE, DU PYRAZOLE- ACETAMIDE ET BENZIMIDAZOLE

I. INTRODUCTION	150
II. Définition/description des benzodiazépines	150
II.1. Antimicrobienne	150
II.2. Antidiabétique	152
II.3. Antiplaquettaire	154
III. MATERIEL ET METHODES	154
III.1. Les produits testés	154
III.2. Evaluation de l'activité antiplaquettaires	156
III.2.1. Test d'adhésion plaquettaire à base de rhodamine	156
III.2.2. Test d'agrégation	156
III.3. Test antimicrobienne : la méthode de disque (Boîte de Pétri).	156
III.4. Test anti-diabétique	156
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	156
IV.1. Résultats	156

IV.2. Discussion.....	157
V. CONCLUSION	158
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	159

CHAPITRE III

ETUDE DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION POUR L'ACIER DOUX DE DEUX BASES DE SCHIFF PYRAZOLE-ACETAMIDE DANS UNE SOLUTION DE HCl 1M.

I. INTRODUCTION	161
II. Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion pour l'acier doux de deux bases de Schiff pyrazole-acétamide dans une solution de HCl 1M	162
II.1. Matériel et méthode	162
II.1.1. Inhibiteurs testés.....	162
II.1.2. Préparation des électrodes et électrolyte	163
II.1.3. Mesures électrochimiques	163
II.1.4. Isothermes d'adsorption.....	164
II.1.5. Caractérisation de la surface	165
II.1.6. Simulation Monte Carlo	165
III. Résultats et discussion	166
III.1. Études électrochimiques	166
III.1.1. Étude du potentiel en circuit ouvert (OCP)	166
III.1.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)	167
III.1.3. Analyse des isothermes d'adsorption	170
III.1.4. Mesures de polarisation potentiodynamique	173
III.1.5. Effet de la température et paramètres cinétiques	175
III.1.6. Effet du temps d'immersion sur l'efficacité d'inhibition	178
III.2. Caractérisation de la surface (SEM -EDS)	181
III.3. Simulation de Monte Carlo.....	183
IV. Conclusion	185
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	186
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	187

.....

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Avec le développement de la chimie organique au 18^{ème} siècle, l'histoire des composés hétérocycliques a commencé. La chimie hétérocyclique est le sous-domaine le plus vaste de la chimie organique. Les fragments hétérocycliques possèdent une diversité structurale à un degré élevé et sont présents dans la plupart des composés biologiquement actifs. Plus de 65 % des données en chimie organique, selon Gupta et al., sont basées sur la chimie des composés hétérocycliques [1], ces derniers, présentent des profils multi-appliqués qui ont contribué à l'essor significatif de la chimie hétérocyclique. Les glucides, les acides nucléiques, les hormones, les antibiotiques, les vitamines et autres composés naturels incluent tous ces modèles, essentiels aux activités biologiques. De plus, l'approvisionnement privilégié pour de nombreux sujets d'étude étudiés par notre équipe sont les hétérocycles azotés à 5, 6 et 7 membres qui ont un potentiel biologique ou thérapeutique intéressant.

Ainsi, les systèmes aromatiques hétérocycliques sont les composés les plus importants et les plus variés en chimie organique [2]. La synthèse organique se développe intensément avec de nouveaux composés hétérocycliques aromatiques obtenus à diverses fins médicales et commerciales [3]. Par conséquent, le développement de diverses approches de synthèse de nouveaux produits hétérocycliques biologiquement actifs est considéré comme un objectif très important en chimie organique.

De nos jours, les applications des hétérocycles cycliques à cinq, six et sept chaînons se sont développés dans différentes branches de la chimie, notamment la chimie durable [4], la conception et le développement de médicaments [5] et les sciences des matériaux [6].

La découverte de l'activité psychotrope des dérivés de la 1,4-benzodiazépine [7] a ouvert un tout nouveau domaine d'activité dans le traitement des maladies mentales associées à des processus dépressifs et à des altérations affectives. Plus récemment, des composés ayant comme noyau la 1,4-benzodiazépine présentent une activité biologique non psychotrope, telle que des activités anticancéreuses [8], anti-VIH [9] et anti-Alzheimer [10] ont été découverts.

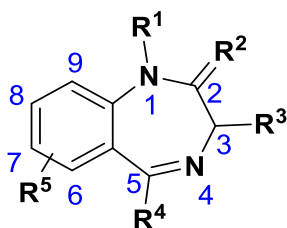


Figure 1 : Structure générale des 1,4 benzodiazépines.

Les benzodiazépines sont aujourd'hui bien connues pour leurs vertus thérapeutiques, la nature hétérocyclique de ces composés les rend utiles en chimie médicinale comme matières premières pour la synthèse de médicaments plus efficaces, généralement biologiquement actifs et dotés de propriétés biologiques intéressantes. Ces composés hétérocycliques sont couramment utilisés comme agents anti-inflammatoires [11] et anticancéreux [12].

Les benzodiazépines forment un groupe homogène sur le plan chimique, pharmacologique et biochimique. On leur reconnaît quatre types de propriétés : anxiolytiques, sédatives et hypnogènes, myorelaxantes, anticonvulsivantes. Ces propriétés sont diversement réparties selon les molécules et selon la posologie utilisée. Les caractéristiques pharmacocinétiques orientent les dérivés benzodiazépiniques vers une prescription à visée hypnotique, les benzodiazépines à demi-vie intermédiaire ou longue vers une utilisation comme anxiolytiques. Le tétrazépam est la seule benzodiazépine utilisée comme myorelaxant, et seul le diazépam et le clonazépam participent aux thérapeutiques anticonvulsivantes (**Figure 2**).



Figure 2 : Structure de diazépam et clonazépam

Notre premier objectif était de préparer de nouvelles molécules hétérocycliques avec une méthode de synthèse plus efficace et plus simple. Dans le cadre de nos études dans ce domaine, nous rapportons ici la synthèse et la structure des nouveaux dérivés de la 1,5-benzodiazépin-2-one, et la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques à base pyrazole-acétamide (bases de Schiff), benzimidazole et d'autres systèmes hétérocycliques. Ces molécules présentent à la fois un potentiel biologique et des propriétés complexant les métaux de transition, qui présentent un intérêt agrandissant en recherche.

Le pyrazole et ses dérivés sont également considérés comme un échafaudage actif pharmacologiquement important qui possède presque tous les types d'activités pharmacologiques. En raison de cette diversité dans le domaine biologique, ce noyau a attiré l'attention de nombreux chercheurs pour étudier son squelette chimiquement et

biologiquement. Dans un scénario récent, les bases de Schiff ont également suscité un intérêt considérable de la part des chimistes et des biologistes en raison de leur grande pertinence dans les domaines de la structure et de la pharmacologie [13, 14].

D'autre part, l'un des intérêts des systèmes hétérocycliques dérivés des pyrazole benzimidazole et pyrazolyl-acétamide issus de la 1,5-benzodiazépine réside dans leur capacité de complexer les métaux de transition.

Dans ce contexte, nous organiserons cette thèse en deux grandes parties :

La première partie de ce travail, divisée en trois chapitres, sera consacrée à la synthèse et la réactivité de la 4Z-(2-oxopropylidene)-1,5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés.

Le premier chapitre concerne l'étude bibliographique sur la synthèse et la réactivité de (4Z)-(2-oxopropylidene)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés, et également, une mise au point sur les propriétés complexantes des dérivés du benzimidazole, du pyrazolyl-acétamide, et de l'isoxazoles, préparé à partir de 1,5-benzodiazépin-2-one.

Dans le deuxième chapitre, nous examinerons la réactivité des (4Z)-(2-oxopropylidene) - 1,5-benzodiazépin-2-ones.

Le troisième chapitre discutera la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de pyrazolyl-acétamides, quinoxalin-2-one et la formation d'un nouveau complexe de cuivre.

La deuxième partie, divisée en trois chapitres, sera consacrée à l'évaluation de l'activité biologique des produits synthétisés et l'étude du pouvoir inhibiteur de corrosion de certains dérivés de la pyrazolyl-acétamide.

Le premier chapitre décrit l'évaluation de l'activité antioxydante de quelques dérivés du pyrazolyl-acétamide et du pyrazolyl-benzimidazole.

Le deuxième chapitre sera réservé à l'évaluation de l'activité antimicrobienne, antidiabétique et antiplaquettaire, de certains dérivés de la 1,5-benzodiazépin-2-one et du pyrazolyl-acétamide et benzimidazole.

Le troisième chapitre portera sur l'étude du pouvoir inhibiteur de deux bases de Schiff pyrazolyl-acétamide en tant qu'inhibiteurs de corrosion très efficaces pour l'acier doux (AD) dans une solution de HCl 1M.

Nous terminons notre thèse par une conclusion générale et des suggestions de recherches ultérieures.

Références bibliographiques

- [1] R. R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta, *Heterocyclic Chemistry* **1999**, II, 357–486.
- [2] A. A. Abdelhamid, S. K. Mohamed, A. M. Maharramov, A. N. Khalilov, M. A. Allahverdiev, *Journal of Saudi Chemical Society* **2014**, 18 (5), 474–478.
- [3] A. N. Khalilov, B. Tüzün, P. Taslimi, A. Tas, Z. Tuncbilek, N. K. Cakmak, *Journal of Molecular Liquids* **2021**, 344, 117761.
- [4] V. Montes, J. F. Miñambres, A. N. Khalilov, M. Boutonnet, J. M. Marinas, F. J. Urbano, A. M. Maharramov, A. Marinas, *Catalysis Today* **2018**, 306, 89–95.
- [5] A. Tas, B. Tüzün, A. N. Khalilov, P. Taslimi, T. Ağbektas, N. K. Cakmak, *Journal of Molecular Structure* **2023**, **1273**, 134282.
- [6] J. Yin, A. N. Khalilov, P. Muthupandi, R. Ladd, V. B. Birman, *Journal of the American Chemical Society* **2020**, 142, 60–63.
- [7] R.G. Priest, F.U. Vianna, R. Amrein, and M. Skreta. (Eds.). (1980). *Benzodiazepines: Today and Tomorrow*. Springer Netherlands.
- [8] G. B. Jones, C. L. Davey, T. C. Jenkins, A. Kamal, G. Kneale, S. Neidle, G. D. Welster, D. E. Thurston, *Anti-Cancer Drug Design* **1990**, 5(3), 249.
- [9] M. C. Hsu, A. D. Schutt, M. Holly, L. W. Slice, M. I. Sherman, D. D. Richman, M. J. Potash, D. J. Volsky, *Science* **1991**, 254, 1799.
- [10] J. Wu, J. S. Tung, E. D. Thorsett, M. A. Pleiss, J. S. Nissen, J. Neitz, L. H. Latimer, V. John, S. Freedman, T. C. Britton, J. E. Audia, J. K. Reel, T. E. Mabry, B. A. Dressman, C. L. Cwi, J. J. Droste, S. S. Henry, S. L. McDaniel, W. L. Scott, R. D. Stucky, W. J. Porter, *PCT Int Appl* **1998**, 129, 122870.
- [11] I. Bhat, A. Kumar, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **2016**, 9, 63–66.
- [12] Y. Chen, V. Le, X. Xu, X. Shao, J. Liu, Z. Li, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, 24, 3948–3951.
- [13] I. Rama, R. Selvameena, *Journal of the Indian Chemical Society* **2020**, 97 (11a), 2144–2154.
- [14] K. J. Babu, S. Daravath, M. Swathi, D. Ayodhya, S. Shivaraj, *Results in Chemistry* **2023**, 101121.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHESE ET LA REACTIVITE DE LA (4Z)-(2- OXOPROPYLIDENE)-2,3,4,5-TETRAHYDRO- 1H-1,5-BENZODIAZEPIN-2-ONE ET SES DERIVES

I. Introduction

Les benzodiazépines sont des composés hétérocycliques constitués de deux cycles accolés, dont l'un contient deux atomes d'azote. Ces composés présentent le squelette de base de nombreux produits naturels et synthétiques cités dans la littérature scientifique [15-16]. Depuis leur découverte en 1957, les benzodiazépines continuent de susciter un intérêt considérable en thérapeutique, et les 1,4-benzodiazépines constituent la famille la plus largement utilisée en raison de leurs nombreuses propriétés pharmacologiques.

Ces composés ont attiré une grande attention en raison de leurs vastes applications dans les domaines biologiques et pharmacologiques, qui sont exploitées en thérapeutique [17-19]. Les benzodiazépines sont couramment utilisées comme anxiolytiques [20], sédatifs [21], hypnotiques [22] et anticonvulsivants [23]. Elles sont indiquées dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires et de l'épilepsie, et sont notamment prescrites aux personnes âgées pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil [24]. De plus, elles constituent une classe de composés bioactifs ayant des activités antifongiques [25], anti-inflammatoires [26] et inhibitrices du VIH-1 [27].

La première molécule de la classe des benzodiazépines, le chlordiazépoxide (commercialisé sous le nom de Librax), a été développée dans les années 1957 par Sternbach [28] et commercialisée sur le marché américain en 1961. Le Clobazam (1-méthyl-5-phényl-7-chloro-1,5-benzodiazépin-2,4-dione), commercialisé sous le nom d'URBANYL, est un exemple de cette famille d'agents thérapeutiques (**Figure 3**).

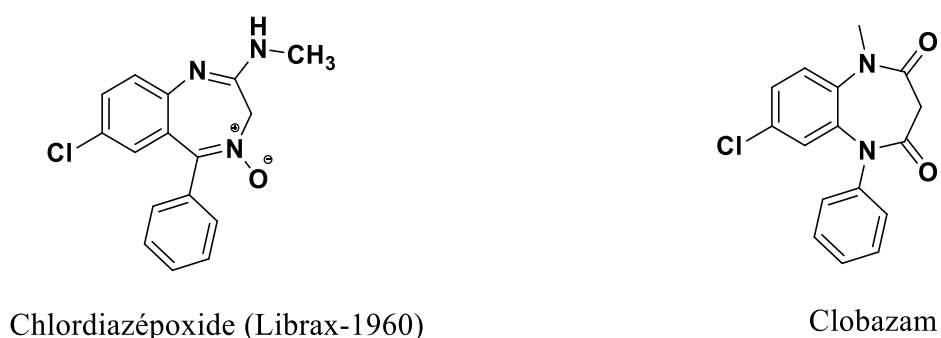


Figure 3 : Librax et Clobazam

L'importance accordée à l'unité structurale 1,5-benzodiazépin-2-one dans le domaine thérapeutique a suscité de nombreuses recherches visant à développer des méthodes de synthèse pour sa préparation et à explorer de nouveaux domaines d'application. Cette curiosité persistante dans la communauté scientifique témoigne de la diversité et de la complexité

potentielle de cette famille de composés. Dans notre étude, nous avons choisi de focaliser nos travaux de recherche sur le noyau (4Z)-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one (**Figure 4**). Nous prévoyons également d'engager cette unité structurale dans des réactions d'alkylation afin de synthétiser de nouveaux dérivés N-substitués en utilisant différents agents halogénés.

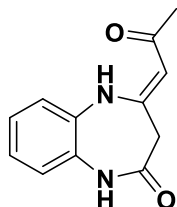


Figure 4 : La (4Z)-(2-oxopropylidène)-2, 3, 4, 5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one

Dans la littérature scientifique récente, de nombreux travaux de recherche ont été publiés, abordant les diverses méthodes de synthèse des dérivés benzodiazépiniques ainsi que leur réactivité envers différents réactifs nucléophiles et électrophiles.

II. Synthèse de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés

La synthèse des 1,5-benzodiazépines a fait l'objet de nombreuses études. Elle implique l'utilisation de diamines aliphatiques ou aromatiques réagissant avec des composés bifonctionnels tels que des composés dicarboxylés, des composés α , β -éthyléniques ou des acétals [29].

Dans cette partie, nous examinerons en détail les différentes méthodes de synthèse du (4Z)-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one. Ces méthodes consistent en la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one et son dérivé acétylé, l'acide déhydracétique.

II.1-Action de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone sur l'*o*-phénylènediamine

Nous présentons ici un exemple de synthèse réalisée dans notre laboratoire [30, 31]. Cette méthode implique la condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone avec l'*o*-phénylènediamine, dans du xylène ou du n-butanol, à reflux pendant 4 à 12 heures [32]. Les résultats obtenus dépendent du solvant utilisé. Lorsque le n-butanol est utilisé, quatre produits ont été isolés : la (4Z)-(2-oxopropylidène)-2, 3, 4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **4**, le 2-butoxycarbonylméthylène-4-méthyl-1,5-benzodiazépines **5**, résultant de deux modes différents de cyclisation, ainsi que les dérivés du benzimidazole **6** et **7** (**Schéma 1**).

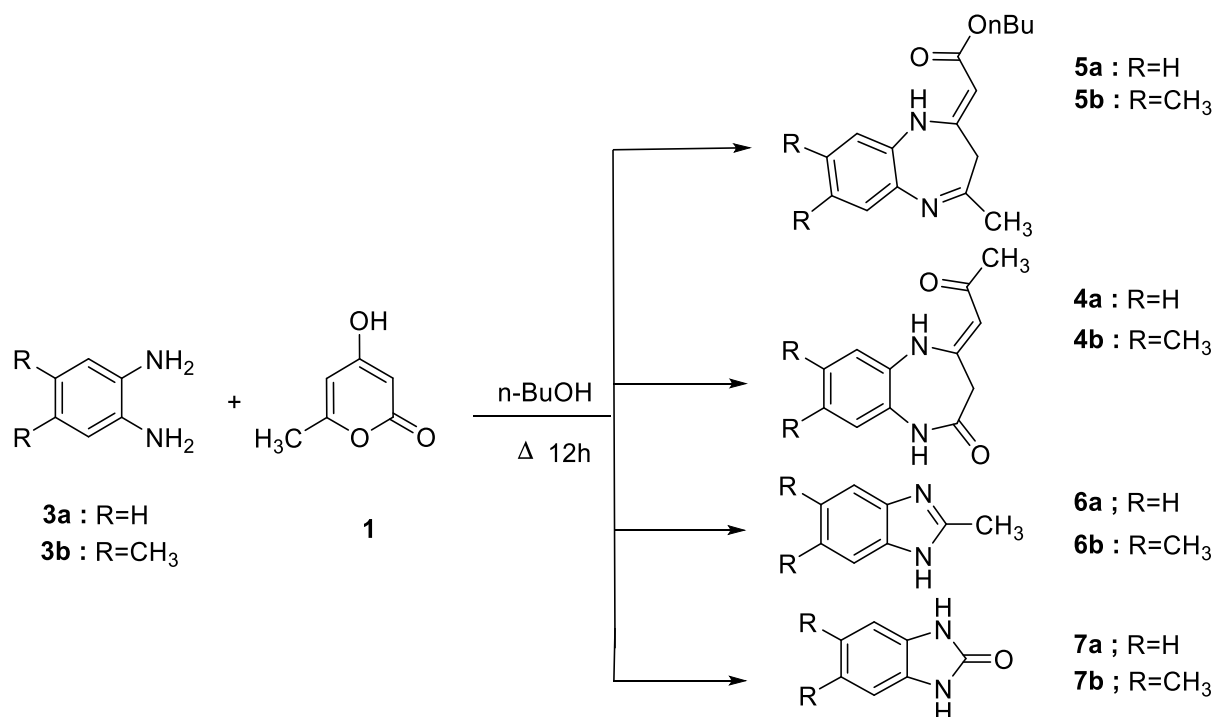


Schéma 1.

En revanche, lorsque les réactions **1** + **3** sont réalisées dans du xylène, les auteurs [32] ne parviennent à isoler que les composés benzimidazoliques **6** et **7**, ainsi que le (4Z)-4-(2-oxopropylidène)-2, 3, 4, 5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **4** (Schéma 2).

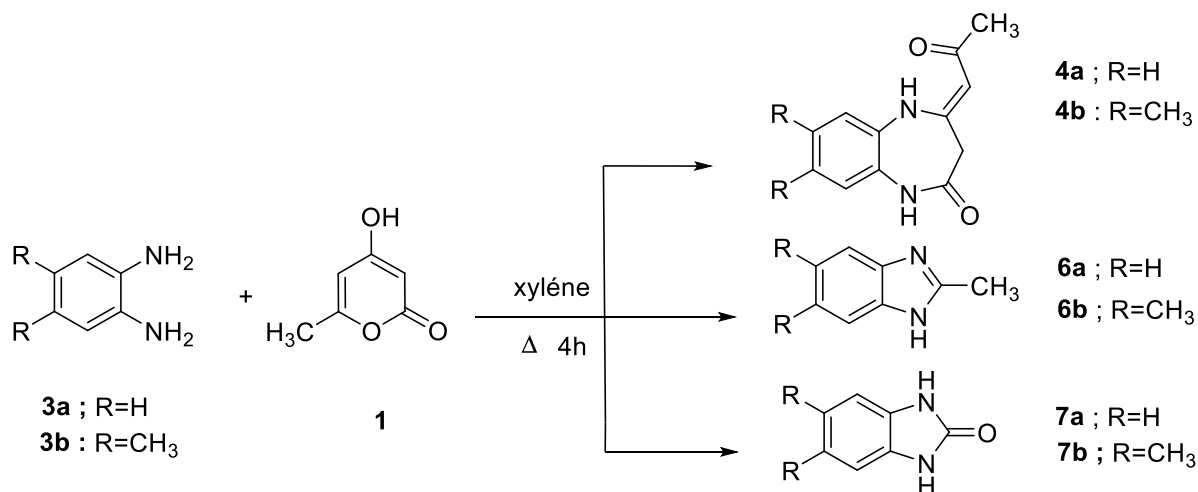


Schéma 2.

Les auteurs [30] ont également synthétisé des dérivés de 1,5-benzodiazépines monosubstituées en effectuant la condensation de différentes *o*-phénylènediamines **3** monosubstituées avec la pyrone **1**. La réaction a été menée dans du xylène en reflux pendant quatre heures, dans le but d'étudier l'influence que peut avoir la nature du substituant sur le déroulement de la réaction.

Ils ont ainsi obtenu un mélange d'isomères de benzodiazépines **8** et **9**, résultant de deux orientations de cyclisation, en plus des deux dérivés benzimidazoliques **10** et **11** (Schéma 3).

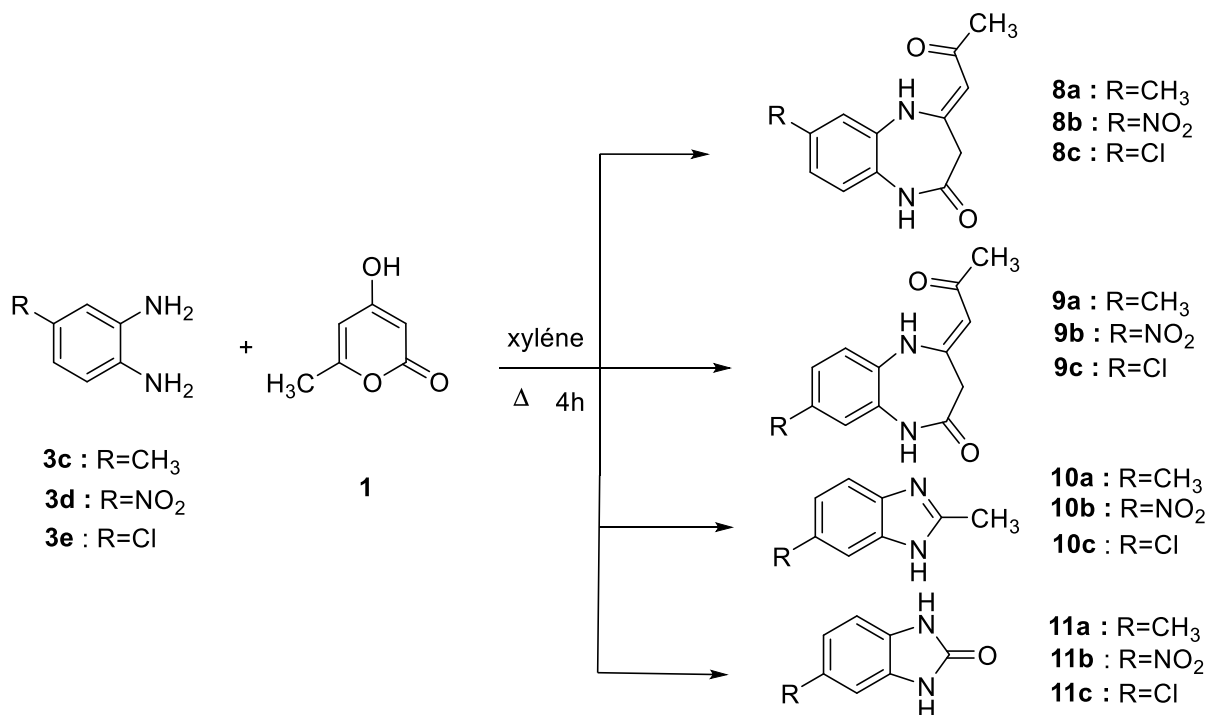


Schéma 3.

Pour déterminer la position du substituant sur le noyau aromatique des isomères de produits, les auteurs [30] ont utilisé une méthode d'identification chimique. En traitant les composés **8b** (ou **9b**) et **8c** (ou **9c**) avec l'*o*-phénylènediamine **3** en quantité stœchiométrique, à la température d'ébullition du xylène pendant 24 heures, les produits de condensation **12b** et **12c** de structure 4-[(*o*-aminophényl)acétimidoylméthylidène]-1,5-benzodiazépin-2-one ont été obtenus. Ces derniers ont ensuite été traités avec de l'acide chlorhydrique (10 %) dans du xylène chauffé pendant 4 heures, ce qui a conduit à la formation du benzimidazole **6** et de la 4-méthyl-1,5-benzodiazépin-2-one correspondante **13b** (ou **13c**). La structure de ces composés a été établie en comparant leurs caractéristiques physiques à celles d'échantillons de référence (Schéma 4) [32].

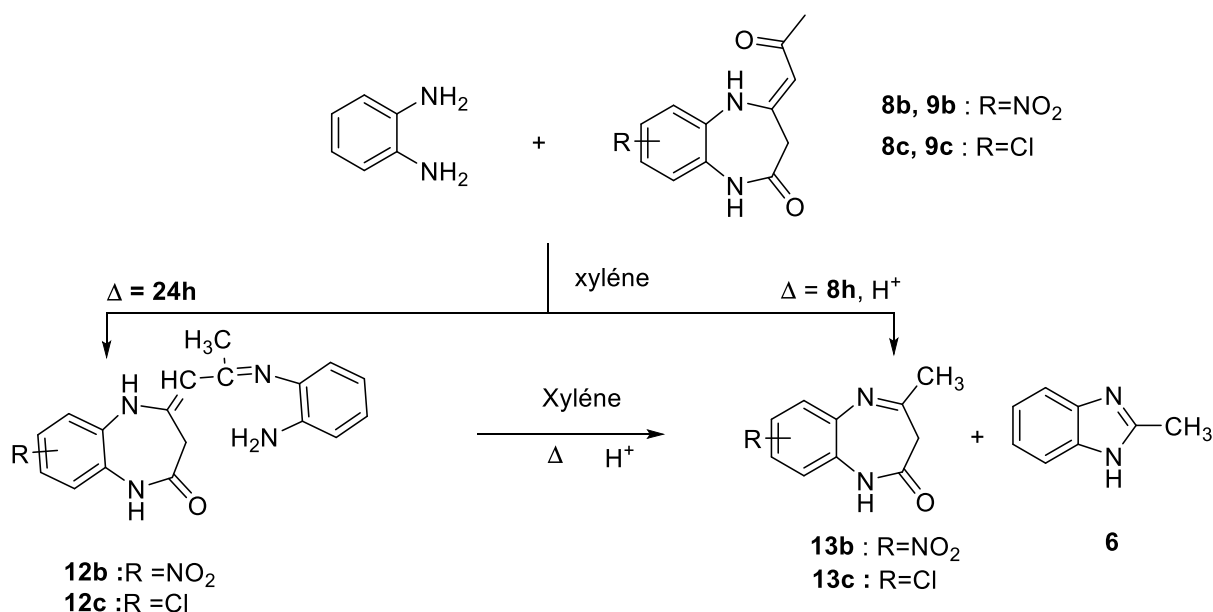


Schéma 4.

Il convient de noter que lors des réactions **1** + **3d** et **1** + **3e** effectuées dans le n-butanol à reflux pendant 12 heures, les mêmes auteurs [30] ont isolé, en plus des benzodiazépines **8** et **9** et des benzimidazoles **10** et **11**, de nouvelles 2-butoxycarbonylméthylène-4-méthyl-1,5-benzodiazépines **12** et **13** (Schéma 5).

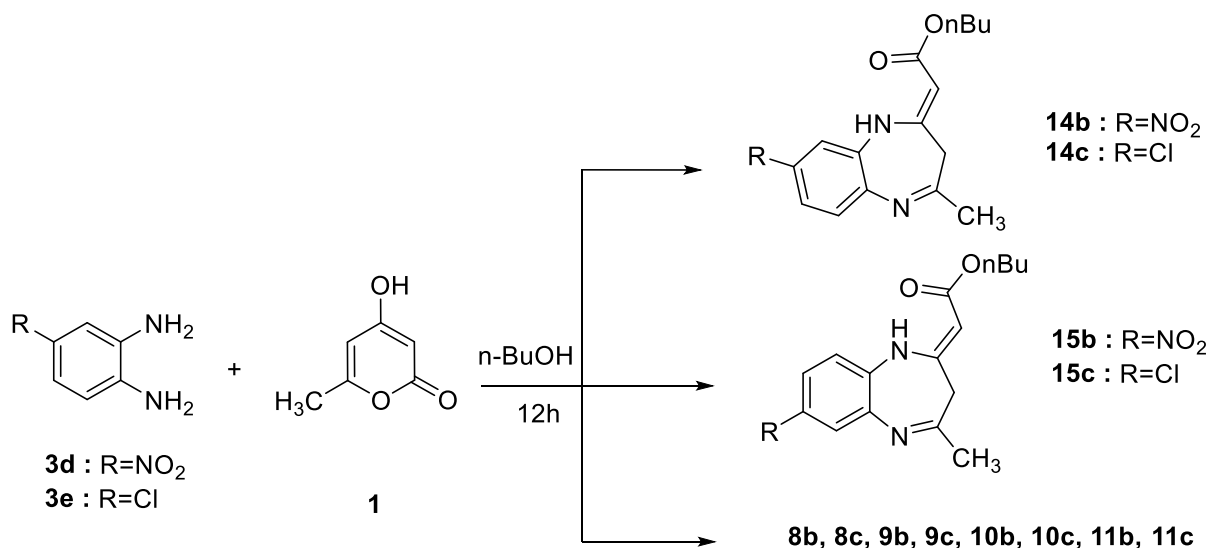


Schéma 5.

L'identification des différents isomères **14b**, **14c**, **15b** et **15c** a été réalisée en utilisant l'effet Overhauser nucléaire (effets NOE), qui s'est révélé être une technique appropriée pour identifier les isomères de structure benzodiazépine. Dans le même contexte, **Lahmidi et al.** [33] ont suivi la méthode d'**El Abbassi** [32] pour synthétiser des dérivés substitués (dichlorés)

de 1,5-benzodiazépines à partir de la condensation de 4,5-dichloro-*o*-phénylènediamine **3f** avec la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **1** dans le xylène chauffé pendant 4 heures, ce qui a donné un bon rendement (**Schéma 6**). Ils ont ensuite réalisé une étude structurale en utilisant la diffraction des rayons X.

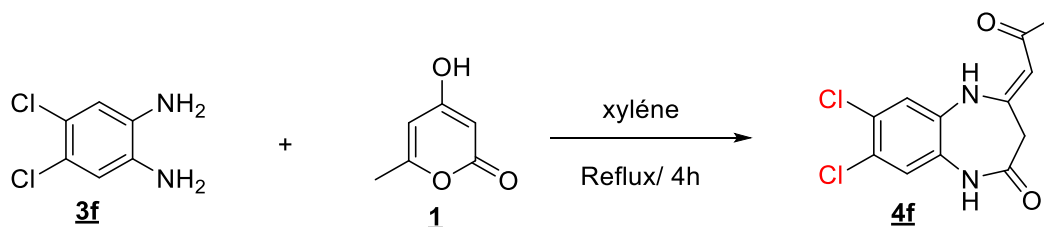


Schéma 6.

II.2-Action de l'acide déhydracétique sur les *o*-phénylènediamines

La condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide déhydracétique a été étudiée dans la littérature. L'acide déhydracétique (DHA) est un précurseur utilisé dans la synthèse de différents hétérocycles et présente une réactivité intéressante. **Ratnam et al.** [34] ont réalisé la réaction entre l'*o*-phénylènediamine et l'acide déhydracétique **2** dans le méthanol, ce qui a permis d'isoler le 3-[N(*o*-aminophényl)acétimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyran-2-one **16** (**Schéma 7**). Selon ces mêmes auteurs [34], lorsque l'acide déhydracétique **2** réagit avec des *o*-phénylènediamines substituées sur l'azote et/ou le noyau aromatique, cela conduit aux dérivés monoanilés correspondants **16**.

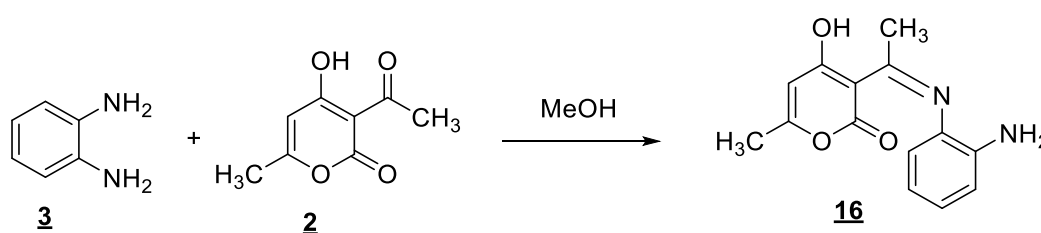


Schéma 7.

En outre, lors de la pyrolyse de **16** à une température de 200 à 210 °C pendant une heure, on obtient, en plus du 2-méthyl-benzimidazole **6**, la pyrone **1** (**Schéma 8**).

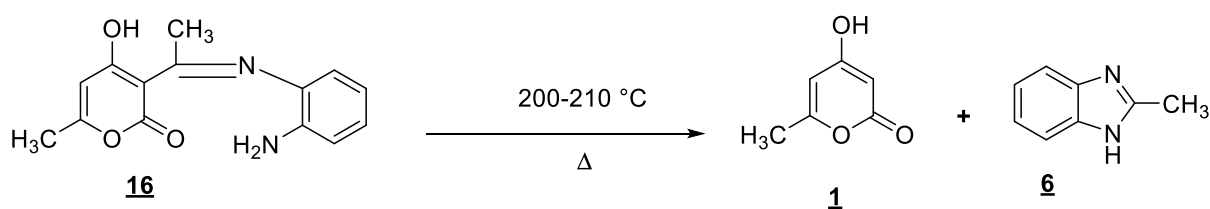


Schéma 8.

En aucun cas les auteurs ne mentionnent la formation d'hétérocycles à sept éléments.

Dans l'étude de **M. El Abbassi** et al. [35], une nouvelle méthode de synthèse des 1,5-benzodiazépines a été décrite. Elle implique la condensation de deux moles d'*o*-phenylènediamine avec une mole d'acide déhydracétique dans différents alcools à chaud pendant des durées variables (12 à 18 heures). Cette réaction conduit systématiquement à un mélange de quatre produits qui peuvent être séparés par chromatographie sur colonne de silice. Les produits obtenus sont les 2-alkoxycarbonylméthylène-4-méthyl-1,5-benzodiazépines **17** (**a-e**), la 4-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **4a**, le 2-méthylbenzimidazole **6a** et la benzimidazolone **7a** (Schéma 9).

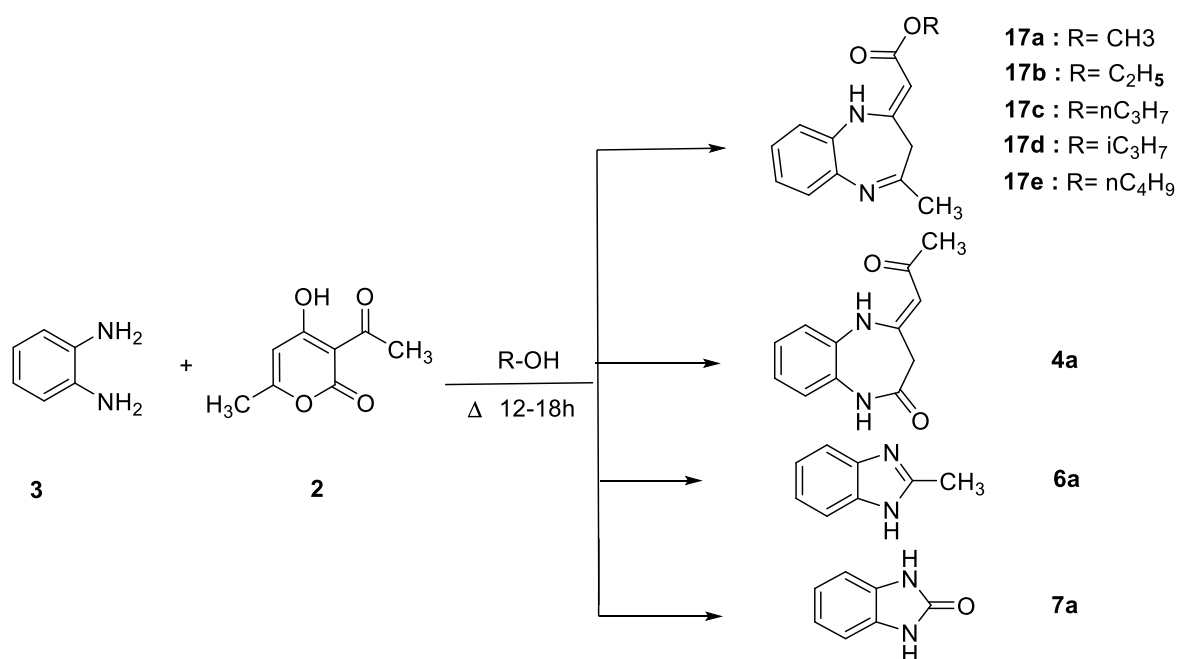


Schéma 9.

Dans l'étude menée par **El Abbassi** [30], la condensation de l'*o*-phenylènediamine **3** avec l'acide déhydracétique **1** dans un rapport molaire de 2/1 a été réalisée pendant une demi-heure en reflux dans différents alcools. Cette réaction a permis d'isoler le composé 3-[N-(*o*-aminophénylacétimidoyl)]-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyran-2-one **16** (Schéma 10) [35].

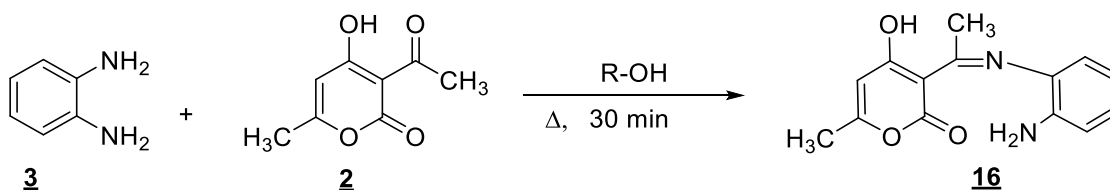


Schéma 10.

Lorsque la même réaction est effectuée dans le xylène en reflux pendant deux heures avec deux équivalents d'*o*-phenylènediamine, les auteurs isolent plusieurs produits, notamment les dérivés benzimidazoliques **6** et **7**, ainsi que la 4Z-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **4**, avec un rendement d'environ 75% [35]. Cependant, lorsque l'excès d'*o*-phenylènediamine **3** est utilisé ($n > 2$) avec une mole d'acide déhydracétique dans le xylène en reflux, cela conduit à la formation d'un produit supplémentaire, le composé **18** (Schéma 11). Par la suite, le chauffage du composé **18** dans le xylène en présence d'acide mène à la formation de la méthyl-1,5-benzodiazépin-2-one **20** et du méthyl-2-benzimidazole **6a** [35].

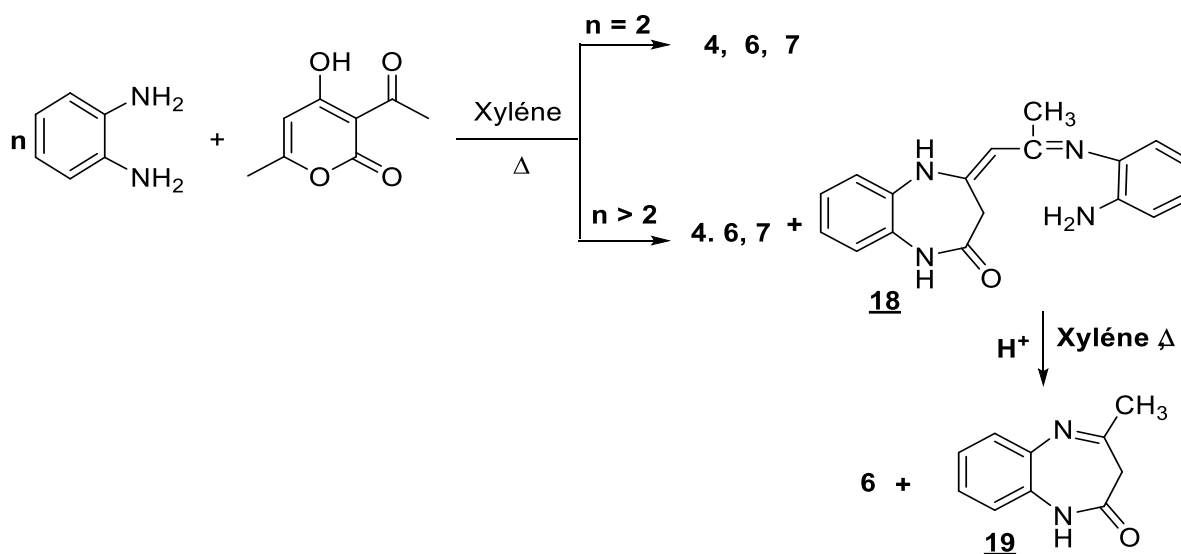


Schéma 11.

La réaction de l'acide déhydracétique avec différentes *o*-phenylènediamines monosubstituées dans le xylène à reflux pendant deux heures conduit à la formation des composés benzimidazoliques **10** et **11**, ainsi que deux isomères de la 4Z-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **8** et **9**, qui sont obtenus selon les deux sens de cyclisation (Schéma 12) [36]. Des résultats similaires ont été observés par El Abbassi lors de l'utilisation d'*o*-phenylènediamines monosubstituées avec la γ -pyrone.

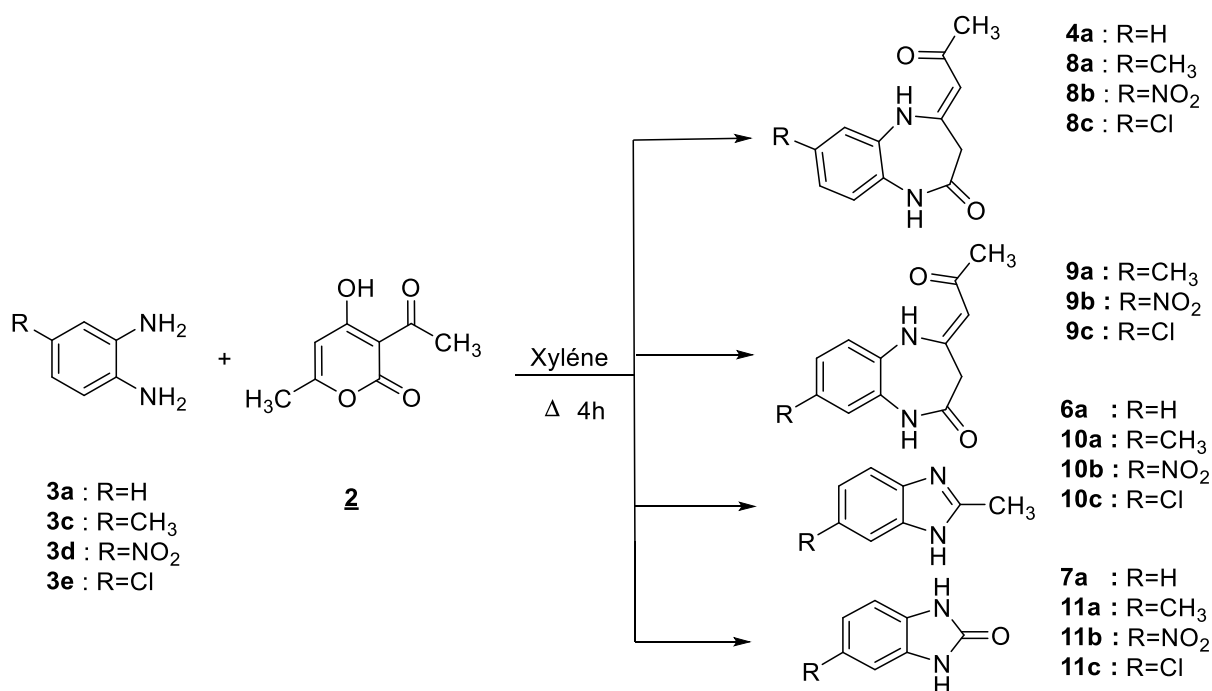


Schéma 12.

Dans l'étude menée par **Kaoua et al.** [37], les dérivés de la 1,5-benzodiazépine **20** ont été synthétisés à partir de l'o-phénylènediamine **3** et de l'acide déhydracétique **2** en utilisant l'imine intermédiaire comme réactif avec des aldéhydes. Cette réaction a été réalisée en présence d'hétéropolyacides de type Keggin (HPA) agissant comme catalyseurs (Schéma 13).

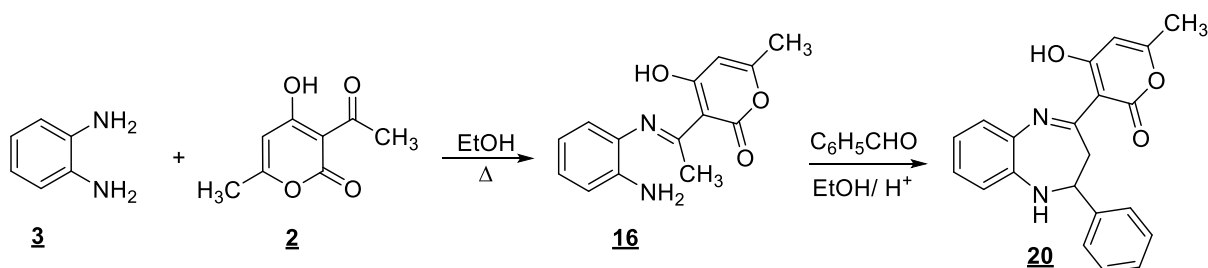


Schéma 13.

III- Réactivité des (4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-ones, et de ses dérivés

Le noyau (4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one **4a** en particulier possède plusieurs centres réactifs potentiels [38]. Parmi eux, on retrouve les atomes d'azote N1 et N5, l'oxygène de la fonction amide, le carbone en position 3 du cycle diazépine et le carbone α de la fonction β -énaminocétone. Par conséquent, ce composé peut subir diverses réactions telles que l'alkylation, l'acylation, la nitration, l'halogénéation, etc.

III-1. Réactions d'alkylation

Les techniques traditionnelles d'alkylation font appel à des bases fortes telles que NaOH ou KOH, ou le diméthylformamide DMF, [39-41] ou à des bases faibles comme le carbonate de potassium dans l'acétone [42]. Cependant, ces méthodes présentent des inconvénients tels que leur coût élevé, leur lenteur et la difficulté de purification des produits formés. Pour surmonter ces difficultés, les chercheurs ont développé une méthode d'alkylation plus efficace appelée catalyse par transfert de phase (CTP) [43]. Cette méthode présente plusieurs avantages significatifs, notamment une économie d'énergie, un bon rendement et une facilité d'exécution. Le nom "catalyse par transfert de phase" (CTP) est donné la première fois à cette technique par **Starks** [44].

La CTP peut être réalisée selon deux types de catalyse en fonction de la nature de la base utilisée :

-CTP solide/liquide : Dans cette méthode, une base moins forte, telle que le carbonate de potassium, est utilisée dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF), en présence d'un catalyseur tel que le bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA).

-CTP liquide/liquide : Cette variante de la méthode utilise une solution de soude ou d'hydroxyde de potassium dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane (DCM), le toluène ou le benzène.

Ces deux approches de la CTP permettent de faciliter et d'accélérer les réactions d'alkylation, offrant ainsi une alternative plus efficace et pratique par rapport aux méthodes traditionnelles.

III.1.1- Les réactions d'alkylation en (C.T.P) liquide/liquide des benzodiazépines **4a**, **4b**

Les réactions d'alkylation de la molécule (4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one **4a**, **4b** ont été étudiées en utilisant la catalyse par transfert de phase liquide/liquide. **El Abbassi et al.**[30] ont réalisé ces réactions en utilisant des halogénures d'alkyle (**a'-g'**) en présence d'une solution concentrée de soude à 50% et du bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur.

Ces réactions d'alkylation se produisent exclusivement sur l'atome d'azote de l'amide du lactame (**Schéma 14**), ce qui conduit à la formation de composés N-alkylés **21a(a'-g')** et **21b(a'-g')**. Les auteurs ont utilisé différents halogénures d'alkyle pour étudier l'influence de la nature de l'agent alkylant sur le déroulement de la réaction. Par exemple, l'utilisation de l'iodure d'isopropyle (**g'**) en excès (4 QS) à la température d'ébullition du mélange réactionnel (80°C)

a conduit à la formation des 2-isopropoxy-4Z-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-ones **22ag'** et **22bg'**, ainsi que des composés N-alkylés **21ag'** et **21bg'** dans des proportions sensiblement identiques.

Cependant, lorsque des halogénures d'alkyle primaires ont été utilisés en excès (6 QS) à 80°C, une alkylation a été observée à la fois sur l'azote amidique et le carbone énaminique, conduisant à la formation des composés **23aa'** ou **23ab'**. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque la réaction a été réalisée à partir des benzodiazépines N-alkylées **21a(a', b')** et **21b(a', b')** en présence d'agents alkylants **a'** et **b'**. Les auteurs ont également noté que l'utilisation d'un excès d'agents alkylants à température ambiante permettait également d'isoler les composés **23a (a'-b')** et **23b (a', b')**, ainsi que les composés N-alkylés **21a (a', b')** et/ou **21b (a', b')** (Schéma 14).

Ces résultats mettent en évidence la diversité des produits obtenus en fonction de la nature des agents alkylants, des conditions réactionnelles et des excès utilisés.

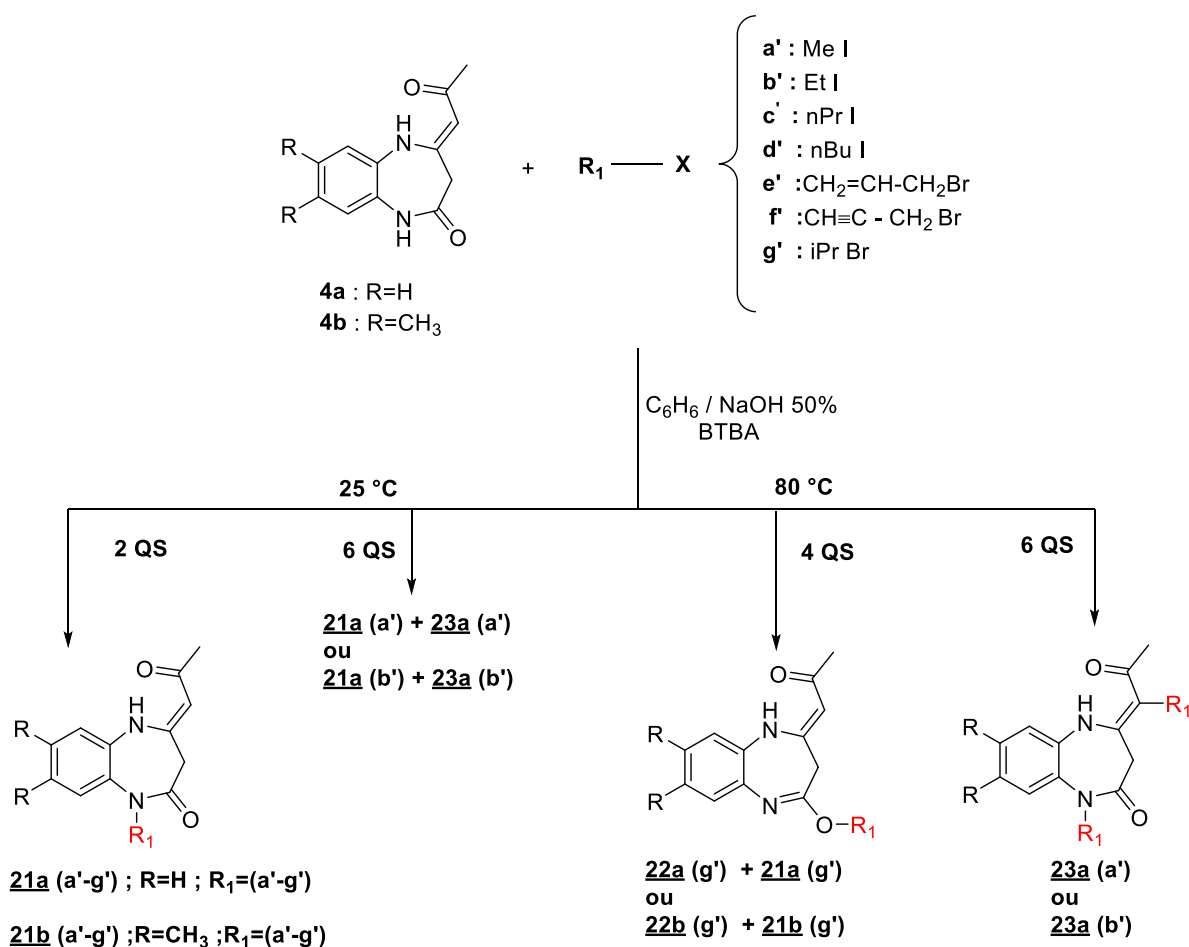


Schéma 14.

Les résultats obtenus suite à la réaction d'alkylation en catalyse par transfert de phase liquide-liquide des benzodiazépines **4a** et **4b** mettent en évidence l'impact de la nature de l'halogénure d'alkyle utilisé et de la température sur l'orientation de la réaction. Il a été observé que les halogénures d'alkyle primaires permettent l'alkylation à la fois de l'azote amidique et du carbone énaminique à température ambiante, tandis que les réactifs secondaires conduisent à l'alkylation de la fonction amide à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Ainsi, lorsque les benzodiazépines N-alkylées **21aa'** et **21ab'** sont traitées avec une quantité stœchiométrique de l'agent halogénant, elles conduisent à la formation de composés monohalogénés en position α du groupe acétyle (**24ah**, **24bi**). Pour étudier l'influence du groupe oxopropylidène en position 4 sur la réactivité du carbone en position 3, des réactions d'halogénéation utilisant le N-chlorosuccinimide et le N-bromosuccinimide ont été rapportées (Schéma 15) [30].

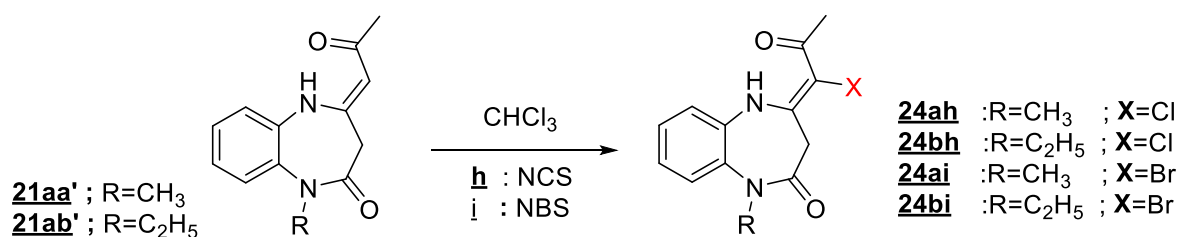


Schéma 15.

Dans le cadre de la catalyse par transfert de phase liquide-liquide, **Chkirate et al.**[45] ont développé d'autres réactions d'alkylation de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one **4a**. En utilisant des agents alkylants à longues chaînes à température ambiante dans le dichlorométhane (DCM), en présence d'hydroxyde de potassium et de bromure de tétra n-butylammonium comme catalyseur, les auteurs ont isolé les produits principaux (**25-30**) avec de bons rendements, selon la réaction générale suivante (Schéma 16) [46].

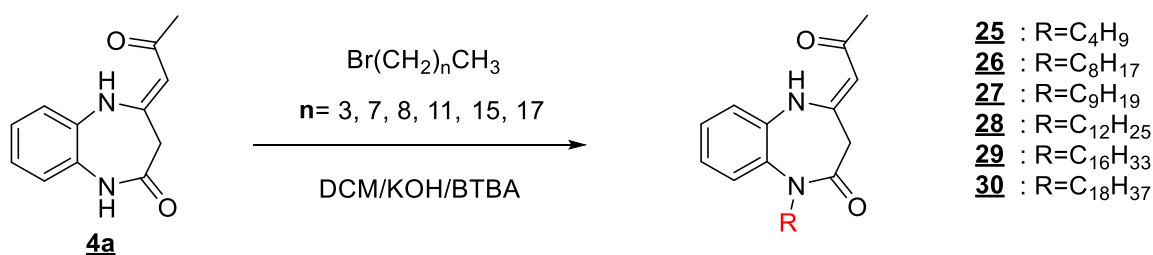


Schéma 16.

L'alkylation de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzodiazépin-2-one **4a** par les dibromoalcane, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-liquide, dépend de la nature de l'agent d'alkylation utilisé, comme démontré par **El Abbassi et al.** [47]. Lorsque le dibromoalcane **a** : (n=1) est utilisé, plusieurs essais ont été réalisés en modifiant les conditions expérimentales telles que la durée de la réaction et le nombre d'équivalents d'agent alkylant. Seul le 1,1'-bis[4-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-yl]méthane **31** est isolé, avec un rendement de 58%. En revanche, pour les valeurs de **n** égales à 2 et 3, un excès de l'agent alkylant **b** et **c** conduit exclusivement à la formation du produit N-bromoalkylé correspondant **32** et **33** (Schéma 17).

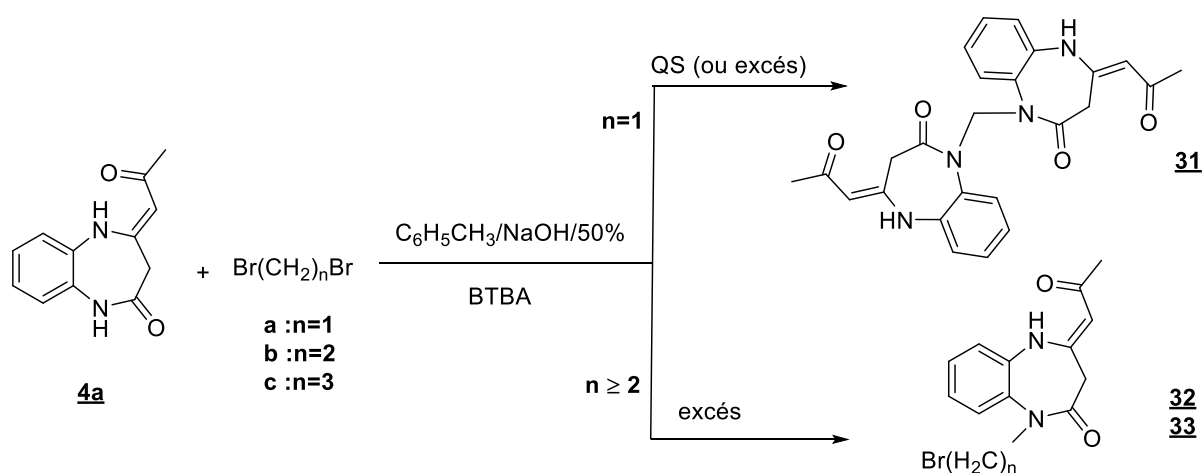
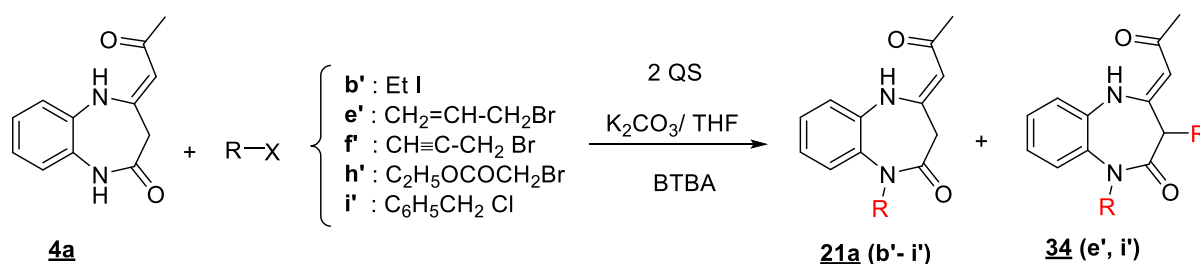


Schéma 17.

III.1.2- Les réactions d'alkylation en (C.T.P) (liquide-solide) des benzodiazépines

Dans le cadre de la catalyse par transfert de phase **liquide-solide**, des réactions d'alkylation de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one **4a** ont été réalisées à température ambiante dans le THF en présence du bicarbonate de potassium et du bromure de tétra n-butylammonium comme catalyseur. Ces réactions ont permis d'effectuer une alkylation sur le carbone en position 3 du cycle diazépine, ainsi que sur l'azote amidique, ce qui a conduit à la formation d'un mélange de produits comprenant des N-alkylés **21a(b'-i')** ainsi que des produits dialkylés au niveau de l'azote amidique et du carbone en position 3 (Schéma 18) [48].



Les structures des composés ont été étudiées pour l'effet pharmacologique sur le système nerveux central, pour les produits (**21ab'**), (**21ai'**), (**34i'**) [48-50].

Les structures et la géométrie des composés : (1-éthyl-4Z-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one) **21ab'** [51], le produit (3R,4Z)-1,3-Diéthyl-4-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **34b'** [52], ainsi que la (4Z)-1-Benzyl-4-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **21ai'**, ont été déterminées grâce à des études structurales par diffraction aux rayons X (**Figure 5**) [53].

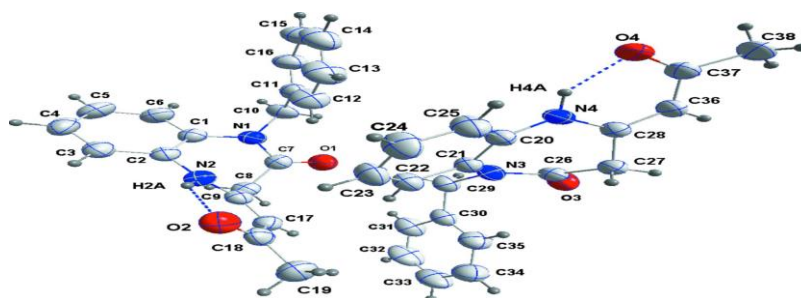


Figure 5 : Ortep de la structure moléculaire de la (Z)-1-Benzyl-4-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one (**21ai'**)

Dans le même contexte catalytique de transfert de phase solide-liquide, la synthèse d'un nouveau dérivé de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one a été réalisée en utilisant le bromure de propargyle comme agent alkylant. Cette réaction a été effectuée sur la molécule de départ **4a** qui a conduit à deux composés mono et dialkylés (**Schéma 19**) [54, 55]. Par la suite, l'identification de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1-propargyl-1,5-benzodiazépin-2-one **35** a été réalisée par **Akkurt et al.** [54] grâce à une étude structurale utilisant la technique de diffraction des rayons X.

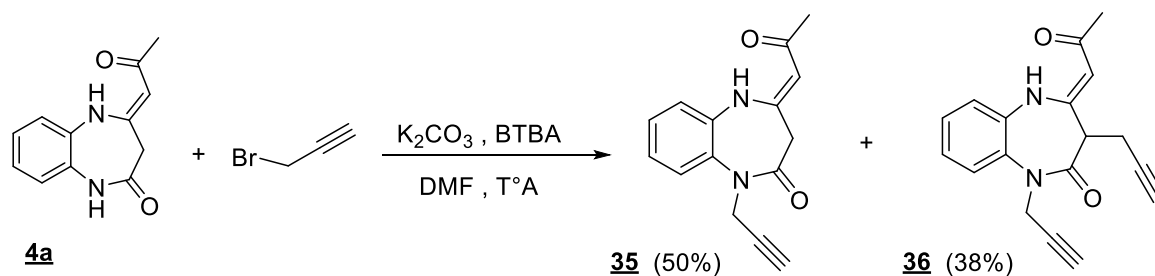


Schéma 19.

III-2. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sur les 1,5-benzodiazépines et ses dérivées

La littérature scientifique présente plusieurs études sur la synthèse de systèmes hétérocycliques qui contiennent la 1,5-benzodiazépine liée ou condensée avec différents noyaux pentagonaux tels que le pyrazole, l'isoxazole, l'imidazole et le 1,2,3-triazole. Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ont une grande importance, depuis les travaux pionniers de Huisgen [56-58] et de nombreux autres auteurs [59-60], qui ont établi les principes expérimentaux et théoriques de ces réactions. Ces réactions suivent un mécanisme concerté [57], ce qui conduit à une stéréosélectivité élevée [61-62]. Les composés contenant des 1,2,3-triazoles sont connus pour leurs nombreuses activités biologiques, telles que des propriétés cytotoxiques, antibactériennes, antifongiques, antituberculeuses, antivirales et anticancéreuses [63, 64].

Les dérivés des benzimidazoles sont largement reconnus comme l'une des catégories d'hétérocycles azotés les plus biologiquement actifs. Ils affichent un large spectre d'activités pharmacologiques. En effet, ils ont démontré des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, anti-convulsivantes, anti-ulcéreuses, anticancéreuses, antimicrobiennes, etc. De ce fait, ils sont présents dans la structure de nombreux médicaments largement utilisés dans la pratique médicale [65, 66].

III. 2.1. Réactivité avec les azides

Les azides sont des composés hautement réactifs dont la synthèse a été développée dès 1863 par Griess avec la découverte de la synthèse du phénylazide. Ce sont des dipôles de nature propargyl-allényle qui peuvent être représentés par les différentes formes limites suivantes (Schéma 20).

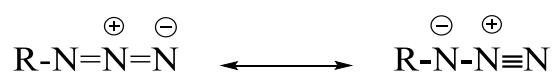


Schéma 20.

Ils réagissent de préférence sur les composés acétyléniques [67] pour donner naissance aux 1,2,3-triazoles, composés très recherchés du fait de leurs diverses applications.

L'étude réalisée par **Keita et al.** [68] a impliqué la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le benzylazide **37** et les 1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones **38**. Cette réaction a conduit à l'obtention de deux régioisomères distincts, à savoir la 1,5-di-[(1-(benzyl)-2,3-triazolyl-5-yl)méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **39** et la 1,5-di-[(1-(benzyl)-1,2,3-triazolyl-4'-yl)méthyl]-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **40** (Schéma 21).

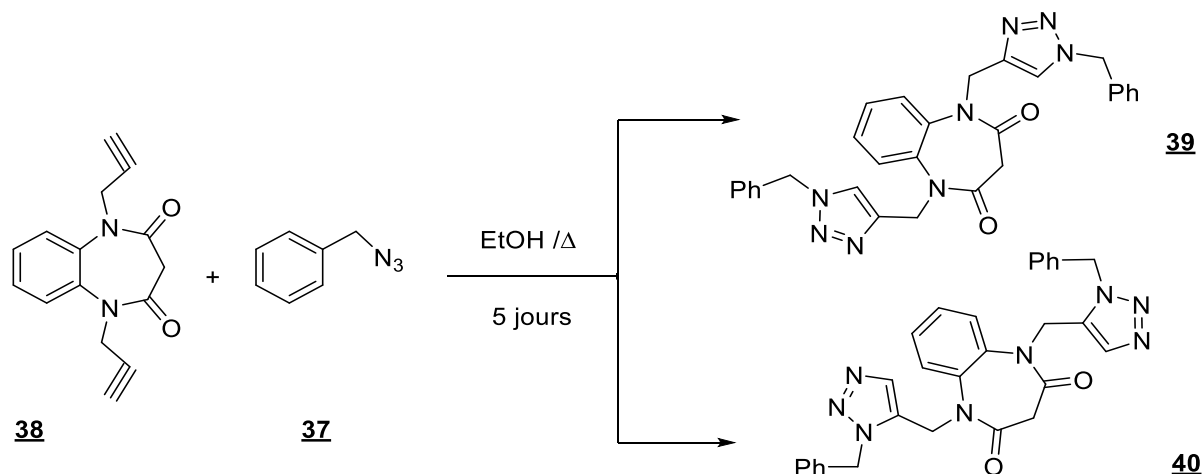
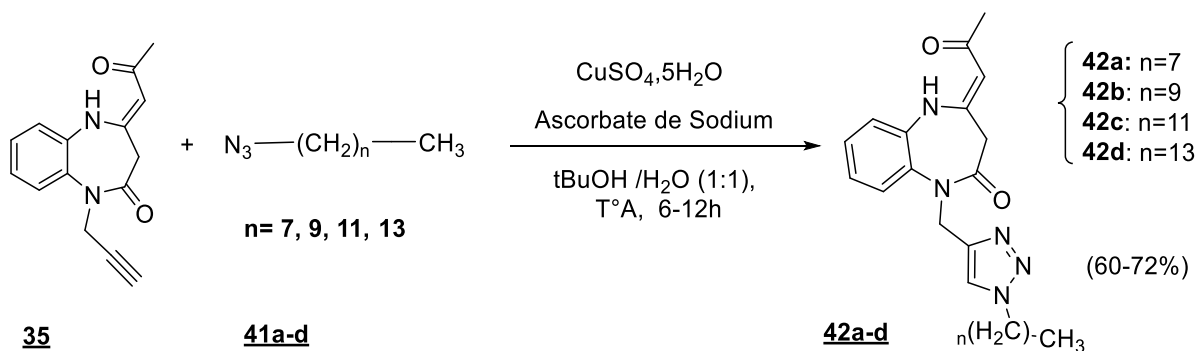


Schéma 21.

❖ Réactivité des (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-ones avec les azides :

La synthèse des dérivés 1,2,3-triazoles dérivés de la 4Z-(2-oxopropylidène)-1,2,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one a été réalisée par **Sebhaoui et al.** [69]. Ces réactions de cycloaddition ont été catalysées par le Cu(I) et ont été effectuées séparément sur les dérivés propargyliques **35** et **36**. Les azides synthétisés ont été utilisés en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium comme catalyseur, et le mélange t-butanol/eau (1:1) a été utilisé comme solvant. Les produits d'addition formés présentent un seul régioisomère et sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 22).



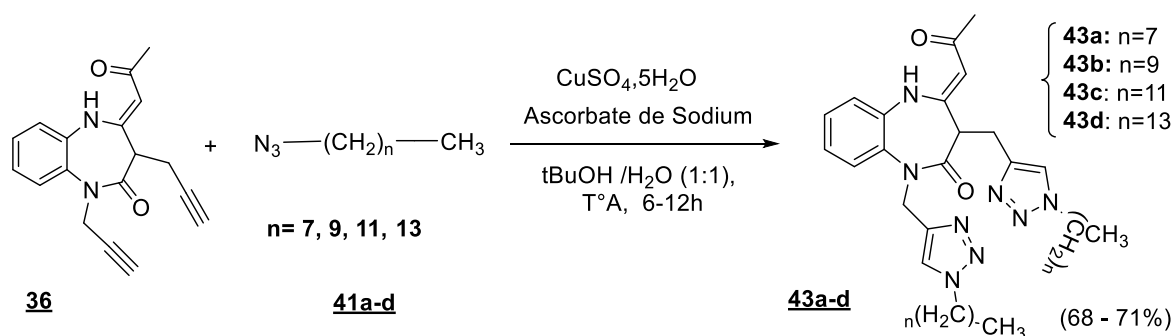


Schéma 22.

III. 2.2. : Réactivité avec les oxydes de nitrile

Réactivité des (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-ones et ces dérivés avec les oxydes de nitrile : Dans notre laboratoire, une récente étude menée par **Chkirate et al.** [70, 71] ont examiné la réactivité des (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-ones et de leurs dérivés avec des oxydes de nitrile (oximes). En agissant sur la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,2,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **4a**, deux nouveaux dérivés de la 1,5-benzodiazépin-2-one ont été synthétisés et caractérisés : la 4-(3-(2,4-dichlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl)-1,5-benzodiazépin-2-one **44** et la 4-dichlorométhyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **45** (Schéma 23). De plus, leur activité antibactérienne a été évaluée, étant donné que ces composés sont connus pour présenter des activités biologiques significatives.

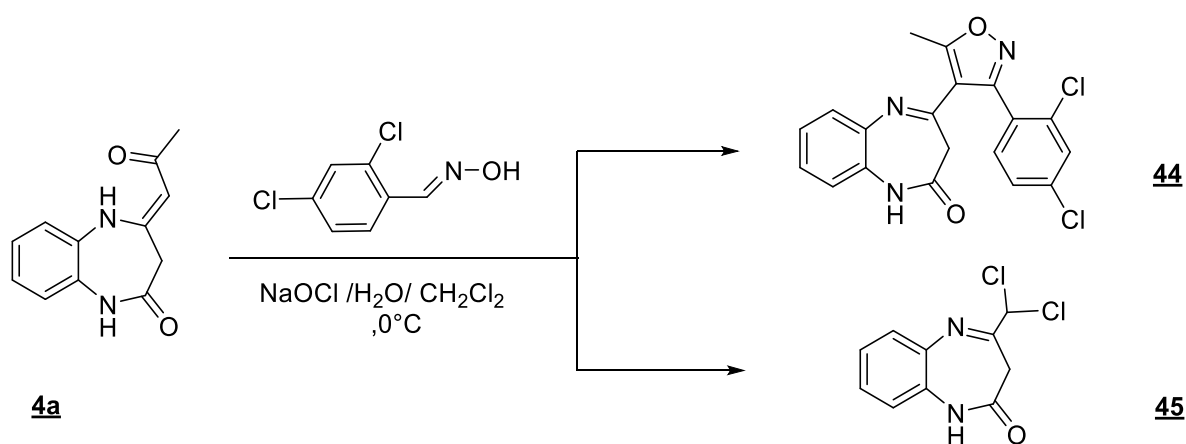


Schéma 23.

De récentes études [69] ont été réalisées sur de nouvelles séries de molécules polyhétérocycliques dérivées de la 4Z-(2-oxopropylidène)-1,2,4,5-tétrahydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one. Ces études ont impliqué la réaction de la benzodiazépine **35** avec le 4-méthyl-benzaldéhyde oxime ou le 4-méthoxybenzaldéhyde oxime en présence d'hypochlorite

de sodium dans le chloroforme à 0°C. Les chercheurs ont réussi à isoler les cyclo-adduits **46a** et **46b** (Schéma 24).

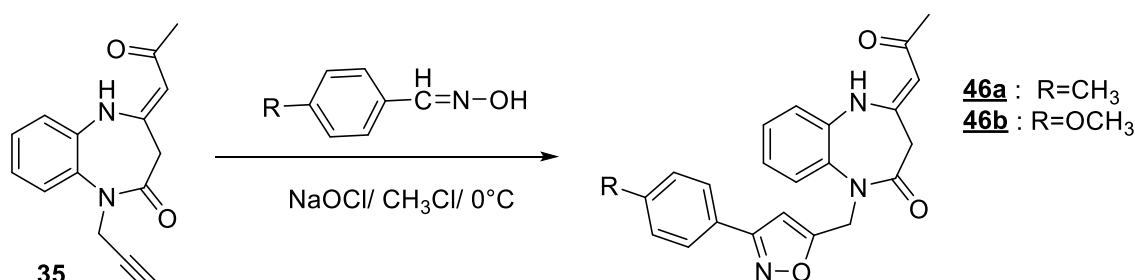


Schéma 24.

De manière similaire, le composé dialkylé de la benzodiazépine **36** a été soumis à une réaction de cycloaddition dans les mêmes conditions en utilisant les mêmes oxydes de nitriles, ce qui a conduit à la formation des cyclo-adduits **47a** et **47b** (Schéma 25).

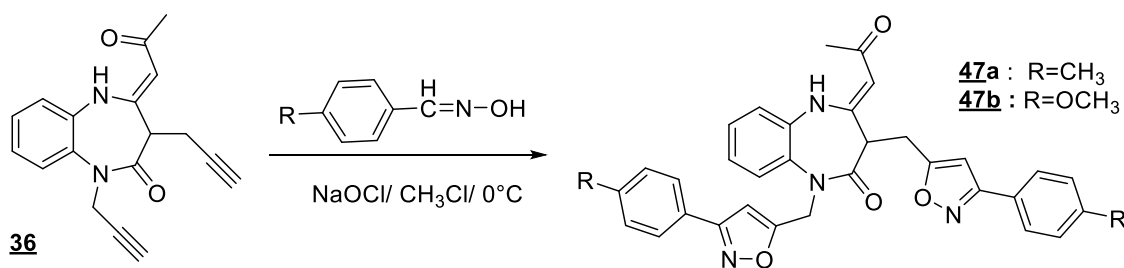


Schéma 25.

III-3-Réactions de sulfuration

La sulfuration de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one **4a** a été effectuée par **Sidya. M** [48] en utilisant la pyridine comme solvant et le P₂S₅ en excès. La réaction a été réalisée sous reflux pendant deux heures. Un seul produit, la 1,5-benzodiazépine-2-thione **48**, a été obtenu avec un bon rendement (Schéma 26).

L'action de l'hydrazine en excès sur le produit soufré conduit à un seul produit, le pyrazolylméthylbenzimidazole **49**.

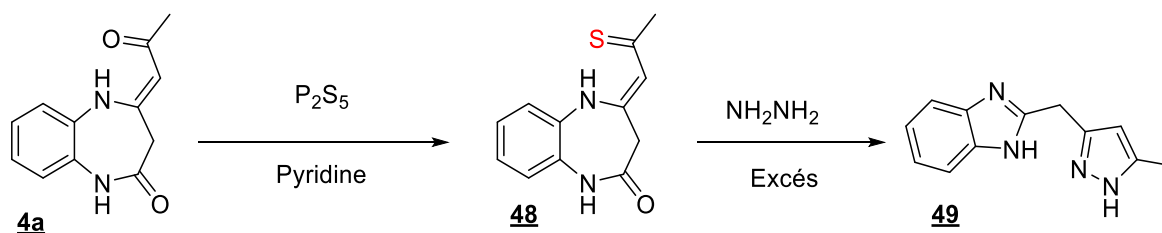


Schéma 26.

III-4. Action des réactifs binucléophiles

Comme précédemment mentionné, les benzodiazépin-2-ones et leurs dérivés présentent plusieurs centres réactifs et peuvent subir des réarrangements en présence d'agents binucléophiles tels que l'hydrazine et l'hydroxylamine. Ces réarrangements conduisent à la formation de dérivés contenant des systèmes benzimidazoliques, pyrazoliques [72, 73] et isoxazoliques [74].

III. 4.1- Action de l'hydrazine et de la phénylhydrazine

Dans le cas des (4Z)-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzodiazépin-2-ones et de leurs dérivés, ces composés présentent plusieurs sites réactionnels envers les réactifs binucléophiles. Ils possèdent trois centres réactifs principaux : le carbonyle de la fonction lactame, le carbone β adjacent et le carbonyle du groupement acétyle de la fonction β -énaminocétone. L'action de ces agents binucléophiles entraîne l'ouverture et la transformation du cycle diazépinique, conduisant à la formation de nouveaux systèmes hétérocycliques contenant de l'azote ou de l'oxygène. Ces produits peuvent présenter des activités biologiques intéressantes ou des propriétés de complexation qui les rendent potentiellement utiles dans divers domaines.

Dans notre laboratoire, une étude a été réalisée par **El Abbassi et al.** [75] sur l'action de l'hydrazine sur les (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-ones **4a**, **4b**. Les résultats de cette étude ont révélé que la réaction était sensible à la quantité d'hydrazine utilisée. Lorsque les réactifs binucléophiles étaient employés en quantité stœchiométrique, dans de l'éthanol à température ambiante, seul un dérivé de structure N-(2-aminophényl)-5-méthyl-3-pyrazolyl-acétamide **51** et **52** était obtenu (**Schéma 27**).

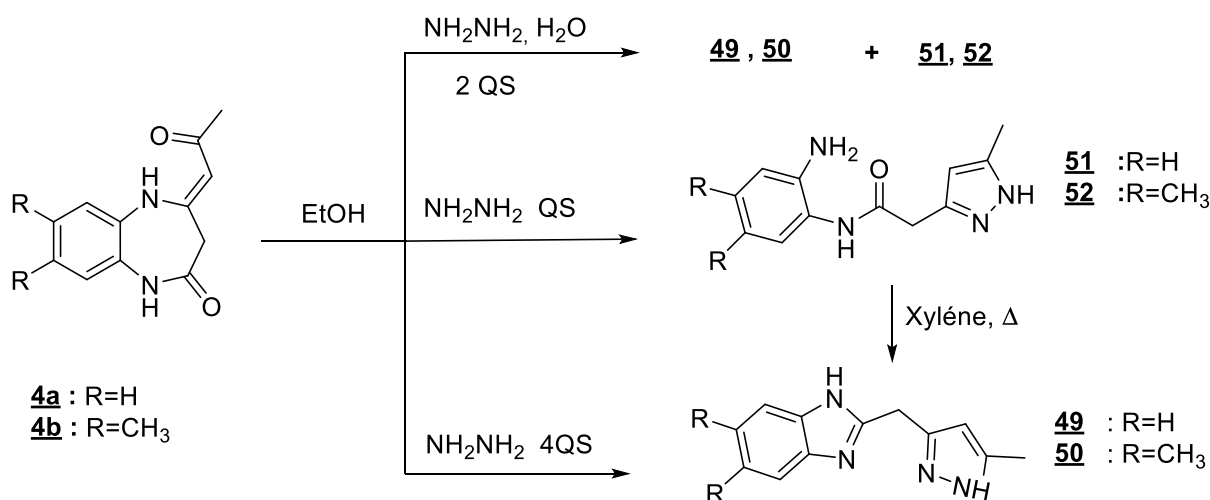


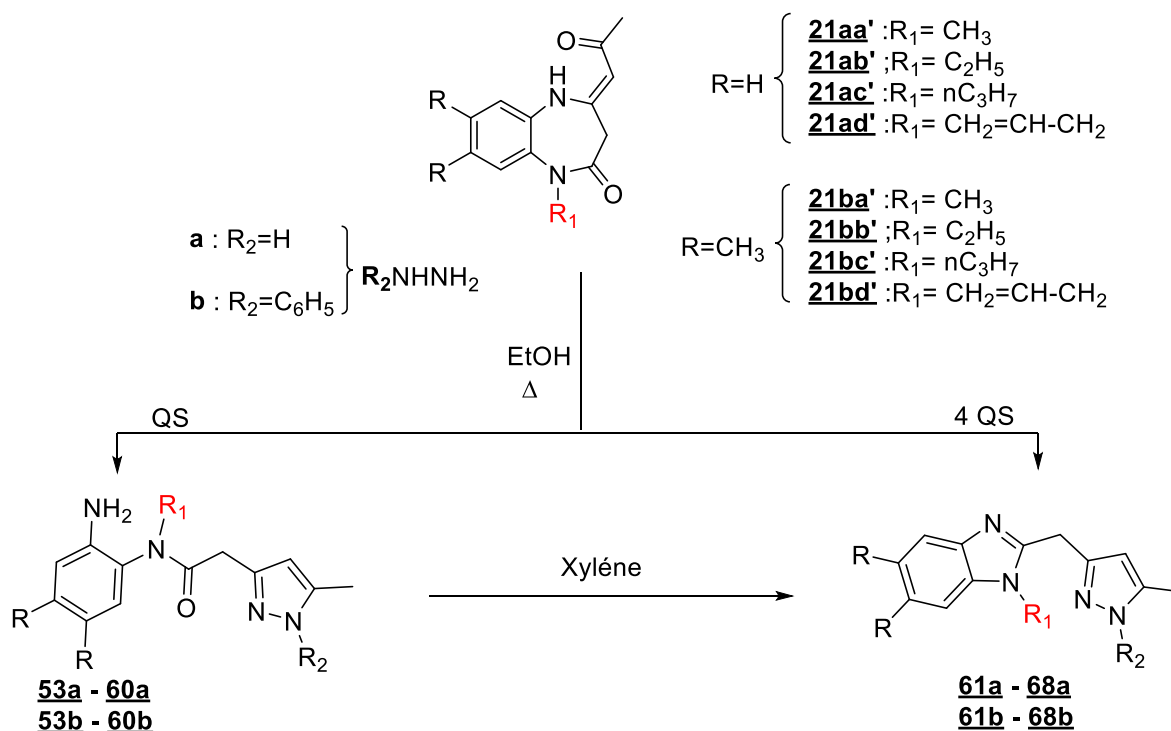
Schéma 27.

Lorsque deux équivalents d'hydrazine sont utilisés, deux produits sont formés. Le premier est un composé **49** (ou **50**) de structure 2-[(5-méthyl-3-pyrazolyl) méthyl] benzimidazole, tandis que le deuxième est un dérivé pyrazolique **51** (ou **52**).

L'utilisation d'un excès d'hydrazine conduit exclusivement à la formation du composé **49** (ou **50**). De même, lorsque le composé **51** (ou **52**) est chauffé dans le xylène pendant une heure, on observe également la formation exclusive du composé **49** (ou **50**).

Il est important de souligner que les composés **51** (ou **52**) ne subissent aucune modification lorsqu'ils sont chauffés dans l'éthanol pendant différentes durées. Cependant, lorsque ces composés sont traités avec de l'hydrazine en quantité stœchiométrique ou en excès, à température ambiante ou lors d'un reflux dans l'éthanol, ils se transforment en composés **49** (ou **50**). Ces résultats mettent en évidence que la présence d'hydrazine dans le milieu réactionnel est essentielle pour obtenir des benzimidazoles à partir des (4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-ones.

Récemment, une étude cristallographique utilisant la diffraction des rayons X a été réalisée par **Chkirate et al.** [45] sur les composés **51** et **49** obtenus précédemment. Cette analyse des monocristaux a permis de déterminer les structures complètes de ces composés, confirmant ainsi les résultats précédemment observés par **El Abbassi et al.** [75]. Des résultats similaires ont été obtenus dans le cas de l'action de l'hydrazine ou de la phénylhydrazine sur les 1-alkyl-(4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-ones [31] (Schéma 28).



Notons que lorsque la phénylhydrazine est utilisée comme réactif binucléophile, les composés isolés peuvent avoir soit la structure A : 1-alkyl-2-[(3-méthyl-1-phényl-5-pyrazolyl)-méthyl]-benzimidazole soit la structure B : 1-alkyl-2-[(5-méthyl-1-phényl-3-pyrazolyl)-méthyl]-benzimidazole. (**Schéma 29**).



Afin de différencier les isomères **A** et **B** une étude de l'effet de solvant en RMN ^1H a été effectuée. La structure **A** a été retenue [31].

Dans une étude ultérieure menée en 2005 par **Akkurt et al.** [76], la même réaction a été réalisée dans des conditions similaires pour préparer un dérivé benzimidazole-pyrazole alkylé. L'hydrazine a été utilisée comme réactif pour réagir avec la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,3-dibenzyl-1,2,4,5-tétrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one **34i'** et le produit **69** a été isolé. La structure de ce composé a été confirmée par une étude cristallographique utilisant la technique de diffraction des rayons X (**Figure 6**).

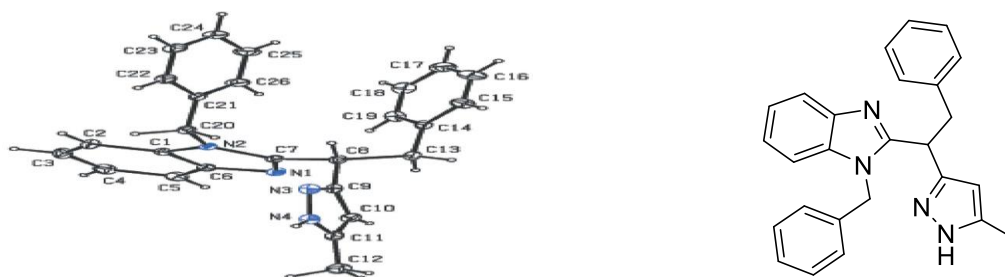


Figure 6 : Ortep et la structure du composé 1-Benzyl-2-[1-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenylethyl] Benzimidazole.

III. 4.2- Action du dichlorhydrate de la 2-hydrazinopyridine

Dans une étude menée par **El Azzaoui et al.** [77], la réaction des (4Z)-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-ones, **4a**, **b**, **f**, avec le chlorhydrate de la 2-hydrazinopyridine a été réalisée. Deux composés isomères ont été isolés : les 2-[(3-méthyl-1-pyridin-2-yl-pyrazol-5-yl)méthyl]benzimidazoles et les 2-[(5-méthyl-1-pyridin-2-yl-pyrazol-3-yl)méthyl] benzimidazoles (**Schéma 30**). Ces composés hétérocycliques présentent une particularité en associant dans la même molécule le benzimidazole, le pyrazole et la pyridine. Ils sont susceptibles d'être utilisés comme ligands envers les métaux de transition.

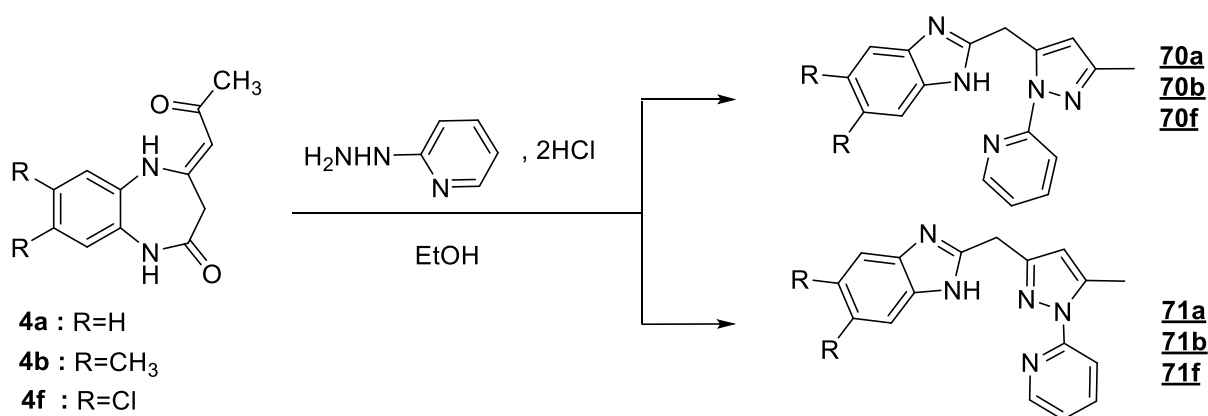


Schéma 30.

La réaction de complexation du ligand 2-[(5-méthyl-1-pyridin-2-yl-pyrazol-3-yl)méthyl]-benzimidazole **71a** avec le chlorure de cuivre a été réalisée à température ambiante, ce qui a conduit à la formation du complexe **72**. Lorsque cette réaction est effectuée au reflux de l'éthanol, un composé **73** est obtenu, présentant un groupe carbonyle identifiable dans le spectre IR ($\nu_{\text{co}} = 1672 \text{ cm}^{-1}$), indiquant une réaction d'oxydation au niveau du groupe méthylène situé entre les noyaux benzimidazole et pyrazole. Enfin, lorsque la réaction de complexation du ligand **71a** est réalisée avec du diperchlorate de cuivre, un mélange de deux complexes **74** et

75, analogues respectivement aux composés **72** et **73** mais avec le chlore substitué par le perchlorate, a été isolé (**Schéma 31**) [77].

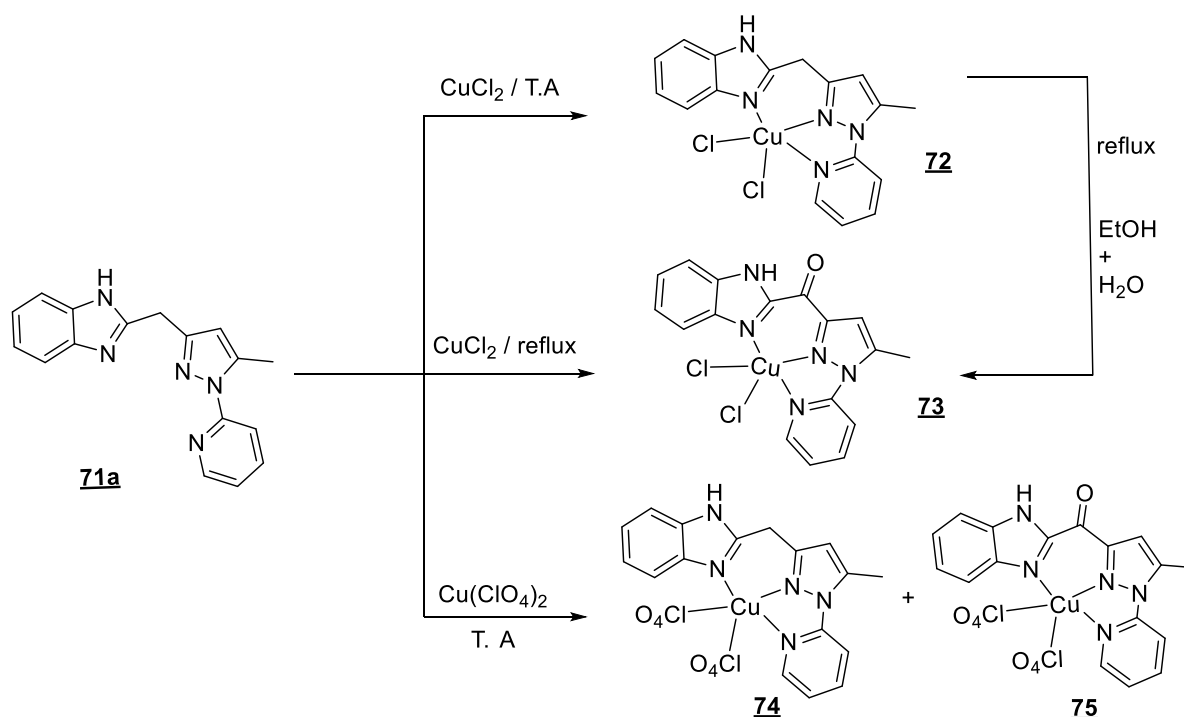


Schéma 31.

La réaction d'oxydation mentionnée précédemment a été confirmée par des analyses de diffraction des rayons X, comme le montre la **Figure 7**.

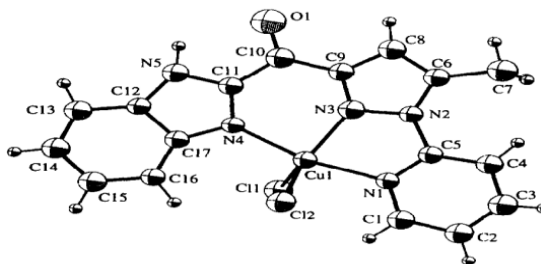


Figure 7 : Numérotation des atomes et représentation *ORTEP* de la structure moléculaire de **73**

III. 4.3. Action du chlorhydrate d'hydroxylamine

El Azzaoui et al. [78] ont réalisé la réaction entre le chlorhydrate d'hydroxylamine et les (4Z)-(2-oxopropylidène) dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-ones **4a** et **4b**. L'étude de cette réaction a montré que la quantité du réactif n'affecte pas le résultat : que ce soit en utilisant une quantité stœchiométrique d'hydroxylamine ou un excès, à température ambiante ou au reflux du méthanol, les dérivés benzimidazoliques **76** et **77** ont été exclusivement obtenus (**Schéma 32**).

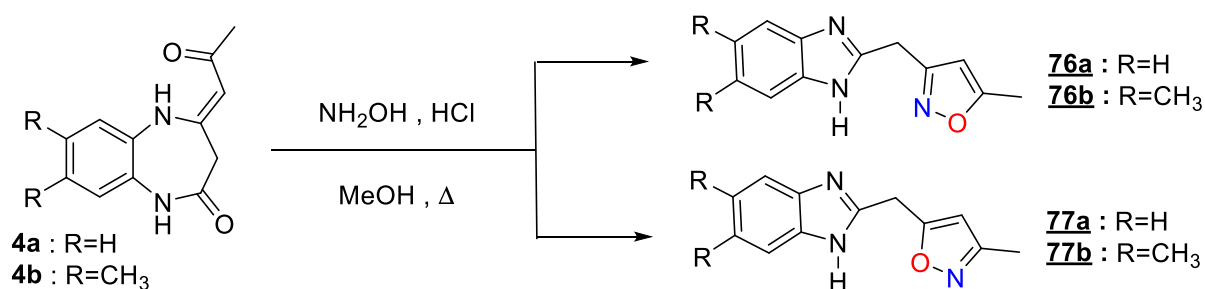


Schéma 32.

Les données spectrales conventionnelles, telles que la RMN 1H , ^{13}C et IR, des composés **76** et **77** n'ont pas permis de distinguer clairement entre les deux structures isomères, considérées comme des isoxazoles substitués de manière asymétrique en position 3 et 5. Pour résoudre cette ambiguïté, les mêmes auteurs ont utilisé la spectrométrie de masse, qui a confirmé que le produit obtenu est de structure **76a**. De plus, en 2001, la structure du composé **76a** a été confirmée par diffraction des rayons X sur un monocristal (**Figure 8**) [79].

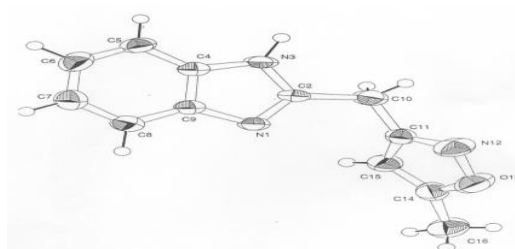


Figure 8 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du composé **76a**

Dans le but de généraliser cette réaction aux 1,5-benzodiazépin-2-ones monosubstituées, l'effet de l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur les (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-ones monosubstituées a été examiné en utilisant le même protocole opératoire que celui utilisé par **El Azzaoui**. La réaction a permis d'obtenir les dérivés benzimidazoliques **78** (**Schéma 33**) [48].

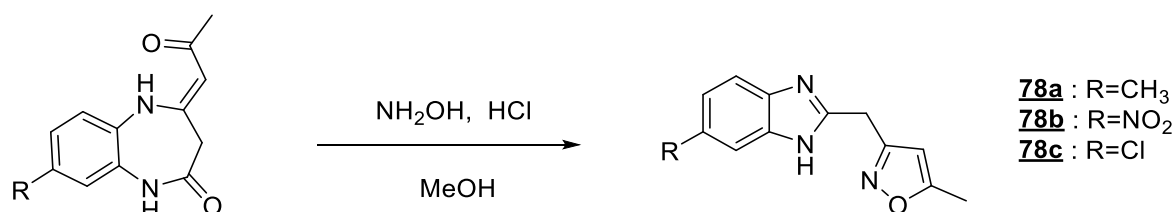


Schéma 33.

Les structures des composés obtenus **86** (a-c) ont été établies en utilisant les données spectrales de RMN 1H , ^{13}C et la spectrométrie de masse. De plus, récemment, la structure du composé

78a a été confirmée par une étude cristallographique utilisant la diffraction aux rayons X (Figure 9) [80].

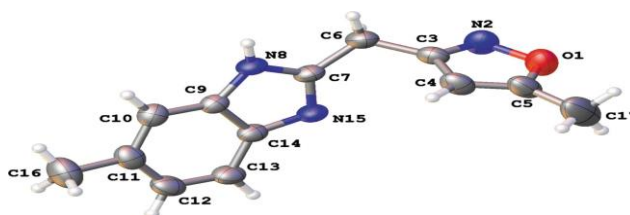


Figure 9 : Représentation ORTEP de la structure moléculaire du composé **78a**

Lors de l'alkylation par transfert de phase liquide-solide de l'isoxazolylméthylbenzimidazole, les résultats obtenus dépendent de la nature de l'agent alkylant. Dans tous les cas, des composés N-alkylés ont été isolés. En outre, il a été possible d'isoler, en plus de ces produits, un composé C-méthylé lorsque l'agent alkylant est l'iodure de méthyle, et un composé carbonylé lorsque le bromure d'éthyle (ou le chlorure d'allyle) est utilisé comme agent d'alkylation (Schéma 34) [81].

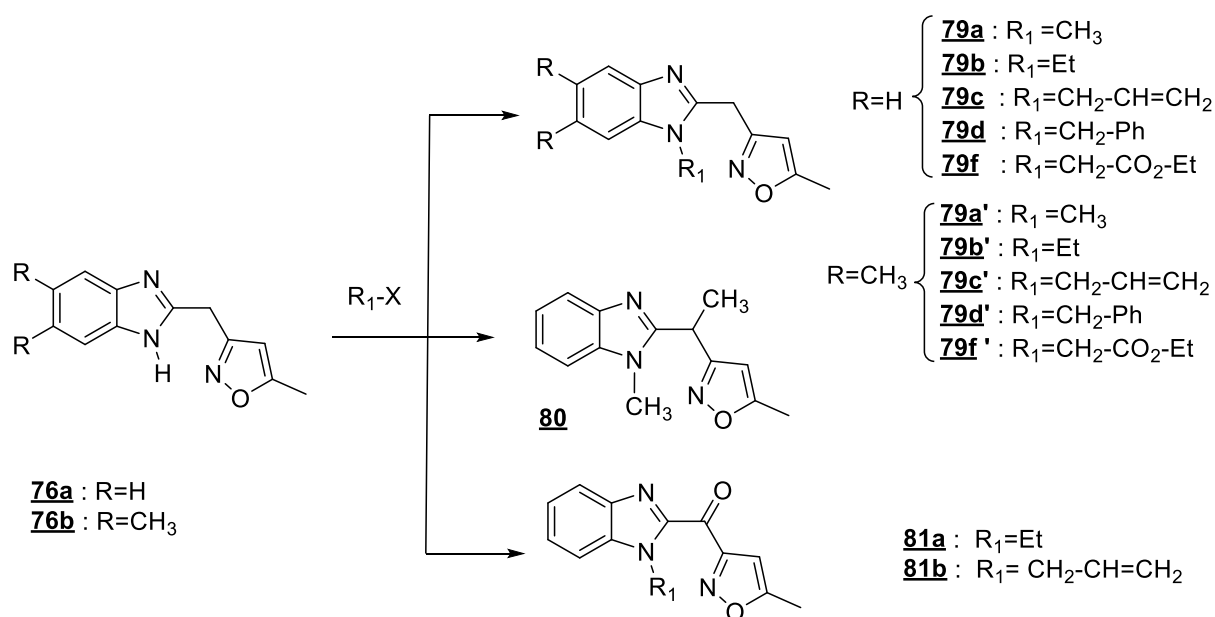
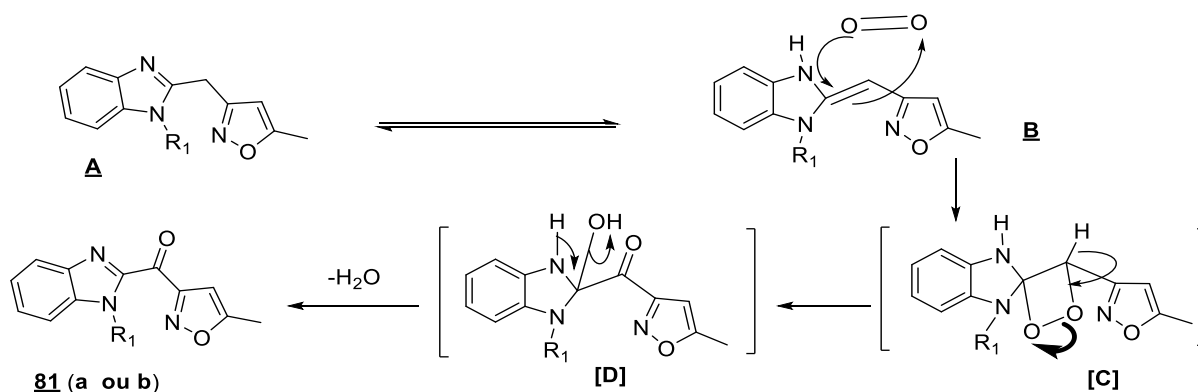
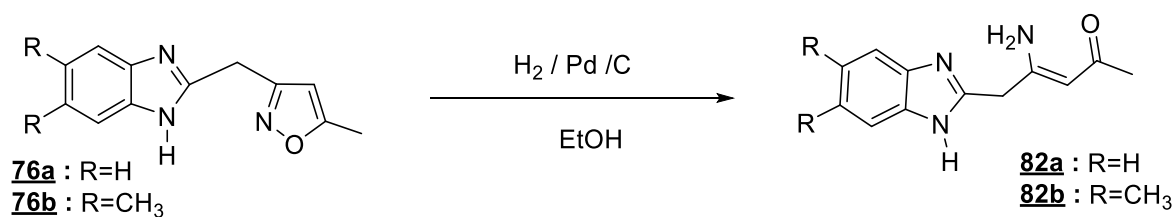


Schéma 34.

En ce qui concerne la formation des composés **81a** (ou **81b**), elle peut être expliquée par le mécanisme suivant : En présence de l'oxygène de l'air, la double liaison exocyclique de la forme tautomère B du composé **79** (b ou c) s'oxyde pour former l'intermédiaire (C). Cet intermédiaire se réarrange ensuite pour donner l'intermédiaire (D). Ce dernier, après perte d'une molécule d'eau, conduit au composé **81** (a ou b) (Schéma 35).

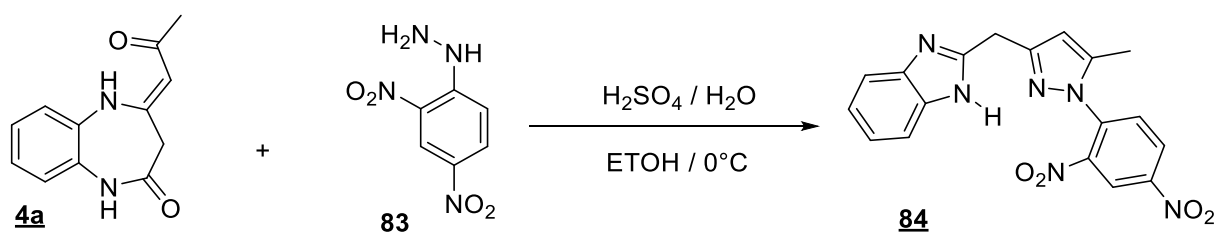


Les mêmes auteurs [78] ont étudié le traitement des 2-[(5-méthyl-isoxazol-3-yl)méthyl]benzimidazoles **76** (a ou b) par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon dans l'éthanol. Cette réaction a conduit à la formation des 2-[(4-amino-2-oxo-but-3-ène-4-yl)méthyl]benzimidazoles **82** (a ou b) (Schéma 36).



III. 4.4. Action de la 2,4- dinitrophénylhydrazine

Chkirate et al. [45] ont étudié l'effet de la 2,4-dinitrophénylhydrazine sur la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one **4a** dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique et d'eau. La réaction a été réalisée pendant 3 heures à une température de 0°C. Les résultats montrent que la réaction conduit à la formation du composé 2-[(1-(2,4-dinitrophényl)-5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole **84** avec un rendement de 65% (Schéma 37).



III. 4.5. Action des dérivés d'hydrazide

Dans une étude ultérieure, **Chkirate et al.** [45] ont utilisé une méthode de synthèse alternative pour obtenir des composés dérivés de la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one **4a**. Cette méthode implique la réaction à fusion, c'est-à-dire la réaction entre la (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one **4a** et l'hydrazide **85**, réalisée en l'absence de solvant. La réaction a conduit à l'obtention du composé **86** (Schéma 38).

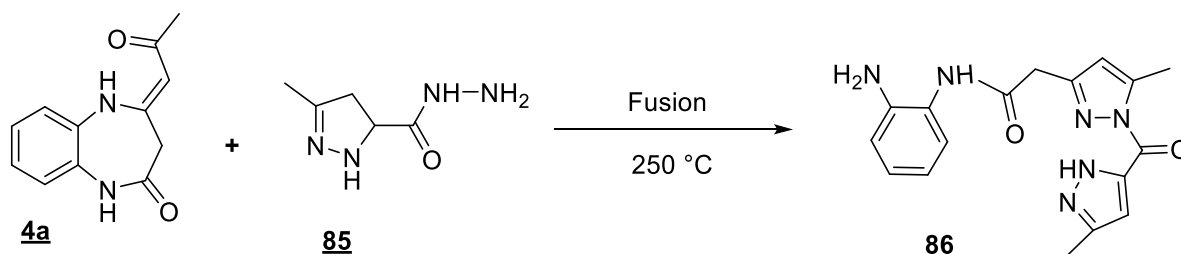


Schéma 38.

IV. Réactions de dérivés pyrazoles, benzimidazoles et isoxazoles issus de la 1,5-benzodiazépine et leurs propriétés complexantes

Les composés hétérocycliques azotés suscitent un grand intérêt en chimie organique et médicinale en raison de leur présence dans des molécules naturelles et synthétiques qui possèdent des activités biologiques. Ces composés jouent un rôle crucial en tant que précurseurs pour la synthèse de divers composés hétérocycliques condensés, qui présentent souvent des propriétés biologiques significatives [82]. De plus, ils sont largement utilisés dans le domaine de la chimie de coordination [83], où ils servent de ligands pour former des complexes avec des métaux de transition. Les pyrazoles et les benzimidazoles, en particulier, sont abondamment présents dans de nombreux produits pharmaceutiques, offrant une variété d'activités biologiques étendue et diversifiée [84, 85].

Les systèmes macrocycliques dérivés du benzimidazole ont la capacité de former des complexes avec des cations d'alcalins et des métaux de transition, ce qui leur confère des propriétés complexantes remarquables. Le noyau imidazole joue un rôle crucial en assurant la liaison dans de nombreux systèmes métalloprotéines. Un exemple notable est la vitamine B12, qui présente une caractéristique unique grâce à la présence d'un atome de cobalt, un métal rare et essentiel pour de nombreuses fonctions biologiques. La présence de cet atome de cobalt confère à la vitamine B12 des propriétés particulières et contribue à sa longévité dans l'organisme.

Dans ce cadre, nous présentons des exemples des structures de dérivés du pyrazolyl-benzimidazole, du pyrazolyl-acétamide, et de l'isoxazoles, qui ont été conçus, comme des

précurseurs issus de l'action des réactifs binucléophiles sur la 1,5-benzodiazépine et ses dérivés, cités dans des travaux antérieurs relatifs aux propriétés complexantes vis-à-vis des métaux.

IV. 1. Propriétés complexantes des dérivés du pyrazolyl-benzimidazole :

Nous pouvons citer quelques exemples de réactions de complexation récentes, telles que celle réalisée par **Chkirate et al.** [86] en 2020. Ils ont effectué la complexation du 1-butyl-2-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)-1H-benzimidazole **87** avec le Co(II) et le Zn(II). Cette synthèse a abouti à l'obtention de monocristaux avec les formules structurales suivantes : $[ML]Cl_2$ (**C1**), $[M_2L_2] Cl_2 \cdot H_2O$ (**C2**) et $[M_2L_2]Cl_2$ (**C3**) (**Figure 10**).

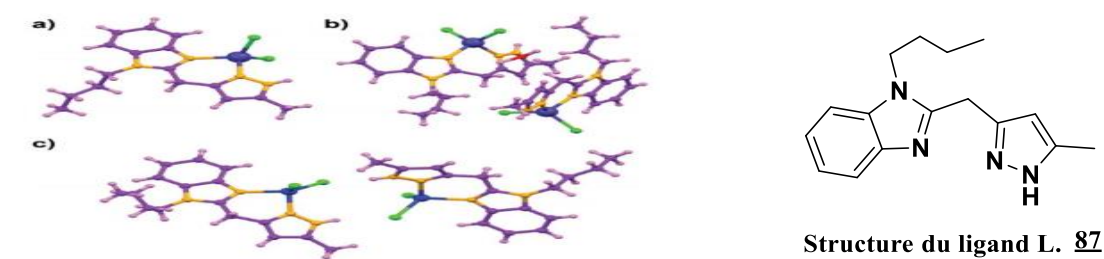
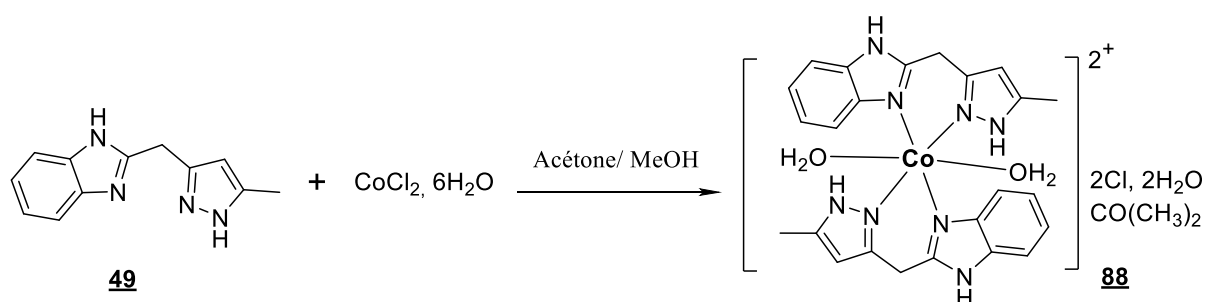


Figure 10 : Unité asymétrique des complexes C1 (**a**), C2 (**b**) et C3 (**c**)

Dans une autre étude, **Sbai et al.** [87, 88] ont synthétisé le dichlorure dihydraté de diaquabis{2-[(5-méthylpyrazol-3-yl)méthyl]benzimidazole}Cobalt(II), cuivre(II) et cadmium(II). Dans ce complexe de Cobalt (II), l'ion Cobalt est lié à deux molécules d'eau et à quatre atomes d'azote provenant du ligand (**Schéma 39**).



Bouhfid et al. [89] ont réalisé, en 2009, la synthèse d'une structure cristalline du dichlorure de 2-((5-méthyl-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)-1H-benzimidazole cadmium(II). Dans cette structure, le cadmium adopte une coordination à cinq liaisons, avec les trois atomes d'azote provenant des motifs benzimidazole-pyrazole-pyridine (**Schéma 40**).

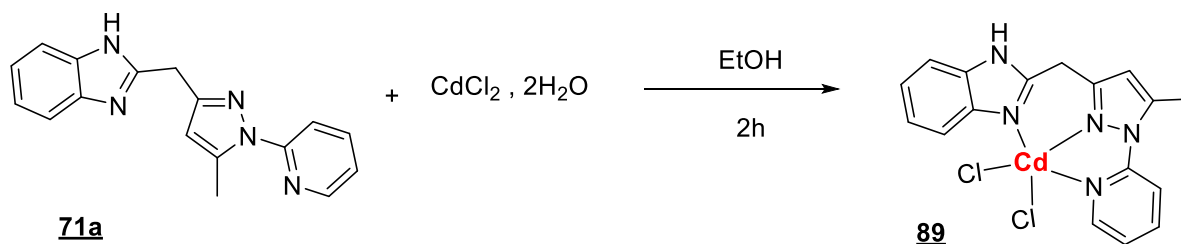


Schéma 40.

IV. 2. Propriétés complexantes des dérivés du pyrazole-acétamide

Récemment, **Chkirate et al.** [90-91] ont effectué la complexation du ligand **L1**, N-(2-Aminophényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **51**, avec le **Co(II)** dans une solution d'éthanol (M:L/1:2), ainsi que du ligand **L2**, (E)-N-(2-(1-(2-hydroxy-6-méthyl-4-oxo-4H-pyran-3-yl)-éthylidèneamino)-phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide, avec le **Cu(II)** dans une solution hydrométhanolique (M:L/1:1). Les produits ont ensuite été recristallisés dans de l'acétonitrile pour obtenir les complexes $(\text{Co}(\text{L1})_2(\text{EtOH})_2) \cdot \text{Cl}_2$ et $(\text{Cu}(\text{L2})) \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**Figures 11** et **12**).

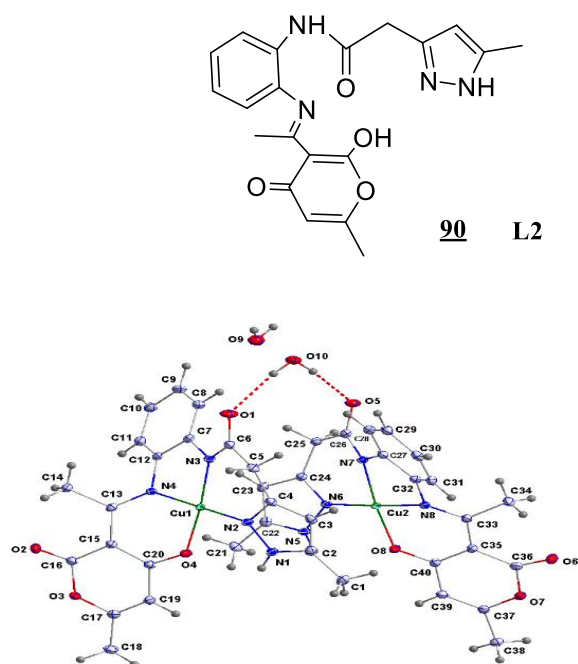
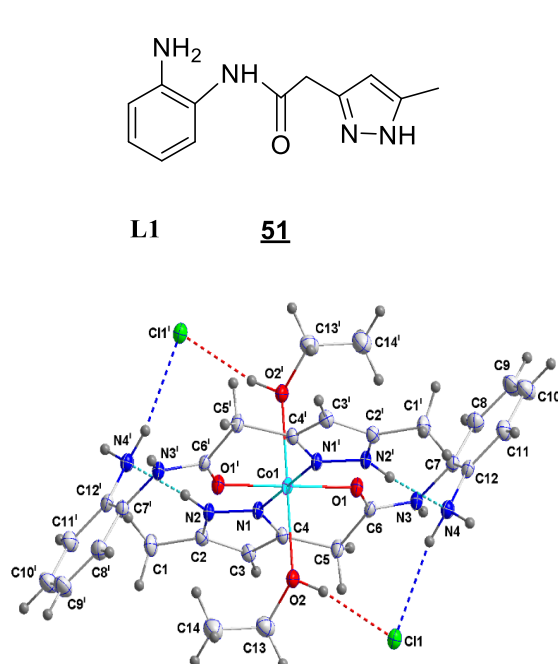


Figure 11 : Complexe $(\text{Co}(\text{L1})_2(\text{EtOH})_2) \cdot \text{Cl}_2$.

Figure 12 : Complexe $(\text{Cu}(\text{L2})) \cdot \text{H}_2\text{O}$

La réaction du perchlorate de cuivre (II) hexahydraté, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, avec le N-{2-[2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamido]-phényl}benzamide monohydraté dans le méthanol à température ambiante a donné lieu à la formation d'un complexe de cuivre : le trans-Bis(N-{2-

[2-(3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-acétamide]phényle}benzamide)bis(perchlorate)cuivre(II) **91**.
La structure de ce complexe a été confirmée par une étude cristallographique [92] (**Figure 13**).

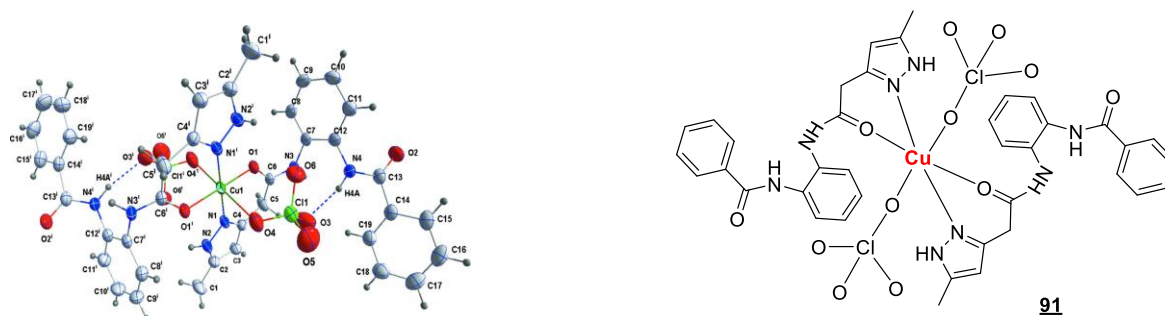


Figure 13 : Ortep et structure de cuivre du complexe **91**

CONCLUSION

Ce chapitre rassemble les travaux bibliographiques sur la synthèse, la réactivité et les différentes applications des 1,5-benzodiazépines et ses dérivés.

De plus, nous avons également essayé de couvrir les activités biologiques importantes du 1,5-benzodiazépine et ses dérivés. En effet, ces composés présentent diverses propriétés biologiques et pharmacologiques. Ils bénéficient également de la présence d'un certain nombre de centres de réaction pouvant être à la fois électrophiles et nucléophiles, ce qui peut entraîner des changements structurels.

Ce chapitre, qui aborde les caractéristiques des composés (4Z)-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-ones et leur réactivité, a permis de présenter des exemples de leur utilisation dans des réactions d'alkylation et d'halogénéation ainsi que dans de nombreux réarrangements, réactions utilisant des réactifs binucléophiles, ouvrant l'accès à d'autres systèmes hétérocycliques intrigants qui se sont révélés être d'excellents ligands pour les métaux de transition. A la fin du chapitre, également, une mise au point sur les propriétés complexantes des dérivés du benzimidazole, du pyrazolyl-acétamide, et de l'isoxazoles, préparé à partir de 1,5-benzodiazépin-2-one a été rapportée.

Références bibliographiques

- [15] F. Wang, Z. Hu, C. Li, X. Wu, S. Cao, *Tetrahedron Letters* **2019**, 60 (26), 1724–1726.
- [16] T. D. Le, K. D. Nguyen, V. T. Nguyen, T. Truong, N. T. S. Phan, *Journal of Catalysis* **2016**, 333, 94–101.
- [17] L. H. Sternbach, *Journal of medicinal chemistry*. **1979**, 22 (1), 1–7.
- [18] V. Prabhakar, K. S. Babu, L. K. Ravindranath, M. S. Basha, J. Latha, *Asian Journal of Research Chemistry* **2017**, 10 (2), 71-84.
- [19] T. Nguema Ongone, R. Achour, M. El Ghouli, L. El Ouasif, M. El Jemli, L. Chemlal, Y. Cherrah, K. Alaoui, A. Zellou, *Journal of Chemistry*, **2019**, vol. 2019, 7.
- [20] J. Griessner, M. Pasieka, V. Böhm, F. Grössl, J. Kaczanowska, P. Pliota, D. Kargl, B. Werner, N. Kaouane, S. Strobelt, S. Kreitz, A. Hess, W. Haubensak, *Molecular Psychiatry* **2021**, 26 (2), 534–544.
- [21] E. A. Pek, A. Remfry, C. Pendrith, C. Fan-Lun, S. Bhatia, C. Soong, *Journal of Hospital Medicine* **2017**, 12 (5), 310–316.
- [22] D. T. Maust, F. C. Blow, I. R. Wiechers, H. C. Kales, S. C. Marcus, *The Journal of Clinical Psychiatry* **2017**, 78 (04), e363–e371.
- [23] C. A. Elusiyan, A. L. G. Faria, A. E. Q. Mendes, I. O. Silva, J. L. R. Martins, D. A. Rosa, G. R. Pedrino, E. A. Costa, M. A. Ibrahim, J. K. Zjawiony, J. O. Fajemiroye, *Planta Medica* **2020**, 86 (16), 1204–1215.
- [24] L. Baandrup, B. Y. Glenthøj, P. J. Jennum, *Psychiatry Research* **2016**, 240, 163–169.
- [25] M. K. Rasheed, D. A. AL-Rifaie, D. I. Madab, *International Journal of Pharmaceutical Research* **2021**, 13 (01), 2175–2182.
- [26] G. Mengheres, O. Olajide, K. Hemming, *Arkivoc* **2020**, 2020 (7), 306–321.
- [27] W. Elbezanti, A. Lin, A. Schirling, A. Jackson, M. Marshall, R. V. Duyne, F. Maldarelli, L. Sardo, Z. Klase, *Viruses* **2020**, 12 (2), 191-106.
- [28] L. H. Sternbach, Birkhäuser Basel: Basel **1978**, 229–266.
- [29] G. A. Archer, L. H. Sternbach, *Chemical Reviews* **1968**, 68 (6), 747–784.
- [30] M. El Abbassi, Thèse d'État, Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat-Maroc, **1990**.
- [31] M. El Abbassi, E. M. Essassi, J. Fifani, E. M. Tjiou, *Bulletin of the French Chemical Society* **1990**, 127, 117-128.
- [32] M. El Abbassi, E. M. Essassi, J. Fifani, *Tetrahedron Letters* **1987**, 28 (13), 1389–1392.
- [33] S. Lahmidi, A. Essaghouani, E. M. Essassi, M. Saadi, L. El Ammari, *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications* **2015**, 71 (12), o1059–o1060.
- [34] M. A. Qayyoun, P. Pharnumanthu, R. Ratanam, *Journal of Indian, section B* **1982**, 21, 883.
- [35] M. El Abbassi, B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, *Tetrahedron Letters* **1989**, 30 (50), 7069–7070.
- [36] M. S. Minnih, Y. K. Rodi, E. M. Essassi, *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry* **2014**, 13 (1), 1–24.

-
- [37] R. Kaoua, N. Bennamane, S. Bakhta, S. Benadji, C. Rabia, B. Nedjar-Kolli, *Molecules* **2010**, 16 (1), 92–99.
- [38] J. Sebhaoui, Y. El Bakri, E. M. Essassi, J. T. Mague, *IUCrData* **2017**, 2 (7), x171057.
- [39] A. Padwa, J. Wiley -Interscience: New York **1984**, 1-559.
- [40] D.P. Curran, Ed. *Advances in Cycloaddition*, JAI: Greenwich. 1, **1990**, (2).
- [41] P. D. Shong, J. M Leginus, S. W. Lander, *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51 (4), 574–576.
- [42] T. Kametani, S. D. Chu, T. Honda, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1988**, 1 (6), 159-1597.
- [43] M. Makosza and B. Serafin. *Rocz. Chem.* 39 (**1965**) 1223.
- [44] C. M. Starks, *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93 (1), 195–199.
- [45] K. Chkirate, Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat-Maroc, **2019**.
- [46] K. Chkirate, N. K. Sebbar, T. Hökelek, D. Krishnan, J. T. Mague, E. M. Essassi, *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications Commun* **2018**, 74 (11), 1669–1673.
- [47] M. El Abbassi, E. M. Essassi, A. Dard, M. Barka, 5^{ème} Rencontre Nationale sur la Chimie Hétérocyclique, Kénitra **2002**, 8-9 Mai.
- [48] M. Sidya, Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat-Maroc, **2004**.
- [49] M. S. Minnih, A. Alsubari, E. M. Essassi, Y. Cherrah, A. Zellou, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2014**, 6 (12), 162-167.
- [50] O. M. S. M. Said, B. Rachid, N. Joly, V. Lequart, P. Martin, M. Massoui, E. M. Essassi, *Molbank* **2006**, 2006 (5), M499.
- [51] M. S. M. S. Ould, B. Djerrari, M. El Abbassi, J. Fifani, E. M. Essassi, B. El-Bali, M. Bolte, *Acta Crystallographica Section E : Crystallographic Communications* **2000**, 56 (4), e165–e166.
- [52] L. El Foujji, J. Sebhaoui, Y. El Bakri, L. El Ghayati, E. M. Essassi, J. T. Mague, J. *IUCrData* **2018**, 3 (4), x180515.
- [53] M. Samba, M. S. Minnih, Y. Ramli, Y. Ouzidan, E. M. Essassi, J. T. Mague, *IUCrData* **2016**, 1 (9), x161448.
- [54] M. Akkurt, S. Karaca, R. Bouhfid, E. M. Essassi, O. Büyükgüngör, *Analytical Sciences : X-ray Structure Analysis* **2006**, 22, X147–X148.
- [55] J. Sebhaoui, Y. El Bakri, I. Rayni, E. M. Essassi, J. T. Mague, *IUCrData* **2016**, 1 (6), x161013.
- [56] R. Huisgen, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1963**, 2 (10), 565–598.
- [57] R. Huisgen, *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, 4, 403.
- [58] R. Huisgen, *ibid.* **1976**, 33, 2294.
- [59] I. F. F. Orbitals, *New York* **1976**.
- [60] K. N. Houk, J. Sins, C. R. Watts, L. Lusku, *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95, 7301.
- [61] A. S. Shawali, B. A. El Tawil, A. Albar, *Tetrahedron Letters* **1984**, 25 (37), 4139-4140.

-
- [62] J. J. W McDouall, M. A. Robb, U. Niazi, F. Bernardi, H. B. Schlegel, *Journal of the American Chemical* **1987**, 109 (15), 4642–4648.
- [63] S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, *Chemistry–An Asian Journal* **2011**, 6 (10), 2696–2718.
- [64] M. H. Shaikh, D. D. Subhedar, L. Nawale, D. Sarkar, F. A. Kalam Khan, J. N. Sangshetti, B. B. Shingate, *RSC Medicinal Chemistry* **2015**, 6 (6), 1104–1116.
- [65] R. Palit, R. Kumar, N. Saraswat, A. Wal, P. K. Upadhyaya, *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy* **2017**, 7 (6), 68-73.
- [66] K. Shah, S. Chhabra, S. K. Shrivastava, P. Mishra, *Medicinal Chemistry Research* **2013**, 22 (11), 5077-5104.
- [67] A. W. Erian, *Chemical reviews* **1993**, 93 (6), 1991-2005.
- [68] A. Keita, S. Baldé, S. Fofana, M. B. Tolno, A. Nourredine, H. Ahabchane, M. Salem, E. M. Essassi, *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie* **2009**, 27, 75-81.
- [69] J. Sebhaoui, Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat-Maroc, **2019**.
- [70] K. Chkirate, S. Kansiz, K. Karrouchi, J. T. Mague, N. Dege, E. M. Essassi, *Acta Crystallographica Section E : Crystallographic Communications* **2019**, 75 (1), 33-37.
- [71] K. Chkirate, J. Akachar, B. Hni, T. Hökelek, A. Talbaoui, J. T. Mague, N. K. Sebbar, A. Ibrahimi, E. M. Essassi, *Journal of Molecular Structure* **2022**, 1247, 131188.
- [72] E. M. Essassi, M. Salem, P. Viallefont, *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* **1994**, 103 (2), 57-62.
- [73] E. M. Essassi, M. Salem, *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* **1988**, 97 (5), 387-394.
- [74] Y. Okamoto, K. Takagi, *Journal of heterocyclic chemistry* **1989**, 26 (2), 277-279.
- [75] E. M. Essassi, M. Elabbassi, J. Fifani, *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* **1987**, 96 (3), 225-228.
- [76] M. Akkurt, S. Pinar, R. Bouhfid, A. Moussaif, E. M. Essassi, O. Büyükgüngör, *Acta Crystallographica Section E : Structure Reports Online* **2005**, 61 (8), o2718-o2719.
- [77] B. El Azzaoui, J. Fifani, E. M. Tjiou, E. M. Essassi, J. Jaud, L. Lopez, J. Bellan, *Tetrahedron letters* **1999**, 40 (25), 4677-4680.
- [78] B. El Azzaoui, Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat-Maroc, **2000**.
- [79] K. H. Attar, B. E. Azaoui, M. Benchidmi, E. M. Essassi, M. Pierrot, *Acta Crystallographica Section E : Structure Reports Online* **2001**, 57 (8), o809-o810.
- [80] A. Idrissi, K. Chkirate, N. Abad, B. Djerrari, R. Achour, E. M. Essassi, L. Van Meervelt, *Acta Crystallographica Section E : Crystallographic Communications* **2021**, 77 (4), 396-401.
- [81] B. El Azzaoui, B. Rachid, M. L. Doumbia, E. M. Essassi, H. Gornitzka, J. Bellan, *Tetrahedron letters* **2006**, 47 (50), 8807-8810.
- [82] F. Ran, Y. Liu, M. Liu, D. Zhang, P. Wang, G. Dong, Zhao, *Bioorganic chemistry* **2019**, 89, 102943.
- [83] K. Starčević, M. Kralj, K. Ester, I. Sabol, M. Grce, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2007**, 15 (13), 4419-4426.

-
- [84]S. K. Gupta, S. S. Pancholi, M. K. Gupta, D. Agrawal, M. P. Khinchi, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2010**, 2 (4), 228-231.
- [85]K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y. N. Mabkhot, F. A. Al-Aizari, *Molecules* **2018**, 23 (1), 134.
- [86]K. Chkirate, K. Karrouchi, N. Dege, N. K. Sebbar, A. Ejjoumany, S. Radi, Y. Garcia, *New Journal of Chemistry* **2020**, 44 (6), 2210-2221.
- [87]F. Sbai, R. Regragui, E. M. Essassi, A. Kenz, M. Pierrot, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* **2003**, 59 (8), m571-m573.
- [88]F. Sbai, R. Regragui, E. M. Essassi, A. Kenz, M. Pierrot. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2003**, 59 (8), m334-m336.
- [89]R. Bouhfid, E. M. Essassi, A. Zerzoufet, H. Reuter, Z. Kristallogr, NCS224 **2009**, 339-340.
- [90]K. Chkirate, Y. El Bakri, E. M. Essassi, J. T. Mague, *IUCrData* **2017**, 2 (1), x170116.
- [91]K. Chkirate, S. Fettach, K. Karrouchi, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, J. T. Mague, Y. Garcia, *Journal of inorganic biochemistry* **2019**, 191, 21-28.
- [92]K. Chkirate, N. K. Sebbar, Y. Ouzidan, E. M. Essassi, J. T. Mague, *IUCrData* **2017**, 2 (2), x170285.

CHAPITRE II

REACTIVITE DES (4Z)-(2-OXOPROPYLIDENE)-1,5- BENZODIAZEPIN-2-ONES

I. INTRODUCTION

Les 1,5-benzodiazépines et leurs dérivés sont une matière première importante pour l'obtention de systèmes hétérocycliques intéressants. Ainsi, les altérations structurales de ces composés hétérocycliques ont permis l'obtention de médicaments de plus en plus puissants et de plus en plus efficaces sur le plan thérapeutique.

Dans ce chapitre, nous avons ciblé la réactivité du composé faisant l'objet de notre recherche, à savoir la 4Z-(2-oxopropylidene)-1,5-benzodiazepin-2-one **4a**, et ses dérivés substitués. La présence de nombreux sites réactifs impliqués dans les réactions d'amination, d'alkylation, d'halogénéation, de cycloaddition 1,3-dipolaire et de sulfuration aboutit à une chimie extrêmement diversifiée des dérivés de la 1,5-benzodiazépine.

Pour notre part, nous allons étudier certains aspects, et rechercher certaines réactions nouvelles impliquant ces composés, que ce soit les réactions d'alkylation par la méthode de la (CTP) liquide/liquide, ainsi que leurs réactions avec les réactifs binucléophiles.

II. Réactions d'alkylation

Dans un milieu basique, notre molécule, objet de nos recherches : la (BZD **4a**), présente un certain nombre d'anions ambidents, comme cela a été discuté précédemment au chapitre 1. Elle contient cinq sites susceptibles d'être alkylés notamment : L'azote de la fonction lactame N1, l'azote N5, l'oxygène de la fonction amide et le carbone du groupe méthylène (carbone en position 3 du cycle diazépinique). De plus, il y a un carbone dans la fonction éminacétone et aussi les atomes d'azote impliqués dans les fonctions de chaîne lactame, lactime ou carbonatée. Cela confère à ces molécules un haut niveau de réactivité, leur permettant de participer à des réactions telles que la condensation, l'alkylation, la sulfuration, la nitration, l'acylation, des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, ainsi que des réactions d'halogénéation.

La littérature rapporte un grand nombre de travaux qui concerne l'alkylation des benzodiazépines dans les conditions de la (C.T.P). Ainsi, la plupart des études sur les réactions d'alkylation des 1,5-benzodiazépines et de ses dérivés ont indiqué que ces composés constituent d'excellents précurseurs pour la synthèse de nouveaux systèmes bihétérocycliques aux propriétés physico-chimiques et biologiques potentielles. [93-98].

Les réactions d'alkylation par les techniques de la (C. T. P) » des hétérocycles a été largement étudiée. Les bases fortes (NaOH ou KOH), l'amidure de sodium peuvent être utilisés dans les

procédures d'alkylation, tout comme les bases faibles. Il existe deux types de catalyse différents :

- la Technique de (C.T.P) (solide/liquide), la base inorganique est plus faible comme le K_2CO_3 dans le DMF lorsqu'un catalyseur tel que le bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA) est présent.

-la Technique de (C.T.P) (liquide/liquide) ; la base est une solution d'un sel de potassium ou de (KOH) dans un solvant approprié tel que le DCM, le toluène ou le benzène.

La méthode de la (C.T.P) a été utilisée pour effectuer une séquence d'événements d'alkylation sur la molécule **92**, en utilisant des agents alkylants à longues chaînes, du 1-bromooctane, du 1-bromononane, du 1-bromodécane et du 1-bromododécane pour produire les composé correspondants **92(a, b, c et d)** (Schéma 41), ainsi que leurs effets pharmacologiques ont été évalués [99].

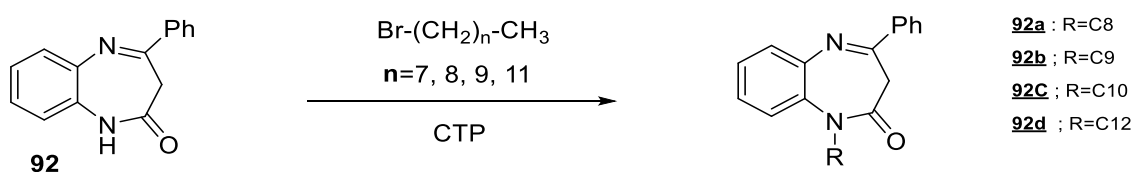


Schéma 41.

De même, les travaux de **Loughzail et al.** [100] ont réalisé la N-alkylation de la même molécule « 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one **92** » par le bromure de propargyle en présence de NaOH et d'un sel d'ammonium quaternaire (comme catalyseur) dans le benzène (CTP) (Schéma 42).

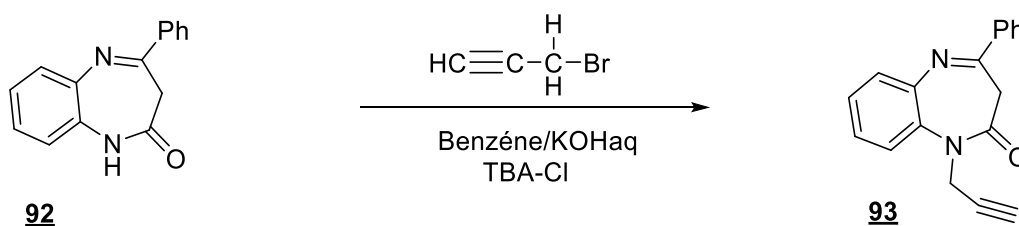
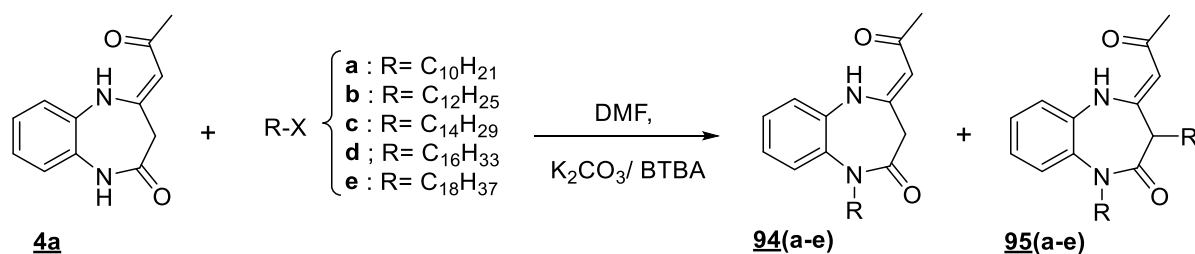


Schéma 42.

Par ailleurs, **El Abbassi et al.** [31] comme mentionné au (Chapitre I), effectuaient une série d'alkylation catalytique par (C.T.P) liquide/liquide, sur la BZD **4a**, en utilisant des halogènes d'alkyle à chaîne carbonée courte.

En revanche, récemment, dans notre laboratoire et dans les conditions catalytiques en (C.T.P) liquide/solide, a été réalisé une série d'alkylation sur la molécule (BZD **4a**), en utilisant des agents alkylants à longues chaînes carbonées, dans le DMF, en présence du BTBA comme catalyseur et du K_2CO_3 comme base (Schéma 43) [101].



Les structures et la géométrie des composés **94a** et **94b** ont été confirmés grâce à des études cristallographiques (Figures 14, 15). [102, 103].

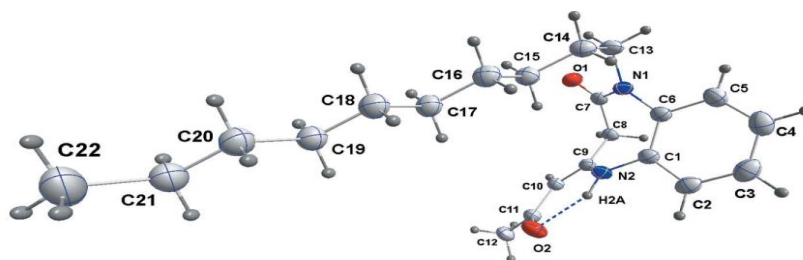


Figure 14 : Ortep du composé **94a**

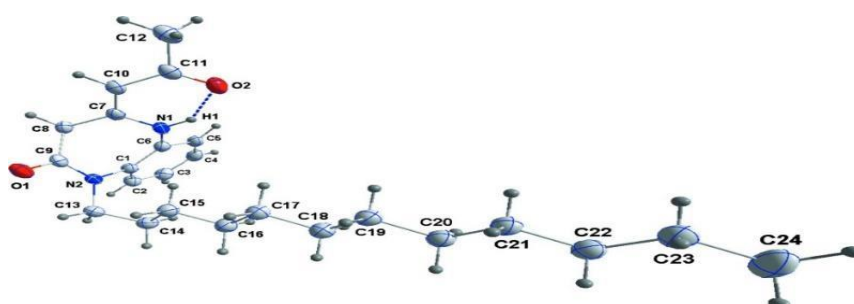


Figure 15 : Ortep du composé **94b**

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à créer de nouveaux systèmes à chaînes carbonées liant des unités 1,5-benzodiazépines-2-one impliquant la voie la plus efficace d'alkylation par CTP liquide/liquide.

II.1. Action du bromure d'isopropyle.

- Synthèse du (4Z)-1-isopropyl-(2-oxopropylidene)-1,5-benzodiazépin-2-one **97**.

L'alkylation de la (BZD **4a**) dans les conditions de CTP (liquide/liquide) avec le bromure d'isopropyle, a été réalisé dans le DCM comme solvant, en présence d'une solution de KOH comme base, et du BTBA comme catalyseur. Cette réaction nous a permis d'isoler le produit **97** avec de bon rendement (**Schéma 44**).

La structure du composé synthétisé le (4Z)-1-isopropyl-(2-oxopropylidene)-1,5-benzodiazépin-2-one, **97** a été identifiée grâce aux données spectrales RMN ^1H , ^{13}C (**Figure 16- 17**), et spectrométrie de masse (**Figure 18**). Elle a été confirmée par une étude cristallographique (**Figure 19**).

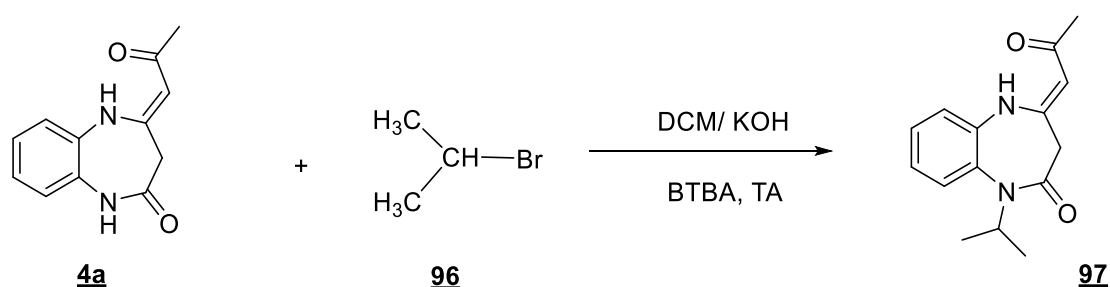


Schéma 44.

L'étude des spectres RMN proton et ^{13}C du produit **97** :

Le spectre RMN ^1H qui a été pris dans le (Chloroforme- d_6 , 500 MHz), du produit **97** (**Figure 16**), met en évidence, en particulier, deux doublet à 1,11 et 1,41 ppm, caractéristiques aux protons de deux groupes méthyles d'isopropyle, un singulet à 2,11 ppm dû aux protons du groupe méthyle d'acétyle ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), on peut remarquer également un doublet dédoublé d'un système AB entre 2,91– 3,15 ppm correspondants aux deux protons du groupe $-\text{CH}_2-$ diazépinique, un multiplet à 4,50 ppm relatif au proton du groupe $(\text{CH}-\text{N})$ de la chaîne d'isopropyle lié à l'azote, un singulet à 5,31 ppm relatif au proton du $=\text{CH}-$ vinylique, un multiplet entre 7,10 et 7,31 ppm représentant les protons aromatiques, on note également un singulet à 12,16 ppm attribuable au proton porté par l'azote (NH) de cycle diazépinique.

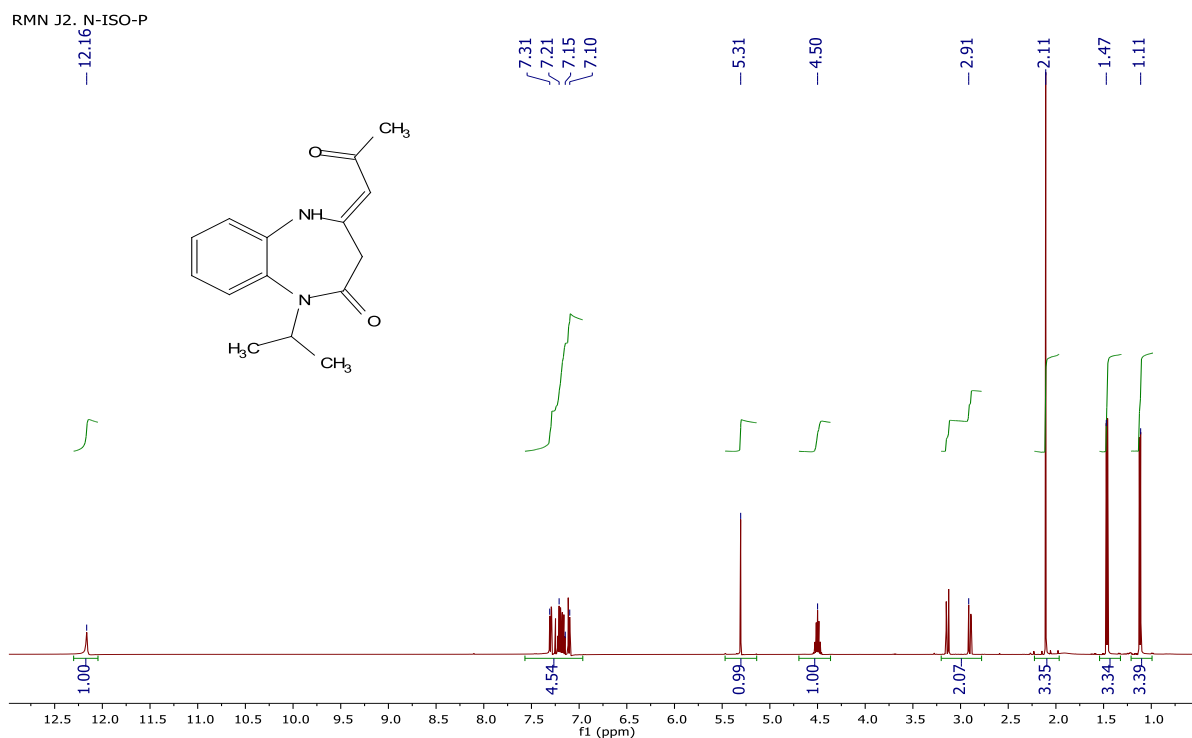


Figure 16 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du produit **97**

De même, le spectre RMN ^{13}C qui a été pris dans le (CDCl_3 , à 126 MHz), du produit **97** (Figure 17), présente, en particulier, deux signaux à 198.16 ppm et 167.42 ppm correspondant aux carbones des groupes carbonyles, trois signaux à 156.62 ppm (cycle diazépinique), 134.00 et 133.93 ppm attribuable aux carbones quaternaires, les signaux des quatre carbones $-\text{CH}-$ du cycle benzène apparaissent entre 123.30 et 127.03 ppm, un signal à 96.54 ppm relatif au carbone vinylique $=\text{CH}-$, un signal à 52.23 ppm dû au carbone ($\text{N}-\text{CH}$) de la chaîne d'isopropyle et trois signaux à 29.54, 22.43 et 20.27 ppm caractéristiques des trois carbones des trois groupes méthyle.

Le spectre DEPT 135 montre la présence de 3 signaux correspondant aux groupements CH_3 , et 6 signaux correspondant aux carbones des groupements CH et la disparition des signaux correspondants aux carbones quaternaires et des groupements CH_2 .

Ainsi que, dans le spectre de masse, en utilisant l'électro spray comme mode d'ionisation (ESI), de la structure du produit **97** on relève la présence d'un pic relatif à l'ion moléculaire protoné à $m/z = 259.14$ (Figure 18).

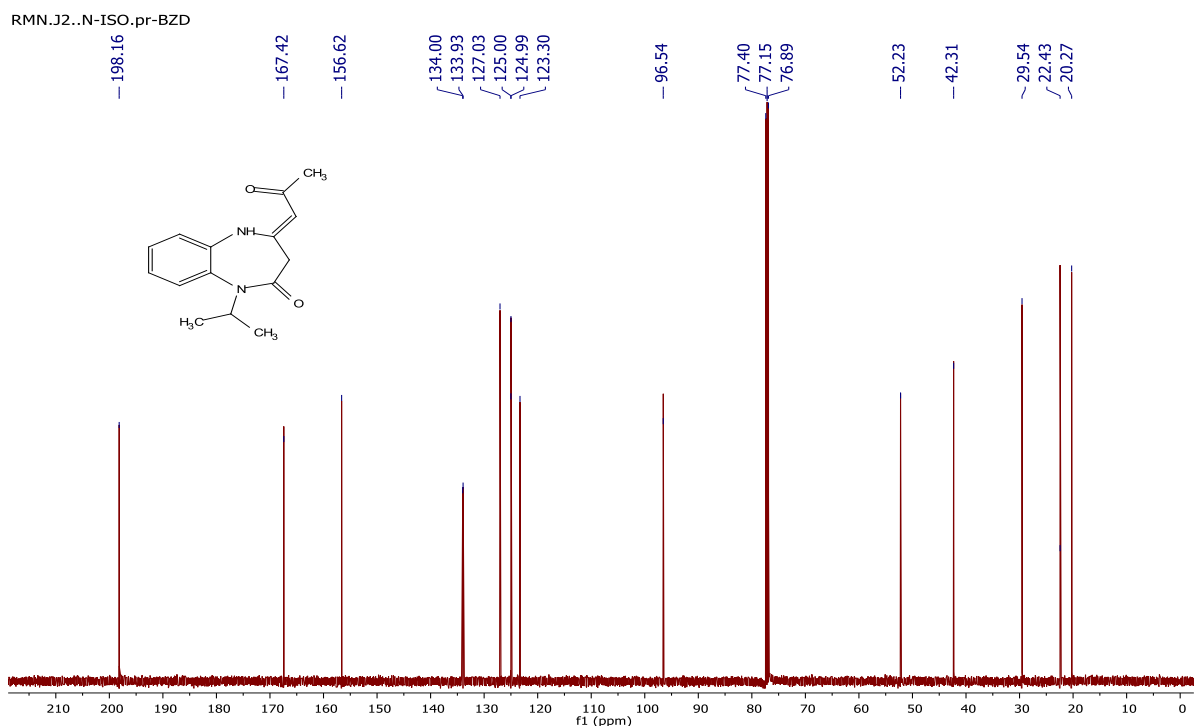


Figure 17 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) du produit **97**

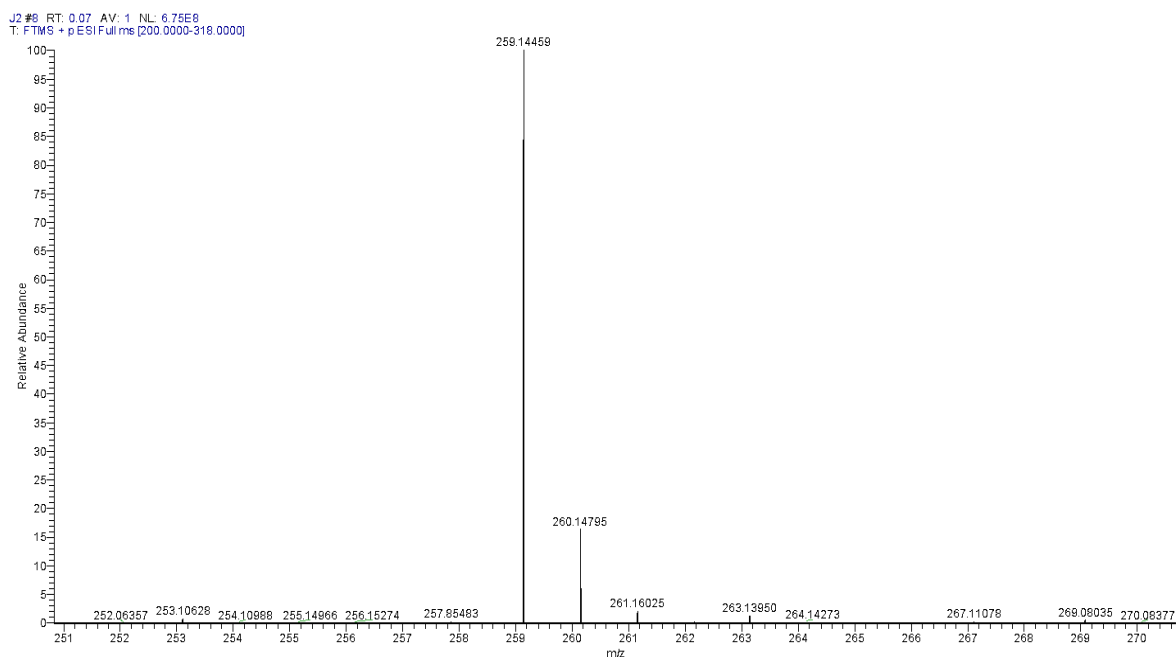


Figure 18 : Spectre de masse (ESI) du composé **97**

Etude cristallographique du composé **97** :

L'analyse cristallographique aux rayons X, de la structure du produit obtenu confirme la structure proposée, la **figure 19** présente l'*Ortep* du composé **97**. Les données d'intensité des

rayons X ont été mesurées sur un système de diffractomètre Bruker (D8 QUEST PHOTON 3). L'intégration des données à l'aide d'une cellule unitaire monoclinique. La structure a été résolue et affinée à l'aide du logiciel Bruker SHELXTL, en utilisant le groupe d'espace P 1 21/n 1, avec Z = 4 pour l'unité de formule, C₁₅H₁₈N₂O₂.

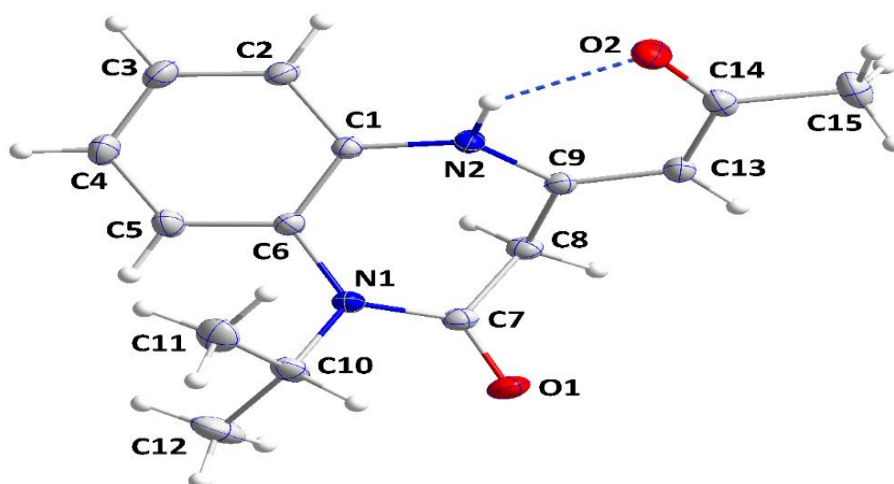


Figure 19 : ORTEP de la structure moléculaire du composé **97**

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques, pour la structure du composé **97** sont réunies dans le tableau 1.

Tableau 1 : Informations les cristaux du produit **97**

Formule Chimique	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	
Masse Moléculaire	258,31 g/mol	
Température	150(2) K	
Longueur d'onde	0,71073 Å	
Taille du Cristal	0,240 x 0,271 x 0,450 mm	
Système Cristallin	Monoclinique	
Groupe spatial	P 1 21/n 1	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 6,28560(10) Å	α = 90°
	b = 12,7959(3) Å	β = 97.6580(10)°
	c = 16,6421(4) Å	γ = 90°
Volume	1326.58(5) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1,293 g/cm ³	

Coefficient d'absorption	0,087 mm ⁻¹
Diffractomètre	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 diffractomètre
Réflexions indépendantes	5065 [R(int) = 0,0249]
Programme de solution de structure	SHELXT/5 (Sheldrick, 2015a)
Programme de raffinement	SHELXL 2018/3 (Sheldrick, 2015b)
Qualité d'ajustement sur F ²	1.043

II.2. Action du bromure d'allyle

Par ailleurs, nous avons réexaminé l'alkylation de notre molécule de départ : la (BZD **4a**) dans les conditions de la (C.T.P) liquide/ liquide, avec le bromure d'allyle, à (TA) dans du DCM, en présence de KOH dissout dans l'eau comme base inorganique et du BTBA comme catalyseur, cette réaction nous a permis d'obtenir le produit **98** avec un rendement satisfaisant (Schéma 45).

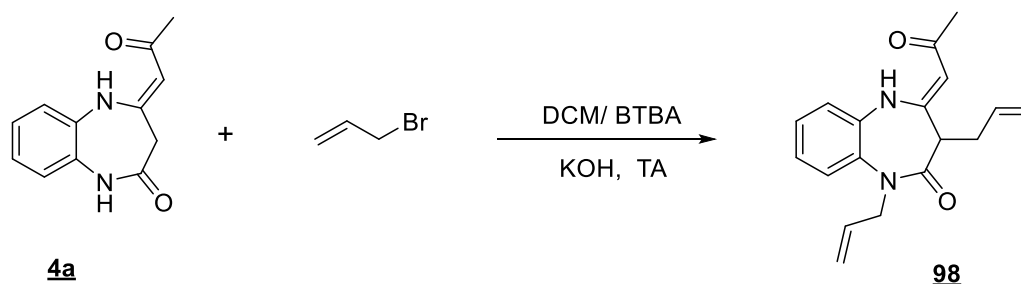


Schéma 45.

On a identifié la structure du produit synthétisé **98**, en utilisant les données spectrales RMN proton, RMN carbon-13 (**Figures 20-21**) et spectrométrie de masse (ESI) (**Figure 22**).

L'étude des spectres du produit synthétisé **98** :

Le spectre RMN ¹H qui a été pris dans le (Chloroforme-D, à 500 MHz), du produit **98** (**Figure 20**), met en évidence, en particulier, un singulet à 2.14 ppm caractéristique des protons du groupe méthyle (OC-CH₃), deux multiplets entre 2.43 et 2.86 ppm correspondants aux protons du groupe (-CH₂-) d'allyle liée au carbone à position 3, un triplet à 3.07 ppm correspondant au proton du groupe CH en position 3 du cycle diazépine, un doublet à 4.34 ppm relatif aux protons du groupe (CH₂-N), un multiplet (couplage allylique) entre 4.56 et 5.13 ppm dû aux protons de deux groupes (=CH₂) d'allyle, un singulet à 5.23 ppm relatifs au proton du groupe =CH- vinyle, un multiplet à 5.72 et 5.86 ppm correspondants aux protons de deux

(=CH-) d'allyle, un multiplet entre 7.15 et 7.35 ppm attribuable aux protons aromatiques, on peut également noter l'apparition d'un singulet à 12.60 ppm relatif au proton porté par l'azote (NH).

De même, pour le spectre RMN ^{13}C qui a été pris dans le Chloroforme-D, 126 MHz, du produit **98** (Figure 21), montre, en particulier, un signal à 29.81 ppm correspondant au carbone du groupe méthyle, un signal à 30.03 dû au groupe CH_2 - (allylique 2), un autre signal dû au carbone du groupe ($\text{CH}_2\text{-N}$) à 45.10 ppm, un signal à 51.91 attribué au carbone -CH- diazépine, un signal à 93.07 ppm relatif au carbone CH- lié au groupement carbonyle de l'acétyle, deux signaux à 116.74 et 117.43 ppm correspondants aux carbones des groupements ($=\text{CH}_2$) allyliques. Les signaux du cycle benzène entre 123.08 et 133.09 ppm, on peut noter également l'apparition d'un signal relatif au carbone du groupe carbonyle de l'acétyle à 198.07 ppm.

Pour le spectre de masse, en utilisant l'électro spray comme mode d'ionisation (ESI), de la structure du produit **98**, on remarque la présence d'un pic correspondant à l'ion moléculaire protoné $[\text{M-H}]^+$ à $m/z = 297.16$ relatif la structure proposée (Figure 22).

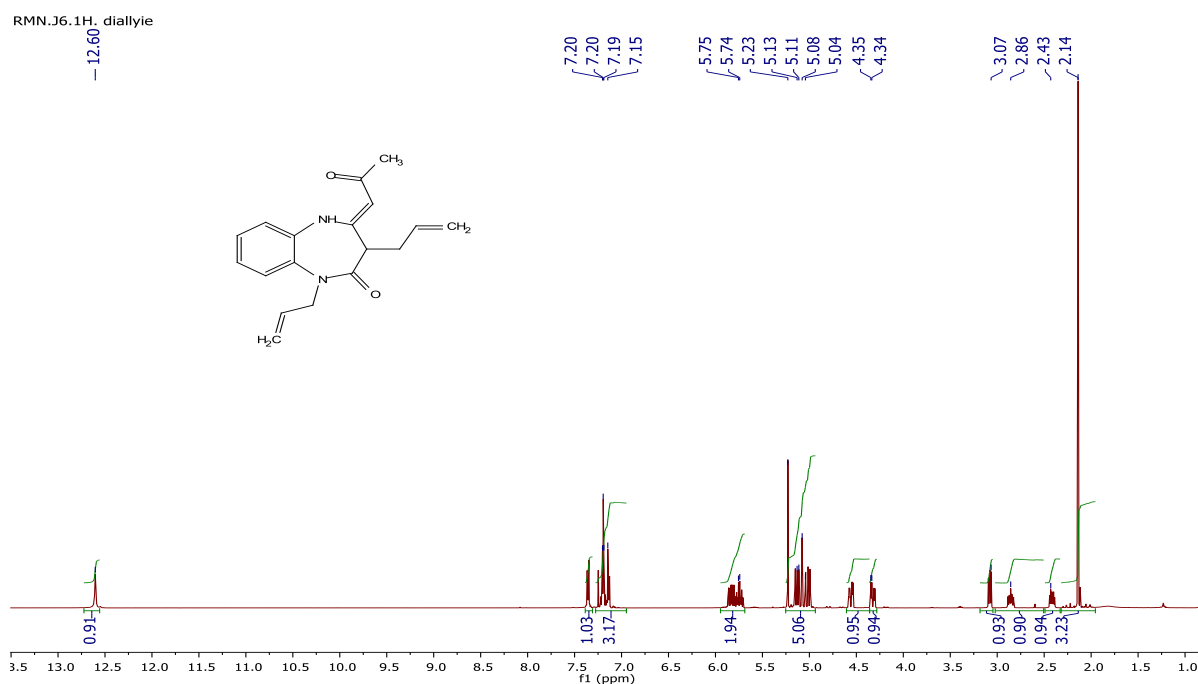


Figure 20 : Spectre RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) du produit **98**

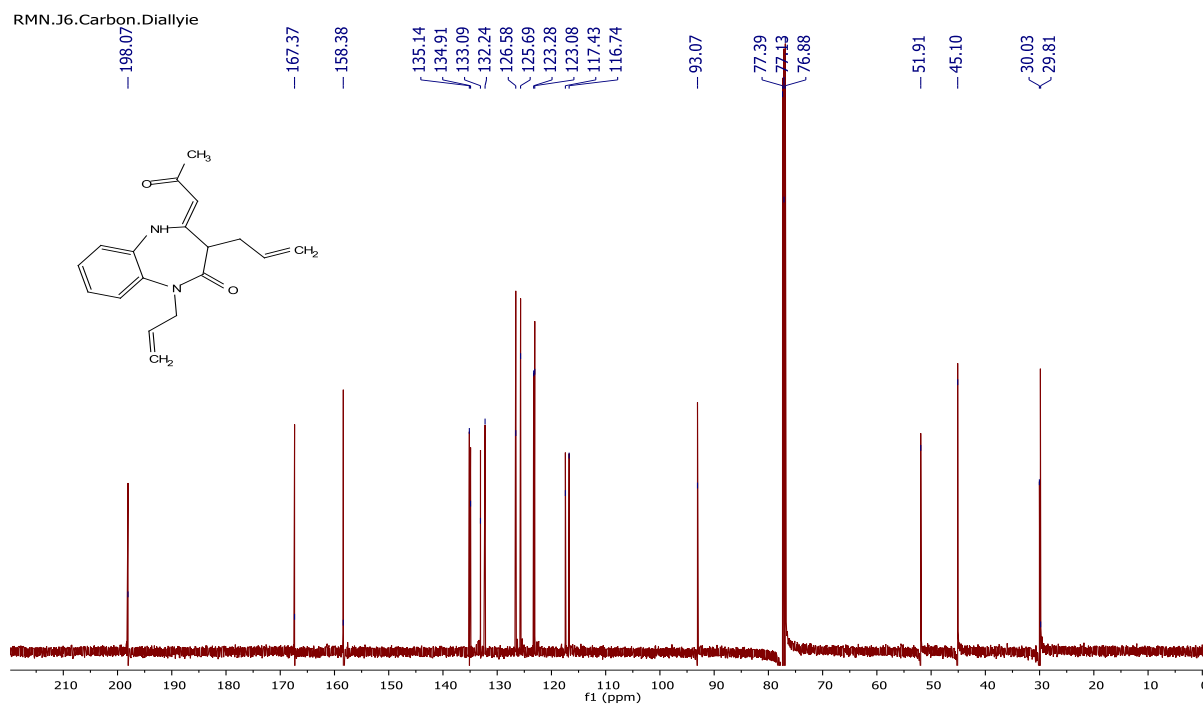


Figure 21 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) du produit **98**

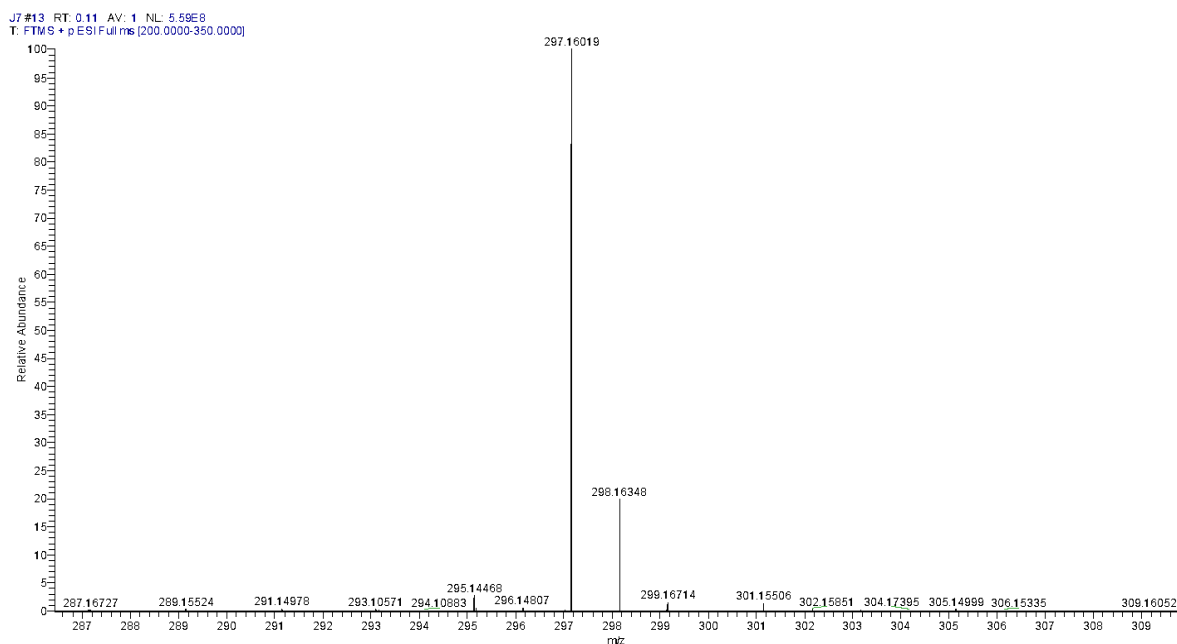


Figure 22 : Spectre de masse (ESI) du composé **98**.

II.3. Action du 1-bromohexane

La structure du 1,5-benzodiazepin-2-one **4a** présente plusieurs anions ambidents en milieu basique. L'alkylation de cette molécule dans les mêmes conditions de (CTP) : la CTP (liquide/liquide), avec le bromure d'hexane, à (T.A) dans le dichlorométhane en présence

d'hydroxyde de potassium dissout dans l'eau comme base inorganique et du BTBA comme catalyseur, conduit à un mélange réactionnel, qui nous a permis d'isoler le produit **99** avec un bon rendement (**Schéma 46**).

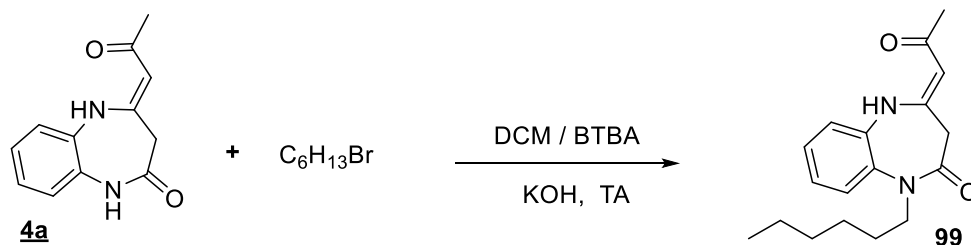


Schéma 46.

La structure du produit synthétisé **99** a été identifiée en utilisant les données spectrales RMN ¹H, ¹³C et la spectrométrie de (SM) (**Figures 23, 24 et 25**).

Étude des spectres du produit synthétisé **99** :

Le spectre RMN du proton, qui a été pris dans le (Chloroforme-D, 500 MHz), du produit **99** (**Figure 23**), se caractérise par la présence, en particulier, d'un triplet à 0.77 ppm, caractéristique du groupement –CH₃– de la chaîne carbonée (N- hexyl), deux multiplets entre 1.12 – 1.46 ppm correspondants aux protons de quatre groupes –CH₂– de la chaîne carbonée, un singulet à 2.10 ppm dû aux protons du groupe méthyle acétyle (O=C-CH₃), deux doublets entre 2.95 et 3.15 ppm caractéristiques de deux protons du groupe –CH₂– diazépique, un triplet à 4.16 ppm dû aux protons du groupe (N -CH₂-) de la chaîne, un singulet à 5.29 ppm relatif au proton énaminique, ainsi qu'un multiplet entre 7.11 et 7.27 ppm correspondant aux protons aromatiques, on remarque également la présence d'un singulet à 12.22 ppm relatif au proton porté par l'azote (-NH).

De même, pour le spectre de RMN ¹³C du produit **99** (**Figure 24**), pris dans le Chloroforme-D, 126 MHz, montre particulièrement, un signal à 13.94 ppm caractéristique du carbone du groupe méthyle de la chaîne carbonée, les signaux à 22.64, 26.17, 29.47, 31.26 et 41.55 ppm correspondants aux carbones des groupes –CH₂– de la chaîne carbonée, un signal à 27.86 ppm dû au groupe méthyle d'acétyle, un signal à 48.34 ppm relatif au carbone du groupe –CH₂– en position 3 de la benzodiazépine, suivi d'un signal à 96.40 ppm relatif au carbone du groupe CH- énaminique, des signaux à 123.35, 123.76, 125.60 et 126.53 ppm correspondants aux carbones du cycle benzénique, les signaux des carbones quaternaires à 133.36, 134.46 et 156.13

ppm, ainsi que, deux signaux à 167.00 et 198.14 ppm attribuables aux carbones des deux groupes carbonyles C=O.

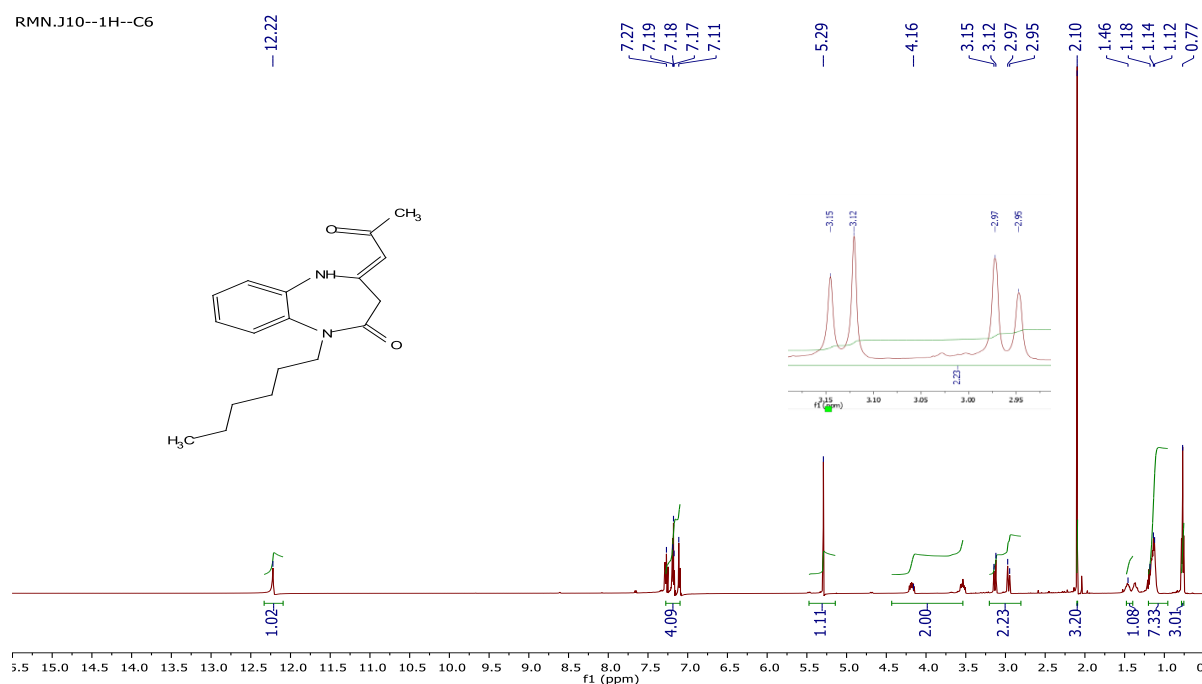


Figure 23 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du produit **99**

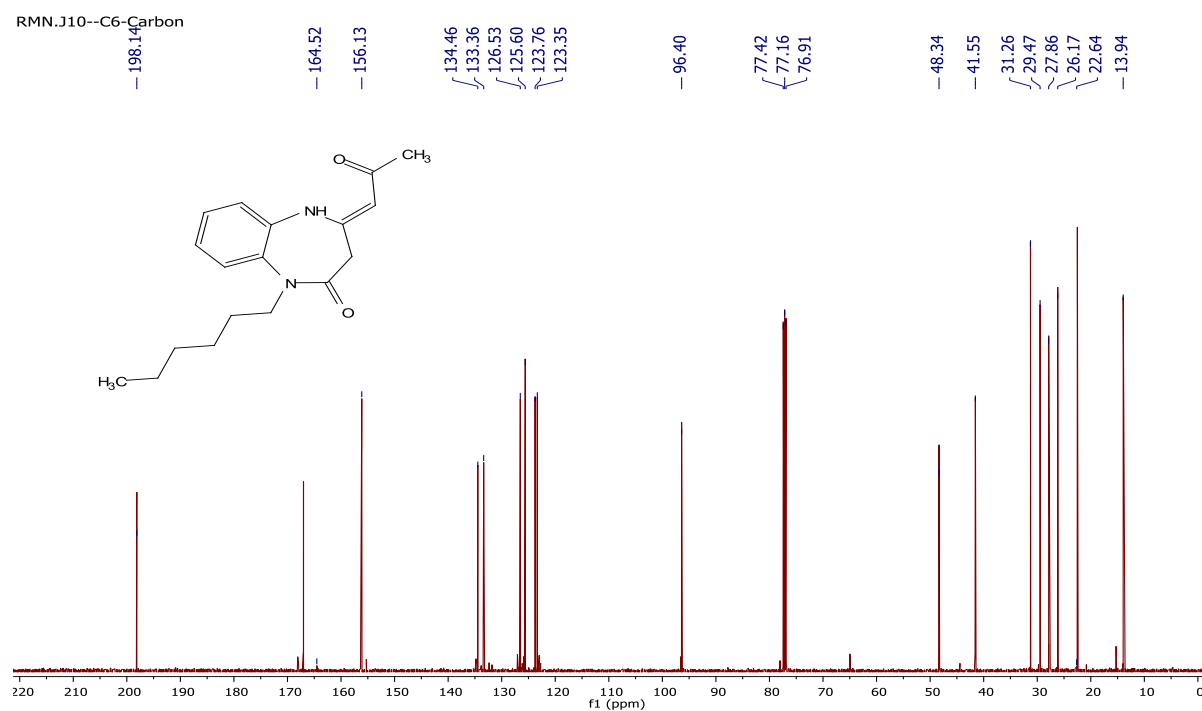


Figure 24 : Spectre RMN ^{13}C dans le (CDCl_3 , 126 MHz) du produit **99**

Pour, le spectre de masse, en utilisant l'électro spray comme mode d'ionisation (ESI), de la structure du produit **99**, on remarque la présence d'un pic relatif à l'ion moléculaire protoné $[M-H^+]$ à $m/z = 301.26$ relatif à la structure proposée (**Figure 25**).

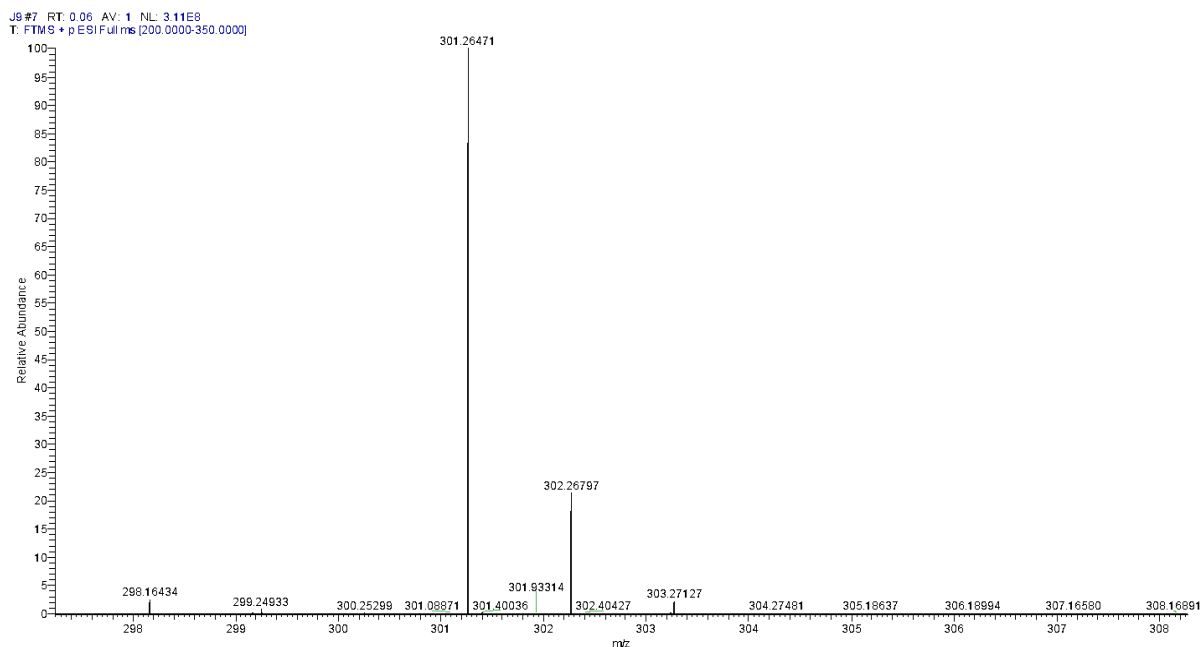


Figure 25 : Spectre de masse (ESI) du composé **99**

III- Action du chlorure de chloroacétyle sur la (BZD 4a)

D'autre part, une méthode très efficace pour la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques, par le traitement du composé de départ : la BZD **4a**, avec un excès de chlorure de chloroacétyle dans du dichlorométhane, à reflux en présence de KOH dissout dans l'eau comme base inorganique et du BTBA comme catalyseur. Cette réaction a conduit à un produit cyclisé impliquant le dichlorométhane comme solvant et réactif (Schéma 47).

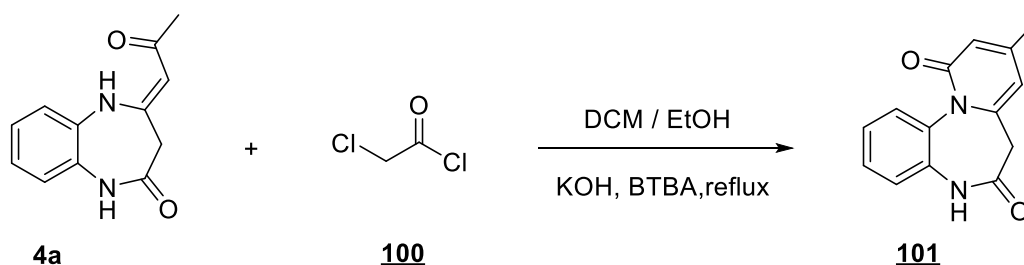


Schéma 47.

III.1. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme suggéré pour expliquer la production du composé : 9-méthylbenzo[b]pyrido[1,2-d][1,5]diazépine-6,11(5H,7H)-dione **101** est illustré ci-dessous dans le schéma 48. La première étape consiste à l'acétylation de l'azote diazépinique en position 5, ensuite la cyclisation par l'attaque de carbone 2 (CH₂) du chlorure de chloroacétyle sur le carbonyle du groupement oxopropylidène ce qui conduit à la formation d'un autre cycle, qui, après perte d'une molécule d'eau, aboutit à la formation du composé **101**.

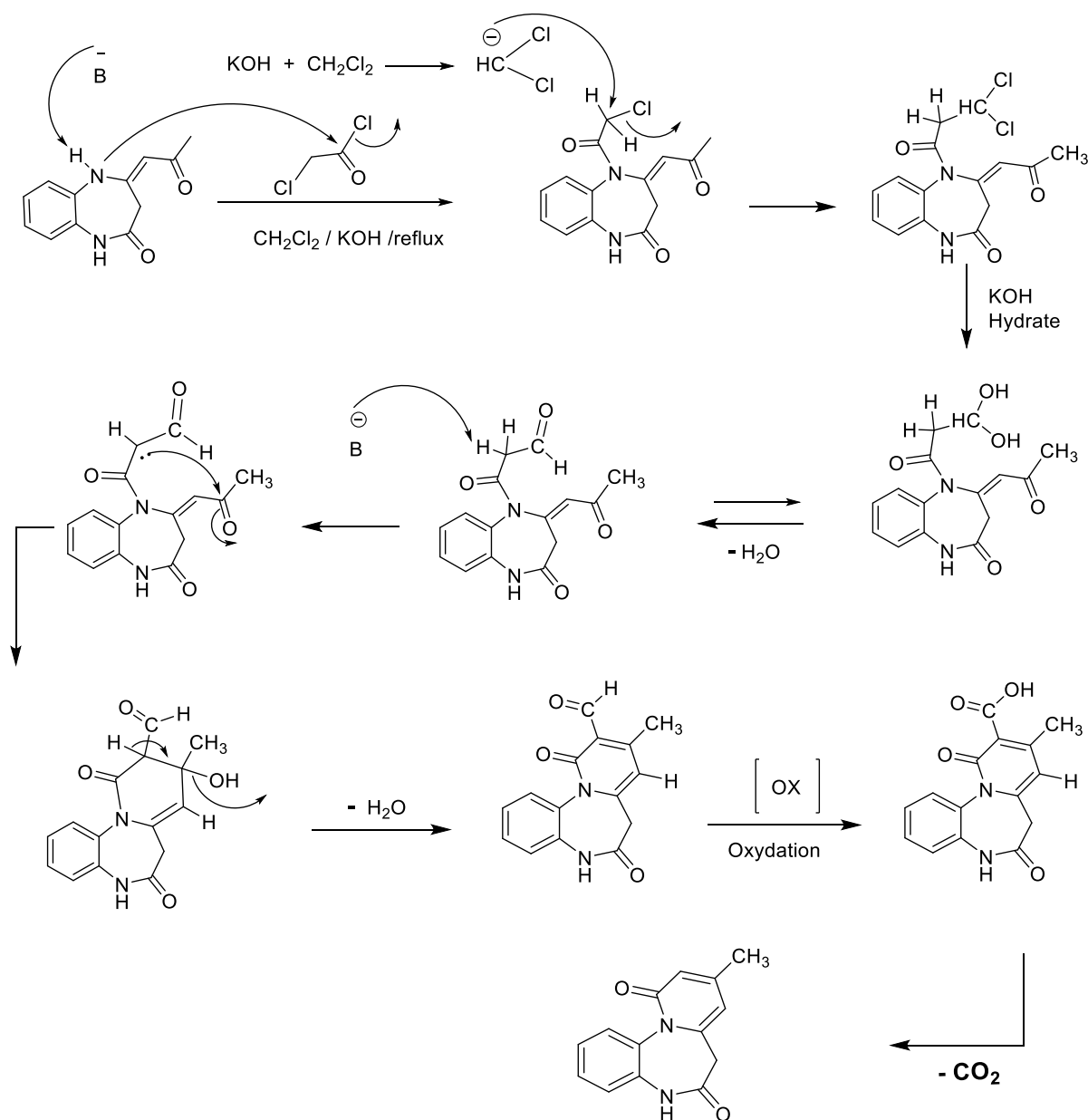


Schéma 48 : Le mécanisme de réaction pour la formation du composé **101**

L'identification de la structure du produit **101** a été réalisée par cristallographie, qui permet de mettre en évidence l'*Ortep* de la molécule, confirmant la structure proposée (**Figure 26**).

III.2. Etude cristallographique du produit **101**

Les cristaux sous forme de colonne incolore de la structure du produit **101** utilisés pour cette étude, ont été obtenus par recristallisation d'un échantillon du produit dans du méthanol, ensuite, l'évaporation lente d'une solution dans l'hexane/acétate d'éthyle.

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques, pour la structure du composé **101** sont réunies dans le tableau 2.

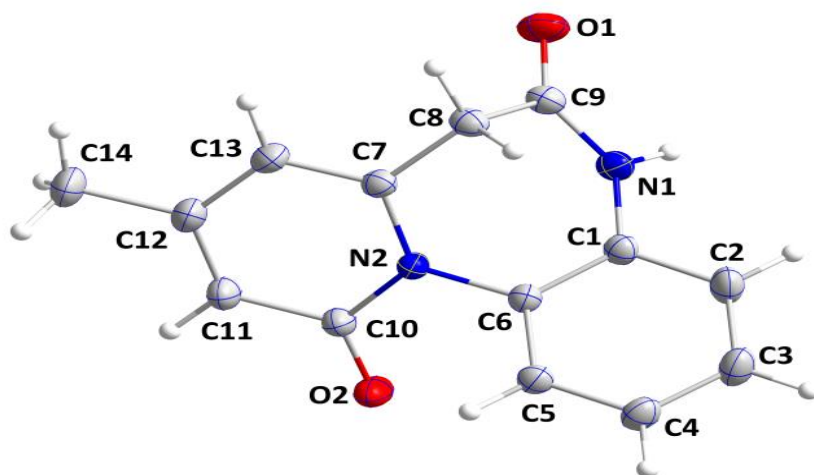


Figure 26 : structure cristallographique (ORTEP) du produit 9-méthylbenzo[b] pyrido[1,2-d] [1,5] diazépine-6,11(5H, 7H)-dione **101**.

Tableau 2 : Données cristallographiques d'échantillon et de cristaux pour le produit **101**

Formule chimique	$C_{14}H_{12}N_2O_2$	
Masse moléculaire	240,26 g/mol	
Température	170(2) K	
Longueur d'onde	0,71073 Å	
Taille du Cristal	0,110 x 0,178 x 0,390 mm	
Habitude de Cristal	Colonne incolore	
Système cristallin	Orthorhombic	
Groupe spatial	P b c a	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 15,9486(9) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 8,4343(5) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 17,5886(8) Å	$\gamma = 90^\circ$

Volume	2365.9(2) Å ³
Densité (calculée)	1,349 g/cm ³
Coefficient d'absorption	0,092 mm ⁻¹
Diffractomètre	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 diffractomètre
Réflexions recueillies	135756
Réflexions indépendantes	4382 [R(int) = 0,0473]
Couverture des réflexions indépendantes	97.4%
Programme de solution de structure	SHELXT/5 (Sheldrick, 2015a)
Programme de raffinement	SHELXL 2018/3 (Sheldrick, 2015b)

IV. Action des réactifs bi-nucléophiles

IV.1. Action de l'hydrazine hydrate sur la (BZD **4a**) et monosubstitués (**9a** et **9c**)

La structure du composé (BZD-**4a**) et ses dérivés peuvent subir l'ouverture de l'hétérocycle à sept chaîons [104]. Poursuivant notre étude sur la réactivité de cette molécule (BZD **4a**), nous nous sommes intéressés à leur condensation avec des réactifs de type bi-nucléophiles comme l'hydrazine monohydrate et le N1-(naphtalén-1-yl) éthane-1,2-diamine, en vue de former de nouveaux hétérocycles dérivés du pyrazolyl-benzimidazole et pyrazolyl-acétamide.

En raison de la variété de leurs utilisations dans différents domaines [105-107], les dérivés du benzimidazole et du pyrazole, ont attiré l'attention des chercheurs depuis leur découverte. De notre part, nous nous sommes lancés dans la synthèse de nouveaux composés de type pyrazolyl-benzimidazole et pyrazolyl-acétamide, par l'action d'agents binucléophiles (monohydrate d'hydrazine) sur les BZD (**4a**, **9a** et **9c**), afin d'atteindre cet objectif.

IV.1.1.- Synthèse de la N-(2-aminophényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **51** et ses dérivés **102** et **103**.

Dans le cadre de nos efforts continus dans ce domaine, nous avons synthétisé de nouvelles molécules de type pyrazolyl-acétamide. Nous avons tout d'abord, synthétisé le produit **9a** (ou **9c**) par la condensation de deux équivalents (2QS) d'o-phenylenediamine monosubstitué (4-méthyl ou 4-chloro) benzène-1,2-diamine) **3c** (ou **3e**) avec un équivalent de l'acide déhydracétique (DHA) dans le xylène, à reflux pendant deux heures, et d'isoler les (BZD **9a** ou **9c**), puis ces derniers recristallisés dans l'éthanol. Ensuite, dans le but de généraliser cette

réaction aux 1,5- benzodiazépin-2-ones monosubstituées, nous avons examiné l'action de l'hydrazine monohydratée sur les (BZD **4a**, **9a** et **9c**). Cette réaction nous a permis d'isoler les dérivés pyrazolyl-acétamidiques : **51**, **102** et **103** avec des bons rendements (**Schéma 49**). Pour le produit **102** des monocristaux ont été obtenus après recristallisation dans le méthanol en présence de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

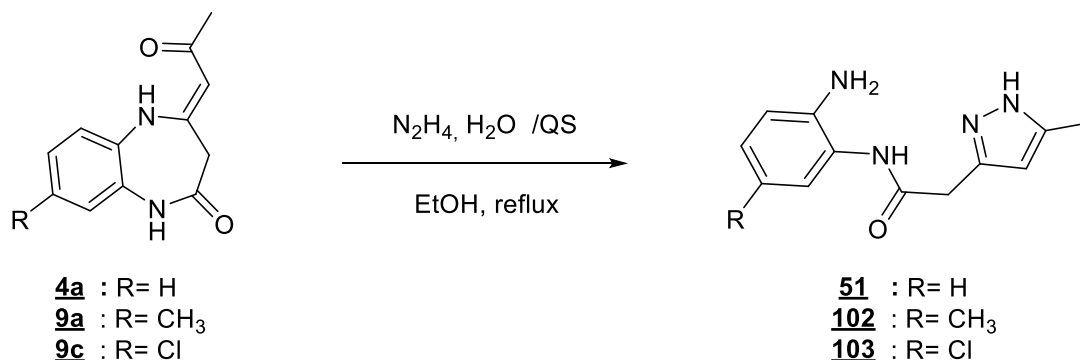


Schéma 49.

IV.1.2. Synthèse de la 6-méthyl-2-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)-1H-benzimidazole

Lorsque nous avons effectué cette réaction en utilisant de l'hydrazine en quantité en excès (4QS), avec le composé **9a** dans l'éthanol à reflux, nous avons pu isoler les monocristaux d'un nouveau dérivé benzimidazolique méthylé (monosubstitué) **104** avec de bon rendement (**Schéma 50**).

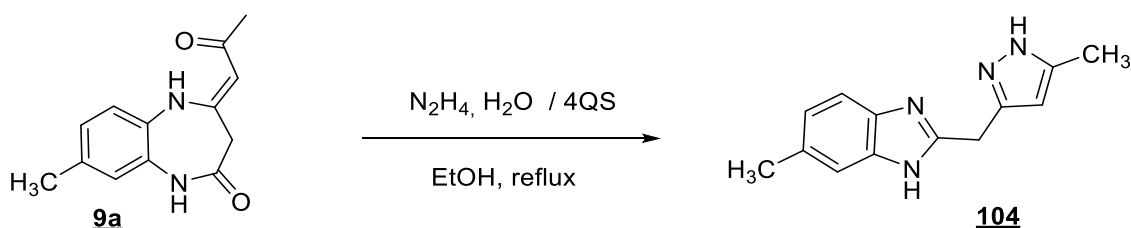
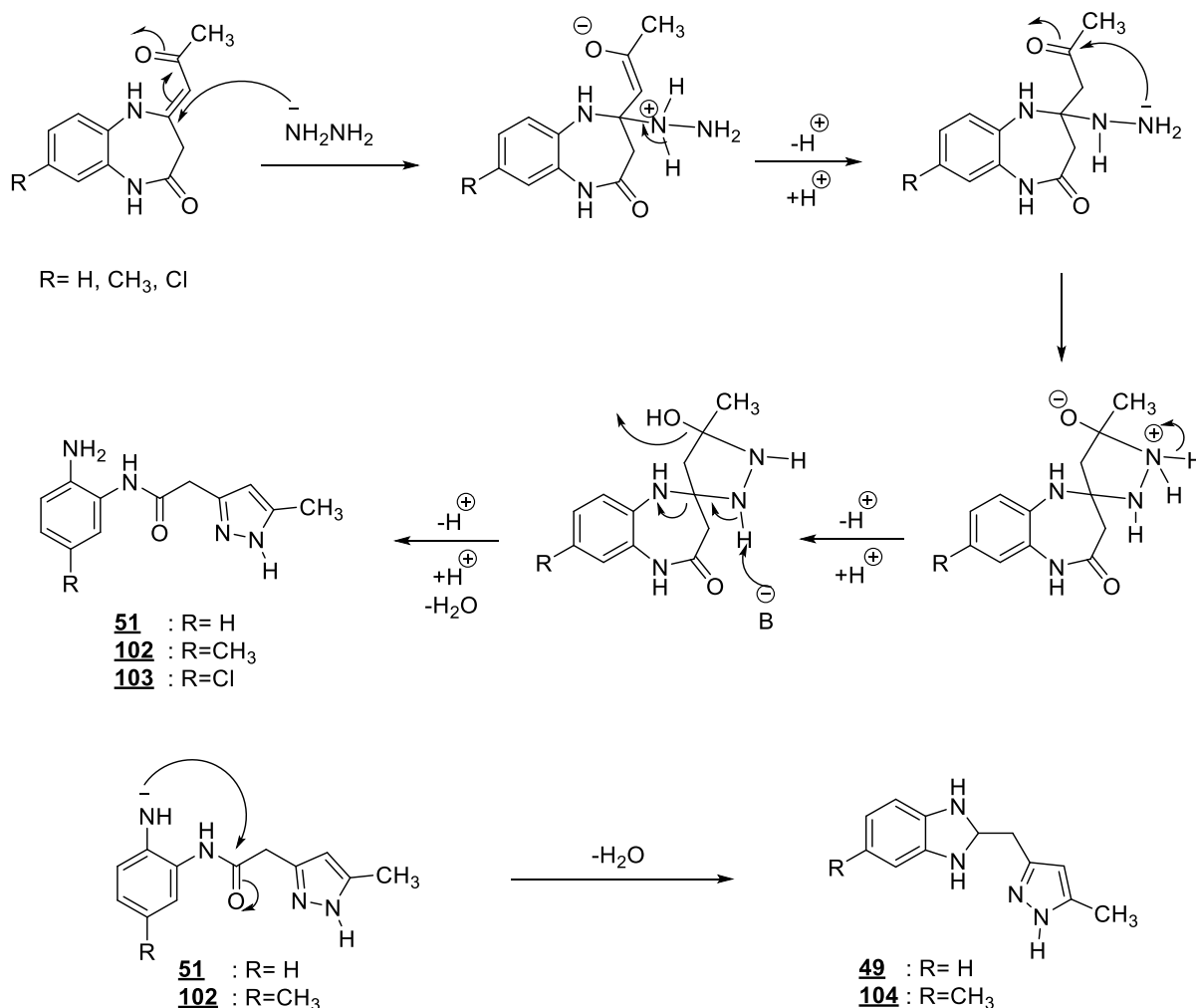


Schéma 50.

IV.1.3. Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme proposé pour expliquer la formation des composés : **51**, **102**, **103** et **104** est illustré dans le schéma suivant :

Schéma 51 : Mécanisme de formation des composés **51**, **102**, **103** et **104**

Tous les composés synthétisés **51**, **102**, **103** et **104** ont été identifiés en utilisant des données spectrales telles que la RMN ¹H, ¹³C et la spectrométrie de (SM). Pour les structures des produits **102** et **104**, ont été également confirmés par cristallographie.

*L'étude des spectres du produit **102** :

Le spectre RMN ¹H, du produit synthétisé **102** pris dans le (DMSO-d₆, à 500 MHz), (**Figure 27**), montre en particulier, deux singlets à 2.09 et 2.16 ppm, caractéristiques des deux méthyles du pyrazole et du groupe phényle, un singlet à 3.49 ppm relatif au groupe –CH₂– entre le pyrazole et le carbonyle, un singlet à 4.62 ppm dû aux protons du groupe NH₂ lié au phényle, un singlet à 5.90 ppm correspondant au proton du pyrazole, un multiplet entre 6.57-6.95 ppm relatif aux protons aromatiques, un singlet à 9.18 ppm correspondant au proton du (NH-C=O) amidique, ainsi qu'un singlet à 12.22 ppm attribuable au proton du NH-pyrazolique.

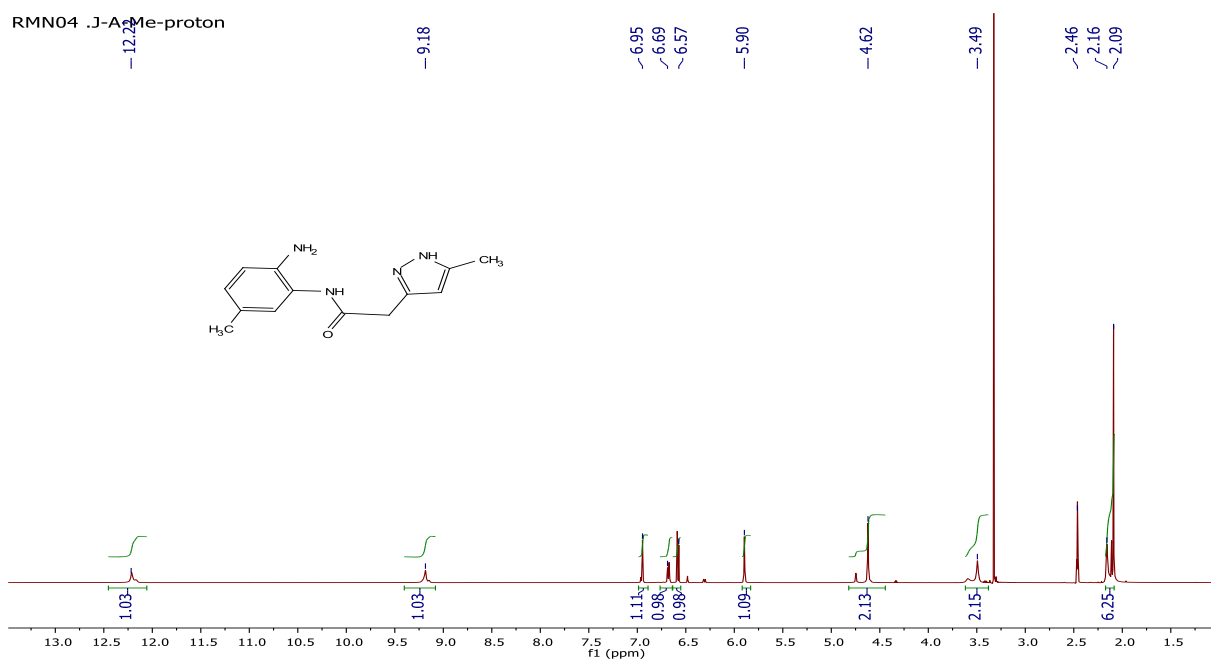


Figure 27 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du produit **102**

De même, le spectre RMN ^{13}C du produit **102** (Figure 28) réalisé dans le (DMSO- d_6 , 126 MHz), révèle essentiellement, deux signaux à 10.95 et 20.63 ppm correspondants aux carbones des deux groupes méthyles, un signal à 36.90 ppm relatif au carbone du groupe $-\text{CH}_2-$, un signal à 103.88 dû au groupe CH-pyrazolique, des signaux entre 116.46 et 147.24 ppm caractéristiques aux carbones du phényle et pyrazole, suivi du carbonyle à 168.99 ppm.

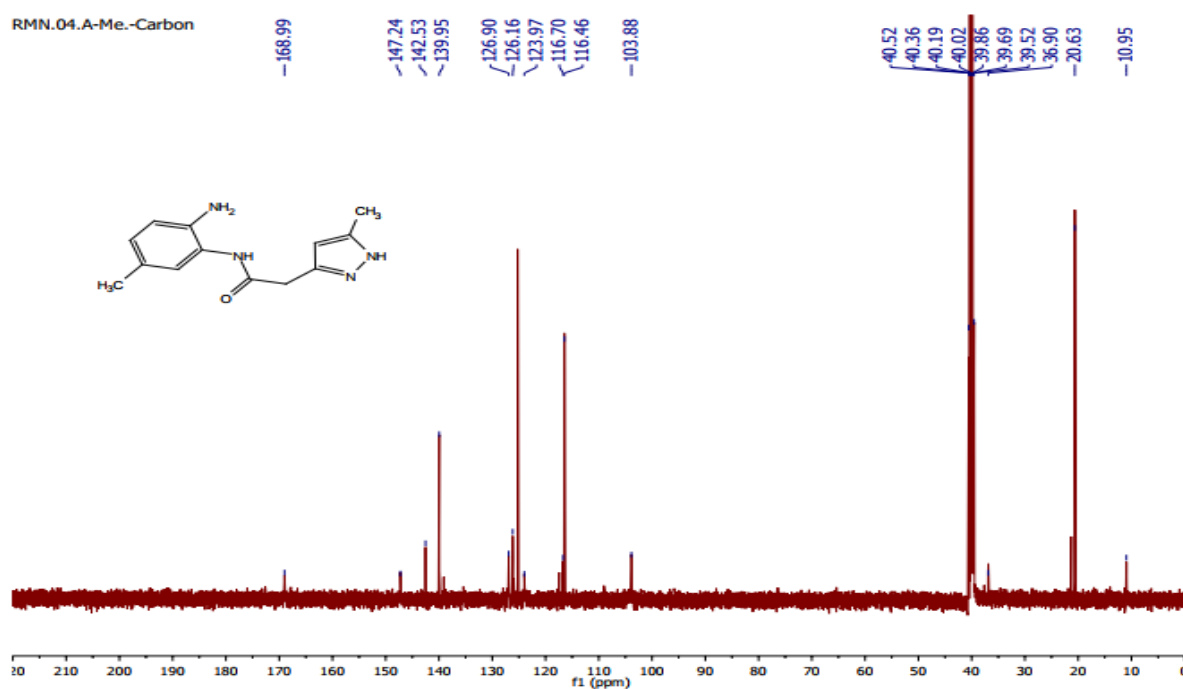


Figure 28 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) du produit **102**

Le spectre de masse (électro spray ionisation : ESI) du composé **102** présente un pic correspondant à l'ion moléculaire protoné $[M-H]^+$ à $m/z = 245,14$ relatifs à la structure proposée (Figure 29)

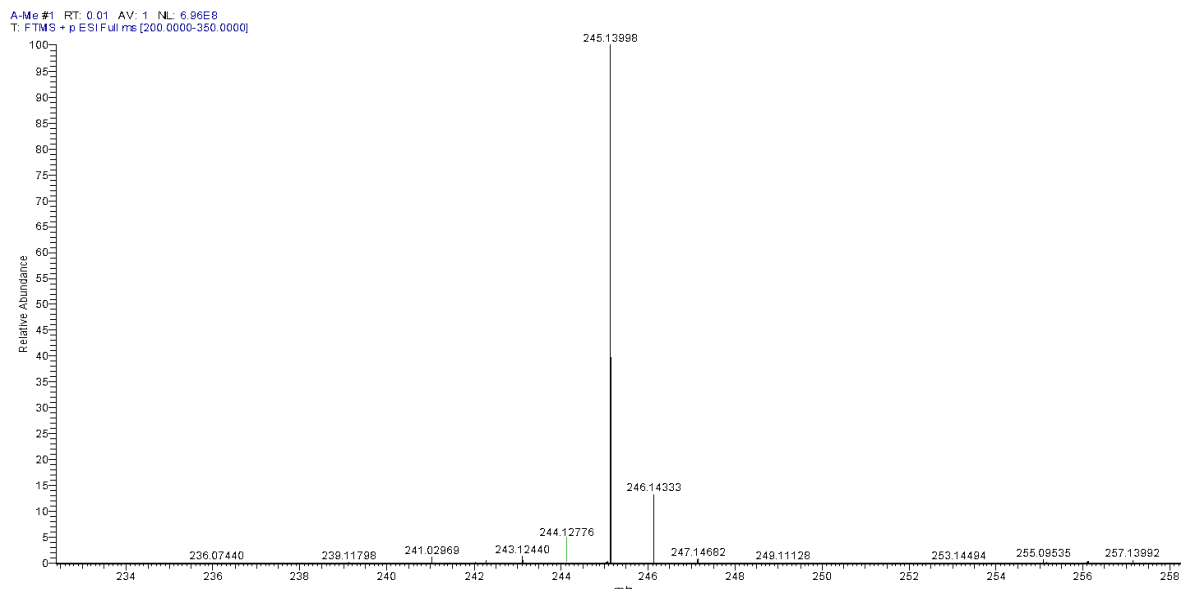


Figure 29 : Spectre de masse (ESI) du composé **102**.

Etude cristallographique du pyrazolyl-acétamide **102** :

Pour le composé synthétisé **102**, nous rapportons également les structures moléculaires et cristallines ainsi qu'une analyse de surface de Hirshfeld et un calcul informatique de la théorie fonctionnelle de la densité effectuée. Les monocristaux sous forme de **parallélépipède incolore** utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus après recristallisation dans le méthanol en présence de $MnCl_2 \cdot 4H_2O$. La structure de la molécule synthétisée **102** a été confirmée par cette étude cristallographique.

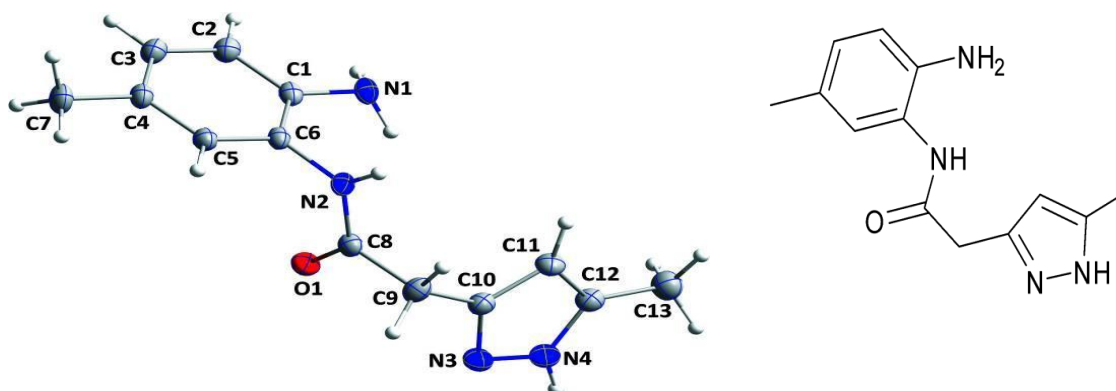


Figure 30 : Structure cristallographique (*Ortep*) du composé **102**

Les conditions d'enregistrement, les principales caractéristiques cristallographiques, et la géométrie des liaisons hydrogène (Å) pour la structure du composé **102** sont représentées dans le tableau 3.

Tableau 3 :

Formule chimique	$C_{13}H_{16}N_4O$	
Masse Moléculaire	244.30 g/mol	
Température	150(2) K	
Longueur d'onde	0.71073 Å	
Taille du cristal	0.158 x 0.260 x 0.367 mm	
Couleur de cristal, forme	Parallélépipède incolore	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe d'espace	P 1 21/c 1	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 7.1271(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 8.9295(3) Å	$\beta = 94.6830(10)^\circ$
	c = 19.2508(7) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1221.06(8) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1.329 g/cm ³	
Coefficient d'absorption	0.089 mm ⁻¹	
F(000)	520	
Diffractomètre	Diffractomètre Bruker D8 QUEST PHOTON 3	
Réflexions recueillies	66426	
Réflexions indépendants	5120 [R(int) = 0,0277]	

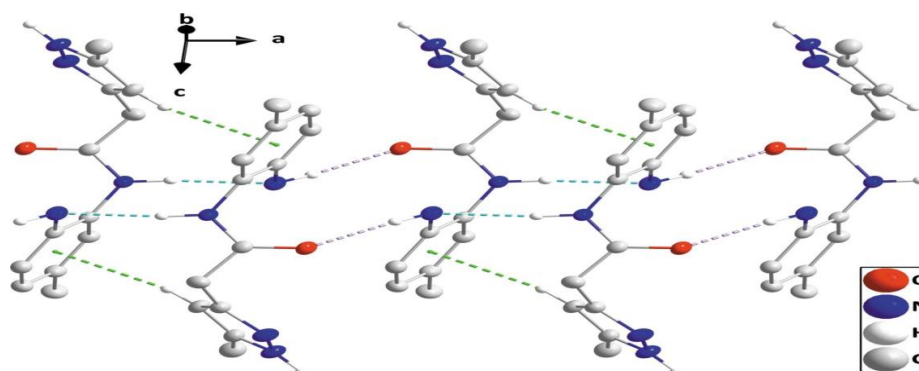


Figure 31 : Une portion d'une chaîne projetée sur (011) avec les liaisons hydrogène N—H...O et N...H...N représentées, respectivement, par des lignes pointillées violet clair et bleu clair. Les interactions C—H... π (cycle) sont représentées par des lignes pointillées vertes.

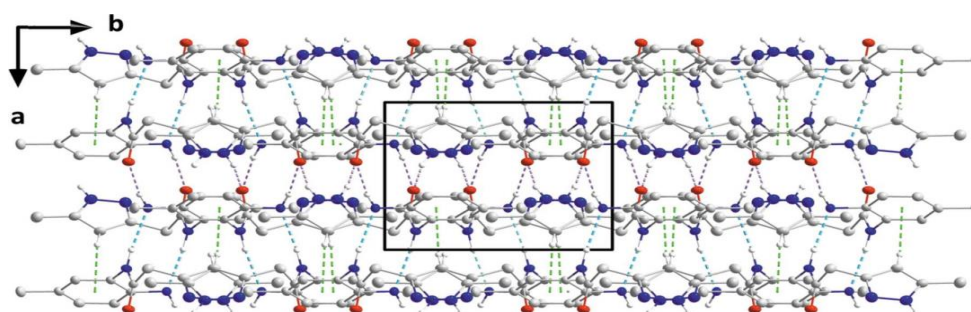


Figure 32 : Arrangement d'emballage vu le long de la direction de l'axe c de l'isomère principal avec des interactions intermoléculaires illustrées comme sur la **figure 31**.

IV.1.4. Analyse de surface de Hirshfeld du produit **102** :

Le programme CrystalExplorer (Turner et al. 2017) a été utilisé pour étudier et visualiser d'avantage les interactions intermoléculaires de **102**. La surface de Hirshfeld tracée sur (d_{norm}) dans la plage de -0,6149 à 1,3177 a.u., est illustré sur la **figure 33 (a)**. Le potentiel électrostatique calculé à l'aide de la base STO-3G définie au niveau de théorie Hartree – Fock et cartographié sur le Hirshfeld surface sur la plage $\pm 0,05$ u.a. montre clairement les positions des contacts intermoléculaires étroits dans le composé (**Figure 33 (b)**). Le potentiel électrostatique positif (région bleue) sur la surface indique un potentiel donneur d'hydrogène, tandis que les accepteurs de liaisons hydrogène sont représentés par un potentiel électrostatique négatif (région rouge). L'indice de forme (**Figure 34**) généré dans la plage de -1 à 1 Å³ révèle qu'il n'y a pas d'interactions, normalement indiquées par les triangles rouges et le bleu adjacents. Le tracé global des empreintes digitales bidimensionnelles est illustré à la (**Figure 35a**), par les liaisons H...H, H...C/C...H, H...N/N...H et H...O/O...H. Les contacts sont illustrés sur les (**Figure 35 (b – e)**), respectivement, avec leurs contributions relatives à la surface

de Hirshfeld (HS). L'interaction la plus importante est H...H, contribuant à 53, 8% à l'emballage cristallin global, ce qui se reflète sur la figure 31b sous forme de points largement dispersés de haute densité à cause de la forte teneur en hydrogène de la molécule, avec la pointe à $d_e = d_i = 1, 18 \text{ \AA}$. En présence d'interactions C—H, la paire d'ailes caractéristiques dans le tracé d'empreintes digitales délimitée en contacts H...C/C...H (contribution de 21,7 % au HS), (**Figure 35c**), a les pointes à $d_e + d_i = 2,76 \text{ \AA}$. La paire de points dispersés de pointes dans le tracé d'empreintes digitales délimité en H...N / N...H, (**Figure 35d**) (13,6%), ont les pointes à $d_e + d_i = 2,01 \text{ \AA}$. Enfin, les contacts H...O/O...H, (**Figure 35e**), n'apportent qu'une contribution de 10,8 % au HS et ont une distribution de points à faible densité.

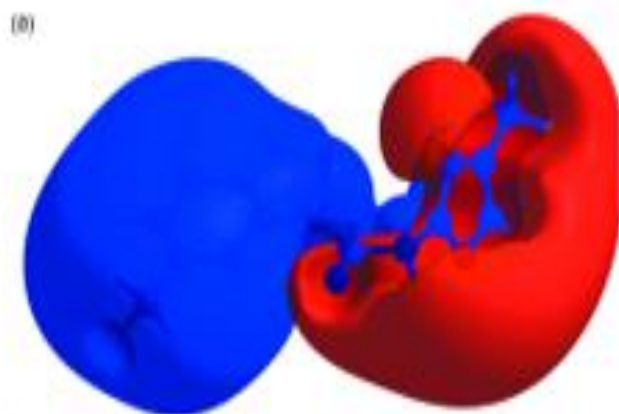


Figure 33 :(a) Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld du composé **102** tracée sur d_{norm} dans la plage de $-0,6149$ à $1,3177$ u.a.

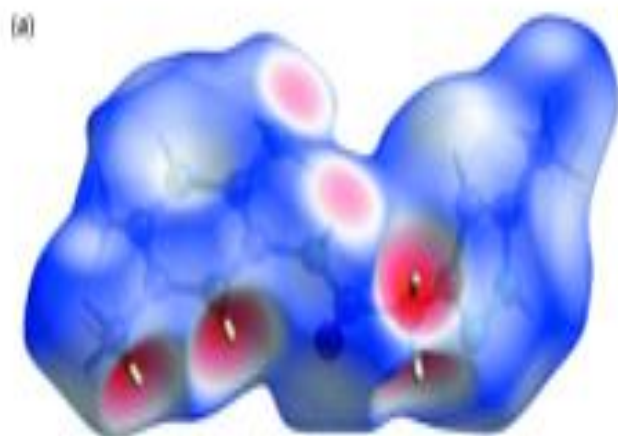


Figure 33 (b) : Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld du composé **102** tracée sur l'énergie potentielle électrostatique dans la plage $-0,0500$ à $0,0500$ u.a. en utilisant l'ensemble de bas STO-3G au niveau théorique de Hartree – Fock..

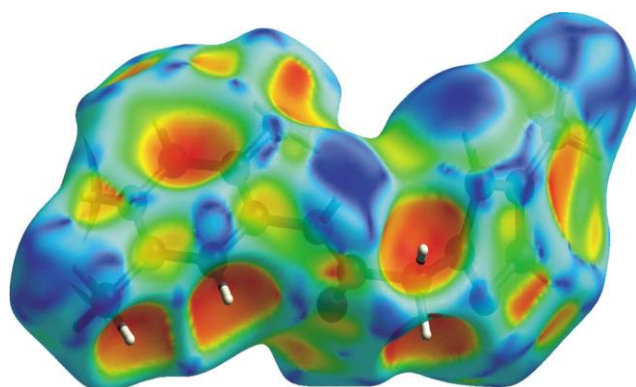


Figure 34 : Surface de Hirshfeld du composé **102** tracée sur l'indice de forme.

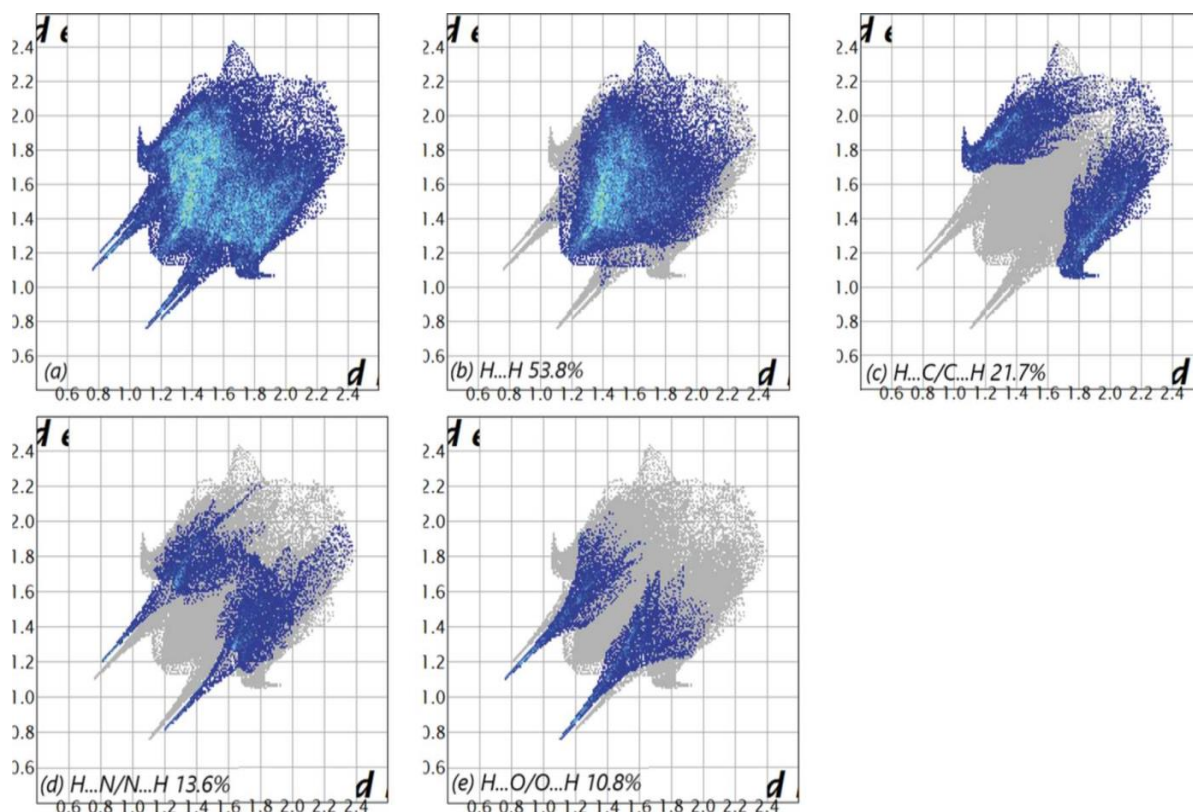


Figure 35 : Les tracés d’empreintes digitaux bidimensionnels complets pour le composé **102** montrant (a) toutes les interactions, et celles décrites dans (b) H...H, (c) H...C/C...H, (d) H...N/N...H et (e) H...O/O...H interaction. Les valeurs d_i et d_e sont les distances internes et externes les plus proches (en Å) de points donnés sur la surface de Hirshfeld.

L’étude des spectres du dérivé (pyrazolyl-acétamide) chloré **103** :

Le spectre RMN ^1H , du composé synthétisé **103** pris dans (DMSO- d_6 , à 500 MHz), (**Figure 36**), montre particulièrement, un singulet à 2.14 ppm correspondant aux protons du groupe méthyle pyrazolique, un singulet à 4.07 ppm qui indique les protons du groupe $-\text{CH}_2-$ acétamidique, un singulet à 5.80 ppm caractéristique des protons NH_2- , un singulet à 8.90 ppm indiquant le proton du CH- pyrazolique, un multiplet entre 6.66 et 7.28 ppm correspondants aux protons aromatiques, ainsi que deux signaux à 9.24 et 9.27 ppm dû aux deux protons de NH-pyrazolique et (NH-C=O) acétamidique.

RMN.05-A-CL-Proton.

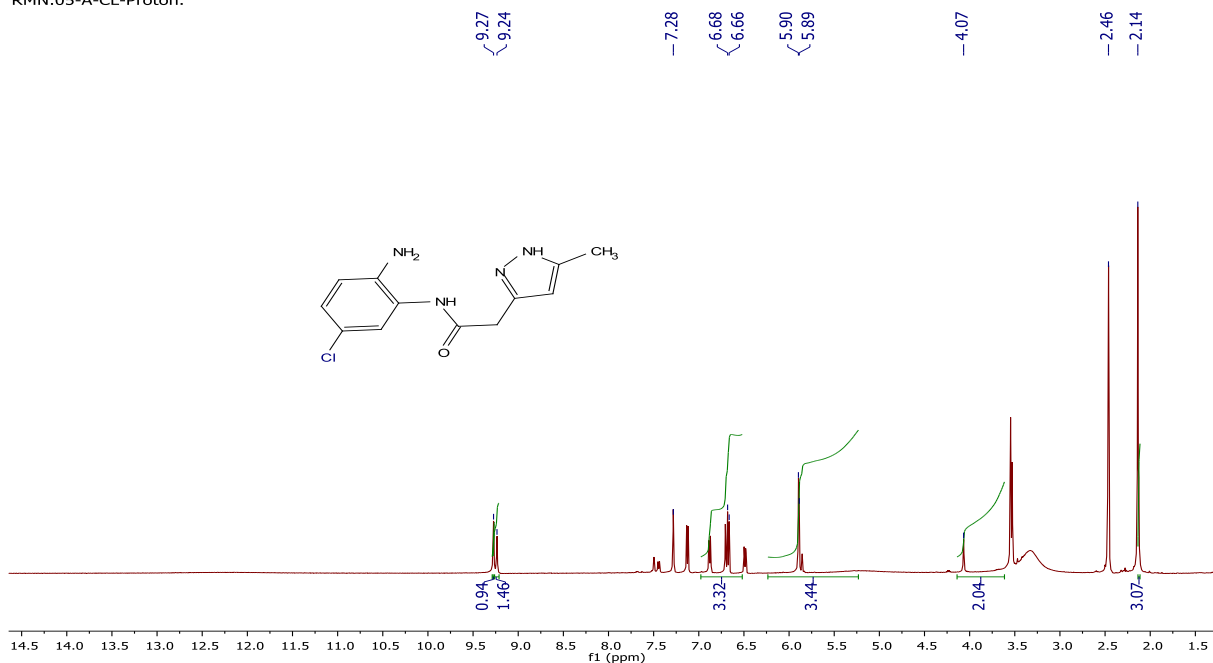


Figure 36 : Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) du produit **103**

De même, pour le spectre RMN ¹³C du produit **103** (**Figure 37**) réalisé dans le (DMSO-d₆, 126 MHz), révèle essentiellement, un signal à 11.54 ppm relatif au carbone du CH₃, un signal à 36.04 ppm dû au carbone du CH₂-, un signal à 104.05 ppm relatif au CH- pyrazolique, les signaux entre 117.13 et 144.24 ppm correspondants aux carbones quaternaires, ainsi qu'un signal du carbone du groupement C=O à 168.99 ppm.

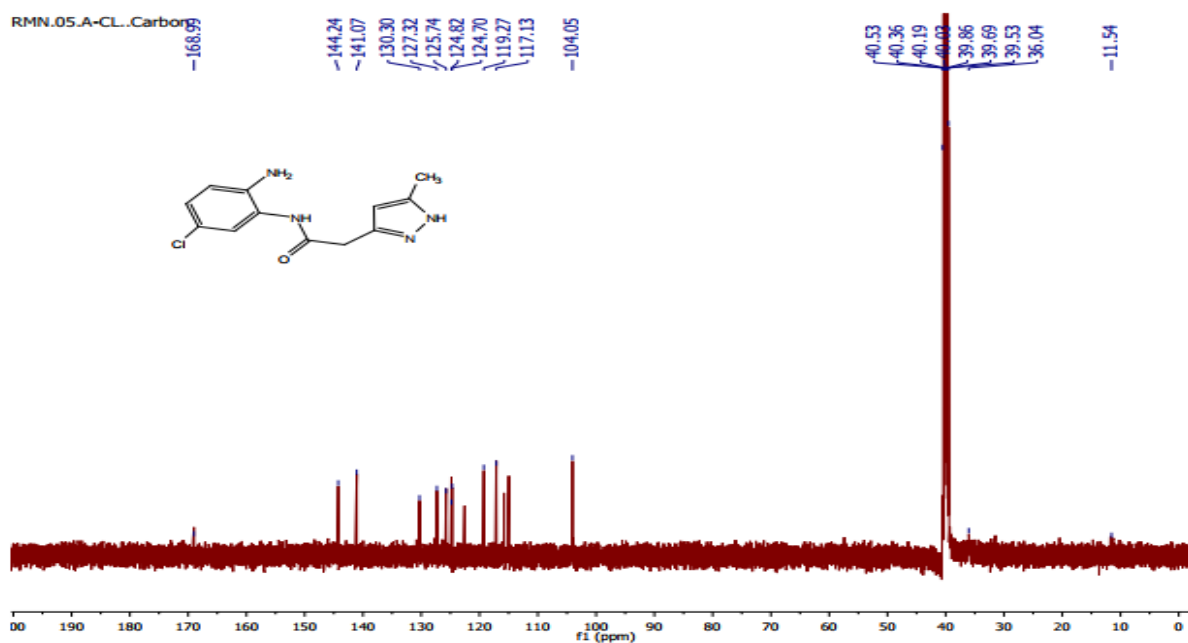


Figure 37 : Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 126 MHz) du produit **103**

Le spectre de masse (SM) par (électro spray ionisation : ESI) du composé **103** présente un pic correspondant à l'ion moléculaire protoné $[M-H]^+$ à $m/z = 265,08$ relatifs à la structure proposée (Figure 38).

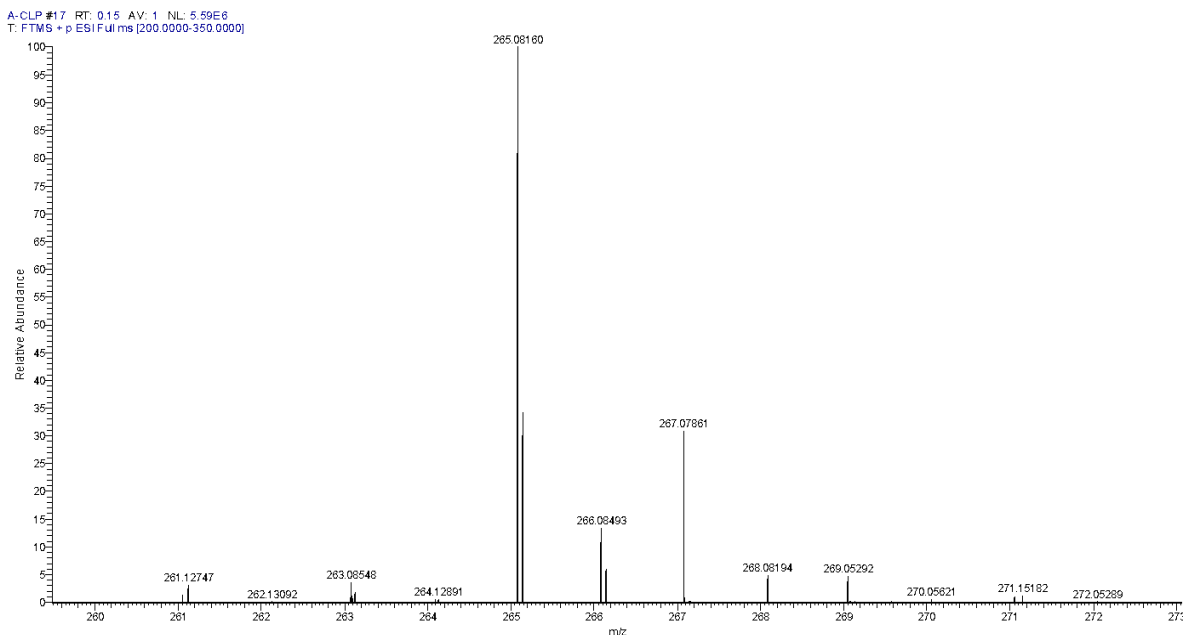


Figure 38 : Spectre de masse (ESI) du composé **103**

L'étude des spectres du dérivé pyrazolyl-benimidazole **104**

Le spectre RMN 1H , du produit **104** pris dans le (DMSO- d_6 , à 500 MHz), (Figure 39), montre particulièrement, un singulet à 2.12 ppm caractéristique des protons du groupe méthyle pyrazolique, un autre singulet à 2.34 ppm dû aux protons du groupe méthyle porté par le phényle, un singulet à 4.02 ppm correspondant aux protons du groupe $-CH_2-$ liant les deux motifs, un singulet à 5.83 ppm relatif au proton du CH pyrazolique, un multiplet entre 6.88 et 7.30 attribuable aux protons aromatiques, ainsi qu'aux deux singulets à 12.00 et 12.25 ppm correspondants aux groupes NH pyrazolique et NH- imidique.

Le spectre de masse (SM) par (électro spray ionisation : ESI) du composé **104** présente un pic correspondant à l'ion moléculaire protoné $[M-H]^+$ à $m/z = 227,12$ relatif à la structure proposée (Figure 40).

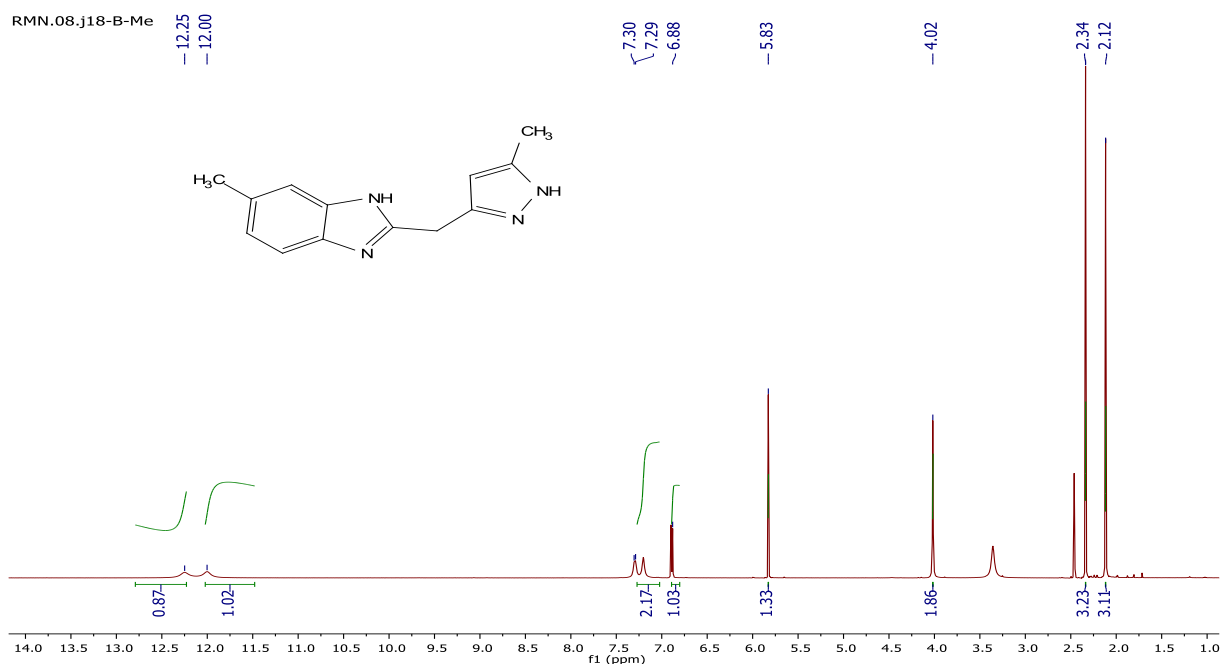


Figure 39 : Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) du produit **104**.

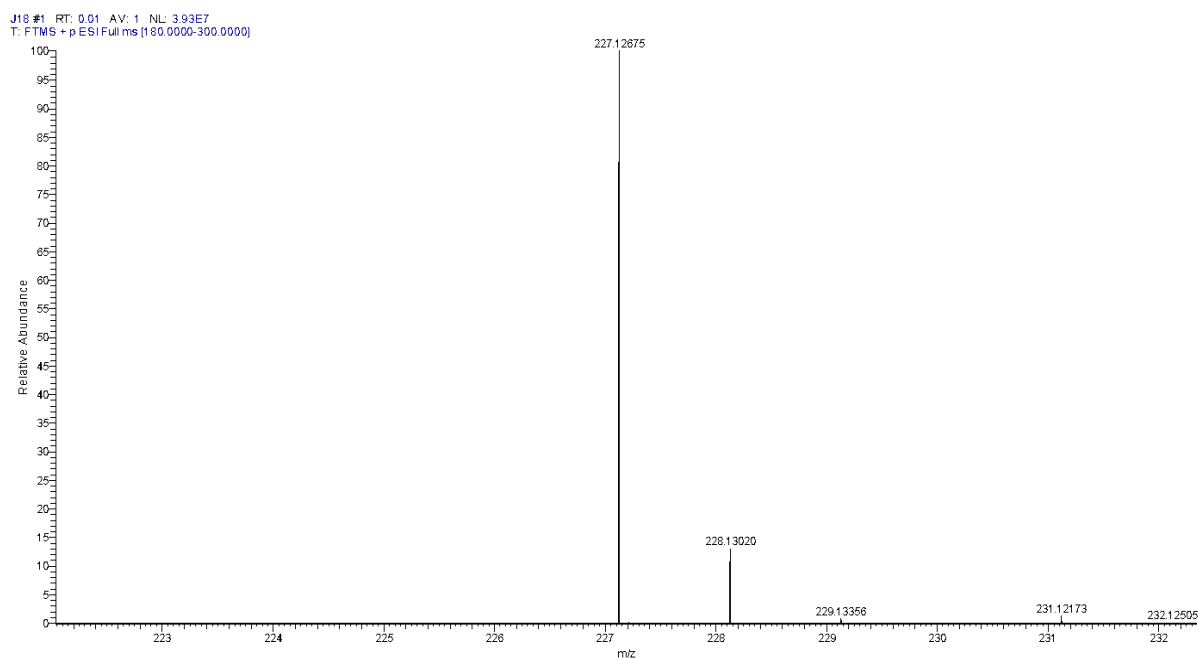


Figure 40 : Spectre de masse (ESI) du composé **104**.

Etude cristallographique du composé **104** :

Les monocristaux de la structure du composé **104** incolore utilisés pour l'étude cristallographique, ont été obtenus après recristallisation dans une solution d'éthanol.

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques de la structure du composé **104** (Figure 41) sont représentées dans le tableau 4.

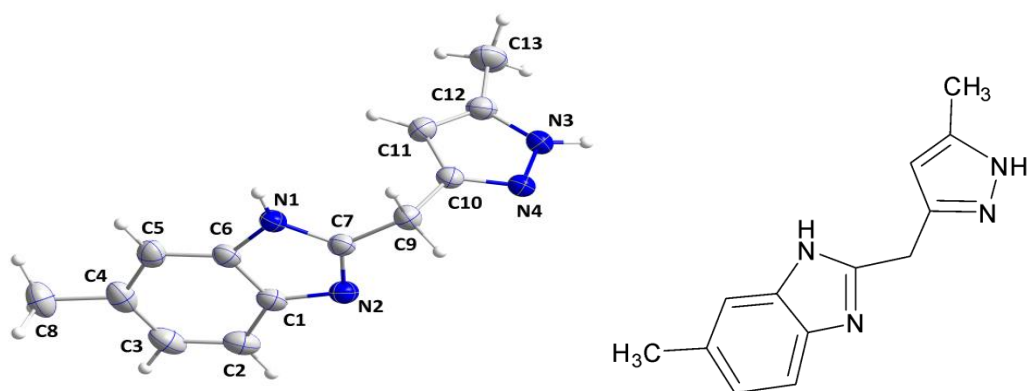


Figure 41 : Structure cristallographique (*Ortep*) du produit **104**.

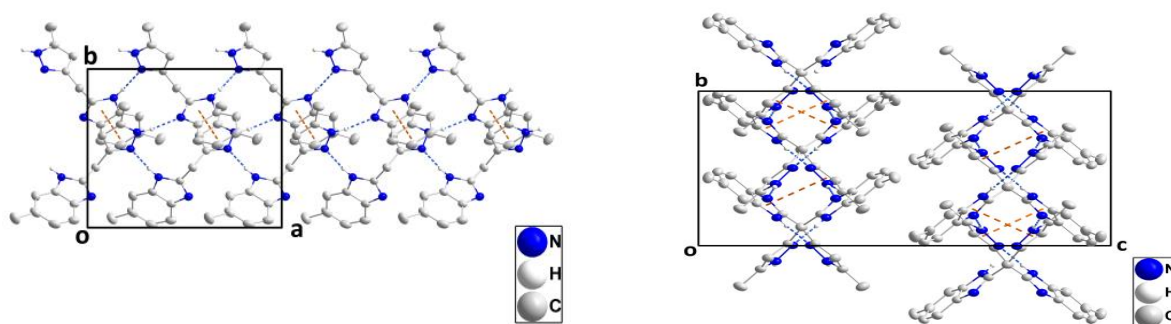


Figure 42 : Vu cristallographique montrant des liaisons hydrogène N-H...N représentées par des lignes pointillées.

Tableau 4 :

Formule chimique	$C_{13}H_{14} N_4$	
Masse moléculaire	226,28 g/mol	
Température	125(2) K	
Longueur d'onde	0,71073 Å	
Taille du cristal	0,044 x 0,236 x 0,314 mm	
Système cristallin	Orthorhombique	
Groupe spatial	P b c a	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 11,8667(15) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 9,6994(12) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 20,130(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2317.0(5) Å ³	
Z	8	
Densité (calculée)	1,297 g/cm ³	

Coefficient d'absorption	0,082 mm ⁻¹
Diffractomètre	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 diffractomètre
Réflexions indépendantes	2886 [R(int) = 0,0518]
Programme de solution de structure	SHELXT/5 (Sheldrick, 2015a)
Programme de raffinement	SHELXL 2018/3 (Sheldrick, 2015b)
Qualité d'ajustement sur F ²	1.024

IV.2. Action du N1-(naphtalène-1-yl) éthane-1,2-diamine sur la (BZD **4a**)

IV.2.1. -préparation de l'éthyl-2-(3-méthyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[1,5] diazépín-1-yl)acétate

Pendant l'étude de la réactivité des 1,5-benzodiazépín-2-ones **4a**, vis-à-vis d'autres réactifs binucléophiles et en vue de synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques intégrant le pyrazole et benzimidazole par réarrangement de la molécule **4a**, par d'autres réactifs binucléophiles, nous avons examiné l'action du dichlorhydrate de N-(1-naphtyl)éthylènediamine) sur la (BZD **4a**), dans l'éthanol à reflux, la réaction conduit à un mélange réactionnel, dont le cyclo adduit **106**. Ce qui nous a permis d'isoler initialement des monocristaux d'une nouvelle molécule tricyclique dérivée de la 1,5-benzodiazépín, selon le schéma 52, produit susceptible de présenter des activités biologiques potentielles.

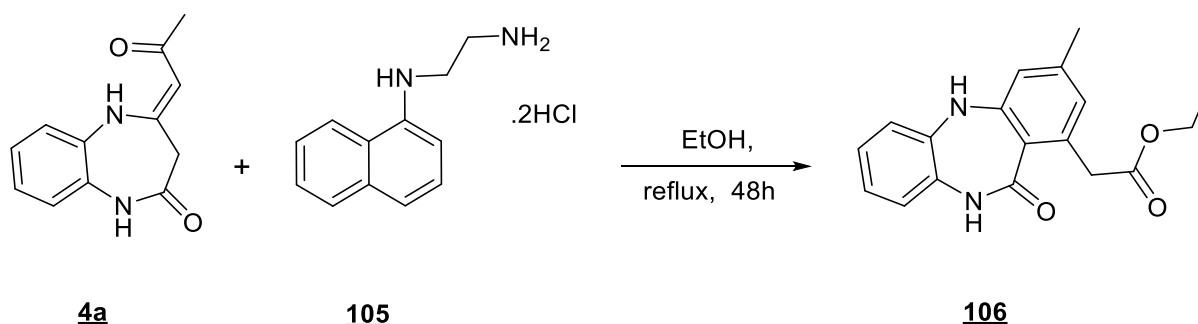


Schéma 52.

La détermination de la structure du produit synthétisé **106** a été réalisée par une étude cristallographique sur les monocristaux de cette structure (**Figure 43**).

IV.2.2. Etude cristallographique du composé **106** :

Les monocristaux de la structure du composé **106** sous forme de plaque incolore utilisés pour l'étude cristallographique, ont été obtenus après recristallisation dans une solution d'éthanol,

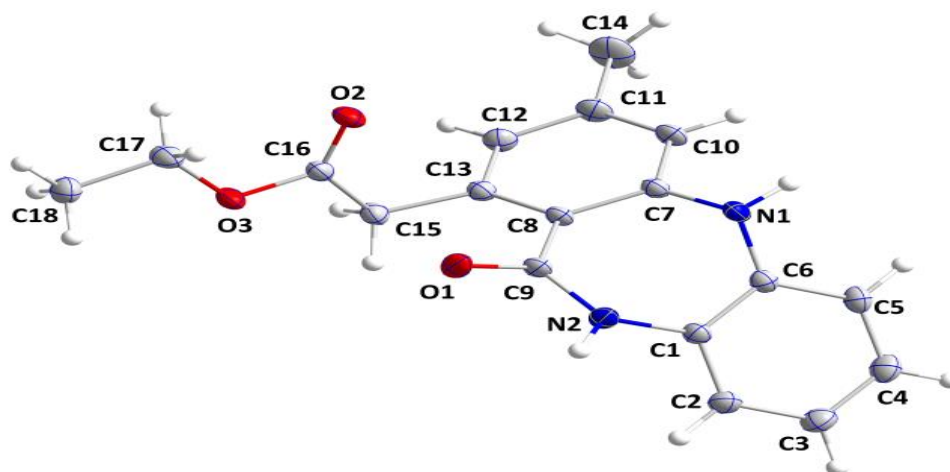


Figure 43 : ORTEP de la structure du composé **106**

Les conditions d'enregistrement, dans un appareil Bruker D8 QUEST PHOTON 3, les principales caractéristiques cristallographiques, les angles (°) et les distances de liaison hydrogène (Å) pour la structure du composé **106** sont représentées dans le tableau 5.

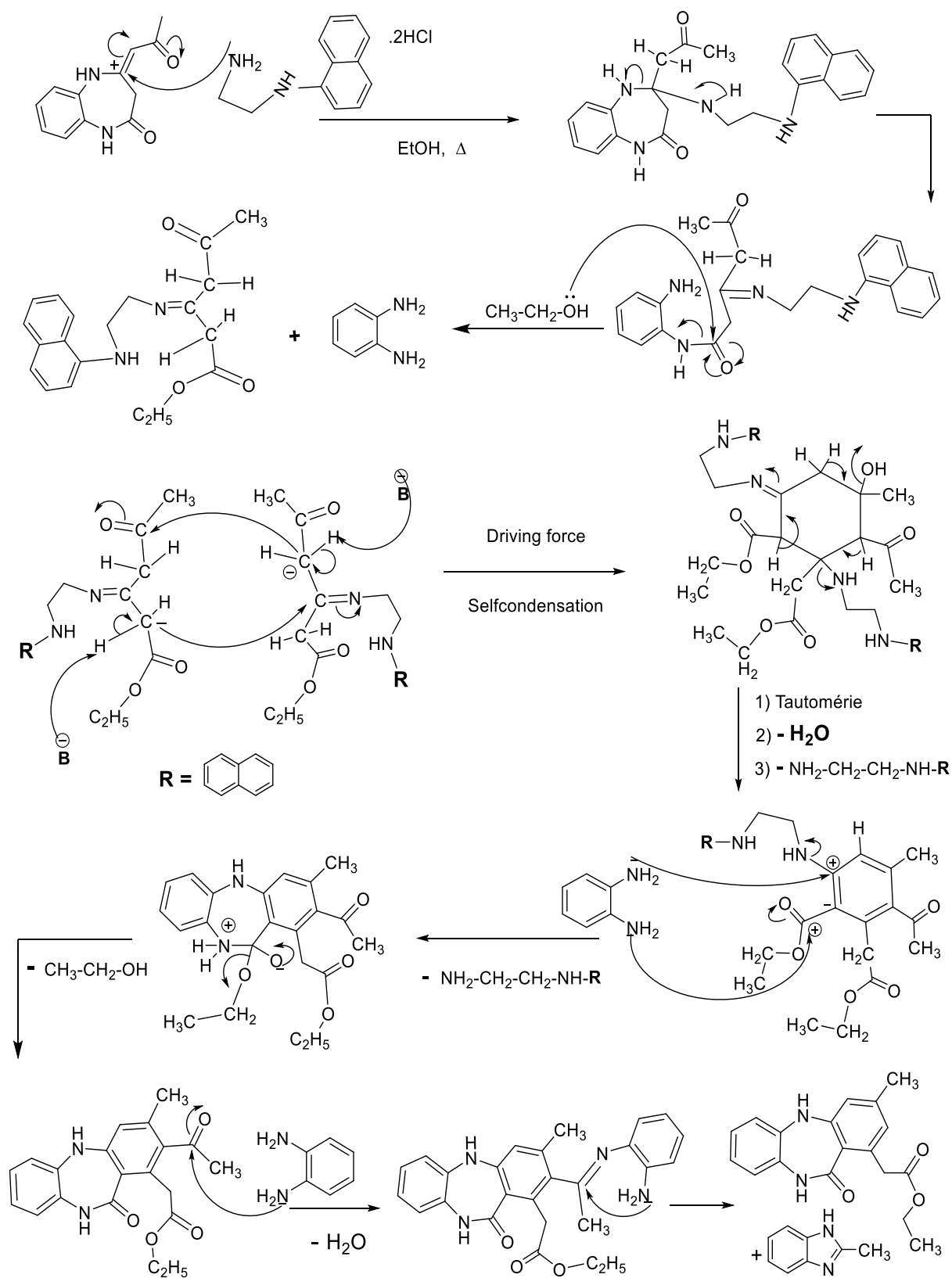
Tableau 5 :

Formule chimique	$C_{18}H_{18}N_2O_3$	
Masse moléculaire	310,34 g/mol	
Température	150(2) K	
Longueur d'onde	0,71073 Å	
Taille du cristal	0,196 x 0,362 x 0,480 mm	
Habitude de cristal	Assiette incolore	
Système cristallin	Monoclinique	
Groupe spatial	P 1 21/c 1	
Dimensions de la cellule unitaire	$a = 10,1619(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 20,1419(9)$ Å	$\beta = 110.6280(10)^\circ$
	$c = 8,0696(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$1545.79(12)$ Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1,334 g/cm ³	
Coefficient d'absorption	0,092 mm ⁻¹	
Diffractomètre	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 diffractomètre	
Réflexions recueillies	110814	

Réflexions indépendantes	6476 [R(int) = 0,0345]
Qualité d'ajustement sur F ²	1.056

IV.2.3. Mécanisme réactionnel

La formation du composé **106** peut être expliquée par le mécanisme suivant (**Schéma 53**) :


 Schéma 53 : Le mécanisme proposé pour La formation du composé **106**

Les rendements et les points de fusion des produits synthétisés, sont illustrés dans le tableau **6**.

Tableau 6 :

Produit	Formule	Masse Molaire	Rendement (%)	Point de Fusion
<u>97</u>	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	258,31 g/mol	60%	130-132°C
<u>98</u>	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	296,15 g/mol	40%	168-170°C
<u>99</u>	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂	300,40 g/mol	35%	Huileux
<u>102</u>	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	244,13 g/mol	70%	147-149°C
<u>103</u>	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₄ O	264,08 g/mol	73%	156-158°C
<u>104</u>	C ₁₃ H ₁₄ N ₄	226,28 g/mol	88%	228-230°C

Les tableaux 7 et 8 présentent certains signaux RMN ¹H et RMN ¹³C des composés **97**, **98**, **99**, **102**, **103** et **104** synthétisés.

Tableau 7 : Données spectrales de RMN ¹H des composés **97**, **98**, **99**, **102**, **103** et **104**

Composé	RMN ¹ H
<u>97</u>	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) δ (ppm) : 1,11 et 1,47 (2d, 6H, 2CH ₃ , J=6 HZ) ; 2,11 (s, 3H, CH ₃ -C=O); 2,91 - 3,15 (dd, 2H, CH ₂ diazépine,); 4,47-4,53 (m, 1H, CH-N); 5,31 (S, 1H, -CH=); 7,10-7,31 (m, 4H, CH _{ar}); 2,16 (s, 1H, NH).
<u>98</u>	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H, CH ₃) ; 2.43-2.86 (dm, 2H, CH ₂ allylique) ; 3.07 (t, 1H, CH ₂ diazépine); 4.34 (d, 2H, CH ₂ -N) ; 4.56 – 5.13 (m _{couplage} allylique, 4H, 2 =CH ₂) ; 5.23 (s, 1H, CH) ; 5.72 – 5.86 (m, 2H, 2-CH=allylique) ; 7.15 – 7.35 (m, 4H, CH _{aromatiques}) ; 12.60 (s, 1H, NH).
<u>99</u>	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) δ (ppm) : 0.77 (t, 3H, CH ₃) ; 1.12- 1.46 (m, 8H, 4CH ₂ -) ; 2,10 (s, 3H, CH ₃ -C=O) ; 2.95- 3.15 (dd, 2H, CH ₂ -diazépinique) ; 4.16 (t, 2H, CH ₂ -N) ; 5.29 (s, 1H, CH-énaminique) ; 7.11- 7.27 (m, 4H, CH _{aromatiques}) ; 12.22 (s, 1H, NH).
<u>102</u>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ ; 500 MHz) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H, CH ₃ -pyrazolique) ; 2.16 (s, 3H, CH ₃ -Ph) ; 3.49 (s, 2H, CH ₂ -acétamide) ; 4,62 (s, 2H, NH ₂) 5,90 (s, 1H, CH-Pyrazolique) ; 6,57- 6,95 (m, 3H, CH-aromatiques) ; 9,18 (s, 1H, NH-C=O) ; 12,22 (s, 1H, NH-Pyrazol).
<u>103</u>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ ; 500 MHz) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H, CH ₃ -pyrazol) ; 4.07 (s, 2H, CH ₂ -acétamide) ; 5.80 (s, 2H, NH ₂) ; 8.90 (s, 1H, CH-Pyrazole) ; 6.66- 7.28 (m, 3H, CH-aromatiques) ; 9.24 (s, 1H, NH-C=O) ; 9.27 (s, 1H, NH-Pyrazole).

<u>104</u>	RMN ¹H (DMSO-d ₆ ; 500 MHz) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H, CH ₃ -Pyrazole) ; 2.34 (s, 3H, CH ₃ -Ph) ; 4.02 (s, 2H, CH ₂) ; 5.83 (s, 1H, CH-Pyrazole) ; 6.88- 7.30 (m, 3H, CH-Ar) ; 12.00 (s, 1H, NH-Pyrazole) ; 12.25 (s, 1H, NH-Imidazole).
-------------------	---

Tableau 8 : Données spectrales de RMN ¹³C des composés 97, 98, 99, 102, 103 et 104

Composé	RMN ¹³ C
<u>97</u>	RMN ¹³C (CDCl ₃ , 126 MHz) δ (ppm) : 20.27 (CH ₃ -CH-CH ₃) ; 22.43 (CH ₃ -CH-CH ₃) ; 29.54 (CH ₃ -acétyl) ; 42.31 (CH ₂ diazépine) ; 52.23 (CH-N) ; 96.54 (=CH-C=O) ; 123.30 , 124.99 , 125.00 , 127.03 (4CH _{ar}) ; 133.93 , 134.00 (2Cq-ar) ; 156.62 (Cq diazépine) ; 167.42 (C=O diazépine) ; 198.16 (C=O acétyle).
<u>98</u>	RMN ¹³C (CDCl ₃ , 126 MHz), δ (ppm) : 29.81 ppm (CH ₃) ; 30.03 (CH ₂ allylique 2) ; 45.10 (CH ₂ -N) ; 51.91 (CH diazépine) ; 93.07 (CH=liée à l'acétyle) ; 116.74 et 117.43 (2 =CH ₂ allyliques) ; 123.08 -126.58 (4CH cycle benzène) ; 132.24 et 135.14 (2Cq benzène) ; 133.09 et 134.91 (2CH allyliques) ; 158.38 (Cq diazépine) ; 167.37 (C=O diazépique) ; 198.07 (C=O de l'acétyle).
<u>99</u>	RMN ¹³C (CDCl ₃ ; 126 MHz) δ (ppm) : 13.94 (t, CH ₃ -aliphatique) ; 22.64, 26.17, 29.47 , 31.26 (CH ₂ -aliphatiques) ; 41.55 (CH ₂ -N) ; 27.86 (CH ₃ -acétyle) ; 48.34 (CH ₂ -diazépine) ; 96.40 (CH-vinyle) ; 123.35 , 123.76 , 125.60 , 126.53 (CH-aromatiques) ; 133.36 , 134.46 , 156.13 (C-q) ; 167.00 , 198.14 (2C=O).
<u>102</u>	RMN ¹³C (DMSO-d ₆ ; 126 MHz) δ ppm : 10.95 (CH ₃ -Pyrazole) ; 20.63 (CH ₃ -Phényle) ; 36.90 (CH ₂ -Acétamide) ; 103.88 (CH-Pyrazole) ; 116.46- 126.90 (5C _{ar}) ; 139.95 (Cq-NH-Pyrazole) ; 142.53 (Cq=N pyrazole) ; 147.24 (Cq-ph-NH ₂) ; 168.99 (C=O).
<u>103</u>	RMN ¹³C (DMSO-d ₆ ; 126 MHz) δ ppm : 11.54 (CH ₃ -Pyrazole) ; 36.04 (CH ₂ -Acétamide) ; 104.05 (CH-Pyrazole) ; 117.13- 127.32 (6C-Ar) ; 141.07- 144.24 (2Cq-Pyrazole) ; 168.99 (C=O).
<u>104</u>	RMN ¹³C (DMSO-d ₆ ; 126 MHz) δ ppm : 11.49 (CH ₃ -Pyrazole) ; 21.80 (CH ₃ -Ph) ; 28.30 (CH ₂ -) ; 103.80 (CH-Pyrazole) ; 117.18- 130.83 (6C _{Ar}) ; 131.22 (C-Imidazol) ; 151.68 - 152.98 (2Cq-pyrazole).

V. CONCLUSION

Nous avons démontré dans ce chapitre que la 4Z-(2-oxo-propylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one **4a**, constitue un excellent précurseur pour la synthèse d'autres nouveaux systèmes hétérocycliques contenant les groupements pyrazole, acétamide, benzimidazole, di-benzodiazépine et méthylbenzopyrido-diazépine. De plus, l'utilisation de conditions de la (C.T.P-liquide-solide) a permis d'obtenir notamment un nouveau système de N-benzodiazépine alkylé. Lors de l'étude de la réactivité de la (BZD **4a**) et ses dérivés d'une part, vis-à-vis de certains agents alkylants, nous avons réussi à isoler des composés du type (1-alkyl et 1,3-dialkyl-1,5-benzodiazépin-2-one) et d'autres produits avec des bons rendements.

Ainsi, l'action de chlorure de chloroacétyle sur notre molécule (BZD **4a**), nous a permis d'obtenir un nouveau produit à trois cycles : le 9-méthylbenzo[b]pyrido[1,2-d][1,5]diazépine-6,11(5H, 7H)-dione **101**.

D'autre part, la réactivité vis-à-vis des réactifs de type bi-nucléophiles comme l'hydrazine monohydrate et le N1-(naphtalén-1-yl)éthane-1,2-diamine, nous a permis d'isoler de nouveaux hétérocycles dérivés du pyrazolyl-benzimidazole et du pyrazolyl-acétamide. Tandis que la réaction avec le N1-(naphtalén-1-yl)éthane-1,2-diamine nous a permis de synthétiser un nouveau dérivé tricyclique de la dibenzodiazépine, qui est l'éthyl 2-(3-méthyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[1,5]diazépine-1-yl)acétate **106**. On a également suggéré un mécanisme plausible afin d'expliquer la formation de ce composé.

VI. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Matériels et méthodes :

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage, calculés par rapport à la quantité de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière initialement utilisée.

Chromatographies

On a effectué des chromatographies sur une couche mince de gel de silice en utilisant les plaques Kieselgel 60 SIL G/UV 254 de Macherey-Nagel. On a découvert les plaques (CCM) en utilisant la lumière UV (254 ou 365 nm). Les produits ont été séparés à l'aide d'une chromatographie sur colonne sur un gel de silice Matrex (60 A, 35-70 μm).

Points de fusion

On a identifié les points de fusion en utilisant un tube capillaire.

Spectroscopie de (IR)

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil de FTIR-ATR (FT-IR -4600 JASCO) (Plateforme de la Faculté des Sciences- Rabat).

Spectroscopie de RMN

Les spectres de RMN ont été effectués sur un appareil BRUKER AM 500 (NMR^1H : 500 MHz, NMR^{13}C : 126 MHz). Les produits ont été étudiés en solution dans le DMSO-d_6 ou le CDCl_3 avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) en ppm par rapport au TMS. (UATRS CNRST-Rabat).

Spectrométrie de masse (SM)

Les spectres de masse ont été effectués avec un spectromètre de type API 3200 LC/MS/MS, à (UATRS CNRST-Rabat).

Analyses cristallographiques

Les analyses cristallographiques sont réalisées sur un système de diffractomètre (Bruker D8 QUEST PHOTON 3) équipé d'un tube scellé à mise au point fine (MoK α , $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) et d'un monochromateur en graphite, Les structures ont été résolues et affinées à l'aide du logiciel Bruker SHELXTL et à température (T=150 (2) K). (Tulane Université).

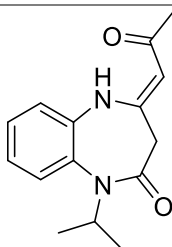
2. PROCEDURES ET DESCRIPTION DES COMPOSÉS :

Alkylation du 4Z-(2-oxopropylidène)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one 4a

Mode opératoire général :

A (0.0046 mole) de la (BZD 4a), dans 40 ml de dichlorométhane, on ajoute (0.009 mole) de la base KOH solubilisé dans l'eau, (0.0005 mole) de la catalyse (BTBA) et (0.009 mole ; 2éq) du bromoalcane. Le mélange est agité à (TA) pendant 48h. Ensuite, on extrait la phase organique, et le mélange est chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle).

(4Z)-1-isopropyl-(2-oxopropylidène)-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one(97).



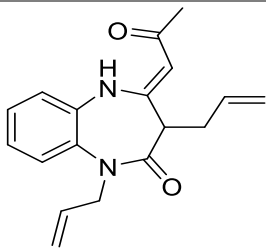
Formule chimique : $C_{15}H_{18}N_2O_2$
 Masse Molaire : 258,14 g/mol
 Rendement : 60%
 Point de fusion : 130-132°C
 Spectrométrie de masse (m/z): 259,14(M-H⁺)

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1,11 et 1,47 (2d, 6H, 2CH₃, J=6 HZ) ; 2,11 (s, 3H, CH₃-C=O); 2,91 - 3,15 (dd, 2H, CH₂diazépine,); 4,47-4,53 (m, 1H, CH-N); 5,31 (S, 1H, -CH=); 7,10-7,31 (m, 4H, CH_{ar}); 2,16 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) : 20.27 (CH₃-CH-CH₃); 22.43 (CH₃-CH-CH₃); 29.54 (CH₃-acetyl); 42.31 (CH₂ diazépine); 52.23 (CH-N); 96.54 (=CH-C=O); 123.30 , 124.99 , 125.00 , 127.03 (4CH_{ar}); 133.93 , 134.00 (2Cq-ar); 156.62 (Cq diazépine) ; 167.42 (C=O diazépine) ; 198.16 (C=O acétyle).

SM (ESI) : [M-H]⁺ : m/z= 259,14

(Z)-1, 3-diallyl-4-(2-oxopropylidène)-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one(98)

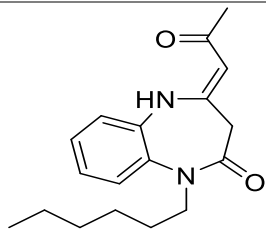
	Formule chimique : $C_{18}H_{20}N_2O_2$ Masse Molaire : 296,15 g/mol Rendement : 40% Point de fusion : 168-170°C Spectrométrie de masse (m/z): 297,15 (M-H ⁺)
---	---

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H, CH₃) ; 2.43-2.86 (dm, 2H, CH₂ allylique) ; 3.07 (t, 1H, CH_{diazépine}) ; 4.34 (d, 2H, CH₂-N) ; 4.56 – 5.13 (m_{couplage allylique}, 4H, 2 =CH₂) ; 5.23 (s, 1H, CH) ; 5.72 – 5.86 (m, 2H, 2-CH=allylique) ; 7.15 – 7.35 (m, 4H, CH_{aromatiques}) ; 12.60 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 126 MHz), δ (ppm) : 29.81 ppm (CH₃) ; 30.03 (CH₂ allylique 2) ; 45.10 (CH₂-N) ; 51.91 (CH_{diazépine}) ; 93.07 (CH=liée à l'acétyle) ; 116.74 et 117.43 (2 =CH₂ allyliques) ; 123.08 -126.58 (4CH_{cycle benzène}) ; 132.24 et 135.14 (2C_q benzène) ; 133.09 et 134.91 (2CH_{allyliques}) ; 158.38 (C_qdiazépine) ; 167.37 (C=O diazépique) ; 198.07 (C=O de l'acétyle.).

SM (ESI) : [M-H]⁺ : m/z= 297,15

(Z)-1-héxyl -4-(2-oxopropylidène)-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one(99)

	Formule chimique : $C_{18}H_{24}N_2O_2$ Masse Molaire : 300,18 g/mol Rendement : 35% Point de fusion : .Huileux Spectrométrie de masse (m/z): 301,26 (M-H ⁺)
---	--

RMN ¹H (CDCl₃ , 500 MHz) δ (ppm) : 0.77 (t, 3H, CH₃) ; 1.12- 1.46 (m, 8H, 4CH₂-) ; 2,10 (s, 3H, CH₃-C=O) ; 2.95- 3.15 (dd, 2H, CH₂-diazépique) ; 4.16 (t, 2H, CH₂-N) ; 5.29 (s, 1H, CH-énaminique) ; 7.11- 7.27 (m, 4H, CH_{aromatiques}) ; 12.22 (s, 1H, NH).

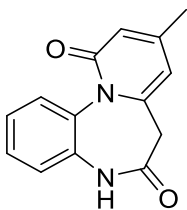
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 126 MHz) δ (ppm) : 13.94 (t, CH₃-aliphatique) ; 22.64, 26.17, 29.47, 31.26 (CH₂-aliphatiques) ; 41.55 (CH₂ -N) ; 27.86 (CH₃-acétyle) ; 48.34 (CH₂-diazépine) ; 96.40 (CH-vinyle) ; 123.35 , 123.76 , 125.60 , 126.53 (CH-_{aromatiques}) ; 133.36 , 134.46 , 156.13 (C-q) ; 167.00 , 198.14 (2C=O).

SM (ESI) : [M-H]⁺ : m/z= 301,26

Synthèse de la : 9-méthylbenzo[b]pyrido[1,2-d][1,5]diazépine-6,11(5H, 7H)-dione 101

Mode opératoire :

A (0.0057 mole) du produit de départ la (BZD **4a**) dans 35 ml de DCM et un peu d'éthanol, on ajoute 2éq de KOH solubilisé dans l'eau, de BTBA et (0.023 mole) :4 éq du chlorure de chloroacétyle, à reflux pendant 48h. On ajoute un peu d'eau puis on extrait la phase organique, le mélange obtenu est chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle (7/3)).

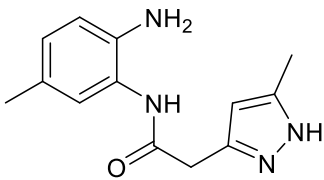
	Formule chimique : $C_{14}H_{12}N_2O_2$ Masse Molaire : 240.26 g/mol Couleur, forme : Colonne incolore
---	--

Synthèse de la *N*-(2-aminophényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **51** et ses dérivés monosubstitués **102** et **103**

Mode opératoire d'obtention des composés **51**, **102** et **103**

2 g (9,3 mmole) du produit de départ :la (BZD **4a**) monosubstituée ou non et une quantité stœchiométrique d'hydrazine monohydrate 1Q, (ou 4Q en le cas de synthèse le dérivé pyrazolyl-benzimidazol **104**), ont été porté au reflux dans l'éthanol (40 ml) pendant 2 h. Après concentration du volume de solvant à 20 ml, la solution a été laissée au repos ; le précipité formé a été filtré puis recristallisé dans l'éthanol. Pour les produits **102** et **104** des monocristaux ont été obtenus après recristallisation dans du méthanol en présence de $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, qui a été laissé à température ambiante pendant 72h.

N-(2-amino-5-méthylphényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) acétamide (**102**)

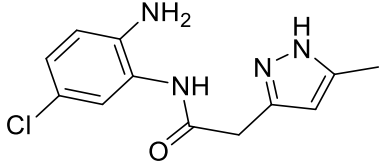
	Formule chimique : $C_{13}H_{16}N_4O$ Masse Molaire : 244.30 g/mol Rendement : 70% Point de fusion : 147-149°C Spectrométrie de masse (m/z): 245,14 (M-H⁺)
---	---

RMN ¹H (DMSO-d₆ ; 500 MHz) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H, CH₃-pyrazolique) ; 2.16 (s, 3H, CH₃-Ph) ; 3.49 (s, 2H, CH₂-acétamide) ; 4,62 (s, 2H, NH₂) 5,90 (s, 1H, CH-Pyrazolique) ; 6,57- 6,95 (m, 3H, CH-aromatiques) ; 9,18 (s, 1H, NH-C=O) ; 12,22 (s, 1H, NH-Pyrazolique).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 126 MHz) δ ppm : 10.95 (CH_3 -Pyrazole) ; 20.63 (CH_3 -Phenyle) ; 36.90 (CH_2 -Acétamide) ; 103.88 (CH -Pyrazole) ; 116.46- 126.90 (5C_{ar}) ; 139.95 (Cq-NH-Pyrazole) ; 142.53 (Cq=N pyrazole) ; 147.24 (Cq-ph-NH_2) ; 168.99 (C=O).

SM (ESI) : $[\text{M-H}]^+ : m/z = 245,14$

***N*-(2-amino-5-chlorophényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide 103**

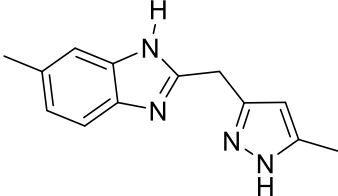
	Formule chimique : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$ Masse Molaire : 264.08 g/mol Rendement : 73% Point de fusion : 156-158°C Spectrométrie de masse (m/z): 265,08 (M-H^+)
---	--

RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H, CH_3 -pyrazol) ; 4.07 (s, 2H, CH_2 -acétamide) ; 5.80 (s, 2H, NH_2) ; 8.90 (s, 1H, CH -Pyrazole) ; 6.66- 7.28 (m, 3H, CH -aromatiques) ; 9.24 (s, 1H, NH-C=O) ; 9.27 (s, 1H, NH-Pyrazole).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 126 MHz) δ ppm : 11.54 (CH_3 -Pyrazole) ; 36.04 (CH_2 -Acétamide) ; 104.05 (CH -Pyrazole) ; 117.13- 127.32 (6C_{Ar}) ; 141.07- 144.24 (2Cq-Pyrazole) ; 168.99 (C=O).

SM (ESI) : $[\text{M-H}]^+ : m/z = 265,08$

6-méthyl-2-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)-1H-benzimidazole (104)

	Formule chimique : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$ Masse Molaire : 226.28 g/mol Rendement : 88% Point de fusion : 228-230°C Spectrométrie de masse (m/z): 227,28 (M-H^+)
---	--

RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H, CH_3 -Pyrazole) ; 2.34 (s, 3H, CH_3 -Ph) ; 4.02 (s, 2H, CH_2) ; 5.83 (s, 1H, CH -Pyrazole) ; 6.88- 7.30 (m, 3H, CH -Ar) ; 12.00 (s, 1H, NH-Pyrazole) ; 12.25 (s, 1H, NH-Imidazole).

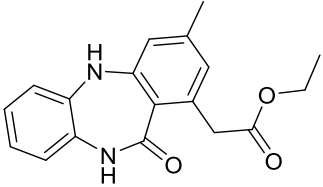
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 126 MHz) δ ppm: 11.49 (CH_3 -Pyrazole); 21.80 (CH_3 -Ph); 28.30 (CH_2); 103.80 (CH -Pyrazole) ; 117.18- 130.83 (6C_{Ar}) ; 131.22 (C-Imidazol) ; 151.68 - 152.98 (2Cq-pyrazole).

SM (ESI): $[\text{M-H}]^+ : m/z = 227,28$

Synthèse de l'éthyl 2-(3-méthyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[1,5]diazépin-1-yl)acétate 106

Mode opératoire

0.5 g (0.0023 mole) du produit de départ : la (BZD **4a**) et une quantité stœchiométrique 1QS, (0.6 g) du Dichlorhydrate de N-(1-naphtyl)éthylènediamine, ont été porté au reflux dans de l' EtOH (40 ml) pendant 48h. Après concentration du volume de solvant à 20 ml, la solution a été laissé au repos ; le précipité formé a été filtré puis recristallisé dans l'éthanol. Des monocristaux ont été obtenus après recristallisation dans d'éthanol.

	Formule chimique : $C_{18}H_{18}N_2O_3$ Masse Molaire : 310,34 g/mol Colorer : Incolore Système cristallin : monoclinique
---	--

Références bibliographiques

- [93] Y. **Kandri**, Rodi, K. Misbahi, & E. M. Essassi, *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2013**,12(1).
- [94] S. Lahmidi, A. H. Bakheit, E. M. Essassi, J. T. Mague, & M. M. Alanazi, *Crystals*, (**2023**), 13(12), 1693.
- [95] M. Di Braccio, G. Roma, G. Grossi, M. Ghia, E. Mereto, *European Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 25, 681–687.
- [96] M. A. Amin, M. M. Youssef, and S. H. A.-H. Abdel-Hafez, *Journal of Chemicals Acta* **2012**, 1, 35–39.
- [97] G. Chinnasamy, K. Subramani, V. Srinivasan, *Biomedical Research* **2017**, 28, 525–531.
- [98] S. K. Ha, D. Shobha, E. Moon, M. A. Chari, K. Mukkanti, S. H. Kim, S. Y. Kim, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2010**, 20, 3969-3971.
- [99] T. Nguema Ongone, R. Achour, M. El Ghoul, L. El Ouasif, K. Taghzouti, M. El Jemli, Y. Cherrah, K. Alaoui, A. Zellou, *Advances in Pharmacological Sciences*, **2018**, 1–8.
- [100] M. Loughzail, J. A. Fernandes, A. Baouid, M. Essaber, J. A. Cavaleiro, F. A. Almeida Paz, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* **2011**, 67, o2075-o2076.
- [101] J. Sebhaoui, Y. El Bakri, Y. El Aoufir, A. Guenbour, A. Nasser, E. M. Essassi, *Journal of Molecular Structure* **2019**, 1182, 123-130.
- [102] J. Sebhaoui, Z. Ondo, Y. El Bakri, E. M. Essassi, J. T. Mague, *IUCrData* **2016**, 1, x161174.
- [103] J. Sebhaoui, Y. El Bakri, E. M. Essassi, J. T. Mague, *IUCrData* **2016**, 1, x161696.
- [104] A. F. D'Arcy, P. F. Scott, E. M. Kuemmerle, H. P. Oswald, I. Schier, L. H. Sternbach, *Birkhäuser Basel* **1978**, 229-266.
- [105] N. D. Mahurkar, N. D. Gawhale, M. N. Lokhande, S. J. Uke, M. M. Kodape, *Results in Chemistry*, **2023**, p. 101139.
- [106] Y.T. Lee, Y. J. Tan, C. E. Oon, " *Acta Pharmaceutica Sinica B* 13.2 (**2023**): 478-497.
- [107] A. Yamani, D. Z.-Bielecka, J. Lipner, A. Stańczak, N. Piórkowska, P. S. Stańczak, P. Olejkowska, J. HuczKalitowska, M. Magdycz, K. Dzwonek, K. Dubiel, M. L. Przybysz, D. Popiel, J. Pieczykolan, M. Wieczorek, *European Journal of Medicinal Chemistry* 210 (**2021**): 11299.

CHAPITRE III

SYNTHESE DE NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES DERIVES DE LA PYRAZOLYL-ACETAMIDE.

I. INTRODUCTION

Les structures de molécules à base d'azote ont attiré plus d'attention dans ces dernières années en raison de leurs propriétés intéressantes en chimie structurale et inorganique et dans la chimie de coordination [108-112]. La structure du pyrazole est naturellement rare. Le premier pyrazole naturel est l'allopurinol (**Figure 44**), isolé à partir des graines de pastèque en 1959, et classé parmi les alcaloïdes.

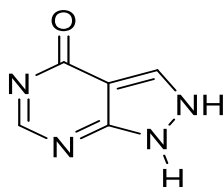


Figure 44 : Structure de l'allopurinol

Comme d'autres hétérocycles impliquant l'azote, différentes structures tautomères peuvent être décrites pour les pyrazoles. Trois formes tautomères ont été signalées pour les pyrazoles non substitués (**Figure 45**), alors que pour les pyrazoles disubstitués, deux structures tautomères sont possibles (**Figure 46**) [113].

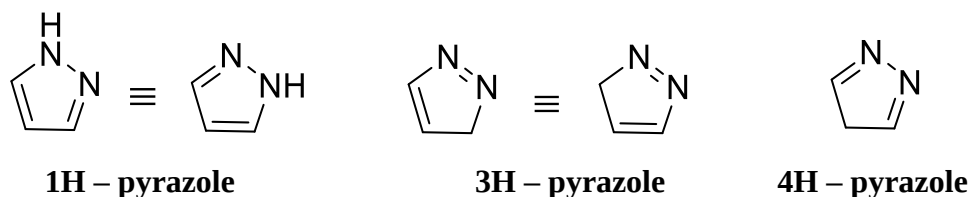


Figure 45 : Formes tautomériques du noyau pyrazole non substitué.

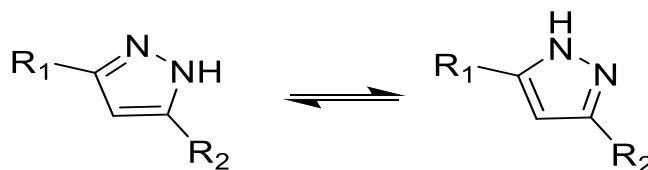


Figure 46 : Formes tautomériques des pyrazoles disubstitués

Les pyrazoles représentent une classe privilégiée à cause de leurs applications dans le domaine pharmaceutique et industries agrochimiques [114]. Les composés à base du pyrazole possèdent une large gamme d'activités biologiques, y compris antimicrobiennes [115]. Quelques médicaments bien connus comme le Viagra, le Celebrex, le Rimonabant, le Lonazolac, Fomépipazole, Ceftolozane, Pyrazomycine, Antipyrine, la pyrazofurine, la phénylbutazone et la novalgine sont des composés dérivés du pyrazole. Parmi les différentes approches de la

synthèse du pyrazole, on peut citer les méthodes de cyclocondensation de composés 1,3-dicarbonylés avec les hydrazines [116].

Zhang et al. [117], ont mis au point une méthode pour produire des dérivés pyrazoliques avec de bons rendements, insérant le motif carboxamide (**Schéma 54**).

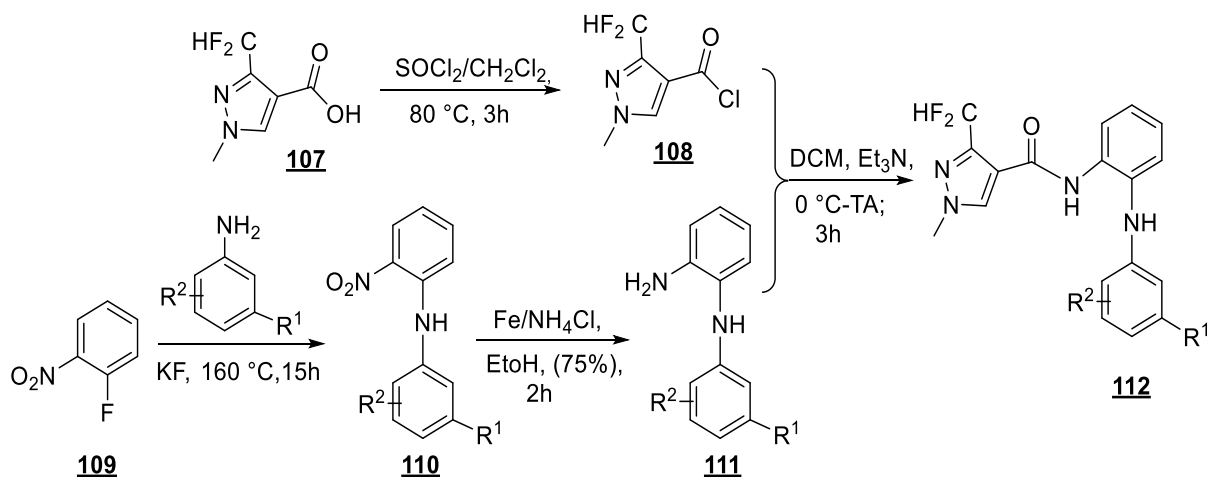


Schéma 54.

Les pyrazoles et les benzimidazoles se trouvent soit associées entre elles, soient liées à des motifs structuraux très diversifiés, en donnant naissance par exemple à des dérivés du pyrazolyl-benzimidazole et du pyrazolyl-acétamide.

La famille des pyrazolyl-acétamides est importante en chimie médicinale avec un large éventail d'applications pharmacologiques [118], telles que les anti-inflammatoires [119], antimicrobien et anticancéreux [120] et comme agent anti-amibien [121]. Ils ont aussi une activité antioxydante [91], et ont été biologiquement évalués [122]. (**Figure 47**).

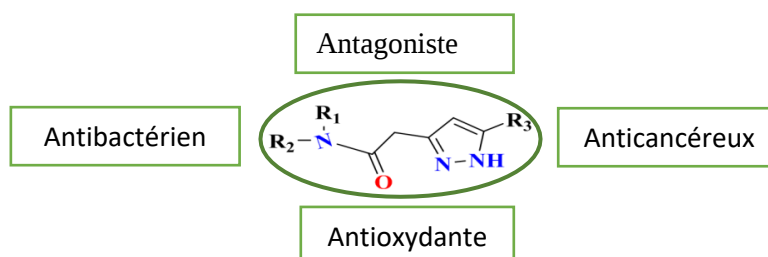


Figure 47.

Les composés pyrazole-benzimidazoles possèdent des activités biologiques intéressantes qui sont mentionnées dans la littérature [123], de plus, l'activité antimicrobienne est améliorée si la molécule contient des groupes de liaison tels que carbonyle (CO), amide (NHCO) ou d'autres hétéroatomes. Dans ce cadre, **Suram et al.** [124] ont synthétisé des composés

bis(benzimidazolyl)pyrazoles à partir de chlororacetylpyrazole-benzimidazole **113** et de benzimidazoles, pour obtenir les composés **114** et **115**. Il a été observé que le composé avec la liaison aminoéthanone **114** présentait une activité légèrement supérieure à celle avec la liaison méthylaminoéthanone **115** sur les souches microbiennes testées (Schéma 55).

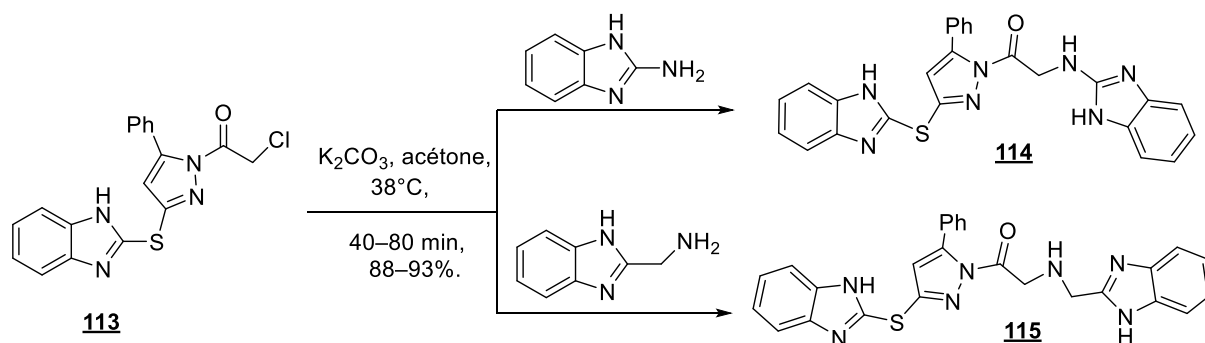


Schéma 55.

Une nouvelle classe de diamidométhane liée aux pyrazoles et benzimidazoles ont été préparés en utilisant la stratégie de synthèse indiquée dans le schéma 56. Toutes les structures principales ont été également testés pour leur activité antifongique. Parmi tous les composés testés, **120a** et **120c** s'avèrent potentiellement des agents antifongiques [125].

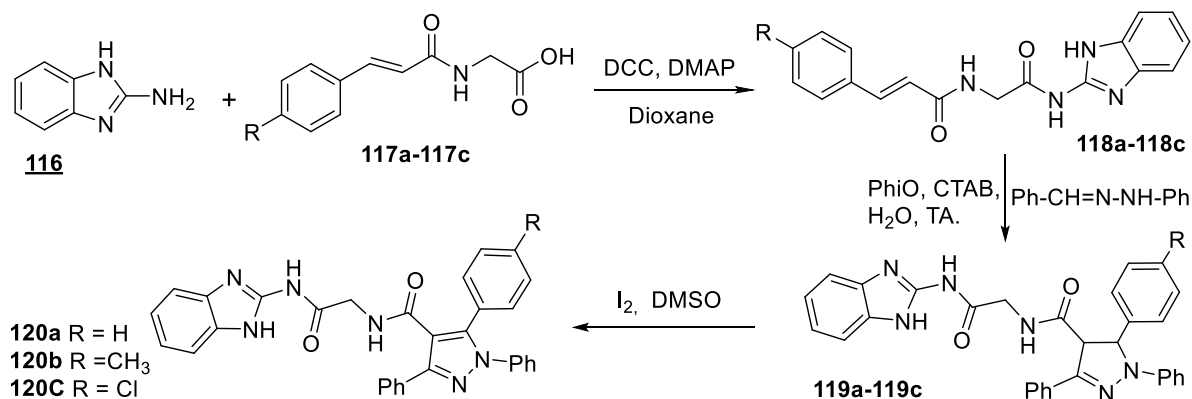


Schéma 56.

Afin de chercher de nouveaux produits contenant des dérivés pyrazoles avec des liaisons acétamides et avec des atomes donneurs comme l'oxygène et l'azote, **Wang et al.** [126] ont rapporté la synthèse d'une série de nouveaux dérivés de pyrazole contenant des liaisons acétamides (schéma 57). Ces dérivés ont été conçus et synthétisés sous forme de VEGFR-2 inhibiteurs basés sur une stratégie de remplacement par équivalent d'échafaudage et évalué son potentiel en dosage enzymatique, antiprolifération et effet anti-angiogénèse.

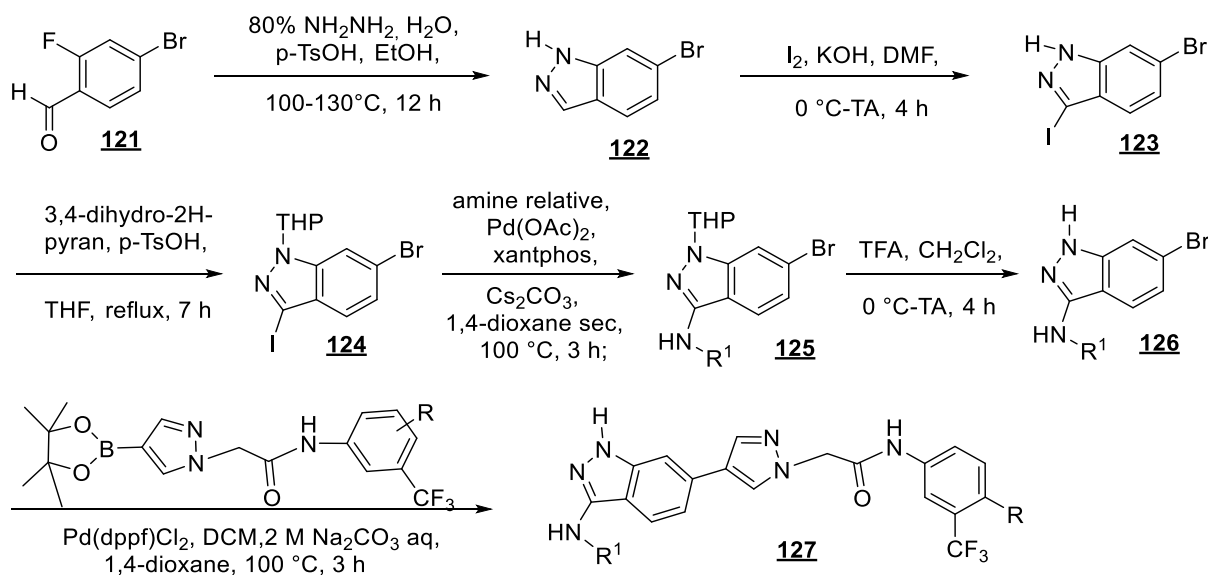


Schéma 57.

De nouveaux dérivés de pinanyl pyrazole ont été synthétisés à partir de nopinone, et leurs bioactivités ont également été examinées. Les dérivés d'acétamide de pinanyl pyrazole du composé cible **130**, ont été synthétisés par alkylation en utilisant du 2-chloroacétamide comme agent d'alkylation dans des conditions de la catalyse basique [**127**] (Schéma 58).

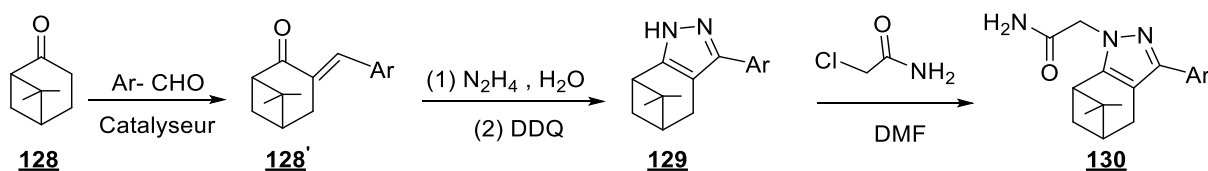


Schéma 58.

Par conséquent, afin de trouver de nouveaux composés de pyrazole amide avec une activité biologique plus élevée, **Shi et al.** [**128**] ont utilisé le pyrazolium en prenant l'amide comme composé principal, l'unité pyrazole a été introduite dans la structure moléculaire du pyrazole amide par la méthode d'insertion sous-structure active, et une série de nouveaux dérivés d'amide de pyrazole contenant une structure de pyridine substituée ont été conçus et synthétisés (Schéma 59).

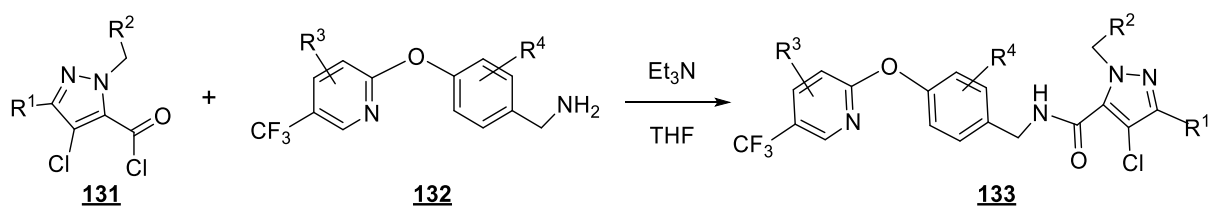


Schéma 59.

Ainsi, d'autre type de synthèse du N-bis-(pyrazolyl)-acétamide implique la réaction entre deux équivalents d'acide, le bis(pyrazolyl)acétique et le bis (pyrazolyl)Ethanamine, en présence soit du dicyclohexylcarbodiimide (DCC), soit du triphénylphosphite ($P(OPh)_3$) (Schéma 60) [129].

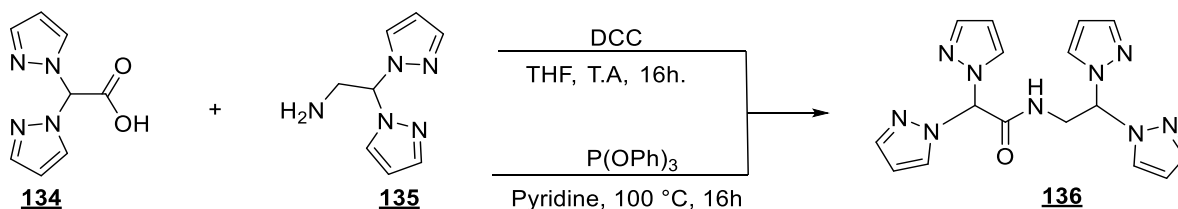


Schéma 60.

II. Synthèse de nouvelles molécules dérivées de la pyrazolyl-acétamide

II.1. Préparation par la méthode d'acylation

L'acétylation et la benzylation des amines primaires et secondaires font partie des transformations les plus utilisées en synthèse organique. Les dérivés N-acylés des amines sont largement utilisés dans la synthèse des amides et de leurs dérivés, comme matières premières pour diverses transformations organiques, et dans la protection des groupes NH et OH [130-131]. Une Nouvelle voie de synthèse de la N-acylation catalysée au cuivre et halogénéation en C5-H des 8-aminoquinoléines, a été réalisée en employant directement des 8-aminoquinoléines et des halogénures d'acyle (Cl, Br, I) avec une catalyse au cuivre. La construction des produits cibles implique la N-acylation et les halogénations C5-H de la 8-aminoquinoléine, dans lesquelles les halogénures d'acyle agissent comme donneurs d'atomes d'acyle et d'halogénure, ce qui permet le premier accès à l'étape de synthèse efficace des 5- N-acyl quinolines halogénées (Schéma 61) [132].

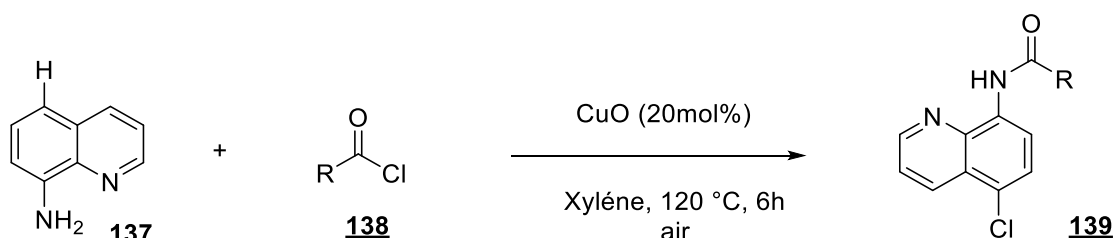


Schéma 61.

Dans notre laboratoire, deux nouvelles molécules de dérivées pyrazole-acétamide, ont été synthétisés, par la méthode de la N-acylation d'une part, avec le chlorure de benzoyle et d'autre

part, avec l'anhydride acétique dans l'éthanol (Schéma 62). Cette méthode a permis d'isoler les deux composés correspondants avec de bons rendements [133].

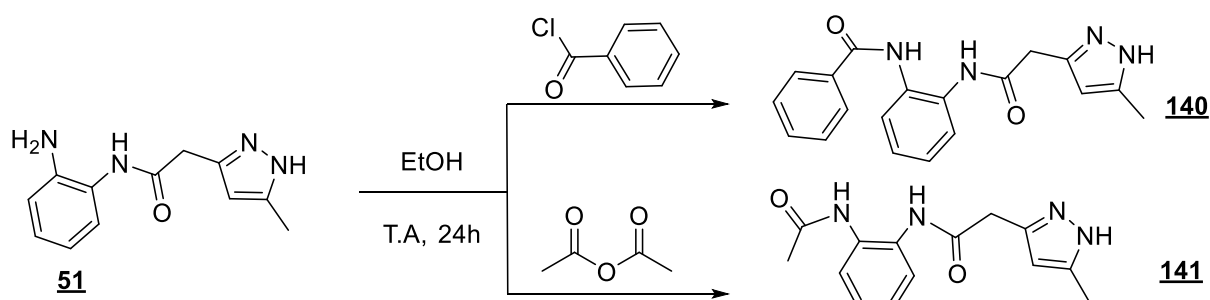


Schéma 62.

II.1.1. Synthèse de la N-(5-méthyl-2-(2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamido)phényl)benzamide **143**

Ainsi, dans ce contexte, nous avons synthétisé un nouveau produit dérivé du pyrazolyl-acétamide monosubstitué **143** en utilisant la méthode de N-acylation, par la condensation de la molécule **102**, que nous avons préparé précédemment, avec le chlorure de benzoyle **142** dans le méthanol, le mélange a été bien agité à (TA) pendant 48 heures. Ensuite, nous avons pu isoler le produit correspondant **143** avec un bon rendement (Schéma 63).

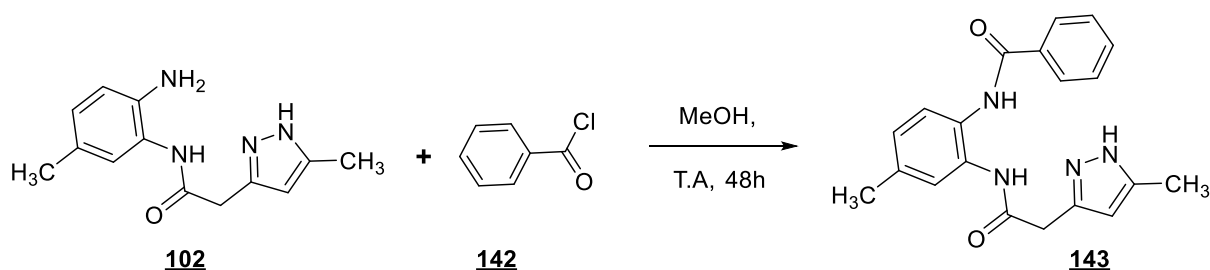


Schéma 63.

La structure du produit **143**, a été établie sur la base des données spectrales : RMN ^1H , RMN ^{13}C et spectrométrie de SM par (ESI).

L'étude des spectres du produit synthétisé **143** :

L'analyse du spectre RMN ^1H , pris dans le (DMSO- d_6 , à 500 MHz), du produit **143** (Figure 48), montre en particulier, un singulet à 1.97 ppm, correspondant au groupe méthyle pyrazolique, un singulet à 2.26 ppm, relatif également au groupe méthyle portant sur le cycle benzène, un singulet à 3,57 ppm, relatif au groupe $-\text{CH}_2-$, un singulet à 5.81 ppm, dû au proton pyrazolique, un multiplet entre 6,99 et 7.84 ppm, relatifs aux protons aromatiques, on note

également, deux singlets à 9.70 ppm et 9.75 ppm, caractéristique aux protons portés par les azotes acétamide et amide, ainsi qu'un singlet à 12.23 ppm dû au proton du NH pyrazolique.

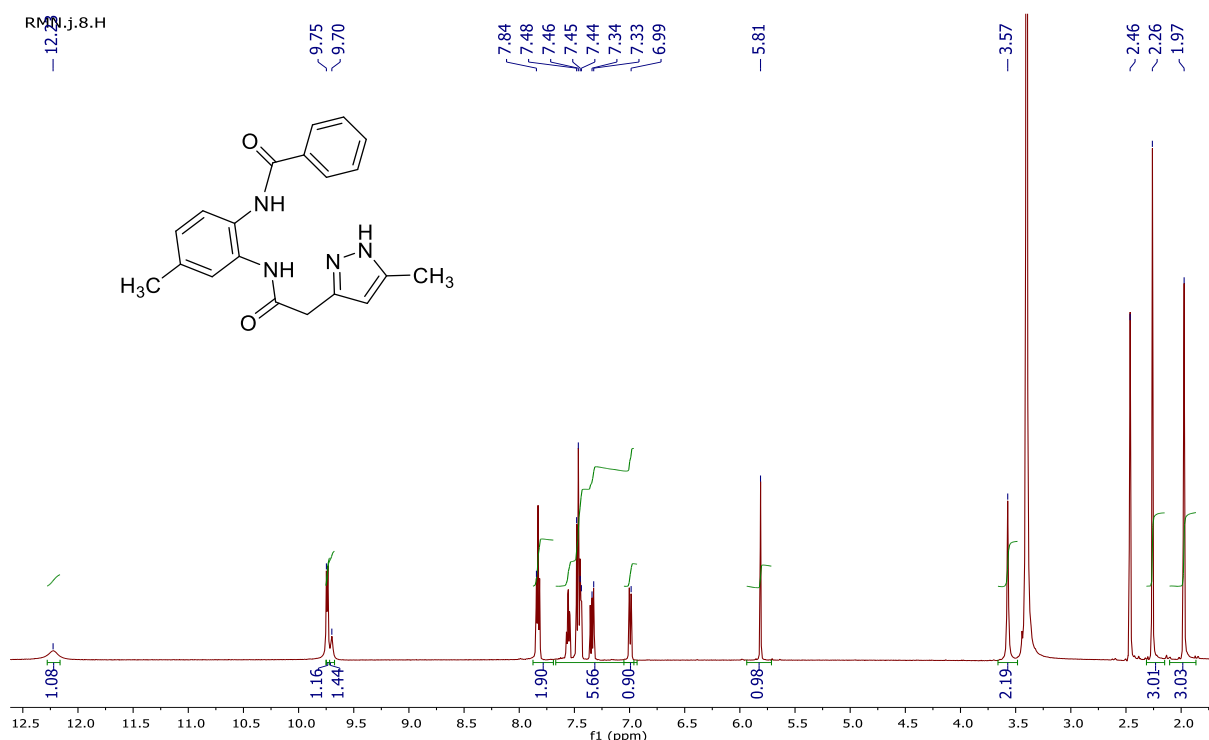


Figure 48 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du composé **143**.

Pour le spectre RMN ^{13}C du produit **143** (Figure 49), pris dans le (DMSO- d_6 à 126 MHz) présente, en particulier, deux signaux à 21,11 et 21,15 ppm, relatifs aux carbones de deux groupes méthyliques, un signal à 103,94 ppm, correspondant au CH pyrazolique, des signaux entre 125,31 et 134,66 ppm, caractéristique aux carbones aromatiques, deux signaux à 135,05 et 135,33 relatifs aux carbones quaternaires pyrazoliques, également des signaux de deux groupements carbonyles ($\text{C}=\text{O}$) à 165,49 et 165,58 ppm.

pour le spectre de masse (ESI) du produit **143** on relève la présence d'un pic correspondant à l'ion moléculaire protoné à $m/z = 349.16$ relatifs la structure proposée (Figure 50).

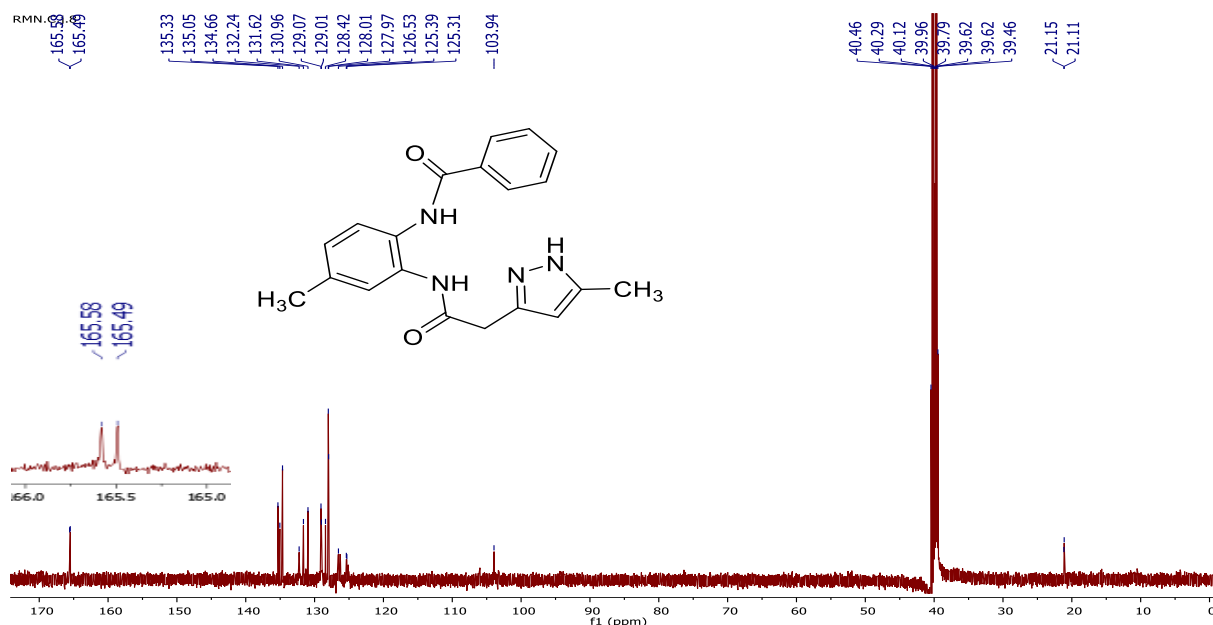


Figure 49 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126MHz) du composé **143**.

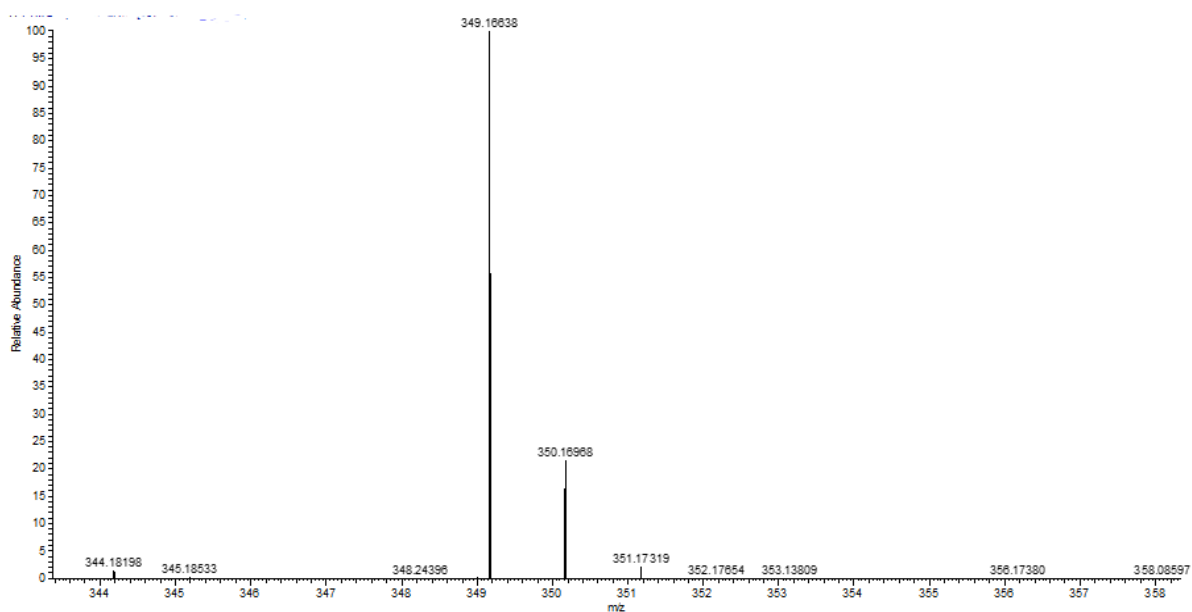


Figure 50 : Spectre de masse (ESI) du composé **143**.

II.2. Synthèse de nouveaux dérivés pyrazolyl-acétamides possédants un motif iminique (base de Schiff).

La base de Schiff est le composé contenant le groupe azométhine ($-\text{HC}=\text{N}-$), de structure générale ($\text{R}_2\text{C}=\text{NR}'$). Ces composés sont des produits flexibles synthétisés à partir de la condensation des composés carbonylés avec des amines primaires et ont été signalés pour la première fois par Hugo Schiff en 1864 [134]. Ils sont largement utilisés à des fins industrielles

et présentent également une large gamme d'activités biologiques [135-136]. La formation de la base de Schiff a généralement lieu sous catalyse acide ou basique ou avec de la chaleur. La réaction d'aldéhydes ou de cétones avec l'ammoniac ou des amines primaires forme des dérivés **d'imine**, l'eau est éliminée dans la réaction, qui est catalysée par un acide et réversible dans le même sens que la formation d'acétal [137].

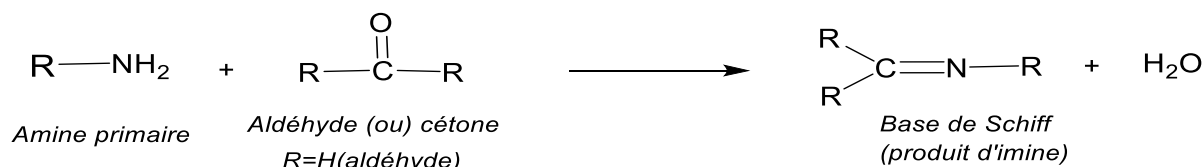


Schéma 64.

La préparation et le mécanisme de formation des bases de Schiff (des imines) dans des conditions acides impliquent les étapes suivantes :

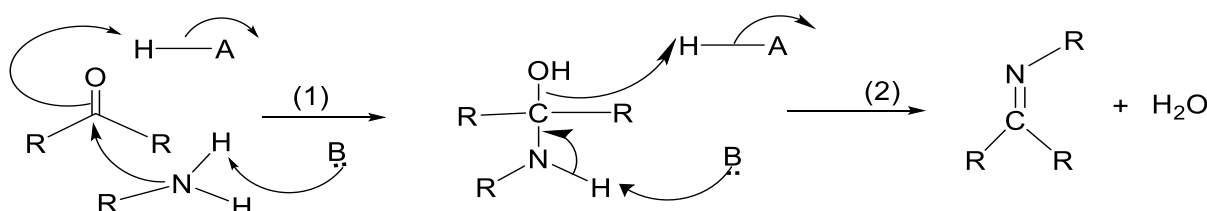


Schéma 65 : mécanisme de formation d'imine.

Une nouvelle série de composés d'imines ont été synthétisées par **Xavier et al.** [138] avec divers aldéhydes substitués et amines dans l'éthanol en utilisant l'agitation magnétique pendant 1-2 h. (Schéma 66).

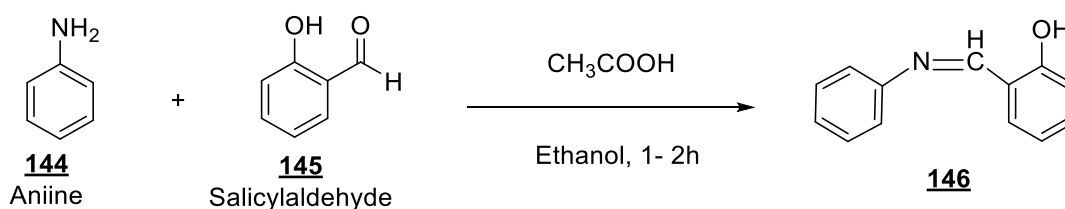


Schéma 66.

D'autre part, une autre méthode de synthèse d'un autre composé iminique, a été réalisée, en trois étapes, à partir d'une quantité équimolaire de 1-naphtol, avec la chloroacétate d'éthyle, en présence de KOH [139]. (Schéma 67).

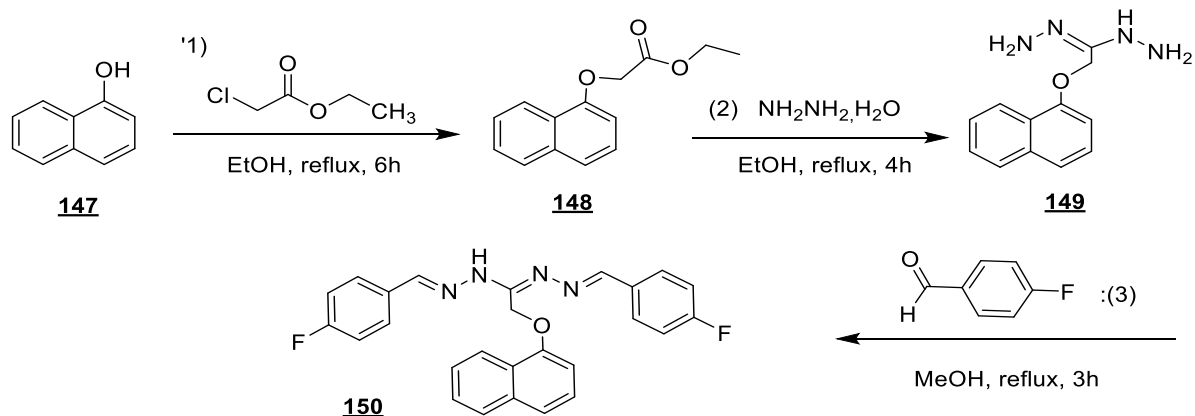


Schéma 67.

Par ailleurs, dans notre laboratoire, un dérivé iminique avec un motif pyrazol-acétamide, a été synthétisé par **Chkirate et al.** [140], par la condensation du produit **51**, avec l'acide déhydroacétique (DHA), dans l'éthanol, sous agitation à T.A. Ils ont pu isoler le produit **90** avec un bon rendement, présentant également une activité biologique intéressante [91]. (Schéma 68).

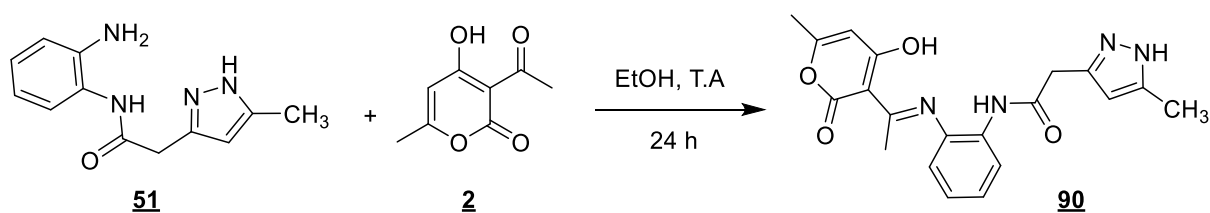


Schéma 68.

Dans ce cadre, notre objectif consiste à développer une technique de synthèse simple, à haut rendement afin de synthétiser les dérivés de pyrazole-acétamide souhaités, liés à d'autres hétérocycles intéressants. Pour cela, dans le cadre de nos efforts continus dans ce domaine, notre intérêt était de synthétiser une nouvelle série de certains dérivés pyrazolyl-acétamides contenant la fonction imine et autres hétérocycles substitués. Dans ce contexte, nous avons examiné la condensation du précurseur de base : le dérivé du pyrazolyl-acétamide **51** avec un certain nombre de dérivés aldéhydiques dans des conditions réactives appropriées pour chaque réaction, comme ça sera détaillé ci-dessous. Nous avons pu isoler de nouveaux composés avec des rendements satisfaisants, de plus, les composés obtenus présentent des activités biologiques potentiellement importantes.

II.2.1. Synthèse de la (E)-N-(2-((4-(diméthylamino)benzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **152**

Tout d'abord, nous avons étudié la condensation du composé principal à savoir le dérivé du pyrazolyl-acétamide **51** avec le 4-diméthylaminebenzaldehyde, dans l'éthanol, sous agitation à (T.A) pendant 48 h, cette réaction nous a permis d'isoler le nouveau produit correspondant **152** contenant le motif imine, avec un bon rendement (Schéma 69). En plus, des monocristaux ont été obtenus après recristallisation dans le méthanol.

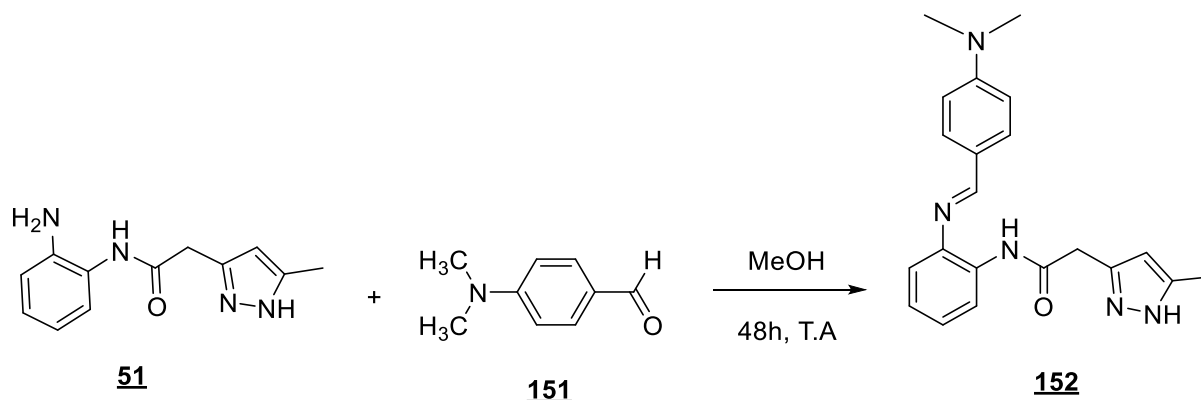


Schéma 69.

La structure du produit synthétisé **152** a été établie sur la base des données spectrales ; RMN ^1H , RMN ^{13}C , et la spectrométrie de masse. Elle a été confirmée par cristallographie.

L'étude des spectres du produit synthétisé **152**

Le spectre RMN ^1H , qui a été pris dans le (CDCl_3 , à 500 MHz), du produit synthétisé **152** (Figure 51), on note qu'il présente un signal à 2,16 ppm, correspondant au groupe méthyle pyrazolique, un signal à 3.01 ppm, caractéristique aux protons de deux groupes méthyles portants par l'azote d'amine, un singulet à 3.76 ppm, dû aux protons du groupe ($-\text{CH}_2-$), un singulet à 5,99 ppm, correspondant au proton pyrazolique, un multiplet entre 6.68 et 7.73 ppm correspondants aux protons aromatiques, un singulet à 8,26 ppm, attribuable au proton iminique, un signal à 8,46 ppm, caractéristique au proton porté par l'azote acétamidique, ainsi qu'un singulet à 9.21 relatif au proton de l'azote pyrazolique.

Pour le Spectre RMN ^{13}C du produit **152** (Figure 52), pris dans le (CDCl_3 , à 126 MHz) montre en particulier, un signal à 11.54 ppm, caractéristique au carbone du groupe méthyl pyrazolique, un signal à 37,62 ppm, relatif au carbone du groupe $-\text{CH}_2-$, deux signaux à 40,17 et 40,20 ppm, correspondants aux deux carbones des groupes méthyles portés par l'azote d'amine lié au phényle, un signal à 104,95 ppm, relatif au carbone tertiaire du pyrazole, aussi, on note les signaux des carbones quaternaires du pyrazole qui apparaissent à 139,99 et 142,19 ppm, ainsi que des signaux entre 111,08 et 152,75 ppm, correspondants aux carbones aromatiques, un

signal à 159,09 ppm, relatif au carbone iminique et un signal à 167,96 ppm, caractéristique au carbone du groupe carbonyle.

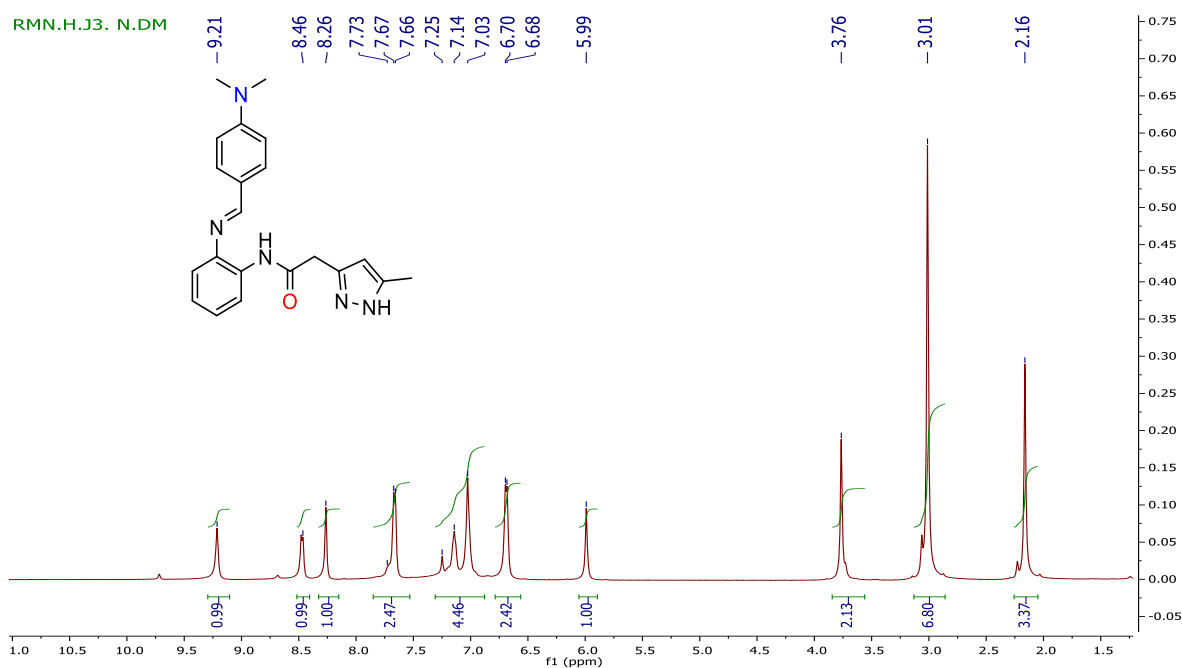


Figure 51 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du composé **152**.

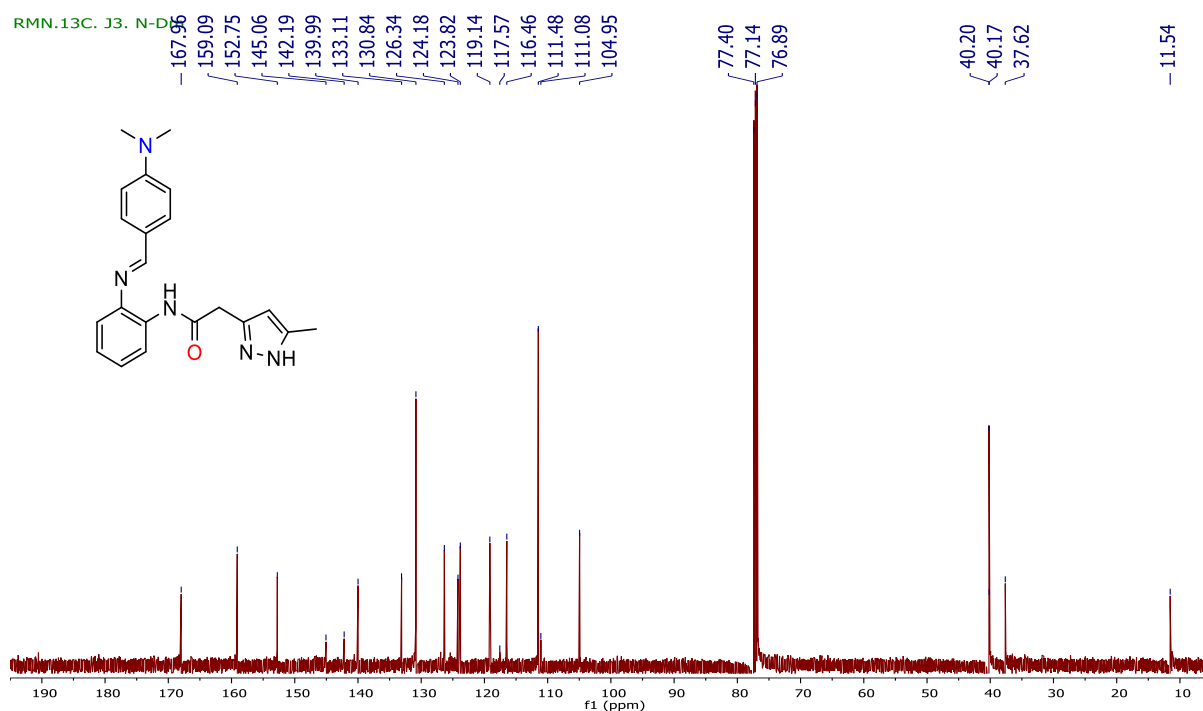


Figure 52 : Spectre RMN ^{13}C dans le (CDCl_3 , 500 MHz) du produit **152**.

Pour le spectre de masse (ESI) du produit **152** on relève la présence d'un pic qui correspond à l'ion moléculaire protoné à $m/z=362,20$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ confirmant ainsi la structure proposée (Figure

53).

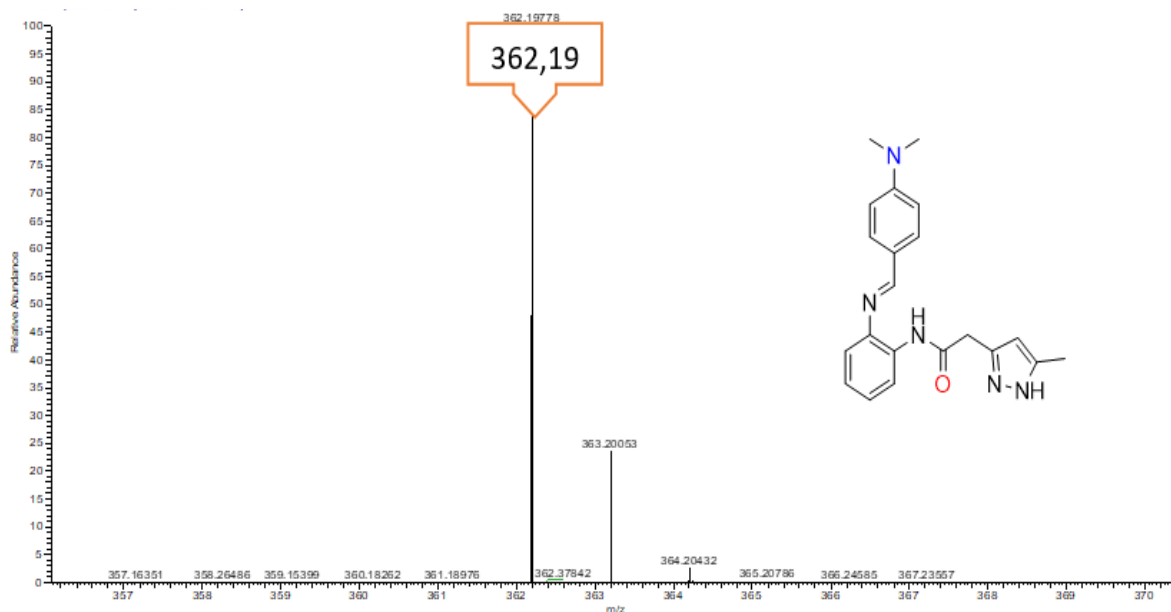


Figure 53 : Spectre de masse (ESI) du composé **152**.

Etude cristallographique du composé **152** :

Les cristaux sous forme de bloc jaune clair utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par cristallisation du produit **152** dans le méthanol. Cette étude cristallographique a confirmé la structure de la molécule synthétisée **152**, caractérisé par l'*Ortep* de la molécule (Figure 54).

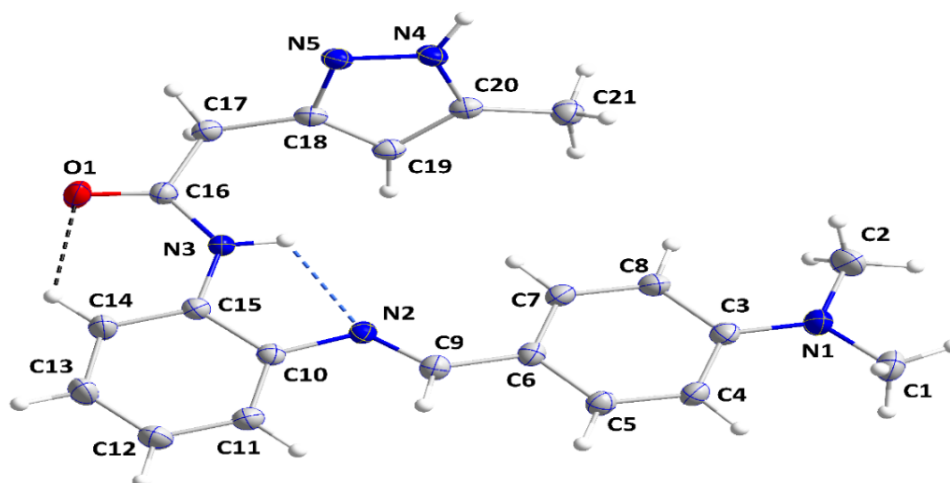


Figure 54 : *ORTEP* du composé **152**.

La structure du composé **152** a été résolue et affinée à l'aide du progiciel Bruker SHELXTL, avec $Z = 4$ pour l'unité de formule ($C_{21}H_{23}N_5O$).

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques de la structure du composé **152** sont donnés dans le tableau 9.

Tableau 9 :

Formule chimique	$C_{21}H_{23}N_5O$	
Masse Moléculaire	361.44 g/mol.	
Température	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Taille du cristal	0.270 x 0.287 x 0.344 mm	
Couleur de cristal, forme	Bloc jaune clair	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe d'espace	P 1 21/c 1	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 7.6484(2) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 17.5210(5) Å	$\beta = 104.8070(10)^\circ$
	c = 14.1675(4) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1835.51(9) Å ³	
Diffractomètre	Diffractomètre Bruker D8 QUEST PHOTON 3	
Réflexions indépendantes	8983 [R(int) = 0.0317]	

Dans ce cristal, il existe des interactions intramoléculaires par des liaisons hydrogène C-H...O et N-H...N et sont également liées par une interaction (N4-H4...O1) (**Figure 55**).

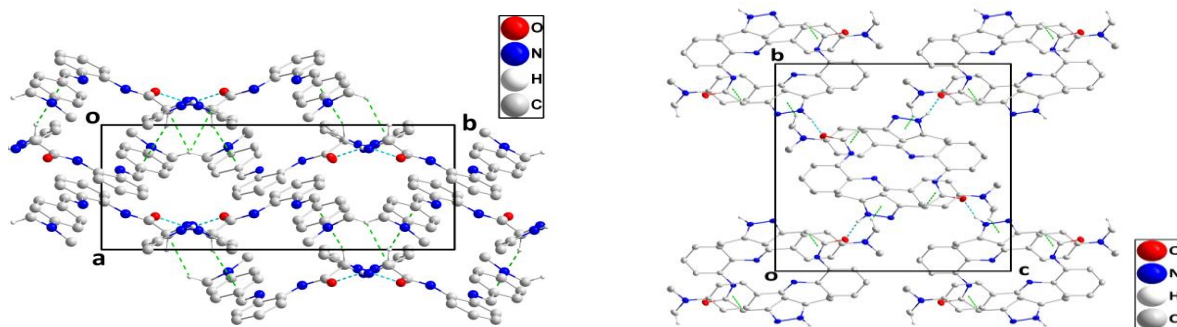


Figure 55.

II.2.2. Synthèse du (E)-N-(2-((2,4-dichlorobenzylidène)amino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **154**

Nous avons synthétisé une autre molécule dérivée de pyrazole-acétamide, possédant un motif imine, en faisant réagir le composé du départ **51** avec le 2,4-dichlorobenzaldehyde, dans le méthanol sous agitation à (T.A) pendant 6 h, ce qui a permis la formation du produit correspondant. Cette réaction nous a permis d'isoler le produit **154** avec un bon rendement Rdt=91% (Schéma 70).

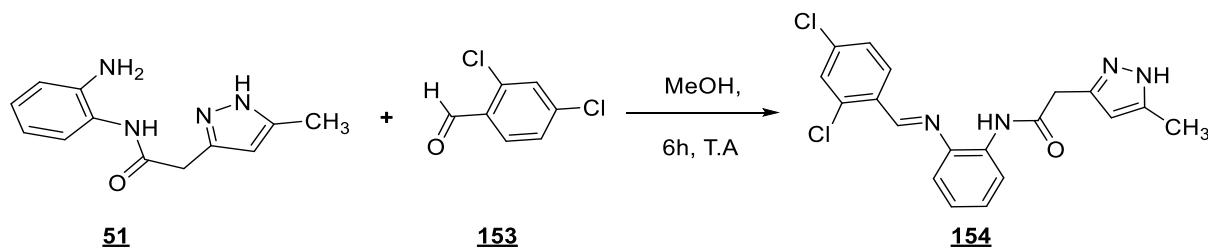


Schéma 70.

La structure du produit **154**, a été établie sur la base des données spectrales ; RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et la spectrométrie de SM (ESI).

L'analyse du spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , à 500 MHz) (**Figure 56**), on note que le produit **154** présente un signal à 2.07 ppm, correspondant au groupe méthyle pyrazolique, un signal à 3,64 ppm, caractéristique aux protons du groupe CH_2 , un singulet à 5,94 ppm, qui correspond au proton du groupe CH pyrazolique, des signaux entre 7.08 et 8.23 ppm relatifs aux protons aromatiques, un singulet à 8,83 ppm, relatif au proton iminique, ainsi qu'un signal à 9,27 ppm, caractéristique au proton porté par l'azote du groupement acétamidique et un singulet à 12,38 attribuable au proton de l'azote pyrazolique.

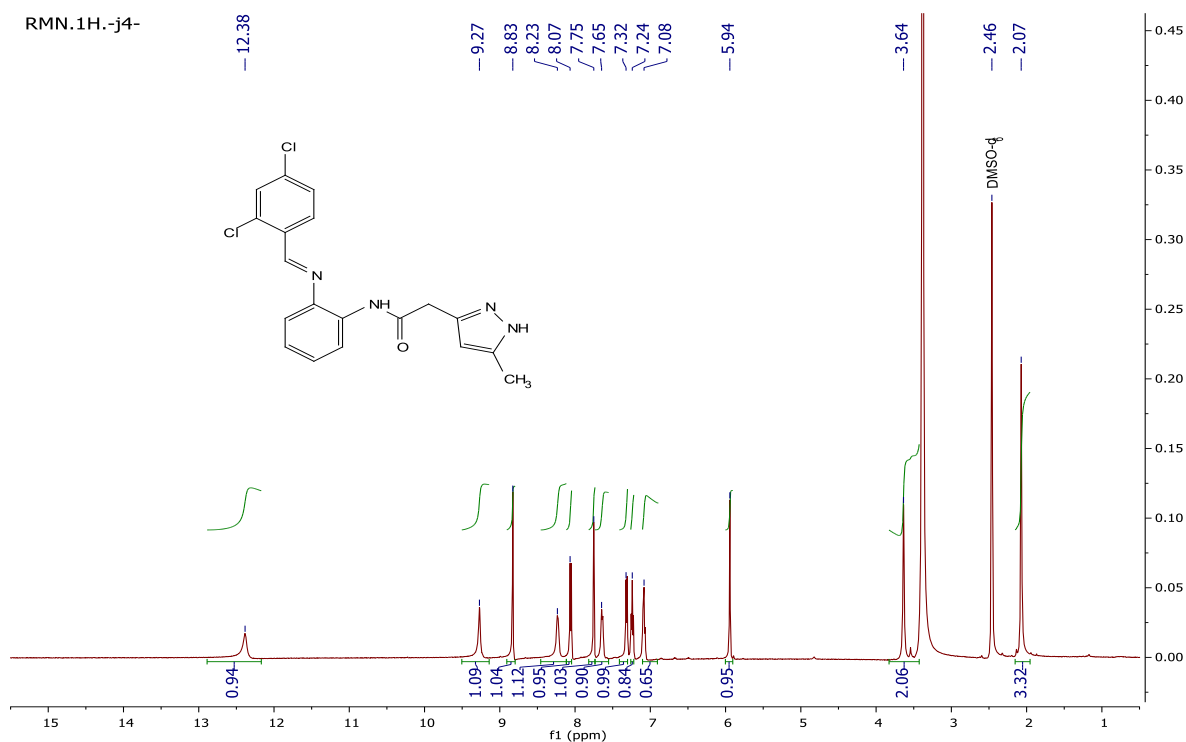


Figure 56 : Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) du produit **154**.

Le spectre IR du produit **154** (Figure 57) montre, en particulier la présence d'une bande large vers 3289,96 cm⁻¹ correspondant aux vibrations des fonctions (N-H), d'une bande d'absorption vers 1652,69 cm⁻¹ relatif à la vibration de la fonction (C=O), ainsi que des bandes vers 1614,12 cm⁻¹ correspondants aux vibrations des fonctions (C=N).

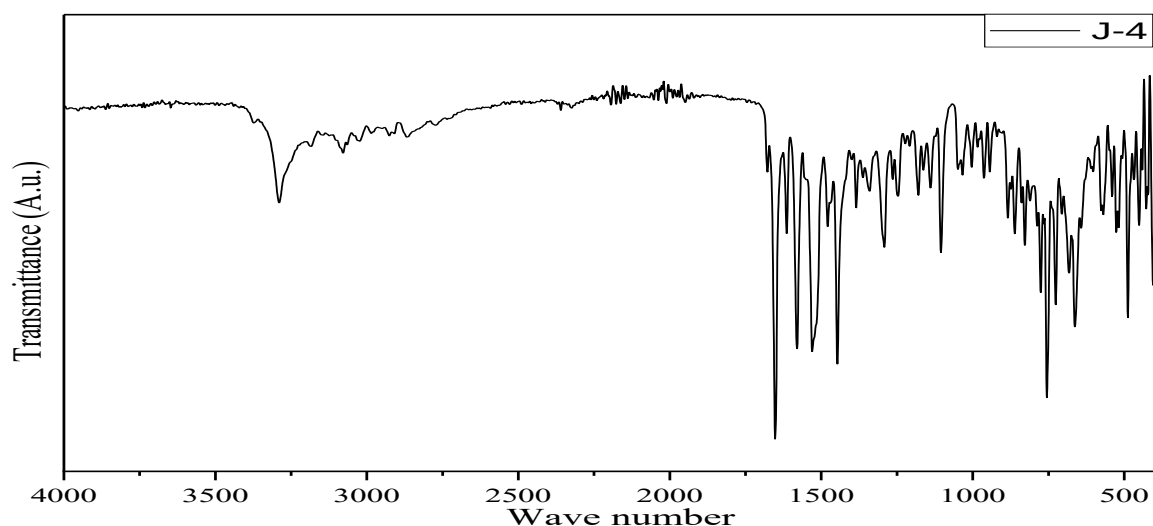


Figure 57 : Spectre IR du composé **154**

Dans le spectre de SM par (ESI) du produit **154**, on relève la présence d'un pic relatif à l'ion moléculaire protoné à $m/z=387,07$ [M-H]⁺ confirmant ainsi la structure proposée (Figure 58).

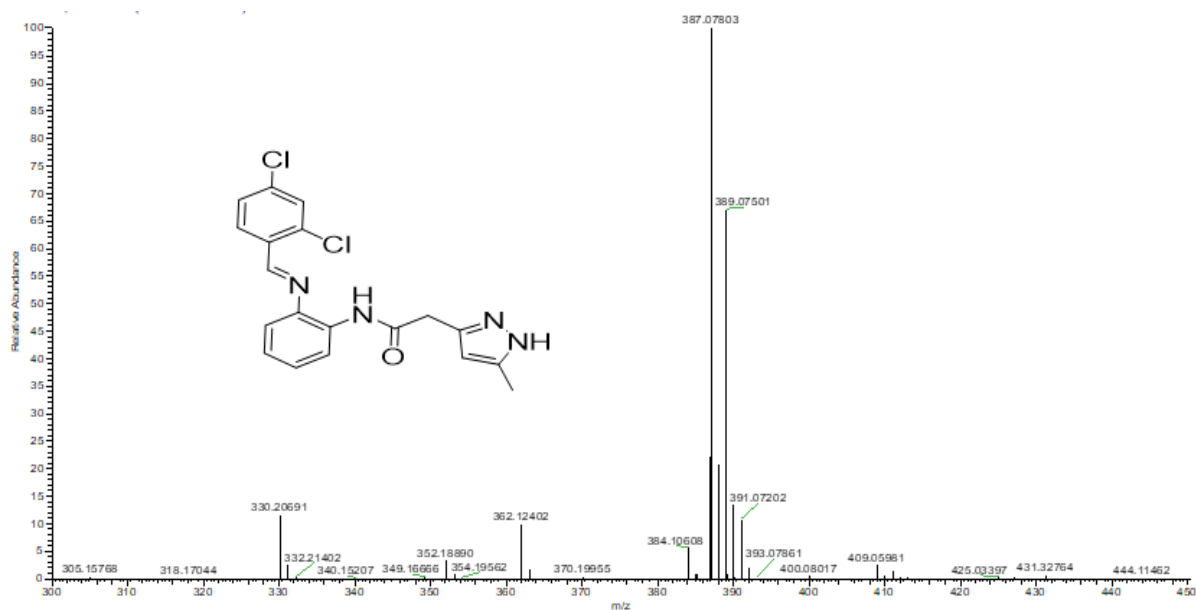


Figure 58 : Spectre de masse (ESI) de la structure **154**.

II.2.3. Synthèse du (E)-N-(2-((4-methoxybenzylidene)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **156** :

En vue de synthétiser d'autres nouveaux dérivés hétérocycliques associant le pyrazole acétamide et l'imine, nous avons également examiné la condensation du produit de départ **51** avec le 4-méthoxybenzaldehyde **155** ou (anisaldéhyde), dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité à (T.A) pendant 48 heures. Cette réaction conduit à la formation du composé **156** avec un bon rendement (Schéma 71).

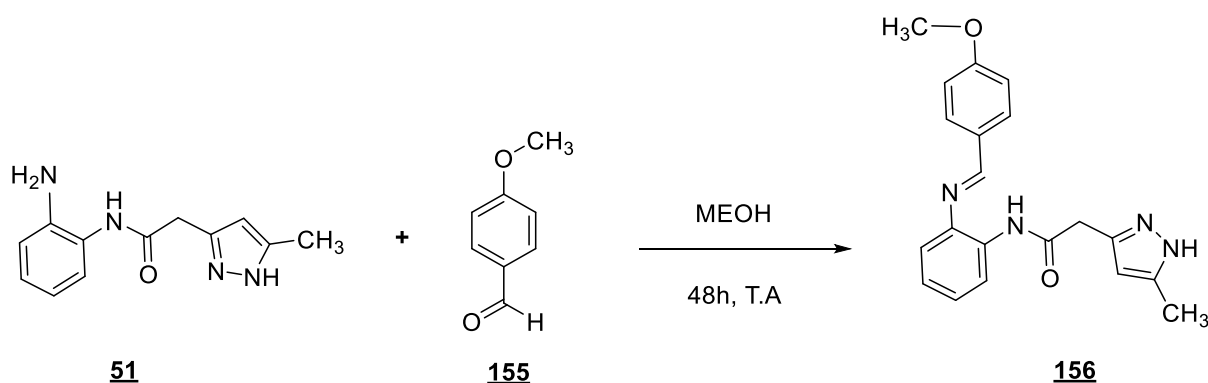


Schéma 71.

De plus, nous avons pu obtenir des monocristaux, après une évaporation lente de la solution par recristallisation dans le méthanol. La structure du composé **156** a été caractérisée par les données spectrales RMN ^1H , ^{13}C , la spectrométrie de (SM) et a été confirmée par cristallographie.

L'étude des spectres de la structure **156**

Dans le spectre de RMN ^1H , du produit **156** (Figure 59), pris dans le (CDCl_3 , à 500 MHz), on remarque un singulet à 2,16 ppm, correspondant aux protons du groupe méthyle du pyrazol, un singulet à 3,77 ppm, caractéristique aux protons du groupe $-\text{CH}_2-$, également un singulet à 3,83 ppm, caractéristique du groupement méthoxy, lié au phényle, un signal à 5,99 ppm, dû au proton $-\text{CH}=$ pyrazolique, on peut noter également des signaux entre 6,69 et 7,90 ppm, attribuables aux protons aromatiques, un singulet à 8,34 ppm, dû au proton iminique, un signal à 8,49 ppm, qui correspond au proton porté par l'azote acétamidique et un singulet à 9,15 ppm, relatif au proton d'azote pyrazolique.

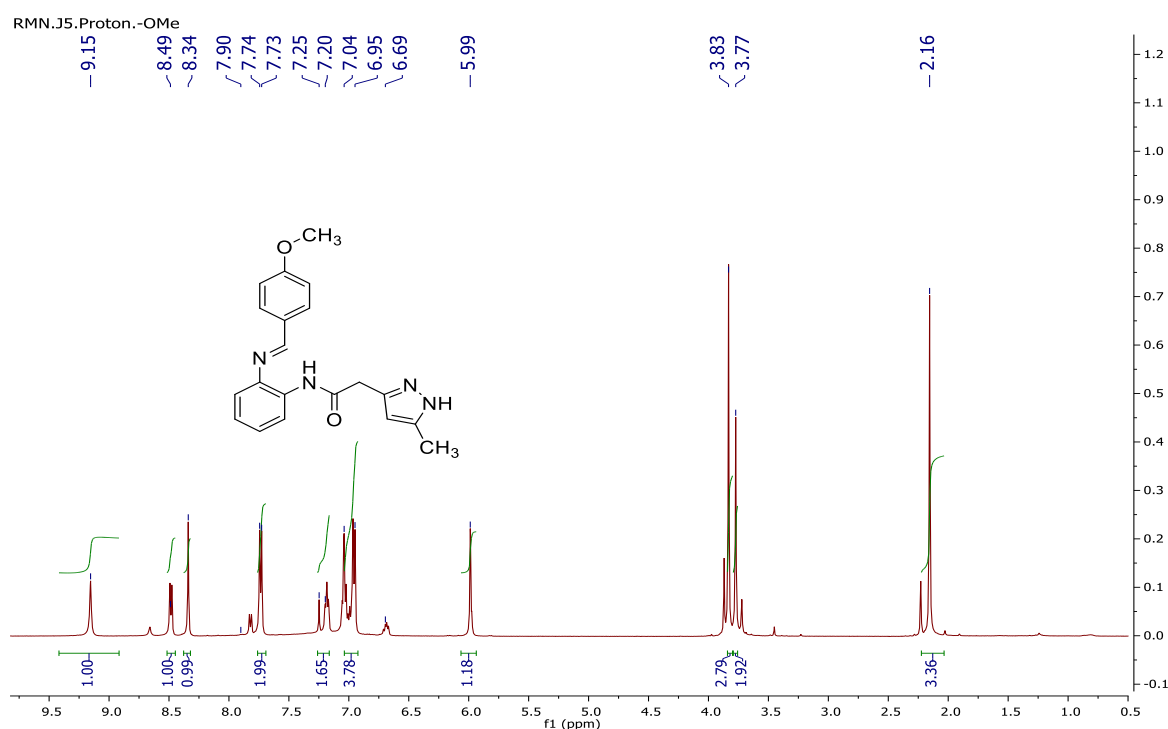


Figure 59 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) du produit **156**.

Pour le spectre de RMN ^{13}C du même produit **156** (Figure 60), pris dans le CDCl_3 , à 126 MHz, présente, en particulier, un pic à 11,46 ppm, relatif au carbone du groupe méthyle pyrazolique, un signal à 37,66 ppm, relatif au carbone du groupe $-\text{CH}_2-$, en plus, d'un signal à 55,56 ppm, attribuable au carbone du groupe méthoxy ($-\text{OCH}_3$), un signal à 105,00 relatif au carbone du groupe $-\text{CH}-$ pyrazolique, on note également les signaux entre 114,25 et 139,25 ppm, caractéristiques aux carbones aromatique, également un autre signal à 162,62 ppm, qui correspond au carbone quaternaire aromatique portant le groupe méthoxy, deux signaux à 142,08 et 145,21 ppm, correspondants aux carbones quaternaires du pyrazole, un signal à

158,49 ppm, relatif au carbone d'imine, ainsi qu'un signal à 168,02 dû au carbone du groupement carbonyle C=O.

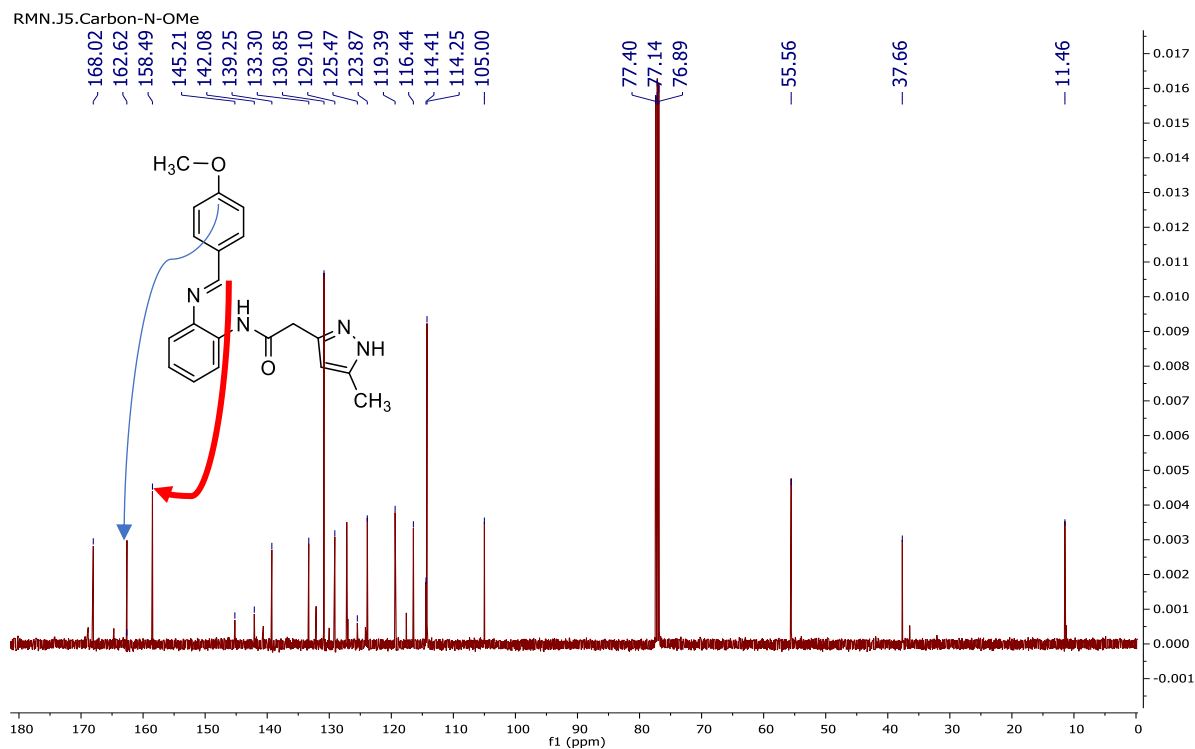


Figure 60 : Spectre RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) du composé **156**

Pour le spectre de masse (ESI) du produit **156** on remarque la présence d'un pic qui correspond à l'ion moléculaire protoné à $m/z=349,166$ relatifs à la structure proposée (Figure 61).

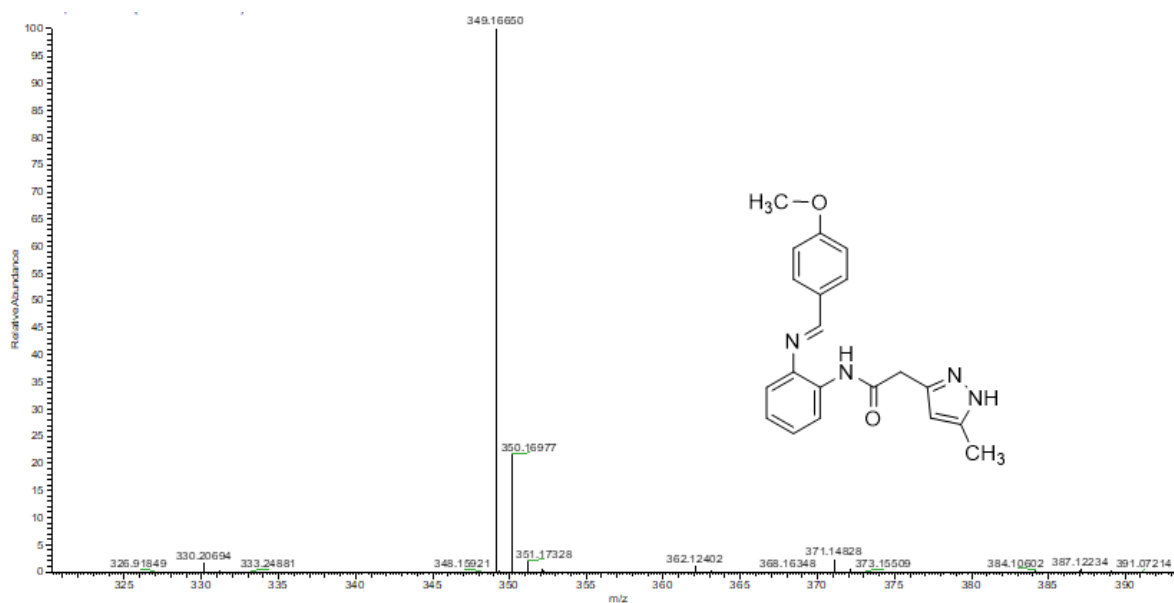


Figure 61 : Spectre de masse (ESI) de la structure **156**.

Etude cristallographique du composé **156**.

La structure du composé **156** a été confirmée par cristallographie. Cette étude nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé, qui montre la présence de deux molécules du composé **156** liées par des liaisons hydrogènes et en présence d'une molécule d'eau, ce qui a conduit à une structure éclipsee. L'Ortep du cristal est illustré dans la **figure 62**.

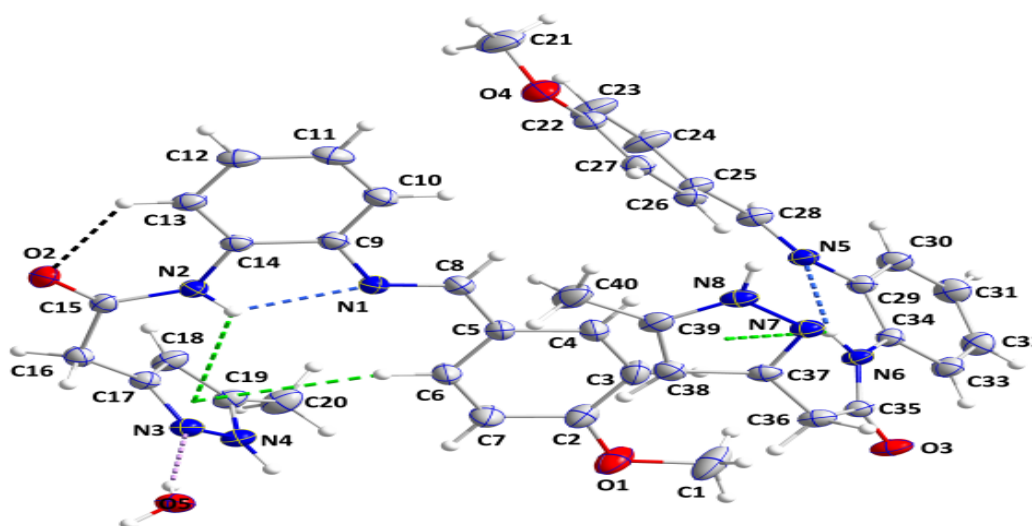


Figure 62 : ORTEP du composé **156**

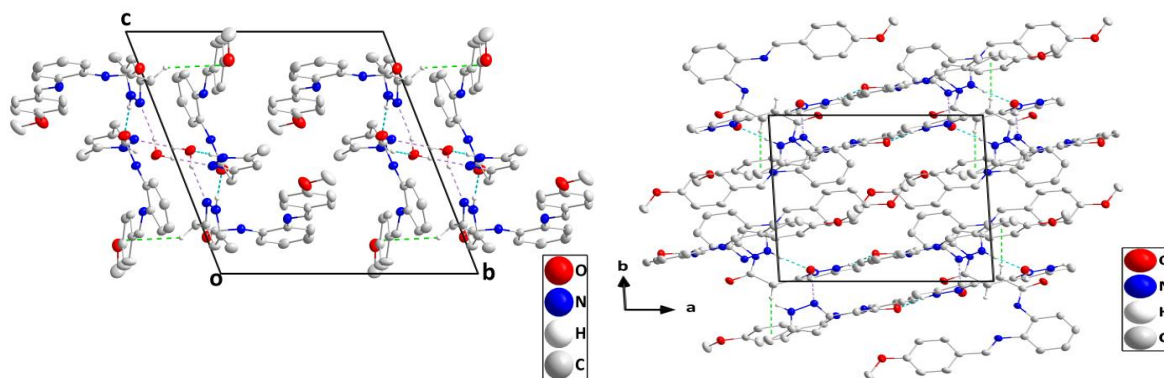


Figure 63 : Arrangement d'emballage vu le long de la direction de l'axe c de l'isomère principal avec des interactions intermoléculaires du composé **156**

L'unité asymétrique de la structure **156** est constituée de deux molécules organiques indépendantes et d'une molécule d'eau. Chaque molécule contient une liaison hydrogène intramoléculaire qui forme un motif cyclique. Il existe une interaction intramoléculaire N-H (pyrazole) et une interaction intramoléculaire C-H dans la molécule 1 (pyrazole). La molécule d'eau est liée à la molécule 1 par O (eau)-H...N3(pyrazole).

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques de la structure du composé **156** sont représentées dans le tableau **10**.

Tableau 10 :

Formule chimique	$C_{20}H_{21}N_4O_{2.50}$	
Masse Moléculaire	348.16 g/mol	
Température	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Taille du cristal	0.196 x 0.318 x 0.323 mm	
Couleur de cristal, forme	Bloc jaune pâle	
Système de cristal	Triclinique	
Groupe d'espace	P -1	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 11.4446(12) Å	$\alpha = 111.186(5)^\circ$
	b = 13.0362(14) Å	$\beta = 96.731(5)^\circ$
	c = 13.3073(14) Å	$\gamma = 90.047(5)^\circ$
Volume	1836.4(3) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1.293 g/cm ³	
Coefficient d'absorption	0.088 mm ⁻¹	
F(000)	756	
Diffractomètre	Diffractomètre Bruker D8 QUEST PHOTON 3	
Réflexions indépendantes	14191 [R(int) = 0.0345]	

II.2.4. Synthèse du (E)-N-(2-((4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **158**

Poursuivant nos recherches sur l'utilisation des dérivés pyrazolyl-acétamide en synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques, nous avons effectué la condensation du produit **51** avec le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (vanilline), en présence du méthanol. Le mélange réactionnel est agité à (T.A) et nous avons pu isoler un nouveau composé dérivé de base de Schiff **158** avec un bon rendement (Schéma 72).

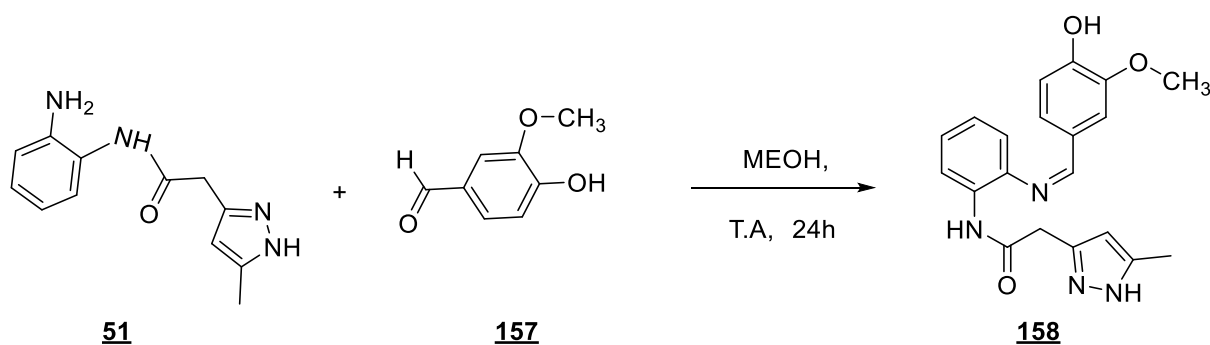


Schéma 72.

La détermination de la structure du produit synthétisé **158** a été réalisée à partir des données spectrales RMN ^1H , ^{13}C , spectre de masse (ESI) et a été confirmée grâce à la diffraction aux rayons X.

L'étude des spectres de la structure synthétisée **158**

Dans le spectre de RMN ^1H , du produit **158** (Figure 64) pris dans le (DMSO- d_6 , à 500 MHz), on remarque un singulet à 2,06 ppm, correspondant aux protons du groupe méthyle du pyrazole, deux singulets à 3.36 et 3.85 ppm, relatifs aux protons du groupe $-\text{CH}_2-$ acétamide et $\text{CH}_3\text{-O-}$ lié au phényle du groupe méthoxy, un singulet à 5.96 ppm, dû au CH pyrazolique, on peut noter également des signaux entre 6,98 et 8,23 ppm, attribuables aux protons aromatiques, un singulet à 8.51 ppm, dû au proton iminique, un signal à 9,30 ppm, relatif au proton du OH et deux singulets à 9.80 et 12.34 ppm, dû aux protons NH de l'azote amidique et d'azote pyrazolique.

Pour le spectre de RMN ^{13}C du même produit **158** (Figure 65), pris dans le DMSO- d_6 , à 126 MHz, présente, en particulier, un pic à 10,81 ppm, caractéristique au carbone du groupe méthyle pyrazolique, un signal à 39,51 ppm, relatif au carbone du groupe $-\text{CH}_2-$, en plus, d'un signal à 56.21 ppm, dû au carbone O- CH_3 , un signal à 104.29 relatif au CH- pyrazolique, des signaux entre 124.18 et 151.05 ppm, attribuables aux carbones quaternaires pyrazolique et aromatique, et deux signaux dû au carbone iminique à 160.10 ppm, et du carbonyle à 168.72 ppm.

Pour le spectre de masse (ESI) du produit **158**, on relève la présence d'un pic correspondant à l'ion moléculaire protoné à $m/z=365,15$ relatif à la structure proposée (Figure 66).

RMN.07.proton.j17..Vanillin

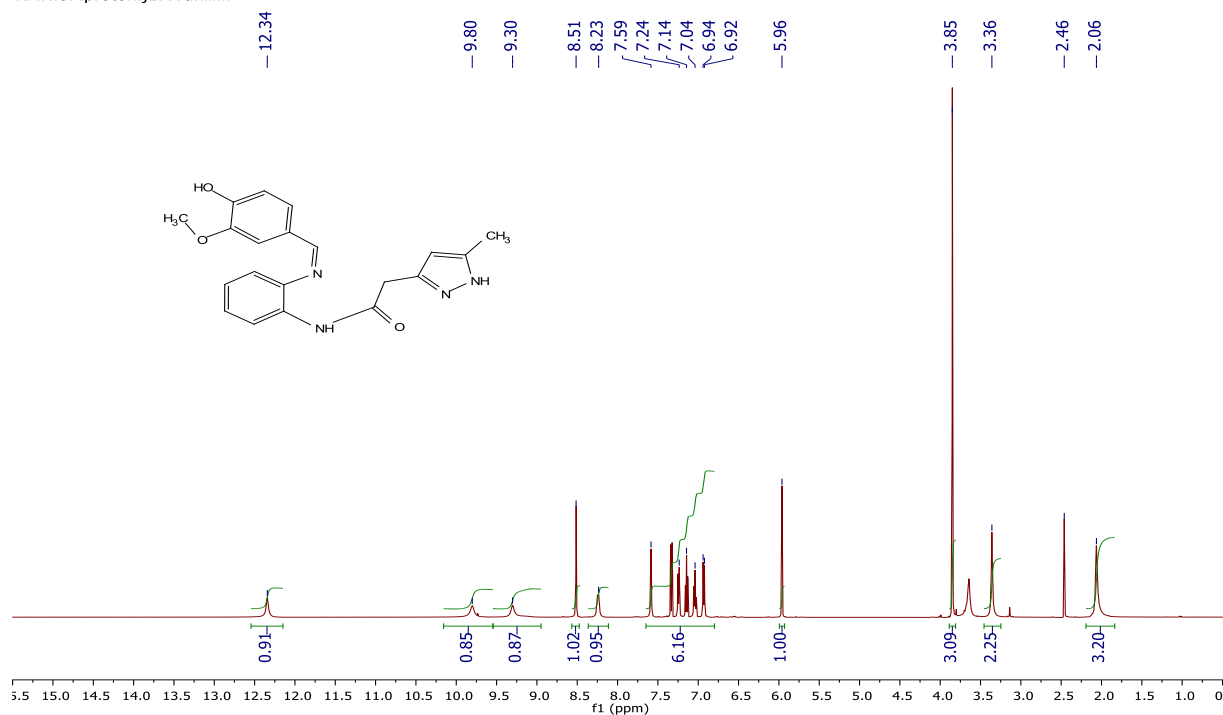


Figure 64 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) du composé **158**

RMN.07.Carbon..j17..Vanillin

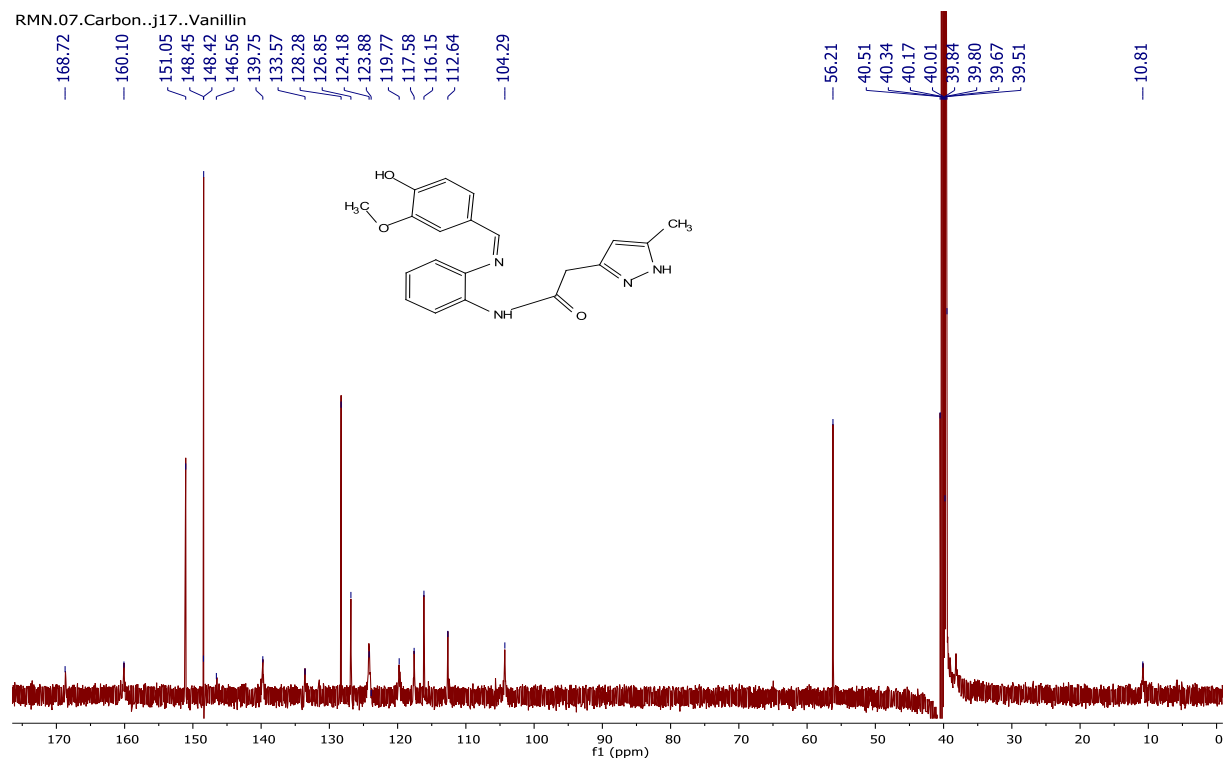


Figure 65 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) du composé **158**

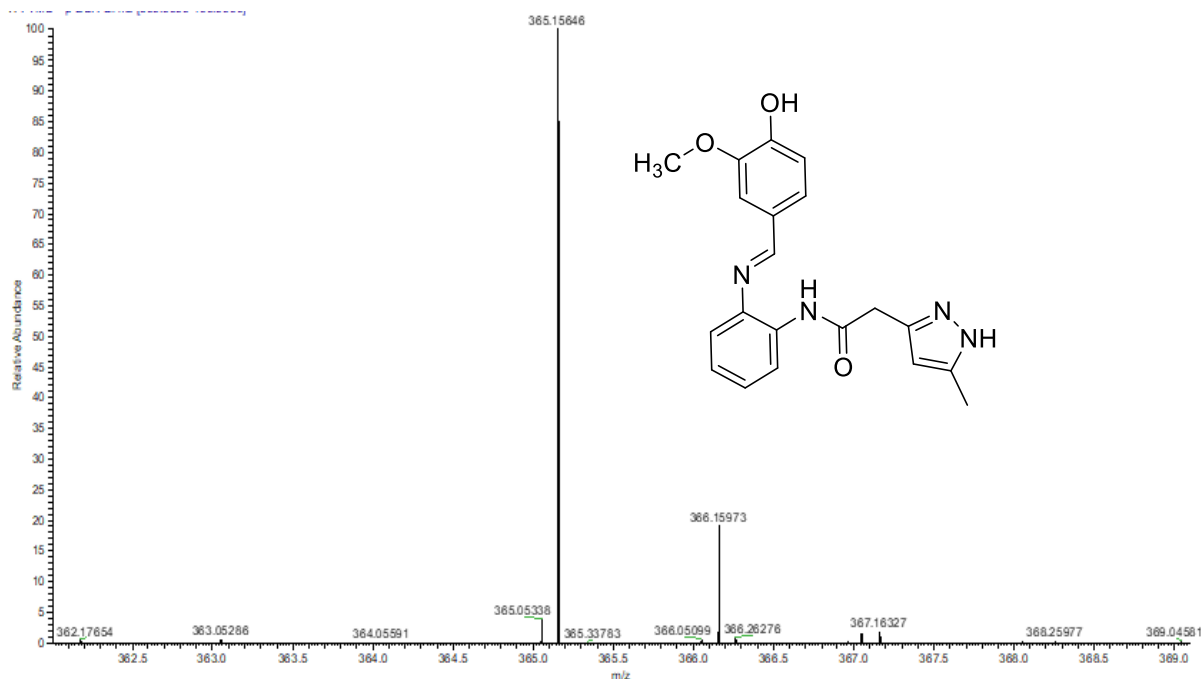


Figure 66 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit **158**

*Etude cristallographique de la structure du produit **158**

La structure du composé synthétisé, a été déterminée grâce à la cristallographie. L'Ortep du cristal est illustré dans la **figure 67**.

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques de la structure du composé **158** sont représentées dans le **tableau 11**.

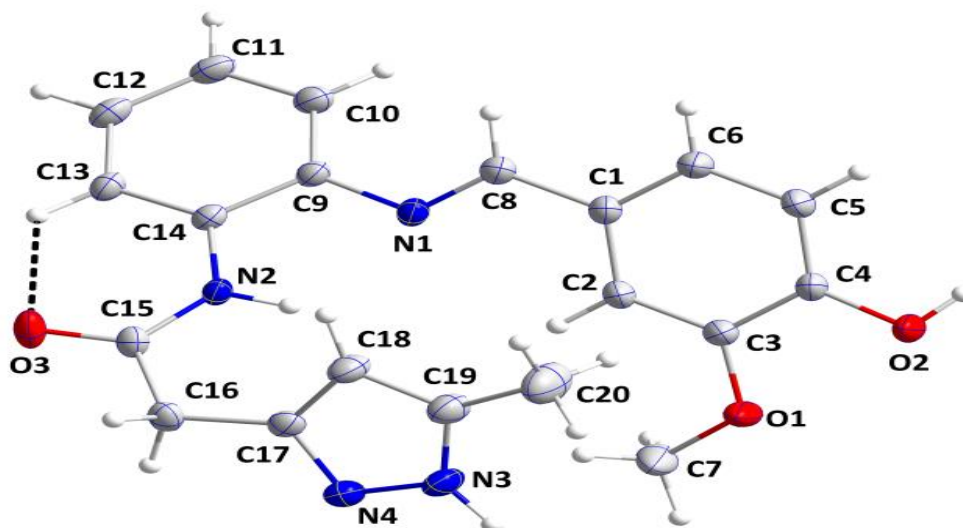


Figure 67 : Structure cristallographique (ORTEP) du produit **158**

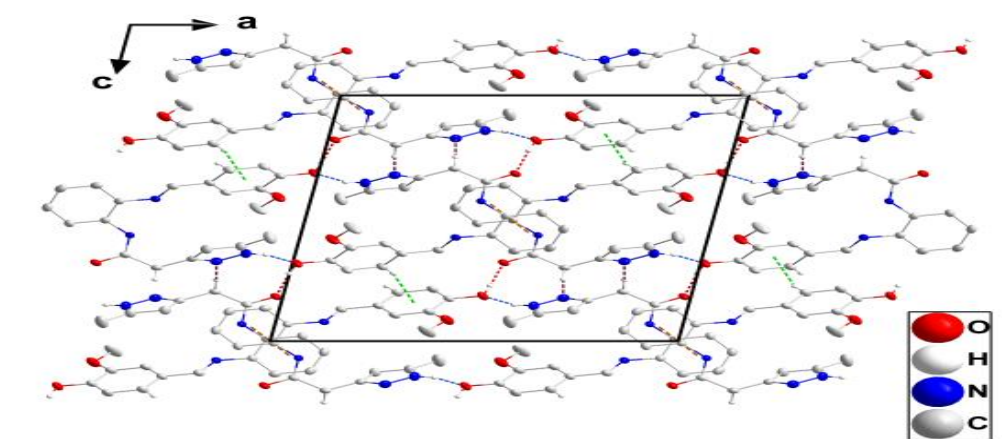


Figure 68 : Vue d'une portion d'une chaîne montrant les liaisons hydrogène N—H...O et O—H...O et C—H...N représentées, respectivement, par des lignes pointillées bleu clair et rouge. Les interactions C—H π (Cycle) sont représentées par des lignes pointillées vertes

Tableau 11 :

Formule chimique	$C_{20}H_{20}N_4O_3$	
Masse moléculaire	364,40 gramme/mol	
Température	150(2) K	
Longueur d'onde	0,71073 Å	
Taille du cristal	0,226 x 0,276 x 0,443 mm	
Système cristallin	Monoclinique	
Groupe d'espace	P 1 21/n 1	
Dimensions des cellules unitaires	a = 15,6537(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 7,1163(3) Å	$\beta = 99.3600(10)^\circ$
	c = 16,6676(7) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1831.99(13) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1,321 g/cm ³	
Coefficient d'absorption	0,091 mm ⁻¹	
F(000)	768	
Diffractomètre	Diffractomètre Bruker D8 QUEST PHOTON 3	
Réflexions indépendantes	6111 [R(int) = 0,0364]	
Programme d'affinement	SHELXL 2018/3 (Sheldrick, 2015b))	
Structurer le programme de solution	SHELXT/5 (Sheldrick, 2015a)	

II.2.5. Synthèse du (Z)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-((thiophén-2-ylméthylène)-amino)phényle)acétamide **160**

D'autre part, nous avons également préparée un nouvel hétérocycle à base de pyrazolyl-acétamide, avec un cycle de thiophène, en faisant réagir le produit **51** avec le thiophène-2-carbaldéhyde dans l'éthanol sous agitation, à (T.A), cette réaction nous a permis d'isoler le produit **160** renfermant la fonction imine, avec un bon rendement (Schéma 73).

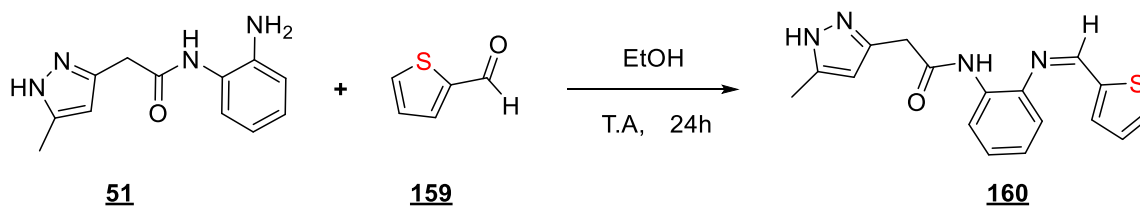


Schéma 73.

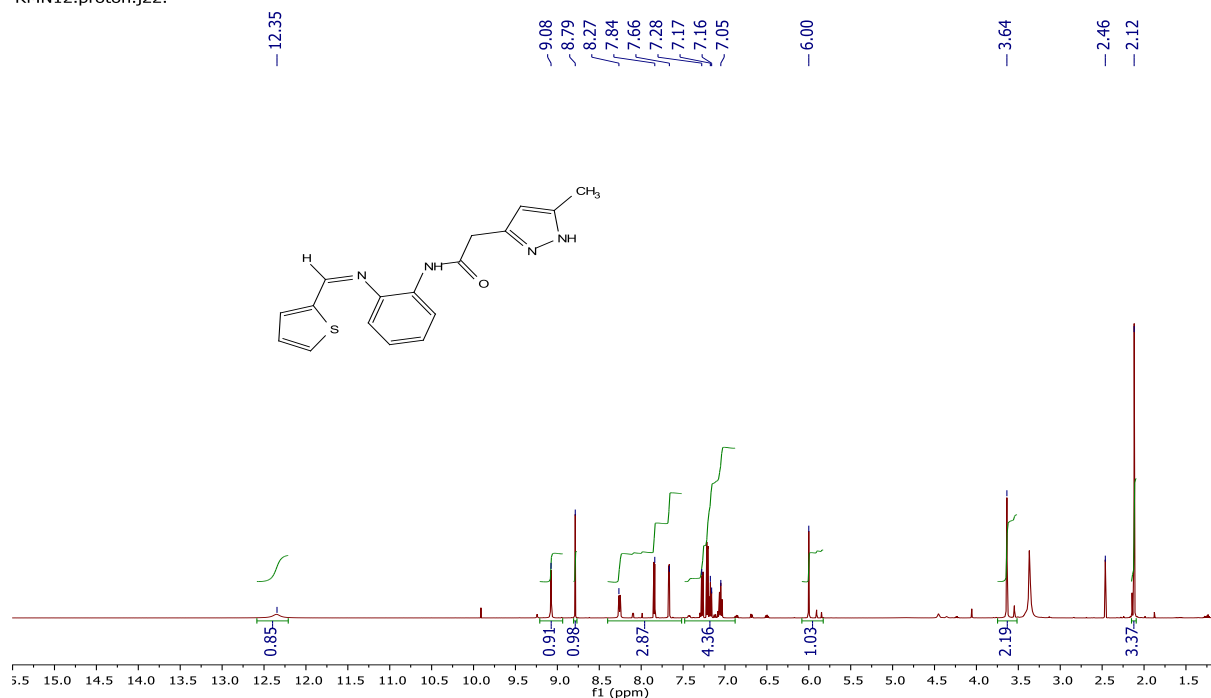
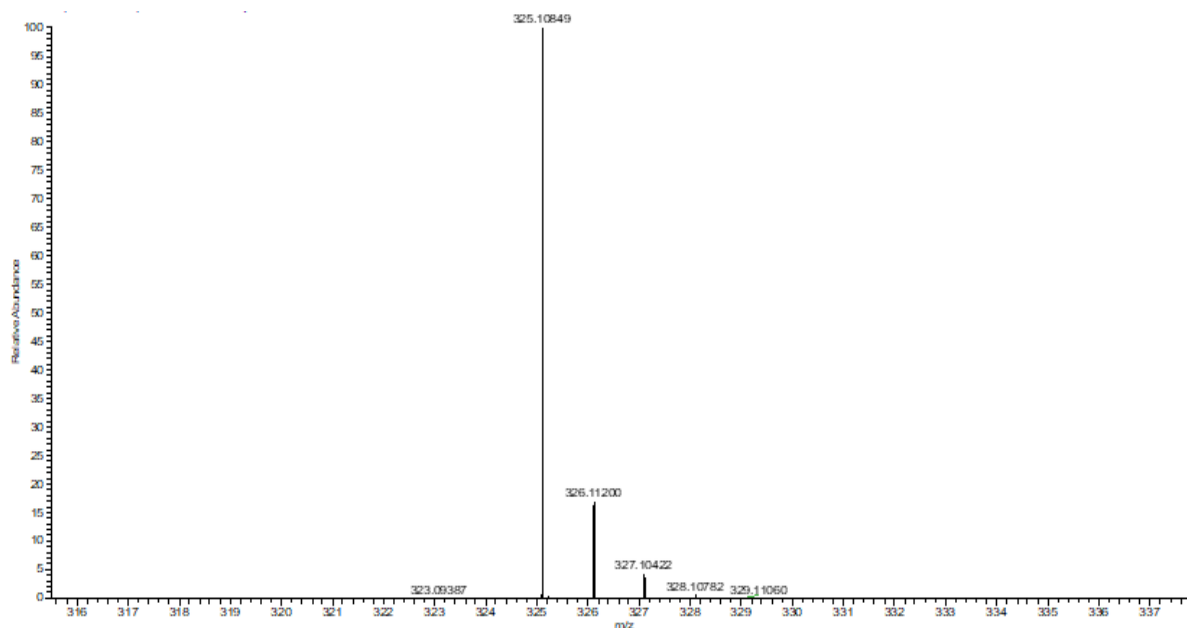
La structure du produit obtenu a été établie sur la base des données spectrales RMN ^1H et spectrométrie de masse (ESI).

*L'analyse de spectre RMN ^1H de la structure du produit **160**

Dans le spectre de RMN ^1H , du produit **160** (Figure 69), pris dans le (DMSO- d_6 , à 500 MHz), on remarque un singulet à 2,12 ppm, correspondant aux protons du groupe méthyle du pyrazol, un singulet à 3.64 ppm, caractéristique aux protons du groupe -CH₂- acétamide, un singulet à 6.00 ppm, dû au CH pyrazolique, on peut noter également des signaux entre 7,05 et 8,27 ppm, attribuables aux protons aromatiques et du cycle thiophène, un singulet à 8,79 ppm, dû au proton iminique, un signal à 9,08 ppm, relatif au proton du NH de l'azote amidique, ainsi qu'un singulet à 12.35 ppm, dû au proton d'azote pyrazolique.

Pour le spectre de masse (SM) du produit **160**, on relève la présence d'un pic qui correspond à l'ion moléculaire protoné à $m/z = 325,10$ relatifs à la structure proposée (Figure 70).

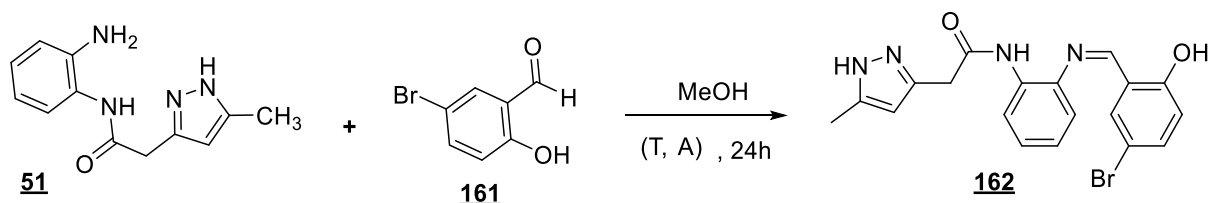
RMN12.proton.j22.


 Figure 69 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , à 500 MHz) du composé **160**

 Figure 70 : Spectre de masse (ESI) de la structure du produit **160**

II.2.6. Synthèse du (Z)-N-(2-((5-bromo-2-hydroxybenzylidène)amino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **162**

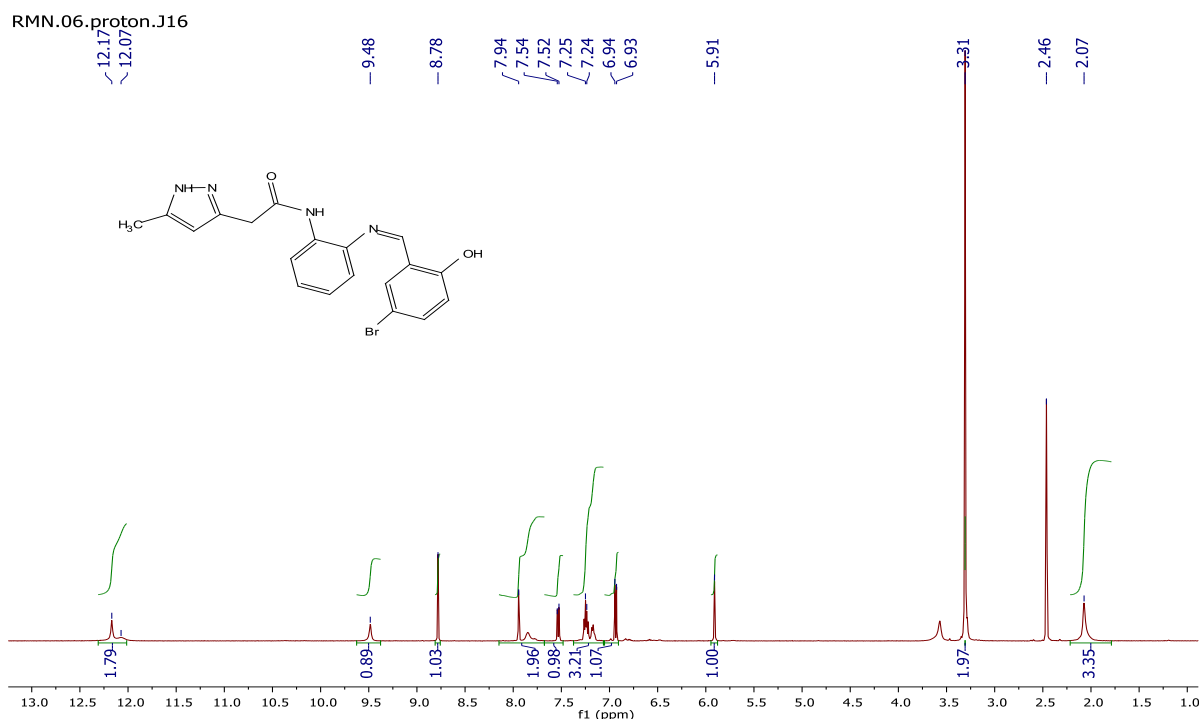
Nous avons également synthétisé un autre dérivé iminique à base de pyrazole-acétamide, en faisant réagir le produit **51** avec le 5-bromo-2-hydroxy benzaldéhyde, dans le méthanol sous

agitation, à T.A, pendant 24 h, cette réaction nous a permis d'isoler le produit correspondant, avec un bon rendement (Schéma 74).



*-L'étude de spectre RMN ^1H du produit **162**

Dans le spectre de RMN ^1H , du produit **162** (Figure 71), pris dans (le DMSO- d_6 , à 500 MHz), on remarque un singulet à 2,07 ppm, correspondant aux protons du groupe méthyle du pyrazol, un singulet à 3,31 ppm, caractéristique aux protons du groupe $-\text{CH}_2-$ acétamide, un singulet à 5,91 ppm, dû au CH pyrazolique. Les signaux entre 6,93 et 7,94 ppm, attribuables aux protons aromatiques, un singulet à 8,78 ppm, dû au proton iminique, un signal à 9,48 ppm, relatif au proton du NH amidique, ainsi que, deux singulets à 12,07 et 12,17 ppm, dû aux protons des groupements OH et NH d'azote pyrazolique.



Le spectre IR du produit **162** (Figure 72) montre, en particulier la présence d'une bande large vers $3289,99\text{ cm}^{-1}$ correspondant à la vibration de la fonction (OH), d'une bande d'absorption

vers $3180,04\text{ cm}^{-1}$ relatif aux fonctions (N-H), d'une bande vers $1670,05\text{ cm}^{-1}$ attribuable à la fonction (C=O), ainsi que des bandes vers $1614,22\text{ cm}^{-1}$ correspondants aux vibrations des fonctions (C=N).

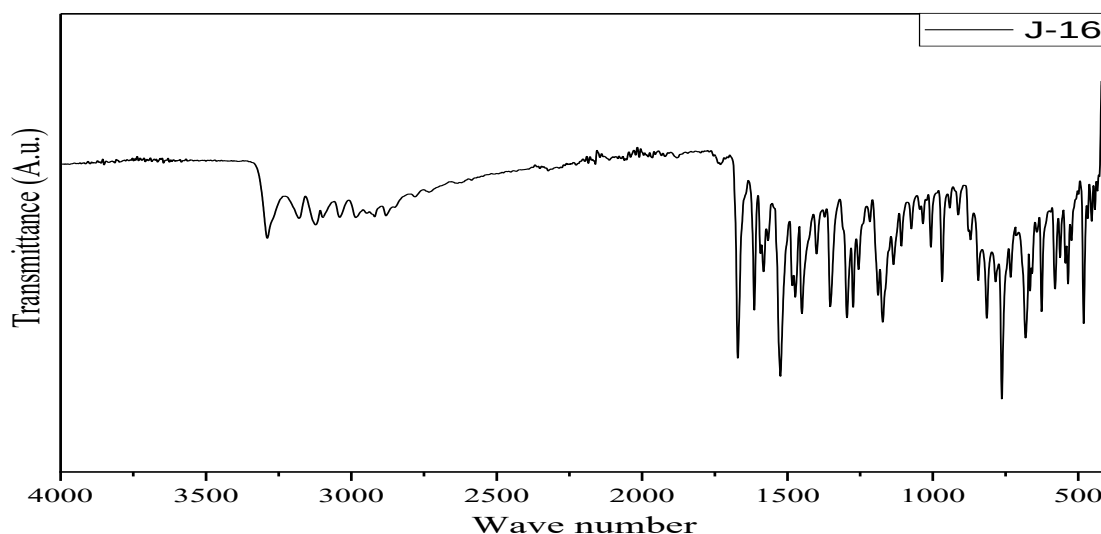


Figure 72 : Spectre infrarouge (IR) du composé **162**.

Pour le spectre de masse (SM) du produit **162**, on relève la présence d'un pic relatif à l'ion moléculaire protoné à $m/z = 413,05$ relatifs à la structure proposée (Figure 73).

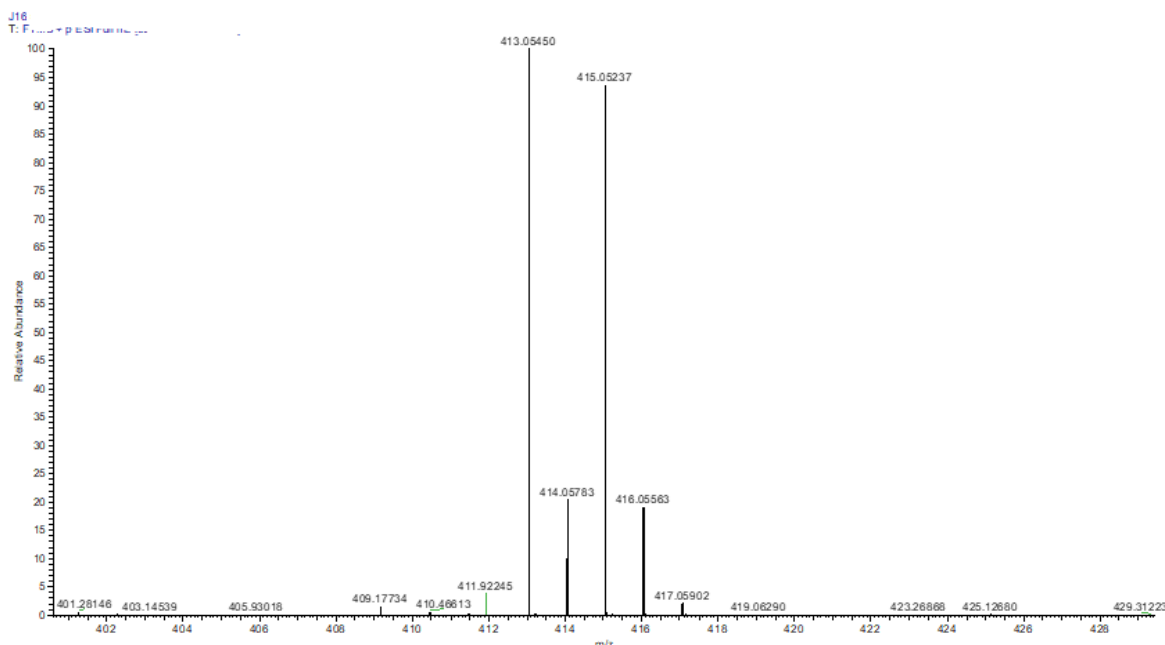


Figure 73 : Spectre de masse (ESI) de la structure du composé **162**

II.2.7. Synthèse du (E)-N-(2-(benzylidèneamino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **163** et (E)-4-benzylidène-2-méthyl-4H,11H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]pyrazolo[5,1-f]pyrimidine **164**

Par la suite nous avons examiné la condensation du précurseur du pyrazole-acétamide **51** avec le benzaldéhyde, dans le Méthanol, sous agitation à (T.A) pendant 72 h, cette réaction nous a permis d'isoler deux nouveaux produits, dont le produit pentacyclique **164**, nous avons pu l'obtenir sous forme de monocristaux, après recristallisation dans du DMF puis lavage à l'acétone (Schéma 75).

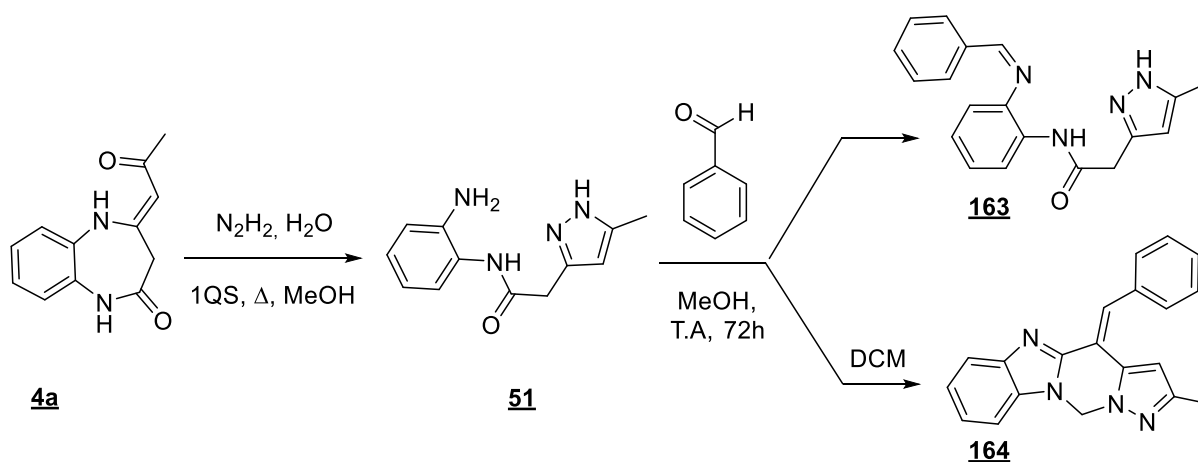


Schéma 75.

Les structures des produits synthétisés **163** et **164** ont été déterminées grâce aux données spectrales RMN 1H , RMN ^{13}C , spectre de SM (ESI), ainsi que la structure **164** a été confirmée par cristallographie (Figure 80).

Un mécanisme plausible a été proposé pour expliquer la conversion initiale du pyrazole-acétamide en pyrazolyl-benzimidazole puis en un nouveau produit pentacyclique : le (E)-4-benzylidène-2-méthyl-4H,11H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]pyrazolo[5,1-f]pyrimidine **164** (Schéma 76).

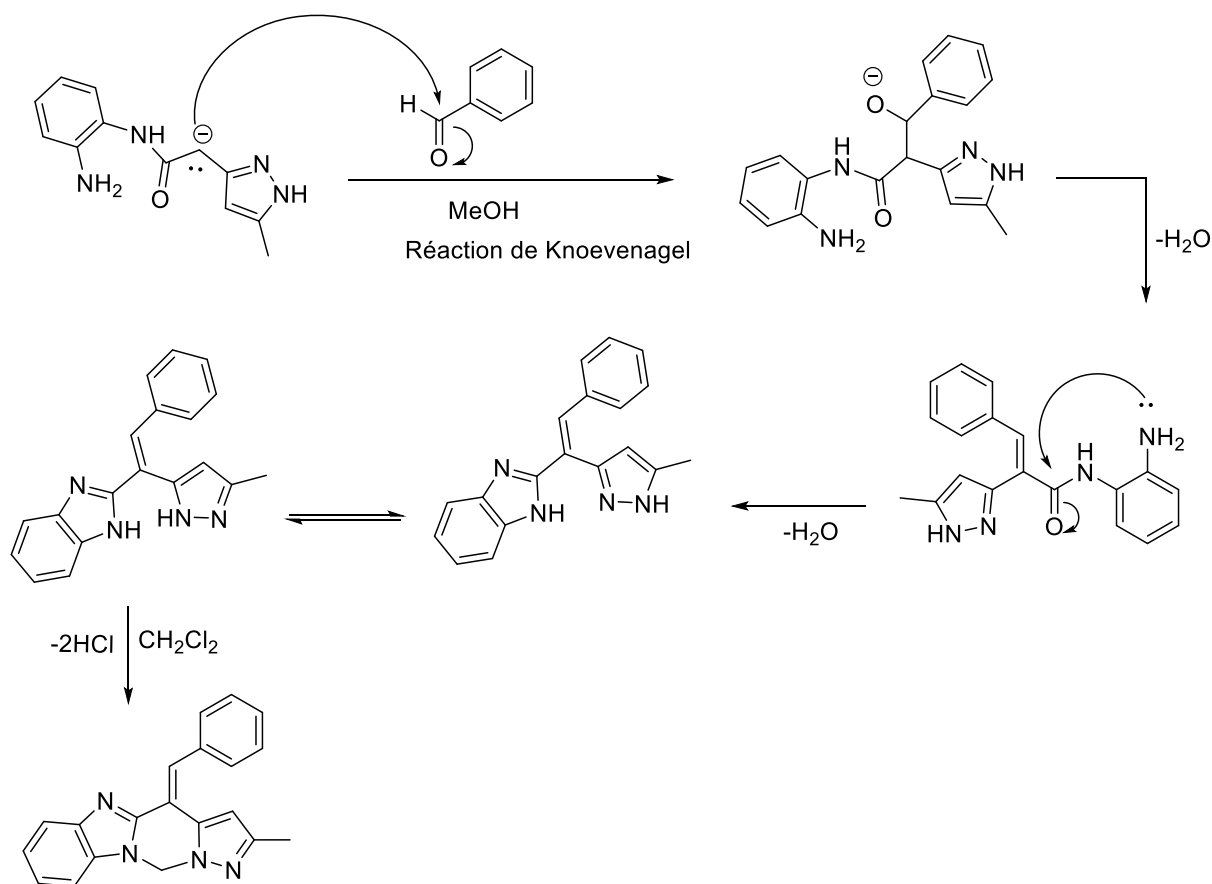


Schéma 76.

***L'étude des spectres du produit 163**

Dans le spectre de RMN 1H , du produit **163** (Figure 74) pris dans le ($CDCl_3$, à 500 MHz), on remarque un singulet à 2,12 ppm, correspondant aux protons du groupe méthyle du pyrazole, un singulet à 3,77 ppm, relatifs aux protons du groupe $-CH_2-$ acétamide, un singulet à 5,98 ppm, dû au CH pyrazolique, on peut noter également des signaux entre 7,03 et 8,51 ppm, affecté aux protons aromatiques, un singulet à 8,41 ppm, dû au proton iminique et deux singulets à 9,13 et 10,00 ppm, dû aux protons NH de l'azote amidique et d'azote pyrazolique.

Pour le Spectre RMN ^{13}C du produit **163** (Figure 75), pris dans le ($CDCl_3$, à 126 MHz) montre en particulier, un signal à 11,36 ppm, caractéristique au carbone du groupe méthyl pyrazolique, un signal à 37,66 ppm, relatif au carbone du groupe $-CH_2-$, un signal à 104,97 ppm, qui correspond au carbone CH- tertiaire du pyrazole, aussi, on note les signaux des carbones quaternaires du pyrazole qui apparaissent à 138,96 et 142,04 ppm, ainsi que des signaux entre 116,51 et 145,13 ppm, correspondants aux carbones aromatiques, un signal à 159,23 ppm, relatif au carbone iminique et un signal à 168,15 ppm, affecté au carbone du groupe carbonyle.

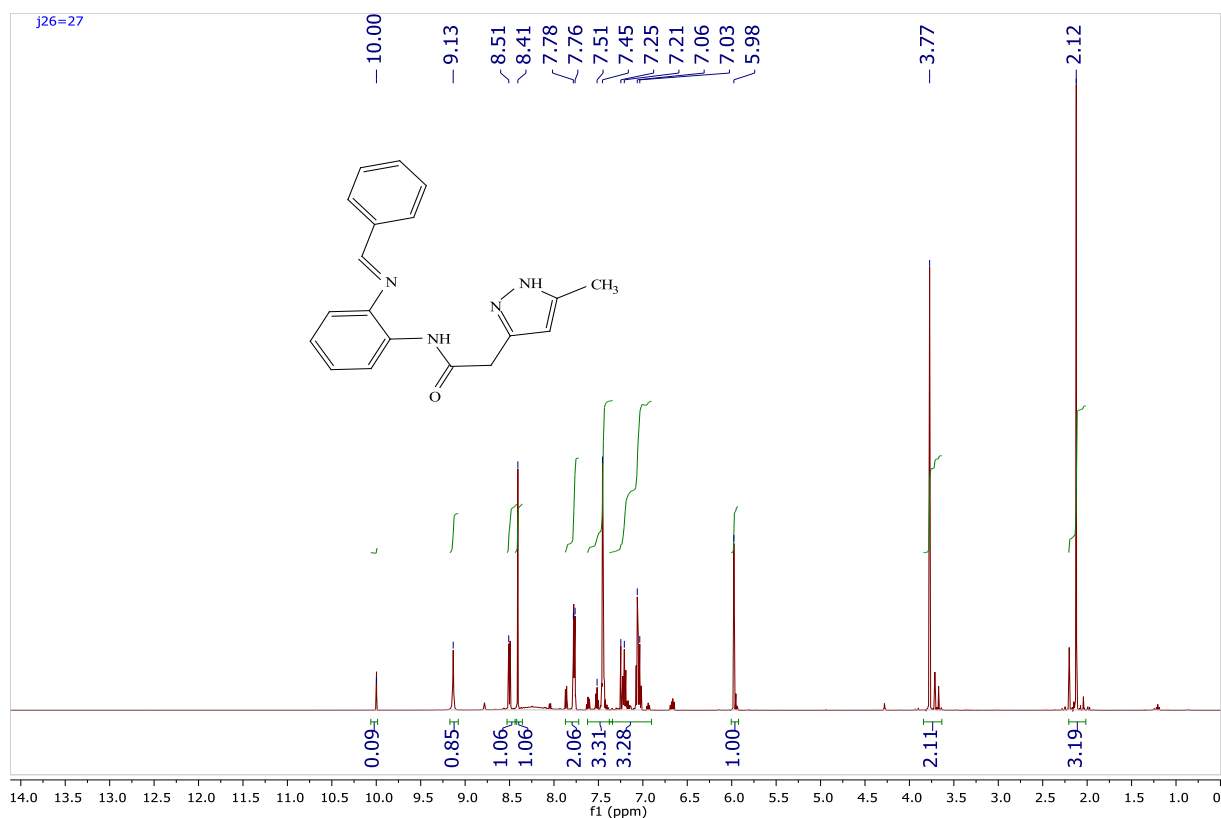


Figure 74 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , à 500 MHz) du produit **163**

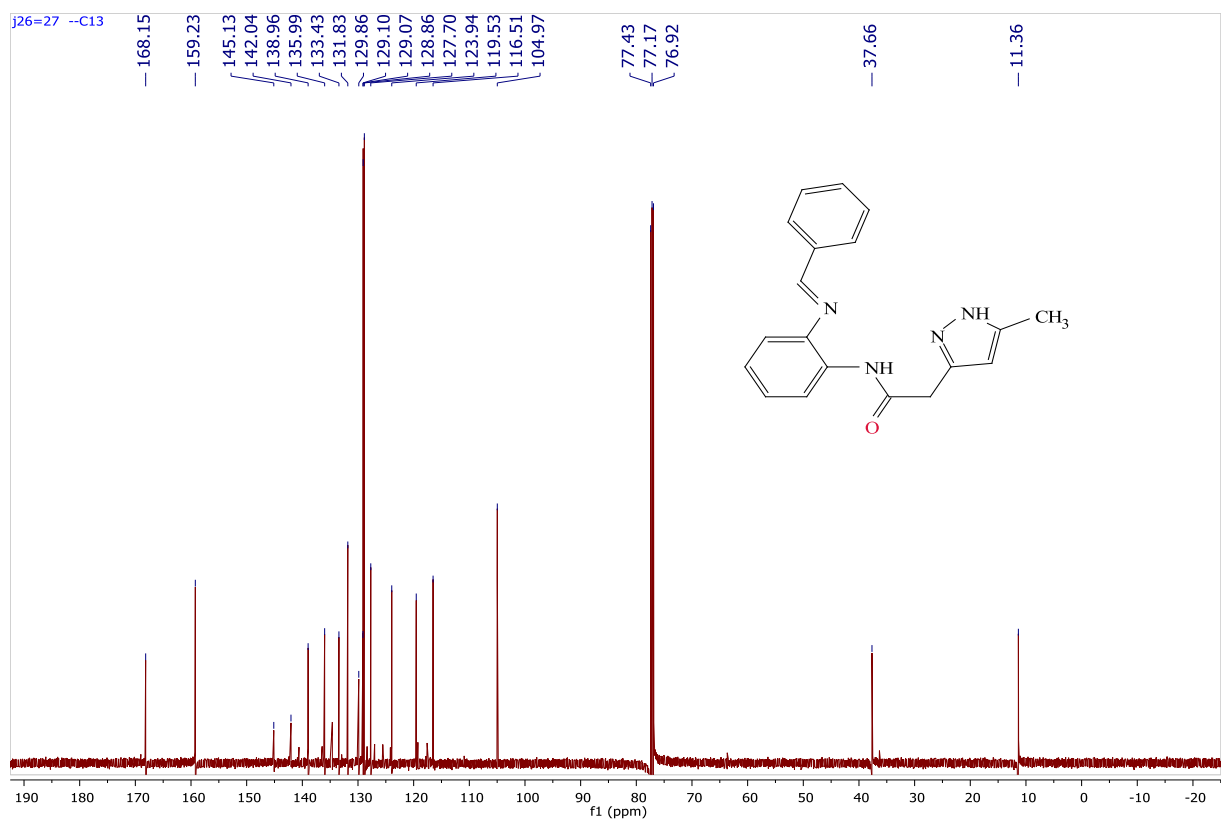


Figure 75 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , à 126 MHz) du composé **163**

Pour le spectre de masse (SM) du produit **163**, on relève la présence d'un pic correspondant à l'ion moléculaire protoné à $m/z = 319,15$ relatifs à la structure proposée (**Figure 76**).

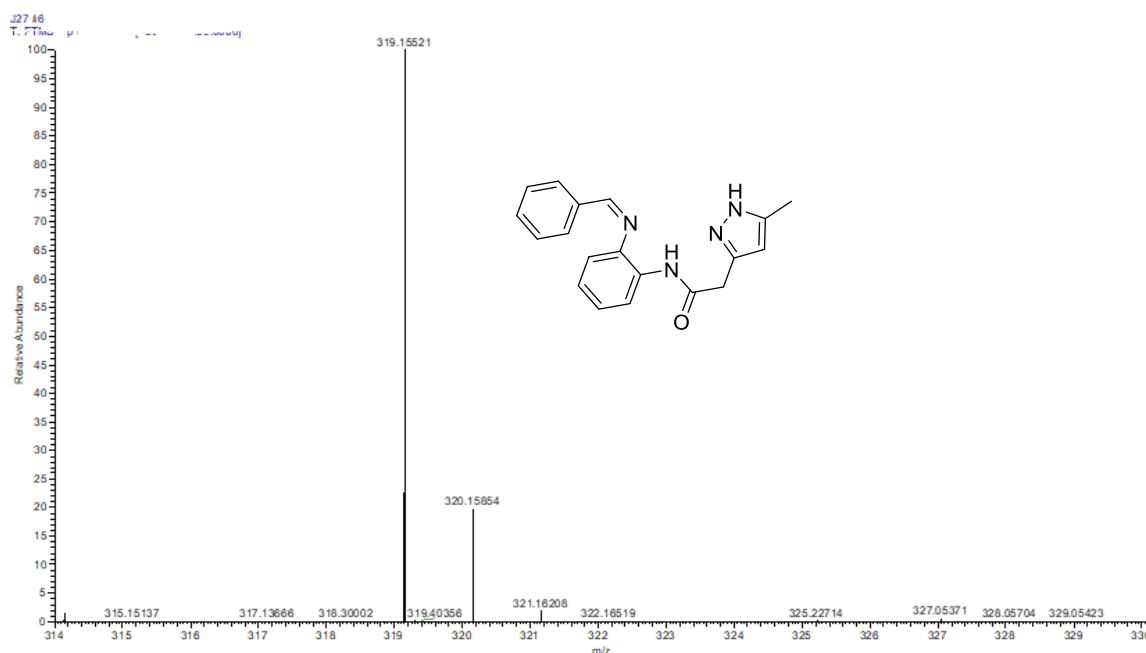


Figure 76 : Spectre de masse (ESI) de la structure du composé **163**

* Spectres RMN ^1H et ^{13}C du produit **164**

Dans le spectre de RMN ^1H , du produit **164** (Figure 77) pris dans (le CDCl_3 , à 500 MHz), on remarque un singulet à 2,21 ppm, correspondant aux protons du groupe méthyle du pyrazole, un singulet à 6.05 ppm, dû au CH pyrazolique, un singulet à 6.29 ppm qui correspond aux protons du groupe $\text{N-CH}_2\text{-N}$, on peut noter également des signaux entre 7,25 et 7,82 ppm, attribuables aux protons aromatiques et un singulet à 8.23 ppm, dû au proton iminique.

Pour le spectre RMN ^{13}C du produit **164** (Figure 78), pris dans le (CDCl_3 , à 126 MHz) montre en particulier, un signal à 13.58 ppm, caractéristique au carbone du groupe méthyl pyrazolique, un signal à 59,75 ppm, relatif au carbone du groupe $-\text{CH}_2-$, un signal à 104,77 ppm, qui correspond au carbone CH- tertiaire du pyrazole, un signal à 135,90 ppm, relatif au carbone iminique, ainsi que des signaux entre 109,01 et 143,45 ppm, correspondants aux carbones aromatiques et benzimidazolique, aussi, on note les signaux des carbones quaternaires du pyrazole qui apparaissent à 145,74 et 150,04 ppm.

Pour le spectre de masse (SM) du produit **164**, on relève la présence d'un pic qui correspond à l'ion moléculaire protoné à $m/z = 313,14$ relatifs à la structure proposée (**Figure 79**).

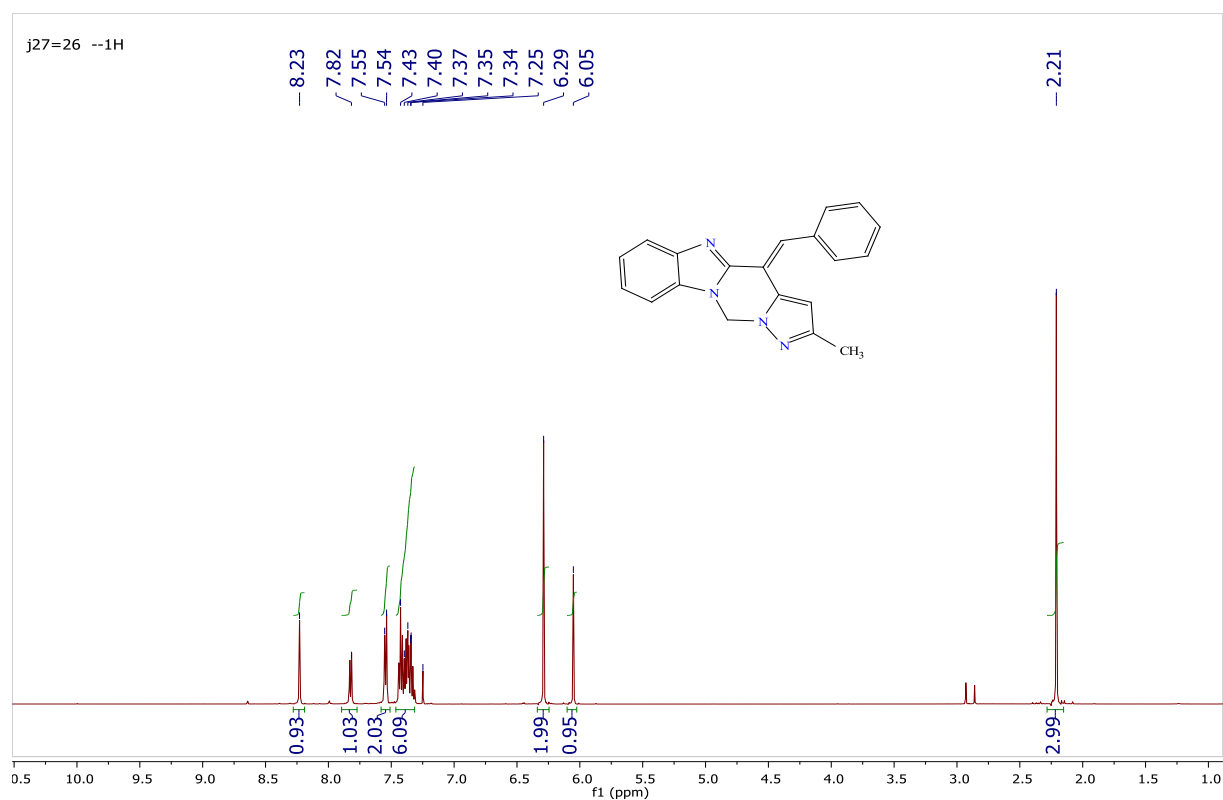


Figure 77 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , à 500 MHz) du produit **164**

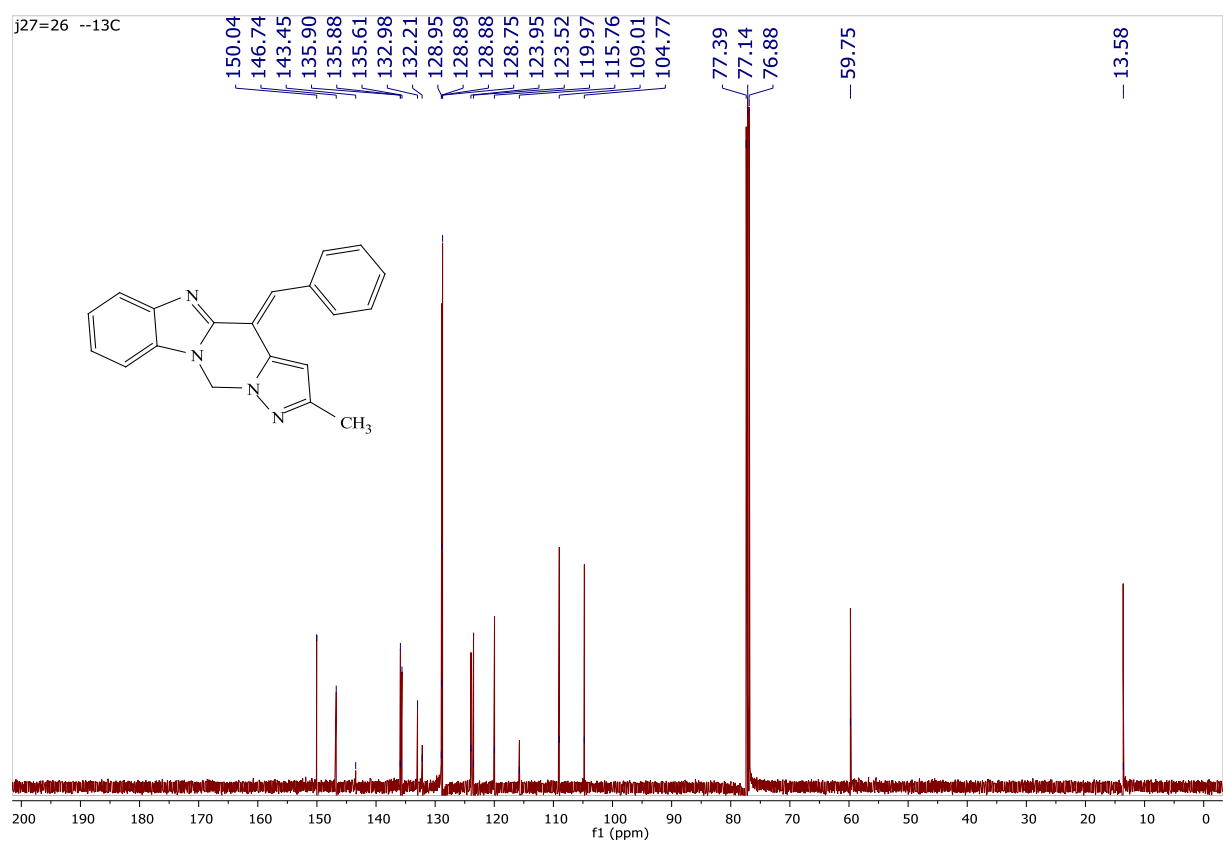


Figure 78 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , à 126 MHz) du produit **164**

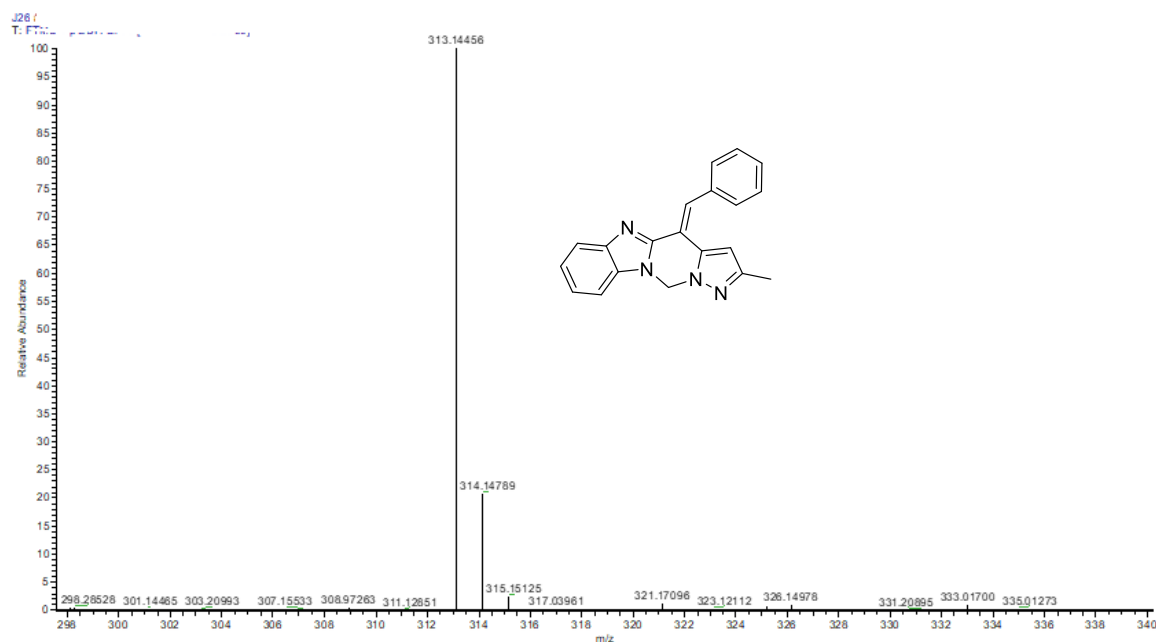


Figure 79 : Spectre de masse (ESI) de la structure du composé **164**

Etude cristallographique de la structure du produit **164**

Les monocristaux de $C_{20}H_{16}N_4$ (produit **164**) ont été sélectionnés sur un goniomètre abstrait MAR-CrysAlisPro : diffractomètre à images MAR importé. Le cristal a été maintenu à 297(2) K pendant la collecte de données. En utilisant Olex2, la structure a été résolue avec le programme de solution de structure SHELXT en utilisant le Phasing Intrinsèque et elle a été affinée avec le paquet de raffinement SHELXL en utilisant la minimisation des moindres carrés.

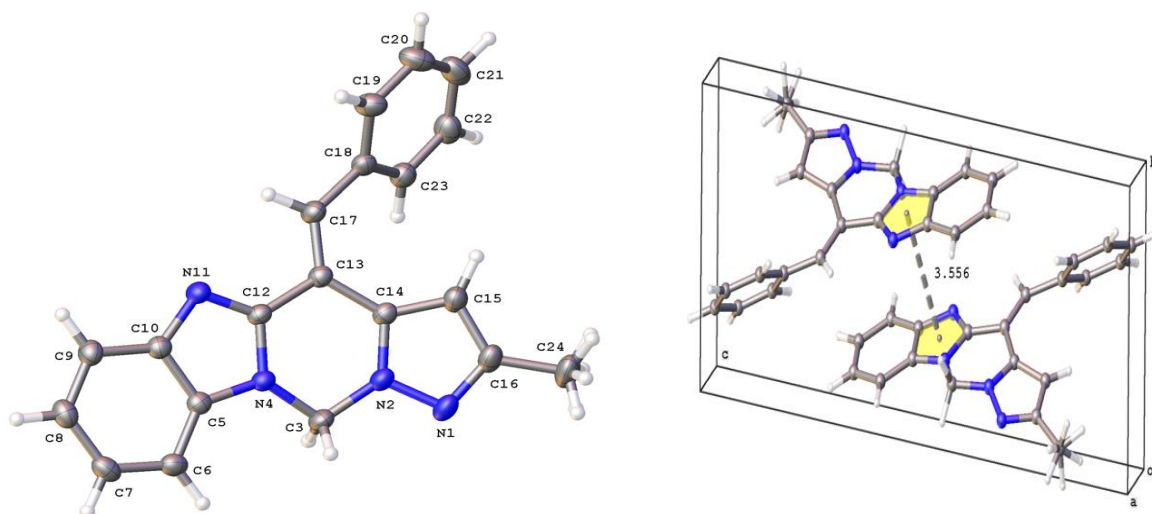


Figure 80 : Structure cristallographique (ORTEP) du composé **164**.

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques de la structure du composé **164** sont données dans le **tableau 12**.

Tableau 12 :

Formule chimique	C ₂₀ H ₁₆ N ₄
Masse moléculaire	312.37
Température /K	297(2)
Système cristallin	Triclinique
Groupe spatial	P-1
a/Å	6.4084(6)
b/Å	7.5423(9)
c/Å	16.587(2)
α /°	82.375(10)
β /°	85.631(9)
γ /°	83.513(9)
Volume/Å ³	788.03(15)
Z	2
Taille du Cristal/mm ³	0.5 × 0.38 × 0.02
Réflexions recueillies	11829
Independent réflexions	3184 [R _{int} = 0.0226, R _{sigma} = 0.0161]
Données / Restreints / Paramètres	3184/0/271

III. SYNTHÈSE DES COMPLEXES

Les complexes métalliques hétérocycliques ont dominé la chimie médicinale en raison de leur large éventail de propriétés [141–142]. Les complexes métalliques liés à des fragments hétérocycliques tels que l'imidazole, le pyrazole et le benzimidazole ont inspiré beaucoup de chercheurs par leurs activités antibactériens, antifongiques et antiviraux [143–145]. Par conséquent, l'activité antibactérienne de nombreux complexes métalliques a été évaluée contre plusieurs espèces bactériennes, ce qui en fait des agents antibactériens prometteurs à utiliser contre ces bactéries, en attendant une meilleure compréhension de son innocuité lors d'une administration systémique ou topique chez l'homme [146–147]. Récemment, selon une étude qui a examiné les composés organométalliques, parmi les complexes métalliques, le cadmium, le cuivre et le fer étaient les éléments les plus abondants dans les produits actifs « non toxiques » et affichaient des résultats considérables [148].

Afin de chercher de nouveaux candidats ligands pour les assemblages de complexes métalliques, nous avons considéré le cas des ligands pyrazole-acétamide, ainsi que, pyrazole-benzimidazole avec des atomes donneurs O et N [149]. Ces molécules sont particulièrement intéressantes comme ligands pour la construction de complexes polynucléaires comme modèles de systèmes bioinorganiques [150]. Dans le prolongement de nos recherches dans ce domaine, nous avons examiné quelques réactions de complexation, tel que les complexes de coordination Cu(II) et Fe(II) [151]. Nous avons synthétisé avec succès un nouveau complexe de coordination Cu (II) dérivé de ligand, à savoir le dérivé du pyrazol-acétamide **102**. D'autre part, la réaction de ligand **102** avec le Fe (II) conduit à la formation d'un autre nouveau produit par une oxydation suivie d'une cyclisation.

III.1. Réaction de complexation du dérivé du pyrazolyl-acétamide (L **102**), avec le nitrate de cuivre (II) trihydraté.

❖ Synthèse de *trans*-bis(*N*-(2-amino-5-méthylphényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide)bis(nitrate)cuivre (II)

Ce complexe synthétisé **165** est obtenu par action de deux équivalents (2QS) du ligand **102**, (que nous avons préparé précédemment), avec un équivalent (1QS) du nitrate de cuivre (II) trihydraté dans l'éthanol (Schéma 77).

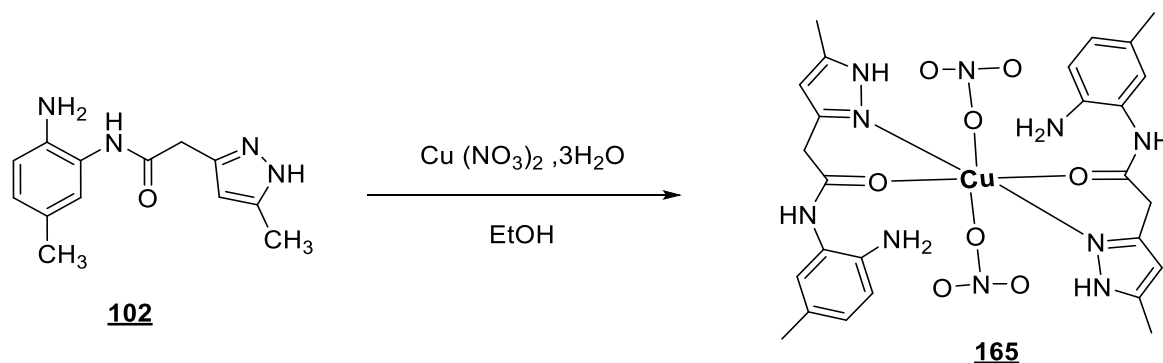


Schéma 77.

Etude cristallographique

La structure du complexe synthétisé **165** a été déterminée à partir des données de la cristallographie (**Figure 81**). Dans ce complexe, l'atome de cuivre se situe au centre d'un octaèdre allongé axialement avec des ions nitrates monodentés faiblement coordonnés dans les positions axiales et avec les deux ligands organiques bidentés en position équatoriale.

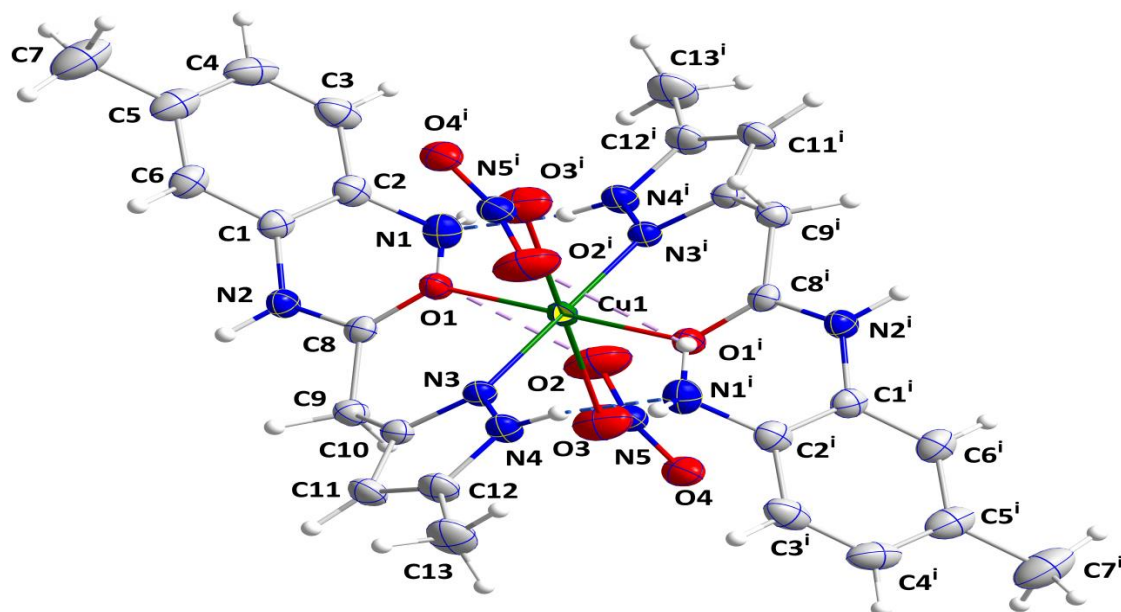


Figure 81 : Structure cristallographique (ORTEP) du complexe **165**

Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques de la structure du complexe synthétisé **165** sont représentées dans le **tableau 13**.

Tableau 13 :

Formule chimique	$C_{26}H_{32}CuN_{10}O_8$	
Masse moléculaire	676,15 g/mol	
Température	150(2) K	
Longueur d'onde	1,54178 Å	
Taille du cristal	0,052 x 0,067 x 0,067 mm	
Système cristallin	Orthorhombic	
Groupe spatial	P b c a	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 15,8174(7) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11,6346(5) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 15,8334(7) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2913.8(2) Å ³	
Z	4	
Coefficient absorption	1.646 mm ⁻¹	
Diffractomètre	Bruker D8 VENTURE PHOTON 3 CPAD	
Réflexions indépendantes	2876 [R(int) = 0,0425]	
Programme de raffinement	SHELXL-2019/1 (Sheldrick, 2019)	
Programme de solution de structure	SHELXT (Sheldrick, 2015a)	

IV. Synthèse du 7-méthyl-3-(3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)quinoxalin-2(1H)-one à partir de la (BZD 4a)

Alors que, nous avons essayé de faire une autre réaction de coordination classique pour préparer un autre complexe par action du même dérivé de pyrazolyl-acétamide méthylé (ligand **102**), avec le nitrate de fer (III) nonahydraté, dans une solution d'éthanol et d'eau, une réaction d'oxydation inattendue suivie d'une cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire formé a vraisemblablement été observée lorsque le nitrate de fer a été utilisé comme agent chélateur. La réaction conduit à la fin à la formation d'un autre nouveau dérivé du pyrazolyl-quinoxalin-2-one **166** correspondant (Schéma 78).

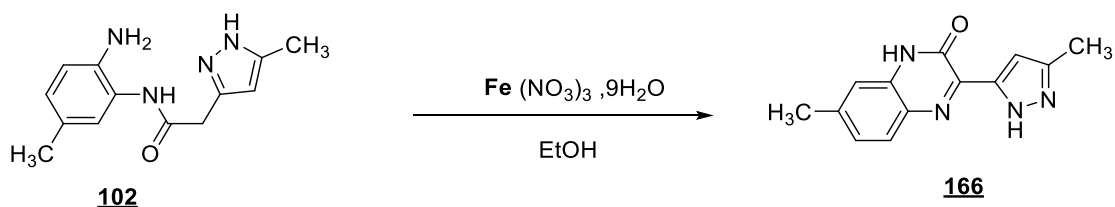
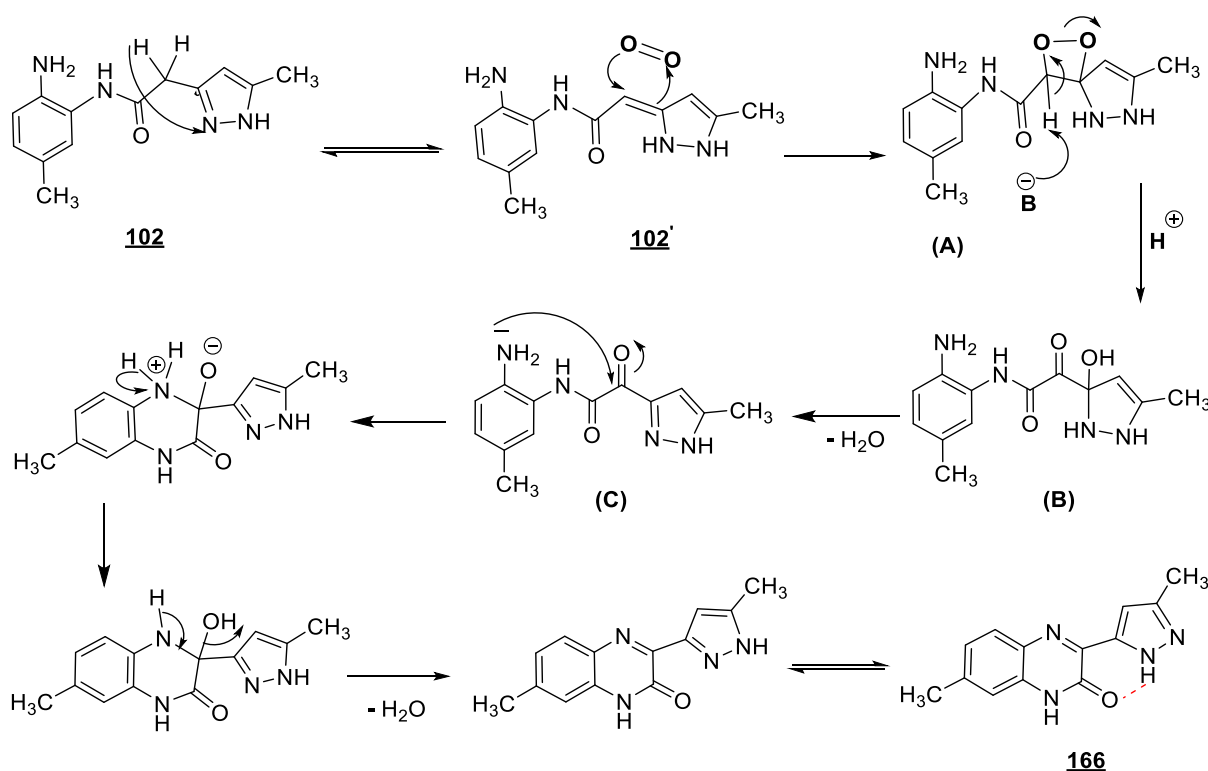


Schéma 78.

IV.1. Mécanisme réactionnel

Un mécanisme plausible (Schéma 79) est proposé pour expliquer la transformation originale du pyrazole acétamide méthylé (ligand **102**) en un nouveau produit pyrazolyl-quinoxalin-2-one-méthylé. Dans cette réaction, l'oxygène de l'air a réagi avec la double liaison carbone-carbone de la forme tautomère (ligand **102'**) donnant le spiro oxétane pyrazole (**A**) qui subit une ouverture de cycle du fragment oxétane sous l'effet d'une base pour conduire à l'hydroxy pyrazoline (**B**). Ce dernier composé s'aromatise par perte d'une molécule d'eau pour donner l'amide cétonique (**C**) qui subit une cyclisation intramoléculaire pour donner après perte d'une molécule d'eau la pyrazolyl-quinoxalin-2-one.

Schéma 79 : mécanisme de formation du produit **166**

La structure du composé synthétisé **166** a été identifiée grâce aux données spectrales RMN 1H , RMN ^{13}C , spectrométrie de masse et confirmée par la cristallographie.

*L'étude des spectres du produit synthétisé **166**

Dans le spectre de RMN 1H , du composé **166** (Figure 82), pris dans le (DMSO- d_6 , à 500 MHz), on remarque en particulier, deux singulet à 2,22 et 2,37 ppm, correspondants aux protons de deux groupes méthyle, un singulet à 7,00 ppm, caractéristique au proton pyrazolique, des signaux entre 7,11 et 7,63 ppm, attribuables aux protons aromatiques et un singulet à 12,57ppm qui correspond au proton du NH.

De même, le spectre de RMN ^{13}C du composé **166** (Figure 83), pris dans le DMSO- d_6 , à 126 MHz, présente, en particulier, deux signaux à 13,23 et 20.99 ppm, correspondants aux carbones de deux groupes méthyle, un signal à 108.50 ppm, correspondant au carbone du groupe $-CH=$ pyrazolique, des signaux entre 115.48 et 146.49 ppm, attribuables aux carbones quaternaires pyrazolique et aromatique, en plus, d'un signal à 154.16 ppm dû au carbonyle $C=O$.

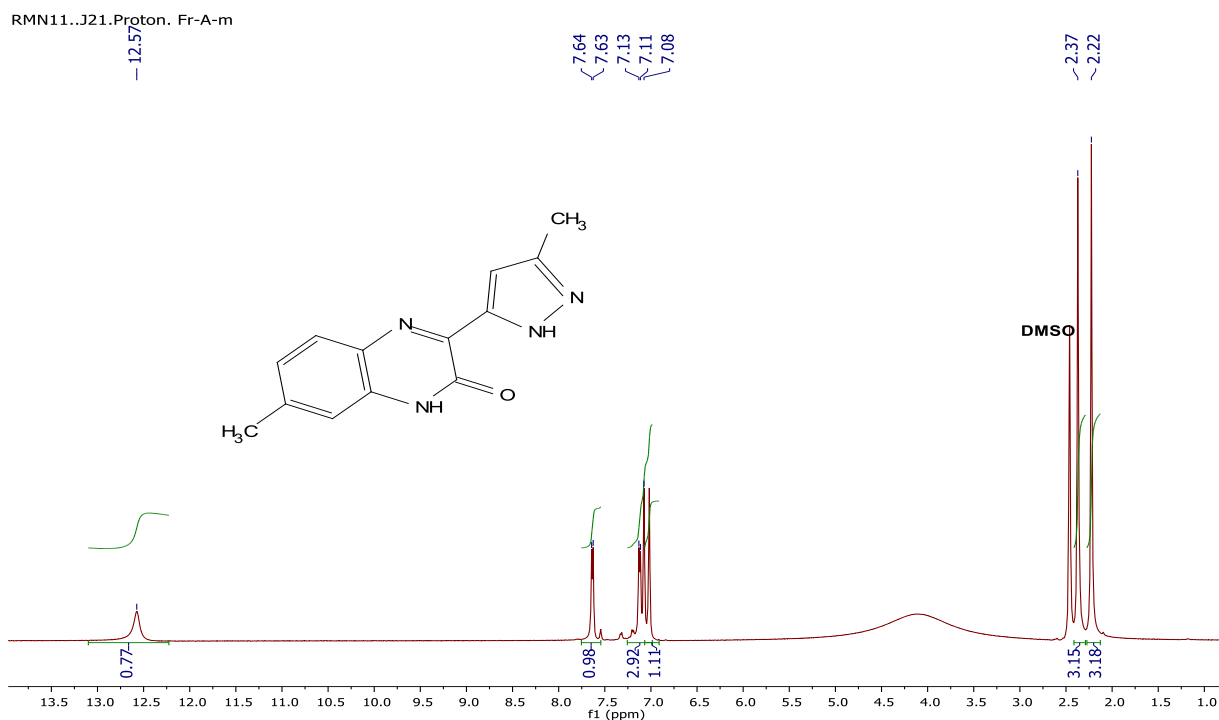


Figure 82 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , à 500 MHz) du composé **166**

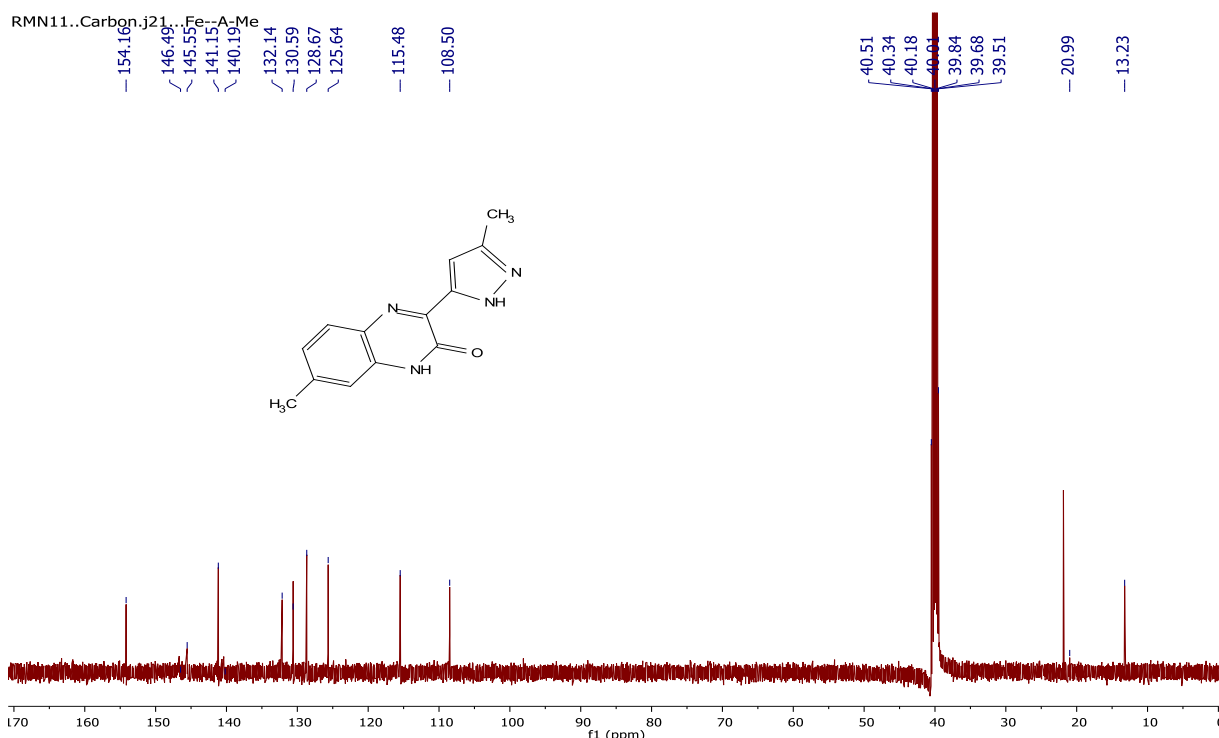


Figure 83 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , à 126 MHz) du composé **166**

Pour le spectre de masse (SM) du pyrazolyl-quinoxalin-2-one **166**, on relève la présence d'un pic qui correspond à l'ion moléculaire protoné $[\text{M-H}^+]$ à $m/z = 241,10$ relatifs à la structure proposée (Figure 84).

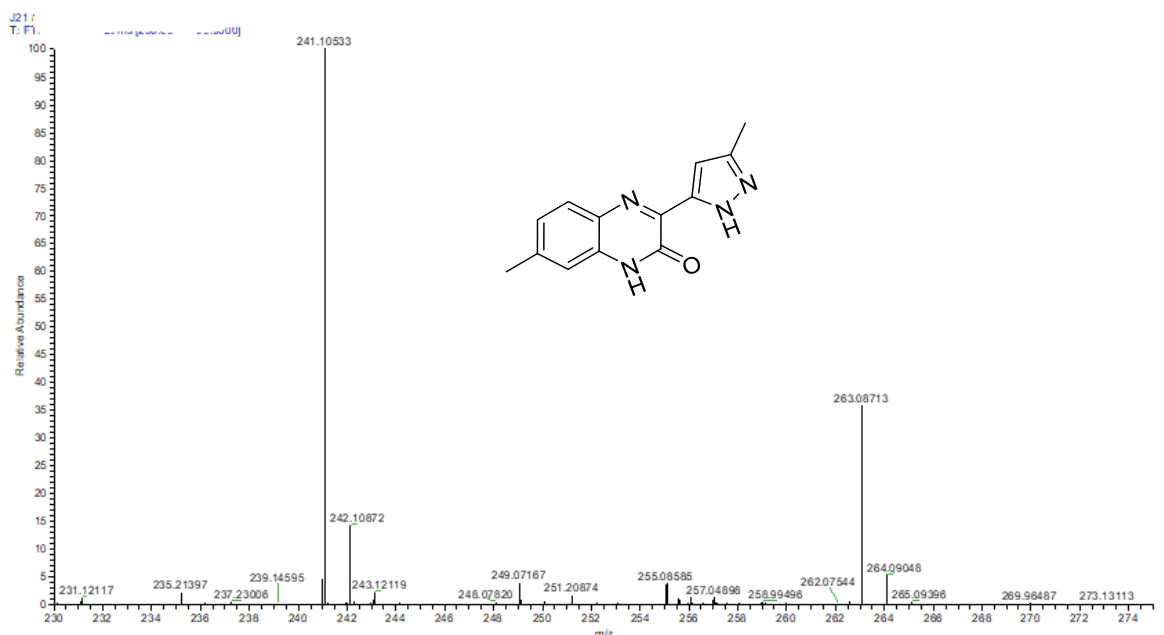


Figure 84 : Spectre de masse (ESI) de la structure du composé **166**

IV.2. Etude cristallographique du composé **166**

L'Ortep du cristal du produit synthétisé est illustré dans la **figure 85**. Les conditions d'enregistrement et les principales caractéristiques cristallographiques de la structure du composé **166** sont représentées dans le **tableau 14**.

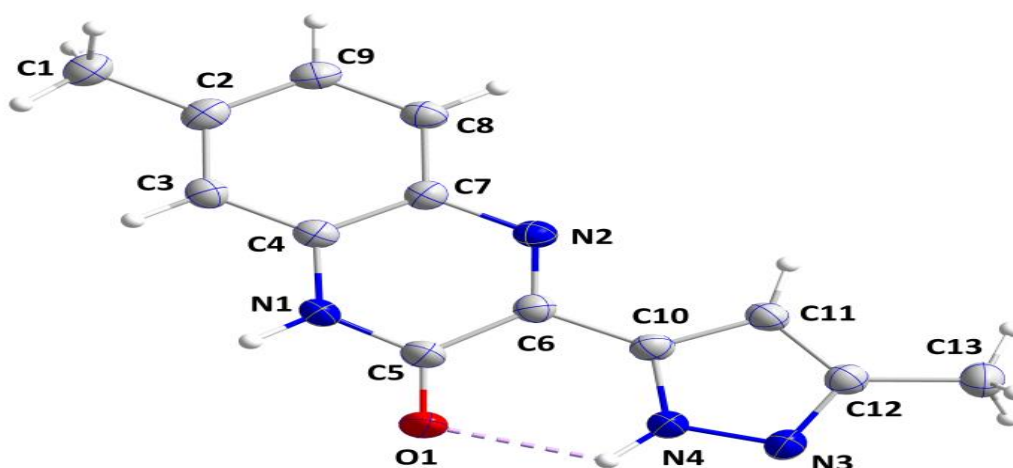


Figure 85 : Structure cristallographique (ORTEP) du composé **166**

Tableau 14 :

Formule chimique	$C_{13}H_{12}N_4O$
Masse moléculaire	240,27 g/mol
Température	150(2) K

Longueur d'onde	1,54178 Å	
Taille du cristal	0,029 x 0,107 x 0,248 mm	
Système cristallin	Monoclinique	
Groupe spatial	P 1 21/c 1	
Dimensions de la cellule unitaire	a = 10,6918(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 4,6589(2) Å	$\beta = 93.0640(10)^\circ$
	c = 26,6748(9) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1326.83(8) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1,203 g/cm ³	
Coefficient d'absorption	0,655 mm ⁻¹	
Diffractomètre	Bruker D8 VENTURE PHOTON 3 CPAD	
Réflexions indépendantes	2610 [R(int) = 0,0344]	
Programme de solution de structure	SHELXT (Sheldrick, 2015a)	
Programme de raffinement	SHELXL (Sheldrick, 2015b)	

Les rendements et points de fusion des produits synthétisés, sont illustrés dans le tableau 15

Tableau 15 :

Produit	Formule	Masse Molaire	Rendement (%)	Point de Fusion
<u>143</u>	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	348,16 g/mol	52%	168-170 °C
<u>152</u>	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O	361,19 g/mol	76%	163-165 °C
<u>154</u>	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O	386,07 g/mol	91%	206-208 °C
<u>156</u>	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	348,16 g/mol	77%	137-139 °C
<u>158</u>	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	364,15 g/mol	79%	181-183 °C
<u>160</u>	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ OS	324,10 g/mol	74%	Huile
<u>162</u>	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₄ O ₂	412.05 g/mol	90%	215-217 °C
<u>163</u>	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	318.4 g/mol	65%	115-117 °C
<u>164</u>	C ₂₀ H ₁₆ N ₄	312.37g/mol	31%	210-212 °C
<u>165</u>	C ₂₆ H ₃₂ CuN ₁₀ O ₈	676,15 g/mol	55%	Complexe
<u>166</u>	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	240.27 g/mol	30%	195-197 °C

Les méthodes spectrales typiques des RMN ^1H et RMN ^{13}C sont tout à fait capables de caractériser les structures des composés **143**, **152**, **154**, **156**, **158**, **160**, **162**, **163**, **164** et **166**. Les tableaux 16 et 17 présentent certains signaux RMN ^1H et RMN ^{13}C remarquables des composés synthétisés.

Tableau 16 : Données spectrales de RMN ^1H des composés **143, **152**, **154**, **156**, **158**, **160**, **162**, **163**, **164** et **166****

Composé	RMN ^1H
143	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 2,26 (s, 3H, CH_3 Pyrazolique) ; 2,46 (s, 3H, CH_3 benzène) ; 3,57 (s, 2H, CH_2) ; 5,81 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazole}}$) ; 6,99 - 7,56 (m, 8H, CH Phényles) ; 7,84 (s, 1H, NH acétamide) ; 9,75 (s, 1H, NH amide) ; 12,23 (s, 1H, NH pyrazole).
152	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,16 (s, 3H, CH_3 Pyrazolique) ; 3,01 (s, 6H, deux CH_3 diméthylamine) ; 3,76 (s, 2H, CH_2 acétamide) ; 5,99 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazole}}$) ; 6,68 - 7,73 (m, 8H, CH aromatiques) ; 8,26 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$) ; 8,46 (s, 1H, NH acétamide) ; 9,21 (s, 1H, NH pyrazole).
154	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,07 (s, 3H, CH_3 Pyrazolique) ; 3,64 (s, 2H, CH_2 acétamide) ; 5,94 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazole}}$) ; 7,08 - 8,23 (m, 7H, $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$) ; 8,83 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$) ; 9,27 (s, 1H, NH acétamide) ; 12,38 (s, 1H, NH pyrazole).
156	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,16 (s, 3H, CH_3 Pyrazolique) ; 3,77 (s, 2H, CH_2 acétamide) ; 3,83 (s, 3H, CH_3 -O-Ph) ; 5,99 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazole}}$) ; 6,69 - 7,90 (m, 8H, $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$) ; 8,34 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$) ; 8,49 (s, 1H, NH acétamide) ; 9,15 (s, 1H, NH pyrazole).
158	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,06 (s, 3H, CH_3 -Pyrazolique) ; 3,36 (s, 2H, CH_2 -acétamide) ; 3,85 (s, 3H, CH_3 -O-Ph) ; 5,96 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazole}}$) ; 6,69 - 8,23 (m, 7H, $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$) ; 8,51 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$) ; 9,30 (s, 1H, OH) ; 9,80 (s, 1H, NH acétamide) ; 12,34 (s, 1H, NH- pyrazolique).
160	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,12 (s, 3H, CH_3 -Pyrazolique) ; 3,64 (s, 2H, CH_2 -acétamide) ; 6,00 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazolique}}$) ; 7,05 - 8,27 (m, 7H, $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$) ; 8,79 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$) ; 9,08 (s, 1H, NH acétamide) ; 12,35 (s, 1H, NH- pyrazolique).
162	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,07 (s, 3H, CH_3 -Pyrazolique) ; 3,31 (s, 2H, CH_2 -acétamide) ; 5,91 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazolique}}$) ; 6,93 - 7,94 (m, 7H, $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$) ; 8,78 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$) ; 9,48 (s, 1H, NH acétamide) ; 12,07 (s, 1H, OH) ; 12,17(s, 1H, NH pyrazole).
163	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,12 (s, 3H, CH_3 Pyrazolique); 3,77 (s, 2H, CH_2 acétamide) ; 5,98 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazole}}$) ; 7,03 - 8,51 (m, 9H, $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$) ; 8,41 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$) ; 9,13 (s, 1H, NH amide) ; 10,00 (s, 1H, NH pyrazole).
164	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,21 (s, 3H, CH_3 Pyrazolique); 6,05 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazole}}$); 6,29 (s, 2H, N- CH_2 -N); 7,25 - 7,82 (m, 9H, $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$); 8,23 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Iminine}}$).
166	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3H, CH_3 -Pyrazolique) ; 2,37 (s, 3H, CH_3 -phényle) ; 7,00 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrazolique}}$) ; 7,11-7,63 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 12,57 (s, 1H, NH).

Tableau 17 : Données spectrales de RMN ^{13}C des composés 143, 152, 156, 158, 160, 163, 164 et 166

Composé	RMN ^{13}C
<u>143</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 21,11 (CH_3 pyrazole) ; 21,15 (CH_3 phényle) ; 103,94 (CH pyrazole) ; 125,31-134,66 (CH aromatique) ; 135,05 et 135,33 (2Cq pyrazole) ; 165,49 (C=O) ; 165,59 (C=O).
<u>152</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,54 (CH_3 -pyrazole) ; 37,62 (CH_2) ; 40,17 et 40,20 (2 CH_3 -N-ph) ; 104,95 (CH pyrazole) ; 139,99 (Cqpyrazole) ; 142,19 (Cqpyrazole) ; 111,08 - 152,75 (C aromatique) ; 159,09 (CH imine) ; 167,96 (C=O).
<u>156</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,46 (CH_3 -pyrazole) ; 37,66 (CH_2) ; 55,56 (CH_3 -O-Ph) ; 105,00 (CH pyrazole) ; 114,25 -139,25 (C -aromatique) ; 162,62 (Cq-ar-OCH ₃) ; 142,08 et 145,21 (2Cq-pyrazole) ; 158,49 (CH imine) ; 168,02 (C=O).
<u>158</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,81 (CH_3 -pyrazole) ; 39,51 (CH_2 -acétamide) ; 56,21 (CH_3 -O-Ph) ; 104,29 (CH -pyrazolique) ; 124,18 -151,05 (7Cq-aromatique) ; 160,10 (CH -imine) ; 168,72 (C=O).
<u>160</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,57 (CH_3 -pyrazole) ; 39,51 (CH_2 -amidique) ; 104,51 (CH -pyrazolique) ; 133,05 -142,85 (5Cq-aromatique) ; 153,90 (CH -imine) ; 168,53 (C=O).
<u>163</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ ppm : 11,36 (CH_3 pyrazole) ; 37,66 (CH_2) ; 104,97 (CH pyrazole) ; 116,51 -138,96 (12C _{aromatique}) ; 142,04 et 145,13 (2Cqpyrazolique) ; 159,23 (CH iminique) ; 168,15 (C=O).
<u>164</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ ppm : 13,58 (CH_3 pyrazole) ; 59,75 (N- CH_2 -N) ; 104,77 (CH pyrazole) ; 109,01-143,45 (12C _{aromatique} , Cq-imidazolique) ; 135,90 (CH iminique) ; 145,74 et 150,04 (2Cqpyrazolique).
<u>166</u>	RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,23 (CH_3 -pyrazole) ; 20,99 (CH_3 -phényle) ; 108,50 (CH -pyrazolique) ; 115,48-128,67 (3CH-Ar) ; 130,59–146,49 (6Cq) ; 154,16 (C=O)

V. CONCLUSION

Dans ce chapitre, d'une part, nous avons synthétisé le dérivé du pyrazolyl-benzamide méthylé 143 grâce à une réaction d'acylation avec formation de benzamide sur le produit 102. D'autre part, grâce à des réactions de condensation avec formation d'imine sur le dérivé du pyrazolyl-acétamide 51, pour synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques d'une série de dérivés iminiques (bases de Schiff) avec un motif pyrazolyl-acétamide.

Ainsi que, d'autres types de synthèse d'un nouveau complexe du cuivre d'une part et d'un dérivé de la quinoxaline d'autre part, à partir de la pyrazolyl-acétamide 102. Pour cette dernière, dans les conditions réactionnelles (en présence de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), le ligand L (102) subit une réaction d'oxydation par l'oxygène de l'air impliquant le groupe méthylène lié aux

fragments pyrazoliques et benzimidazoliques, qui conduit à la formation de la quinoxalin-2-one. Un mécanisme plausible de cette réaction d'oxydation intéressante a été proposé sur la base de l'oxydation du composé énaminé sous l'action de l'oxygène de l'air.

Les composés obtenus ont été synthétiser avec des rendements satisfaisants par des méthodes de synthèse variées et leurs structures ont été identifiées par les techniques spectrales usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C , spectrométrie de masse (SM) et IR), ainsi que par l'étude cristallographique pour quelques produits.

VI. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Matériels et méthodes :

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage, calculés par rapport à la quantité de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière initialement utilisée.

Chromatographies : On a effectué des chromatographies sur une couche mince de gel de silice en utilisant les plaques Kieselgel 60 SIL G/UV 254 de Macherey-Nagel. On a découvert les plaques (CCM) en utilisant la lumière UV (254 ou 365 nm). Les produits ont été séparés à l'aide d'une chromatographie sur une colonne sur un gel de silice Matrex (60 A, 35-70 μm).

Points de fusion : On a identifié les points de fusion en utilisant un tube capillaire.

Spectroscopie (IR) : Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil de FTIR-ATR (FT-IR -4600 JASCO) (Plateforme de la Faculté des Sciences- Rabat).

Spectroscopie de RMN : Les spectres de RMN ont été effectués sur un appareil BRUKER AM 500 (NMR ^1H : 500 MHz, NMR ^{13}C : 126 MHz). Les produits ont été étudiés en solution dans le DMSO- d_6 ou le CDCl_3 avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) en ppm par rapport au TMS. (UATRS CNRST-Rabat).

Spectre de masse : Les spectres de masse ont été effectués avec un spectromètre de type API 3200 LC/MS/MS, à (UATRS CNRST-Rabat).

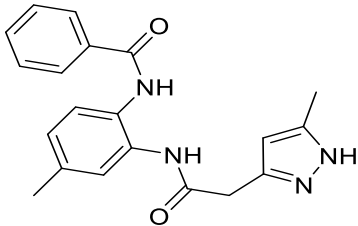
Analyses cristallographiques : Les analyses cristallographiques sont réalisées sur un système de diffractomètre (Bruker D8 QUEST PHOTON 3) équipé d'un tube scellé à mise au point fine ($\text{MoK}\alpha$, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) et d'un monochromateur en graphite, Les structures ont été résolue et affinée à l'aide du logiciel Bruker SHELXTLet à température ($T=150 (2) \text{ K}$). (Université de Tulane).

2. Partie expérimentale

Synthèse de la N-(5-méthyl-2-(2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamido)phényl)-benzamide (143)

Mode opératoire d'obtention du composé 143

On dissout 0.5g (0.0021 mole) de la pyrazolyl-acétamide (102) dans 20 ml du méthanol, on ajoute lentement 0.0021 mole (0.24 ml) du chlorure de benzoyle, sous agitation à (T.A) pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est neutralisé par NaOH. Par la suite on ajoute un mélange de solvant DCM/Ether (50 : 50), et le produit qui précipite, est filtré, puis lavé par l'acétate d'éthyle.

	Formule chimique :	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂
	Masse Molaire :	348,16 g/mol
	Rendement :	51%
	Point de fusion :	168-170°C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	349,16 [M-H ⁺]

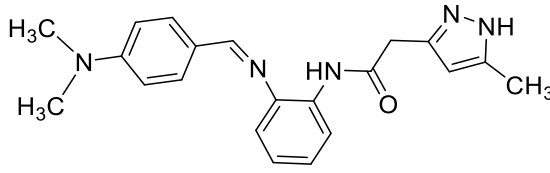
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2,26 (s, 3H, CH₃Pyrazolique) ; 2,46 (s, 3H, CH₃ phényle) ; 3,57 (s, 2H, CH₂) ; 5,81 (s, 1H, CH_{pyrazole}) ; 6,99 - 7.56 (m, 8H, CH Phényles) ; 7,84 (s, 1H, NH acétamide) ; 9,75 (s, 1H, NH amide) ; 12,23 (s, 1H, NH pyrazole).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 21,11(CH₃-pyrazol) ; 21,15 (CH₃phényle); 103,94 (CH_{pyrazole}); 125,31-134,66 (CH_{aromatique}); 135,05 et 135,33 (2Cq pyrazole); 165,49 (C=O); 165,59 (C =O)

Synthèse de la (E)-N-(2-((4-(diméthylamino)benzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide (152)

Mode opératoire d'obtention du composé 152

A une solution de 0.5g (0.0022 moles) de la pyrazolyl-acétamide 51, dissous dans 25 ml du méthanol, on a ajouté 0.64g (0.0044 moles) 2QS de 4-diméthylaminebenzaldehyde, sous agitation à (T.A) pendant 48heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est laissé jusqu'à évaporation de la moitié du solvant, ensuite, le précipité formé est filtré, lavé à l'hexane et séché sous vide. Après recristallisation dans un mélange de solvant (méthanol/DCM) (50 :50), on obtient des monocristaux colorés.

	Formule chimique :	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O
	Masse Molaire :	361,19 g/mol
	Rendement :	76%
	Point de fusion :	163-165°C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	362,20 [M-H ⁺].

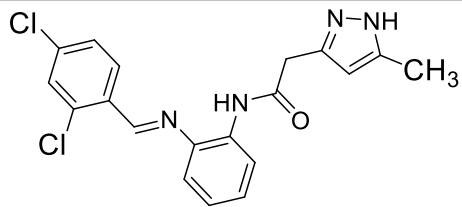
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2,16 (s, 3H, CH₃Pyrazolique) ; 3,01 (s, 6H, deux CH₃ diméthylamine) ; 3,76 (s, 2H, CH₂ acétamide) ; 5,99 (s, 1H, CH_{pyrazole}) ; 6,68 - 7,73 (m, 8H, CH aromatiques) ; 8,26 (s, 1H, CH_{imine}) ; 8,46 (s, 1H, NH acétamide) ; 9,21 (s, 1H, NH pyrazole).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ ppm : 11,54 (CH₃pyrazole) ; 37,62 (CH₂) ; 40,17 et 40,20 (2CH₃-N-ph) ; 104,95 (CH_{pyrazole}) ; 139,99 (C_qpyrazole) ; 142,19 (C_qpyrazole) ; 111,08 - 152,75 (C_{aromatique}) ; 159,09 (CH_{imine}) ; 167,96 (C=O).

Synthèse du (E)-N-(2-((2,4-dichlorobenzylidène)amino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide (**154**)

Mode opératoire d'obtention du composé **154**

On dissout, dans un ballon de 100 ml, 0.0044 mole du produit **51** dans 40 ml de méthanol, on ajoute 0.00435 mole (0.76g) de la 2,4-dichlorobenzaldehyde sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. Après, le produit qui précipité est filtré sous vide.

	Formule chimique :	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O
	Masse Molaire :	386,07 g/mol
	Rendement :	91%
	Point de fusion :	206-208°C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	387,07 [M-H ⁺].

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2.07 (s, 3H, CH₃Pyrazolique) ; 3.64 (s, 2H, CH₂ acétamide) ; 5.94 (s, 1H, CH_{pyrazole}) ; 7.08 – 8.23 (m, 7H, CH_{aromatiques}) ; 8.83 (s, 1H, CH_{imine}) ; 9.27 (s, 1H, NH acétamide) ; 12.38 (s, 1H, NH pyrazole).

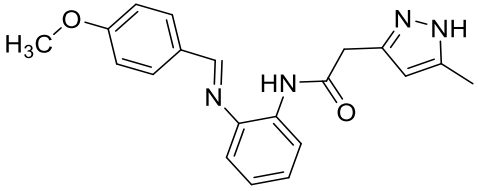
Spectrométrie IR (γ (cm⁻¹)) : 3289.96 cm⁻¹ (N-H), 1652.69 cm⁻¹ (C=O), 1614.12 cm⁻¹ (C=N).

Synthèse du (E)-N-(2-((4-methoxybenzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **156**

Mode opératoire d'obtention du composé **156**

Dans un ballon de 100 ml avec un barreau aimanté, on introduit : un équivalent 1g : (0.0044 mole) de la pyrazol-acétamide composé **51**, deux équivalent (2QS) 0.0088 (1,06 ml) de la 4-methoxybenzaldehyde (anisaldéhyde), et 30 ml du méthanol. L'ensemble est agité

magnétiquement à (T.A) pendant 48 heures. Après décantation, le précipité est filtré et rincé à l'hexane. Après une recristallisation dans le méthanol on a pu isoler des monocristaux par évaporation lente de la solution.

	Formule chimique :	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂
	Masse Molaire :	348,16 g/mol
	Rendement :	77%
	Point de fusion :	137-139°C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	349,17 (M-H ⁺).

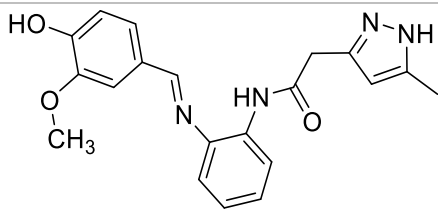
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2,16 (s, 3H, CH₃Pyrazolique) ; 3,77 (s, 2H, CH₂acétamide) ; 3,83 (s, 3H, CH₃-O-CH₃) ; 5,99 (s, 1H, CH_{pyrazole}) ; 6,69 - 7,90 (m, 8H, CH_{aromatiques}) ; 8,34 (s, 1H, CH_{Iminine}) ; 8,49 (s, 1H, NH acétamide) ; 9,15 (s, 1H, NH pyrazole).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ ppm : 11,46 (CH₃pyrazole) ; 37,66 (CH₂) ; 55,56 (CH₃-O-Ph) ; 105,00 (CH_{pyrazole}) ; 114,25 -139,25 (C_{aromatique}) ; 162,62 (C_{q-ar-OCH3}) ; 142,08 (C_{qpyrazole}) ; 145,21 (C_{qpyrazole}) ; 158,49 (CH_{imine}) ; 168,02 (C=O).

Synthèse du (E)-N-(2-((4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)amino)phényle)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **158**

Mode opératoire d'obtention du composé **158**

0.5g (0.0022 mol) du produit **51** solubilisé dans 30 ml du méthanol, sous agitation à T.A, on ajoute lentement 0.66g (2 éq) du 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (vanilline), l'agitation est maintenue pendant 24 heures. Le composé qui précipite est filtré puis recristallisé dans le méthanol. Les monocristaux du produit **158** ont été isolés.

	Formule chimique :	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃
	Masse Molaire :	364,15 g/mol
	Rendement :	79%
	Point de fusion :	181-183°C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	365,15 [M-H ⁺].

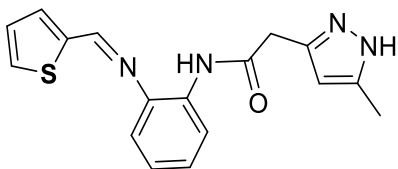
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.06 (s, 3H, CH₃-Pyrazolique) ; 3,36 (s, 2H, CH₂-acétamide) ; 3,85 (s, 3H, CH₃-O-Ph) ; 5,96 (s, 1H, CH_{pyrazole}) ; 6,69 - 8,23 (m, 7H, CH_{aromatiques}) ; 8,51 (s, 1H, CH_{Iminique}) ; 9,30 (s, 1H, OH) ; 9,80 (s, 1H, NH acétamide) ; 12,34 (s, 1H, NH- pyrazolique).

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,81 (CH_3 -pyrazole) ; 39,51 (CH_2 -acétamide) ; 56,21 (CH_3 -O-Ph) ; 104,29 (CH -pyrazolique) ; 124,18 -151,05 (7C_q -aromatique) ; 160,10 (CH -imine) ; 168,72 ($\text{C}=\text{O}$).

Synthèse du (Z)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-((thiophén-2-ylméthylène)amino)-phényle)acétamide **160**

Mode opératoire d'obtention du composé **160**

Dans un ballon de 100 ml, on dissout, 0,6g : (2,6 mmole) du pyrazolyl-acétamide **51** dans 30 ml d'éthanol, on ajoute 0.24 ml : (2,6 mmole) du thiophène-2-carbaldéhyde sous agitation à (T.A) pendant 24 heures. Après évaporation du solvant on obtient une huile.

	Formule chimique :	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$
	Masse Molaire :	324,10 g/mol
	Rendement :	79%
	Point de fusion :	Huile
	Spectrométrie de masse (m/z) :	325,10 ($\text{M}-\text{H}^+$).

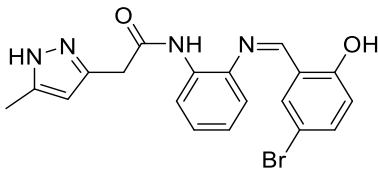
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.12 (s, 3H, CH_3 -Pyrazolique) ; 3,64 (s, 2H, CH_2 -acétamide) ; 6,00 (s, 1H, CH -pyrazolique) ; 7.05 - 8,27 (m, 7H, CH -aromatiques) ; 8,79 (s, 1H, CH -Iminique) ; 9,08 (s, 1H, NH acétamide) ; 12,35 (s, 1H, NH- pyrazolique).

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.57 (CH_3 -pyrazole) ; 39.51 (CH_2 -amidique) ; 104.51 (CH -pyrazolique) ; 133.05 -142.85 (5C_q -aromatique) ; 153,90 (CH -imine) ; 168,53 ($\text{C}=\text{O}$).

Synthèse du (Z)-N-(2-((5-bromo-2-hydroxybenzylidène)amino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide **162** :

Mode opératoire :

0.5g (0.0023 mol) de composé **51** solubilisé dans 30 ml du méthanol, sous agitation à (T.A) on ajoute lentement 0.44g du 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde, l'agitation est maintenue pendant 24 heures. Le produit qui précipite est filtré

	Formule chimique :	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$
	Masse Molaire :	412,05 g/mol
	Rendement :	90%
	Point de fusion :	215-217°C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	413,05 ($\text{M}-\text{H}^+$).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 2.07 (s, 3H, CH_3 -Pyrazolique) ; 3.31 (s, 2H, CH_2 -acétamide) ; 5,91 (s, 1H, CH -pyrazolique) ; 6.93 - 7,94 (m, 7H, CH -aromatiques) ; 8,78 (s, 1H, CH -Iminique) ; 9,48 (s, 1H, NH acétamide) ; 12,07 (s, 1H, OH) ; 12.17(s, 1H, NH pyrazolique).

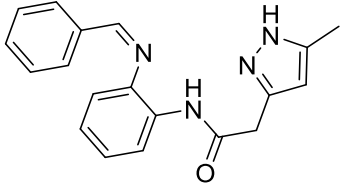
Spectrométrie IR (γ (cm^{-1})) : 3289.99 cm^{-1} (OH), 3180,04 cm^{-1} (N-H), 1670,05 cm^{-1} (C=O), 1614.22 cm^{-1} (C=N).

Synthèse du (E)-N-(2-(benzylidèneamino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-acétamide 163 et (E)-4-benzylidène-2-méthyl-4H,11H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]pyrazolo[5,1-f]pyrimidine 164

Mode opératoire :

0.5g (0.0023 mol) de la pyrazolyl-acétamide 51 solubilisé dans 30 ml du méthanol, sous agitation à T.A on ajoute 0.22 ml du benzaldéhyde, l'agitation est maintenue pendant 72 h. Après filtration du produit obtenu et recristallisation dans le DMF et lavage avec l'acétone nous avons isolé des monocristaux.

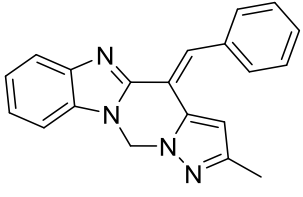
Synthèse du (E)-N-(2-(benzylidèneamino)phényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-acétamide 163

	Formule chimique :	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$
	Masse Molaire :	318,4 g/mol
	Rendement :	65%
	Point de fusion :	115-117 °C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	319,15 ($\text{M}-\text{H}^+$).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2,12 (s, 3H, CH_3 Pyrazolique) ; 3,77 (s, 2H, CH_2 acétamide) ; 5,98 (s, 1H, CH pyrazole) ; 7,03 - 8,51 (m, 9H, CH aromatiques) ; 8,41 (s, 1H, CH iminine) ; 9,13 (s, 1H, NH amide) ; 10,00 (s, 1H, NH pyrazole).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ ppm : 11,36 (CH_3 pyrazole) ; 37,66 (CH_2) ; 104,97 (CH pyrazole) ; 116,51 -138,96 (^{12}C aromatique) ; 142,04 et 145,13 (^{12}C qpyrazolique) ; 159,23 (CH iminique) ; 168,15 (C=O).

Synthèse du (E)-4-benzylidène-2-méthyl-4H,11H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]pyrazolo[5,1-f]pyrimidine (164)

	Formule chimique :	C ₂₀ H ₁₆ N ₄
	Masse Molaire :	312,37 g/mol
	Rendement :	31%
	Point de fusion :	210-212 °C
	Spectrométrie de masse (m/z) :	313,14 (M-H ⁺).

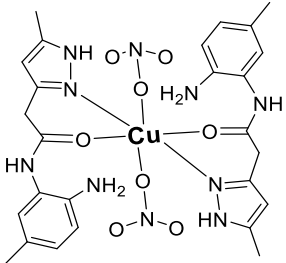
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.21 (s, 3H, CH₃Pyrazolique) ; 6,05 (s, 1H, CH_{pyrazole}) ; 6.29 (s, 2H, N-CH₂-N) ; 7,25 - 7,82 (m, 9H, CH_{aromatiques}) ; 8,23 (s, 1H, CH_{iminine}).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ ppm : 13,58 (CH₃pyrazole) ; 59,75 (N-CH₂-N) ; 104,77 (CH_{pyrazole}) ; 109,01-143,45 (12C_{aromatique}, C_q-imidazolique) ; 135,90 (CH_{iminique}) ; 145,74 et 150,04 (2C_qpyrazolique).

Synthèse du complexe de *trans*-bis(*N*-(2-amino-5-méthylphényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide)bis(nitrate)cuivre(II) **165** :

Mode opératoire d'obtention du complexe **165** :

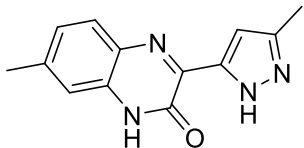
On dissout 0.2g (0.00082 mole) du pyrazolyl-acétamide méthylé **102** (2 équivalents) dans 5 ml de l'éthanol. Cu(NO₃)₂·3H₂O (0.099g, 0.00041mole, 1 équivalent), a été dissoute dans de l'eau 5 ml puis ajoutée à la solution du ligand. Le mélange a été légèrement chauffé puis laissé à température ambiante. Des monocristaux bleu-vert ont été obtenus après filtration.

	Formule chimique :	C ₂₆ H ₃₂ CuN ₁₀ O ₈
	Masse Molaire :	676,15 g/mol
	Rendement :	55%
	Couleur :	bleu-vert

Synthèse du 7-méthyl-3-(3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)quinoxalin-2(1H)-one **166**

Mode opératoire :

On dissout 0.2g (0.00082 mole) de la pyrazolyl-acétamide méthylé **102** (2 équivalents) dans 5 ml de l'éthanol. Fe(NO₃)₂·9H₂O (0.166g, 0.00041mole, 1 équivalent), a été dissoute dans 5ml d'eau 5ml puis ajoutée à la solution du ligand. Le mélange a été légèrement chauffé puis laissé à température ambiante, le précipité formé de couleur brun-rouge a été filtré, ensuite recristallisé dans le méthanol. A la fin, des monocristaux ont été obtenus après filtration.

	Formule chimique : $C_{13}H_{12}N_4O$ Masse Molaire : 240,10 g/mol Rendement : 30% Point de fusion : 195-197°C Spectrométrie de masse (m/z) : 241,10 (M-H⁺).
---	---

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22 (s, 3H, CH₃-Pyrazolique) ; 2.37 (s, 3H, CH₃-phényle) ; 7.00 (s, 1H, CH-pyrazolique) ; 7.11-7.63 (m, 3H, CH-Ar) ; 12.57 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.23 (CH₃-pyrazole) ; 20.99 (CH₃-phenyle) ; 108.50 (CH-pyrazolique) ; 115.48-128.67 (3CH-Ar) ; 130.59–146.49 (6Cq) ; 154.16 (C=O).

Références bibliographiques

- [108] S. Lahmidi, N. K. Sebbar, T. Hökelek, K. Chkirate, J. T. Mague, E. M. Essassi, *Acta Crystallogr E Cryst Commun* **2018**, 74 (12), 1833–1837.
- [109] K. Chkirate, S. Fettach, M. El Hafi, K. Karrouchi, B. Elotmani, J. T. Mague, S. Radi, M. E. A. Faouzi, N. N. Adarsh, E. M. Essassi, Y. Garcia, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2020**, 208, 111092.
- [110] A. Taia, M. Essaber, A. Aatif, K. Chkirate, T. Hökelek, J. T. Mague, N. K. Sebbar, *Acta Crystallogr E Cryst Commun* **2020**, 76 (6), 962–966.
- [111] G. Al Ati, K. Chkirate, A. Mashrai, J. T. Mague, Y. Ramli, R. Achour, E. M. Essassi, *Acta Crystallogr E Cryst Commun* **2021**, 77 (1), 18–22.
- [112] N. Kwon, D. Kim, K. M. K. Swamy, J. Yoon, *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, 427, 213581.
- [113] T. Eichler, S. Hauptmann, 3rdn Edition: John Wiley & Sons, **2013**.
- [114] M. V. Patel, R. Bell, S. Majest, R. Henry, T. Kolasa, *Journal Orgic Chemistry* **2004**, 69 (21), 7058–7065.
- [115] S. Viveka, L. N. Madhu, G. K. Nagaraja, *Monatsh Chem* **2015**, 146 (9), 1547–1555.
- [116] V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (2), 397–400.
- [117] A. Zhang, J. Zhou, K. Tao, T. Hou, H. Jin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, 28 (18), 3042–3045.
- [118] R. Deprez-Poulain, N. Cousaert, P. Toto, N. Willand, B. Deprez, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (9), 3867–3876.
- [119] K. S. Sunder, J. Maleraju, *Drug Invention Today* **2013**, 5 (4), 288–295.
- [120] G. J. Dev, Y. Poornachandra, K. R. Reddy, R. N. Kumar, N. Ravikumar, D. K. Swaroop, P. Ranjithreddy, G. S. Kumar, J. B. Nanubolu, C. G. Kumar, B. Narsaiah, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 130, 223–239.
- [121] B. K. Shukla, U. Yadava, *Heliyon* **2020**, 6 (6), e04176.
- [122] W. Yan, L. Zhang, F. Lv, M. Moccia, F. Carlomagno, C. Landry, M. Santoro, F. Gosselet, B. Frett, H. Li, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2021**, 216, 113265.
- [123] M. Marinescu, *Antibiotics* **2021**, 10 (8), 1002.
- [124] D. Suram, S. Thatha, P. Venkatapuram, P. Adivireddy, *Journal Heterocyclic Chemistry* **2017**, 54 (6), 3152–3162.
- [125] J. Sowdari, Y. Gudi, S. V. Donthamsetty, P. Venkatapuram, P. Adivireddy, *Journal Heterocyclic Chemistry* **2019**, 56 (8), 2080–2089.
- [126] X. R. Wang, S. Wang, W. B. Li, K. Y. Xu, X. P. Qiao, X. L. Jing, X. Z. Wang, C. Yang, S. W. Chen, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2021**, 213, 113192.
- [127] R. Jian, Z. Qi, W. Xin, X. Xu, X. Haijun, R. Weidong, W. Shifa, *Chinese Journal Of Organic Chemistry* **2017**, 37, 218–225.
- [128] Y. Shi, Q. Zhou, Y. Wang, H. Qian, F. X. Linyu, J. Wu, *Organic Chemistry* **2018**, 38, 2450–2457.
- [129] J. B. Coulton, A. C. Smith, A. K. Wheeler, R. F. Semeniuc, *Dalton Transactions* **2018**, 47 (47), 17109–17121.
- [130] R. Dumeunier, I. E. Markó, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (4), 825–829.
- [131] P. G. Wuts, John Wiley and Sons: New York, **2006**.

- [132] Y. Du, Y. Liu, J. P. Wan, *Journal Organic Chemistry* **2018**, 83 (6), 3403–3408.
- [133] K. Chkirate, J. T. Mague, N. K. Sebbar, Y. Ouzidan, E. M. Essassi, *IUCrData* **2017**, 2 (2), x170251.
- [134] D. Worku, M. Negussie, V. J. T. Raju, S. Theodros, J. A. Jonsson, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia* **2003**, 17 (1), 35–45.
- [135] M. M. Alnoman, S. Parveen, R. B. Alnoman, A. Khan, M. M. Khaleil, M. Jaremko, I. Al-Younis & A. H. *Journal of Molecular Structure*, (**2024**)138021.
- [136] M. A. Malik, O. A. Dar, P. Gull, M. Y. Wani and A. A. Hashmi, *MedChemComm* **2018**, 9, 409–436.
- [137] H. Chaudhry, *Synthesis* **2020**, 7, 29-33.
- [138] A. Xavier, N. Srividhya, *IOSR Journal of Applied Chemistry* **2014**, 7, 06-15.
- [139] A. S. El-Tabl, M. M. Abd-El Wahed, S. M. El-Gamasy, S. E. Abd-El-Razek, M. A. Abd-El-Kader, *Journal Of Chemistry and Chemical Sciences* **2016**, 6, 513-536.
- [140] K. Chkirate, S. Kansiz, K. Karrouchi, J. T. Mague, N. Dege, E. M. Essassi, *Acta Cryst* **2019**, E75, 154-158.
- [141] M. Claudel, J. V. Schwarte, K. M. Fromm, *Chemistry* **2020**, 2, 849–899.
- [142] D. H. Nakahata, R. E. de Paiva, W. R. Lustri, P. P. Corbi, *New Journal of Chemistry* **2020**, 44, 17236–17244.
- [143] Y. Lin, H. Betts, S. Keller, K. Cariou, G. Gasser, *Chemical Society Reviews* **2021**, 50, 10346–10402.
- [144] I. Casanova, M. L. Dur´an, J. Viqueira, A. Sousa-Pedrares, F. Zani, J. A. Real, J. A. Garc´ia-V´azquez, *Dalton Trans* **2018**, 47, 4325–4340.
- [145] S. Omid, A. Kakanejadifard, *RSC Adv* **2020**, 10, 30186–30202.
- [146] R. F. Guo, H. T. Yan, R. X. Liu, H. C. Li, Y. C. Liu, Z. F. Chen, H. Liang, *Metallomics* **2020**, 12, 2145–2160.
- [147] V. Jakobsen, L. Viganor, A. Blanco-Fern´andez, O. Howe, M. Devereux, C. J. McKenzie, V. McKee, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2018**, 186, 317–328.
- [148] A. Frei, J. Zuegg, A. G. Elliott, M. Baker, S. Braese, C. Brown, F. Chen, C. G. Dowson, G. Dujardin, N. Jung, A. P. King, A. M. Mansour, M. Massi, J. Moat, H. A. Mohamed, A. K. Renfrew, P. J. Rutledge, P. J. Sadler, M. H. Todd, C. E. Willans, J. J. Wilson, M. A. Cooper, M. A. T. Blaskowich, *Chemical science* **2020**, 11, 2627–2639.
- [149] G. Al Ati, K. Chkirate, J. T. Mague, N. Abad, R. Achour, E. M. Essasi, *Acta Crystallographica Section E : Crystallographic Communications* **2021**, 77, 638–642.
- [150] K. Chkirate, K. Karrouchi, H. Chakchak, J. T. Mague, S. Radi, N. N. Adarsh, Y. Garcia, *RSC advances* **2022**, 12 (9), 5324-5339.
- [151] K. Chkirate, G. Al Ati, K. Karrouchi, S. Fettach, H. Chakchak, J. T. Mague, S. Radi, N. N. Adarsh, M. El Faouzi, E. M. Essasi, & Y. Garcia *ChemBioChem*, **2023**, e202300331.
- [152] Bruker. APEX3, SAINT, SADABS & SHELXTL, Bruker AXS, Inc., Madison, WI(2016).
- [153] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* A71 (2015a) 3–8.
- [154] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* C71 (2015b) 3–8.

DEUXIEME PARTIE

**EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE,
ANTIDIABETIQUE, ANTI-PLAQUETTAIRE ET
ANTIOXYDANTE DE QUELQUES DERIVES DE LA
1,5-BENZODIAZEPIN-2-ONE, DU BENZIMIDAZOLE
ET DU PYRAZOLYL-ACETAMIDE.**

CHAPITRE I

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE DE QUELQUES DERIVES PYRAZOLYL- ACETAMIDES ET BENZIMIDAZOLES

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités sur l'activité anti-oxydante

Les cellules et tissus de notre corps peuvent être exposés à diverses agressions physiques, chimiques ou microbiennes [155]. D'après plusieurs études, de nombreux facteurs peuvent contribuer au développement de cellules anormales chez les humains, tels que le tabagisme [156], l'alimentation [157], les infections microbiennes [158], certains produits chimiques [159], la consommation d'alcool [160], l'obésité [161], l'exposition aux rayonnements ionisants [162] et la pollution environnementale [163], entre autres. La plupart de ces agressions entraînent une réaction commune appelée stress oxydant, qui est le résultat d'une augmentation excessive d'un phénomène physiologique normalement bien contrôlé : la production de radicaux dérivés de l'oxygène [164].

Un antioxydant, comme son nom l'indique, est une substance chimique synthétique ou naturelle qui empêche ou inhibe les réactions d'oxydation provoquées par les radicaux libres. Les composés antioxydants font l'objet de nombreuses recherches car ils sont utilisés non seulement comme conservateurs dans les aliments, en remplacement des antioxydants synthétiques, mais également dans le traitement de nombreuses maladies [165].

I.2. Radicaux libres

Un radical libre est une molécule qui possède un ou plusieurs électrons non appariés [166]. Cette molécule est très instable et réagit rapidement avec d'autres composants dans une tentative de capturer l'électron nécessaire pour atteindre la stabilité. Une réaction en chaîne se produit lorsque le radical libre attaque la molécule stable la plus proche, lui arrachant ainsi son électron, ce qui transforme à son tour la molécule attaquée en un radical libre [167]. Parmi toutes les espèces réactives à l'oxygène (ERO), il existe un ensemble restreint de composés qui jouent un rôle particulier en physiologie, connus sous le nom de radicaux primaires. Il s'agit notamment de l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), du radical hydroxyle ($HO^{\bullet}$), du monoxyde d'azote ($NO^{\bullet}$), du radical peroxyde ($ROO^{\bullet}$) et du radical alkoxyde ($RO^{\bullet}$) [168]. Les autres radicaux libres, appelés radicaux secondaires, tels que l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le nitroperoxyde ($ONOOH$), se forment par réaction de ces radicaux primaires avec les composés biochimiques de la cellule.

I.3. Stress oxydatif

Les phénomènes radicalaires de base sont essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, lorsque l'intensité de ces phénomènes augmente de manière anormale et dépasse la quantité d'antioxydants disponibles, cela entraîne des altérations des composants cellulaires et des structures tissulaires. Ce déséquilibre conduit à une agression connue sous le nom de "stress oxydatif" [169]. Tous les tissus et leurs composants, tels que les lipides, les protéines, les glucides et l'ADN, peuvent être affectés par ces altérations [170-171]. Ces changements accroissent le risque de plus de 30 processus de différentes maladies [172]. Parmi ces maladies, on peut citer la maladie d'Alzheimer [173], la maladie de Parkinson [174], la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les méningo-encéphalites [175], les maladies cardiovasculaires [176], les œdèmes et le vieillissement prématuré de la peau [177], et même, dans des cas extrêmes, le cancer [175].

II. Antioxydants

II.1. Définition

Selon Halliwell [178], un antioxydant est défini comme une molécule, qu'elle soit endogène ou exogène, présente à faible concentration, qui a la capacité de prévenir, retarder et réduire les dommages oxydatifs infligés aux biomolécules.

II.2. Classes des antioxydants

II.2.1. Antioxydants synthétiques

Les antioxydants phénoliques synthétiques (SPA), tels que le butylhydroxyanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), le tertibutylhydroquinone (TBHQ) et le gallate de propyle (PG) (**Figure 86**), sont largement utilisés et sont étroitement liés à la vie humaine. Cependant, des préoccupations croissantes ont été exprimées quant à leur sécurité biologique [179]. Des études antérieures ont révélé que certains antioxydants synthétiques et leurs produits de transformation associés présentaient des effets toxiques, notamment une toxicité hépatique, des perturbations endocriniennes et même une cancérogénicité [180-181]. Récemment, il y a eu un intérêt croissant pour la recherche d'antioxydants naturels issus de ressources naturelles telles que les plantes médicinales, afin de remplacer les antioxydants synthétiques et de mieux comprendre leur potentiel antioxydant [182].

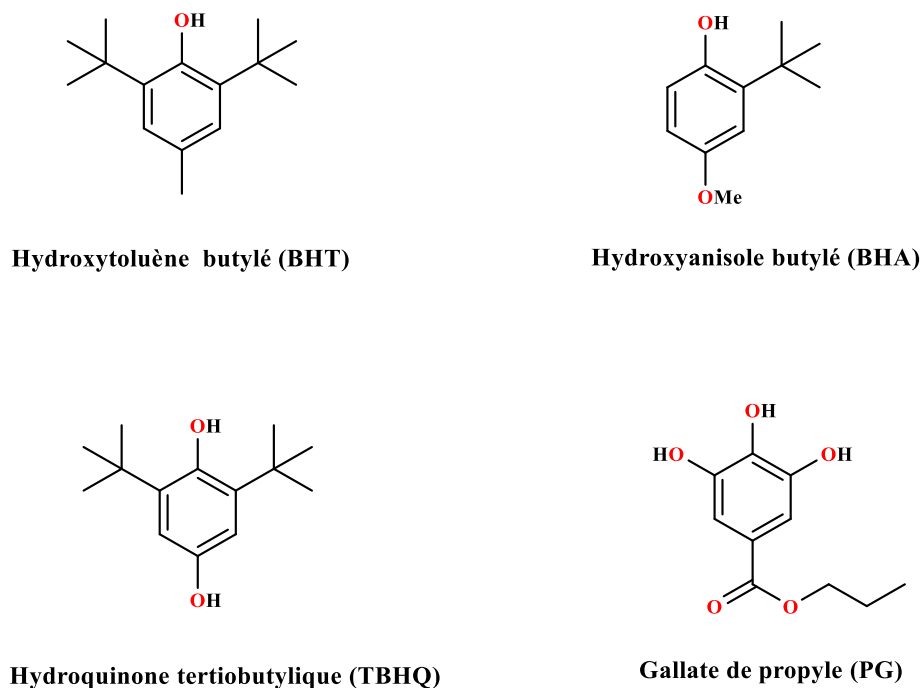


Figure 86 : Structures moléculaires des antioxydants synthétiques

II.2.2. Antioxydants d'origines naturelles

Les antioxydants naturels provenant de l'alimentation comprennent généralement l'acide ascorbique, les tocophérols, les caroténoïdes et les phénols végétaux bioactifs [183]. Les bienfaits pour la santé des fruits et légumes sont largement attribuables aux vitamines antioxydantes présentes dans de nombreux composés phytochimiques. Il est évident qu'une alimentation saine et équilibrée assure un apport important en antioxydants naturels pour le bon fonctionnement de l'organisme, en particulier grâce à la consommation de fruits, de légumes, de céréales, de viandes et de poissons. Il existe d'autres sources intéressantes de composés antioxydants, dont l'utilisation peut s'étendre à des domaines tels que la microbiologie médicale et clinique, pharmacologie, la conservation des aliments et la phytopathologie [184].

III. Méthodes et matériels d'évaluation de l'activité antioxydante

Différentes méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante *in vitro*, qui impliquent la mesure de l'inhibition de l'oxydation des lipoprotéines et des lipides. Cependant, ces

méthodes ne seront pas abordées ici, tout comme les méthodes de mesure du pouvoir antioxydant sur des modèles animaux ou chez l'Homme. Cette étude se concentre plutôt sur les méthodes permettant d'évaluer la capacité d'une molécule ou d'un extrait naturel à piéger les radicaux libres, par transfert d'électrons et/ou de protons, résultant de phénomènes d'oxydation [185]. On parle alors d'évaluation de l'activité antioxydante.

Dans le cadre de cette étude, seules les méthodes les plus couramment utilisées, notamment pour les tests chimiques *in vitro*, seront présentées. L'accent sera mis sur le mécanisme réactionnel spécifique de chaque méthode (voir Tableau 18).

Tableau 18 : Description de quelques tests antioxydants *in vitro* chimiques

Tests	Mécanismes réactionnels	Référence
ORAC (capacité d'absorption des radicaux d'oxygène)	Transfert de proton	[186]
FRAP (pouvoir antioxydant réducteur ferrique)	Transfert d'électron	[187]
CUPRAC (capacité antioxydante de réduction cuivrique)	Transfert d'électron	[188]
ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid))	Transfert d'électron et de proton	[189]
DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)	Transfert d'électron majoritaire	[190]

Les résultats de l'activité antioxydante sont généralement exprimés en fonction d'une molécule de référence ayant une forte propriété antioxydante, telle que l'acide ascorbique (vitamine C) (voir Figure 87).

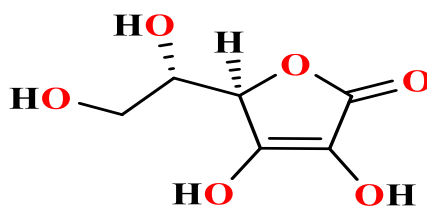


Figure 87 : Structure chimique de l'acide ascorbique (Vitamine C).

Dans cette étude, nous utiliserons les méthodes de test : DPPH, ABTS et FRAP pour évaluer l'activité antioxydante des composés synthétisés.

Le **DPPH** :

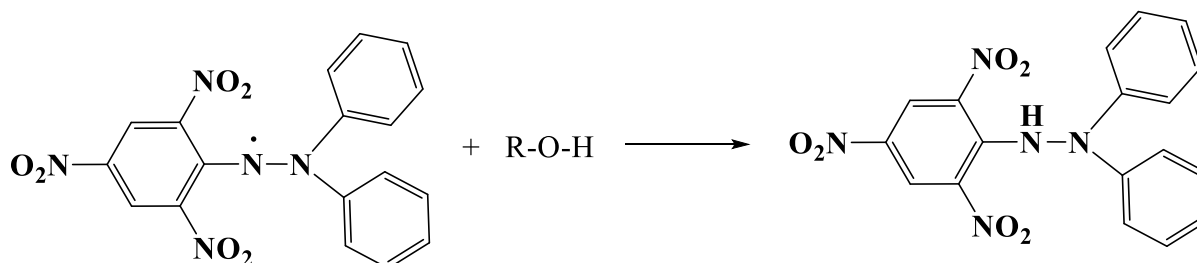


Schéma 80 : Réaction de **DPPH·** par un antioxydant **DPPH** : (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).

L'ABTS :

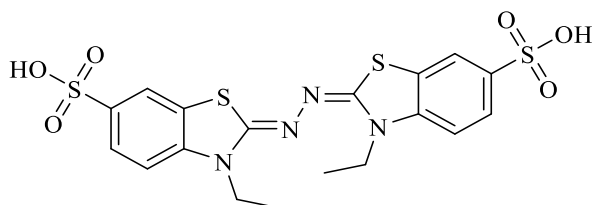


Figure.88 : Structure chimique de l'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) (**ABTS**).

Le **FRAP**: The Ferric Reducing Ability of Plasma.

III.1. Le mode opératoire

III.1.1. Activité de piégeage des radicaux libres DPPH

L'objectif de ce test est d'évaluer la capacité des produits étudiés à piéger les radicaux DPPH, en utilisant la méthode décrite par **Sahin** et al. (2004) [191]. Le DPPH a une couleur violette et absorbe à 517 nm. Sa réduction conduit à la formation de la 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine, qui a une couleur jaunâtre. Les résultats obtenus ont été exprimés en termes de concentration inhibitrice à 50% (CI50) du DPPH (Tableau 18).

Des tests préliminaires ont été effectués pour préparer une gamme de concentrations pour chaque composé (de 600 à 10 µg/ml) ainsi que des standards de référence (quercétine). Cinquante microlitres de chaque échantillon ont été ajoutés à 2 ml d'une solution de DPPH préparée dans du méthanol à une concentration de 60 µM. Après homogénéisation, le mélange a été incubé à température ambiante pendant 20 minutes dans un endroit sombre, puis l'absorbance a été mesurée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec la quercétine, utilisée comme antioxydant de référence.

Le test a été réalisé en triplicata, et le pourcentage d'inhibition (I %) du radical libre DPPH par le composé étudié a été calculé comme suit :

$$I\% = (\text{Abs}_{\text{control}} - \text{Ab}_{\text{sample}} / \text{Abs}_{\text{control}}) * 100$$

Avec

I% : Pourcentage d'inhibition du DPPH

Abs_{control} : absorbance DPPH sans échantillon

Ab_{sample} : Absorbance de l'échantillon.

Ou :

$\% \text{ Inhibition of DPPH activity} = \frac{\text{Absorbance of Blank} - \text{Absorbance of Test}}{\text{Absorbance of Blank}} \times 100$

III.1.2. Activité de piégeage des radicaux libres ABTS

L'activité antiradicalaire des composés étudiés vis-à-vis de l'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS) a été évaluée selon la méthode décrite par **Pukalskas et al. (2002) [192]**.

Pour préparer la solution radicalaire d'ABTS, 10 ml de solution méthanolique d'ABTS à 7 mM ont été mélangés avec 10 ml de solution méthanolique de persulfate de potassium à 70 mM. Après une incubation de 16 heures à température ambiante, à l'obscurité, le mélange obtenu a été dilué avec 80% de méthanol jusqu'à ce que l'absorbance se situe entre 0,700 et 734 nm. Les gammes de concentration de nos composés (de 600 à 10 µg/ml) ainsi que du contrôle positif (trolox de 1 à 80 µg/ml pour le groupe de composés du **tableau 19**) et (l'acide ascorbique pour

le groupe de composés du **tableau 20**) ont été préparées dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) et du méthanol, respectivement.

Cent microlitres de chaque échantillon ont été ajoutés à 2 ml de la solution d'ABTS préalablement préparée, puis l'absorbance a été mesurée à 734 nm après 1 minute d'incubation à température ambiante. Le test a été réalisé en triplicata, et le pourcentage d'inhibition a été évalué de la même manière que pour le DPPH. Les valeurs moyennes de l'IC₅₀ et l'écart-type ont été déterminées (**tableau 19**).

III.1.3. Test de pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP)

L'objectif de ce test était d'étudier la capacité de nos composés à réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}), selon le protocole établi par **Oyaizu** (1986) [193], avec quelques modifications apportées par **El Jemli** et al. (2017) [194]. Les plages de concentration de nos composés (de 600 à 10 $\mu\text{g/ml}$) ainsi que de la catéchine (standard) ont été préparées dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) et du méthanol, respectivement.

Dans des tubes à essai, 0,5 ml de chaque échantillon, 2,5 ml de tampon phosphate (0,2 M, pH = 6,6) et 2,5 ml de complexe de ferricyanure de potassium à 1% (p/v) ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) ont été introduits. Le mélange a été incubé dans un bain-marie à 50 °C pendant 20 minutes. Ensuite, 2,5 ml d'acide trichloroacétique ($\text{C}_2\text{HCl}_3\text{O}_2$) à 10% (p/v) ont été ajoutés pour arrêter la réaction. Par la suite, 2,5 ml de chaque tube ont été mélangés avec 2,5 ml d'eau distillée et 0,5 ml de chlorure de fer (FeCl_3) à 0,1% (p/v). L'absorbance a été mesurée à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. Le test a été réalisé en triplicata, et les concentrations qui convertissent 50% du Fe^{3+} en Fe^{2+} ont été calculées (Tableaux 19 et 20). La catéchine (de 0,65 à 21,39 $\mu\text{g/ml}$) a été utilisée comme contrôle positif.

III.2. Résultats et discussions

Nous avons évalué l'activité antioxydante de nos composés synthétisés **51**, **102**, **152**, **156** et **50** *in vitro* en utilisant trois méthodes d'essai à différentes concentrations. Les concentrations nécessaires pour atteindre une inhibition de 50% des radicaux DPPH et ABTS, ainsi que la concentration réduisant le fer ferrique (FRAP), sont indiquées ci-dessous en $\mu\text{g/ml}$.

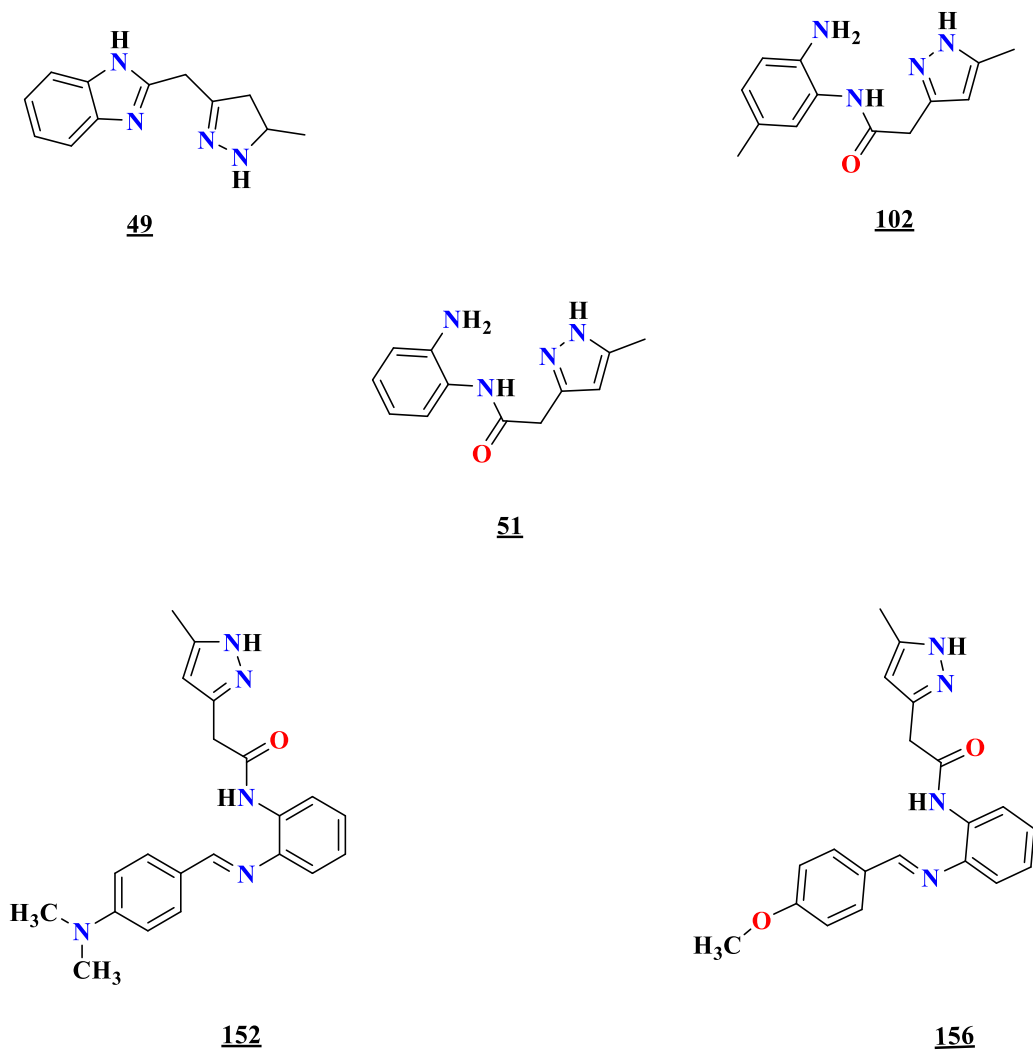


Figure 89 : Les structures des produits étudiés.

Tableau 19 : L'activité antioxydante de nos composés et étalons de référence (le groupe 1)

Composés et normes.	DPPH IC ₅₀ (µg/mL)	ABTS IC ₅₀ (µg/mL)	FRAP EC ₅₀ (µg/mL)
4 = 51	435,99±3,18	47,74±0,10	96,80±0,47
5 = 156	157,06±2,97	22,84±2,06	131,04±0,33
6 = 152	493,84±1,35	179,27±0,41	61,02±0,73
Quercetin	5.49 ±0.02	-	-
Trolox	-	1,93±0,01	-
Catechin	-	-	19,54 ±0,25

Pour les composés **51**, **156** et **152** répertoriés dans le tableau **19**, nous avons observé une relation dose-dépendante quant à leur capacité antioxydante, caractérisée par la réduction du DPPH, de l'ABTS et du fer ferrique.

D'une part, les composés **51** et **152** ont montré une capacité antiradicalaire relativement faible contre le DPPH, avec des valeurs élevées d'IC₅₀, ce qui signifie qu'une quantité importante est nécessaire pour inhiber le DPPH. En revanche, le composé **156** semble être plus inhibiteur du DPPH, avec une IC₅₀ de 157,06 ± 2,97 µg.

D'autre part, par rapport à la quercétine utilisée comme étalon de référence, les trois composés étudiés, notamment **51** et **152**, présentent des valeurs faibles d'IC₅₀, ce qui indique une forte activité antioxydante (IC₅₀ = 5,49 ± 0,02 µg).

En ce qui concerne l'activité antioxydante mesurée par l'ABTS radical cation (ABTS⁺), le composé **152** a révélé une IC₅₀ élevée (antioxydant faible), tandis que les composés **51** et **156** ont montré des valeurs faibles d'IC₅₀ (antioxydants forts), avec respectivement 47,74 ± 0,10 et 22,84 ± 2,06 µg/ml. Ainsi, les composés **51** et **156** sont plus actifs que le composé **152** (IC₅₀ = 179,27 ± 0,41 µg/ml). Cependant, le composé **152** présente une activité antioxydante relativement faible par rapport au standard de trolox (1,93 ± 0,01 µg/ml), tandis que les composés **51** et **156** ont des valeurs d'IC₅₀ proches de celles du même standard.

Enfin, en ce qui concerne la réduction du fer ferrique, les composés **51** et **156** ont montré une forte capacité, avec des valeurs respectives de 96,80 ± 0,47 et 61,02 ± 0,73 µg/ml. Le composé

152 présente une valeur d'IC₅₀ légèrement modérée (EC₅₀) par rapport à la catéchine utilisée comme standard de référence (EC₅₀ = 19,54 ± 0,25). Les valeurs d'IC₅₀ des composés **51** et **156** sont élevées par rapport au standard.

En résumé, le composé **156** a montré une plus grande capacité de donation de radicaux hydrogène, tandis que le composé **152** a montré une plus grande capacité de donation d'électrons.

Tableau 20 : L'activité antioxydante de nos composés et étalons de référence (le groupe 2)

Composés et normes.	DPPH IC ₅₀ (µg/mL)	ABTS IC ₅₀ (µg/mL)	FRAP EC ₅₀ (µg/mL)
4 = 51	435,99±3,18	259.12±0.58	96,80±0,47
5 = 102	148.85±0.95	256.34±2.37	36.85±0.16
6 = 49	679.72±3.85	295.52±4.30	243.32±2.05
Ascorbic Acid	-	2.52 ±0.02	-
Quercetin	5.49 ±0.02	-	-
Catechin	-	-	13.90±0.03

Pour le **tableau 20** : d'une part, les produits **51**, **102** et **49** ont montré une capacité antioxydante à réduire les radicaux libres **DPPH** et **ABTS** et à réduire le fer ferrique en fer ferreux à dose dépendante, d'autre part, le produit **102** a montré la capacité antioxydante à réduire les radicaux libres DPPH avec une IC₅₀ autour de 148,85 ± 0,95 µg/mL (le produit qui a la plus faible IC₅₀ la plus active) tandis que le produit **49** a révélé la plus faible capacité antioxydante avec 679,72 ± 3,85 µg/Ml.

De même pour le test **ABTS**, toujours le produit **102** a montré la capacité antioxydante la plus élevée avec 256,34 ± 2,37 µg/mL, tandis que le produit **49** a révélé la capacité antioxydante la plus faible avec 295,52 ± 4,30 µg/Ml.

L'étude de la capacité antioxydante par dosage **FRAP** a montré que le produit **102** a de nouveau révélé la capacité antioxydante la plus élevée avec 36,85 ± 0,16, tandis que le produit **49** a montré la capacité antioxydante la plus faible avec 243,32 ± 2,05.

Par rapport aux standards de référence, acide ascorbique, quercétine et catéchine, le pouvoir antioxydant de nos produits est faible sauf pour le composé **102** du test **FRAP** qui a montré un pouvoir antioxydant proche de celui de la catéchine.

IV. Conclusion

Les composés ont été étudiés pour leur activité antioxydante en examinant leur capacité *in vitro* à piéger les radicaux libres tels que le DPPH, l'ABTS et le pouvoir anti-oxydant réducteur ferrique (FRAP). Les résultats ont révélé que les composés étudiés présentaient une capacité antioxydante significative par rapport aux références correspondantes.

Références bibliographiques

- [155] S. Das, M. Kundu, B. C. Jena, M. Mandal, *Biomaterials for 3D Tumor Modeling* **2020**, 607-641.
- [156] G. Peiffer, M. Underner, J. Perriot, *Revue de Pneumologie Clinique* **2018**, 74 (3), 133-144.
- [157] M. Robinson, Mémoire, Université de Sherbrooke, **2019**.
- [158] D. van Elsland, J. Neefjes, *EMBO reports* **2018**, 19 (11), e46632.
- [159] K. M. Rodgers, J. O. Udesky, R. A. Rudel, J. G. Brody, *Environmental research* **2018**, 160, 152-182.
- [160] P. Arvers, *Revue des Maladies Respiratoires* **2018**, 35 (10), 1039-1049.
- [161] B. Lauby-Secretan, L. Dossus, C. Marant-Micallef, M. His, *Bulletin du cancer* **2019**, 106 (7-8), 635-646.
- [162] A. Mazzei-Abba, C. L. Folly, C. Kreis, R. A. Ammann, C. Adam, E. Brack, B. D. Spycher, *Journal of environmental radioactivity* **2021**, 238, 106734.
- [163] N. Falette, B. Fervers, J. Carretier, *Bulletin du Cancer* **2019**, 106 (11), 975-982.
- [164] J. E. Walker, M. Saraste, M. J. Runswick, N. J. Gay, *The EMBO journal* **1982**, 1 (8), 945-951.
- [165] C. Zoubeydi, dissertation, Thèse de Doctorat, Université Kasdi Merbah, Faculté des Sciences et Sciences de L'ingénieur, **2004**.
- [166] B. Jacques, R. André, *Paris* **2004**, 217-219.
- [167] M. Martinez-Cayuela, *Biochimie* **1995**, 77 (3), 147-161.
- [168] A. Favier, *L'actualité chimique* **2003**, 108 (10), 863-832.
- [169] I. Rahman, *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* **2002**, 1 (3), 291-315.
- [170] B. Aurousseau, *INRAE Productions Animales* **2002**, 15 (1), 67-82.
- [171] M. Valko, C. J. B. Rhodes, J. Moncol, M. M. Izakovic, M. Mazur, *Chemico-biological interactions* **2006**, 160 (1), 1-40.
- [172] O. I. Aruoma, *Journal of the American oil chemists' society* **1998**, 75 (2), 199-212.
- [173] A. R. Smith, S. V. Shenvi, M. Widlansky, J. H. Suh, T. M. Hagen, *Current medicinal chemistry* **2004**, 11 (9), 1135-1146.
- [174] J. L. Bolton, M. A. Trush, M. T. Penning, G. Dryhurst, T. J. Monks, *Chemical research in toxicology* **2000**, 13 (3), 135-160.
- [175] S. S. Ali, N. Kasoju, A. Luthra, A. Singh, H. Sharanabasava, A. Sahu, U. Bora, *Food research international* **2008**, 41 (1), 1-15.
- [176] P. Jha, M. Flather, E. Lonn, M. Farkouh, S. Yusuf, *Annals of Internal Medicine* **1995**, 123 (11), 860-872.
- [177] S. R. Georgetti, R. Casagrande, V. M. Di Mambro, A. E. Azzolini, M. J. Fonseca, *Aaps Pharmsci* **2003**, 5 (2), 111-115.
- [178] B. Halliwell, *The lancet* **1994**, 344 (8924), 721-724.
- [179] R. Liu, S. A. Mabury, *Environmental science & technology* **2020**, 54 (19), 11706-11719.
- [180] X. Yang, W. Song, N. Liu, Z. Sun, R. Liu, Q. S. Liu, G. Jiang, *Environmental science & technology* **2018**, 52 (2), 850-858.

- [181] B. Dassarma, D. K. Nandi, S. Gangopadhyay, S. Samanta, *Toxicology Reports* **2018**, 5, 31-37.
- [182] F. Jamshidi-Kia, J. P. Wibowo, M. Elachouri, R. Masumi, A. Salehifard-Jouneghani, Z. Abolhasanzadeh, Z. Lorigooini, *Journal of Herbmmed Pharmacology* **2020**, 9 (3), 191-199.
- [183] I. Kahouli, Thèse de Doctorat, Université Laval, **2010**.
- [184] D. J. Daferera, B. N. Ziogas, M. G. Polissiou, *Journal of agricultural and food chemistry* **2000**, 48 (6), 2576-2581.
- [185] R. L. Prior, X. Wu, K. Schaich, *Journal of agricultural and food chemistry* **2005**, 53 (10), 4290-4302.
- [186] A. R. Garrett, B. K. Murray, R. A. Robison, K. L. O'Neill, K. L. In *Advanced protocols in oxidative stress II*. Humana Press, Totowa, **2010**, 251-262.
- [187] I. F. Benzie, M. Devaki, *Measurement of Antioxidant Activity & Capacity: Recent Trends and Applications* **2018**, 77-106.
- [188] M. Özyürek, K. Güçlü, E. Tütem, K. S. Başkan, E. Erçağ, E. S. Çelik, R. Apak, *Analytical methods* **2011**, 3 (11), 2439-2453.
- [189] A. Cano, M. B. Arnao, *Measurement of Antioxidant Activity & Capacity: Recent Trends and Applications* **2018**, 117-139.
- [190] K. Mishra, H. Ojha, N. K. Chaudhury, *Food chemistry* **2012**, 130 (4), 1036-1043.
- [191] F. Şahin, M. Güllüce, D. Daferera, A. Sökmen, M. Sökmen, M. Polissiou, H. Özer, *Contrôle alimentaire* **2004**, 15 (7), 549-557.
- [192] A. Pukalskas, T. A. van Beek, R. P. Venskutonis, J. P.H. Linssen, A. van Veldhuizen, E. de Groot, *Journal de chimie agricole et alimentaire* **2002**, 50 (10), 2914-2919.
- [193] M. Oyaizu, *The Japanese journal of nutrition and dietetics* **1986**, 17, 307–315.
- [194] M. El Jemli, R. Kamal, I. Marmouzi, Z. Doukkali, E. H. Boudida, D. Touati, K. Alaoui, *Journal de médecine traditionnelle et complémentaire* **2017**, 7 (3), 281-287.

CHAPITRE II

**ÉVALUATION DES EFFETS DE CERTAINS
COMPOSES SYNTHETISES SUR LA
FONCTION PLAQUETTAIRE, L'ACTIVITE
MICROBIENNE ET LES
ANTIDIABETIQUES POTENTIELS**

I. Introduction

Les problèmes de résistance aux antibiotiques ont ravivé l'intérêt pour les propriétés antimicrobiennes des produits synthétiques. Cet effort vise à synthétiser de nouveaux composés efficaces contre les agents pathogènes multirésistants qui sont des objectifs majeurs de la recherche biomédicale actuelle. Pour cela, nous avons identifié leurs activités selon une méthodologie particulière.

Les benzodiazépines ont été largement utilisées dans le milieu clinique et elles sont fréquemment prescrites comme anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivants et relaxants musculaires en raison de leurs actions sur le système nerveux central en renforçant l'effet du neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique (GABA-A). De plus, elles inhibent également l'hydrolase ATP F1F0 mitochondriale, utilisée dans le traitement des conditions ischémiques cardiaques [195] et présentent également une activité antitumorale puissante [196]. Ces molécules sont également utilisées comme antagonistes de la neurokinine [197], anticancéreux [198-201], agonistes des récepteurs opioïdes [202], antagonistes de l'ocytocine [203], antagonistes du facteur de transactivation Tat du VIH [204], inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH [205], inhibiteurs de la rasfarnésyltransférase [206], agents antiarythmiques [207], inhibiteurs de la phosphodiesterase IV [208], antagonistes du facteur d'activation plaquettaire [209], inhibiteurs de la tyrosine kinase protéique Src [210], et inhibiteurs de la gastrine [211], et présentent un potentiel dans le traitement du lupus érythémateux systémique [212].

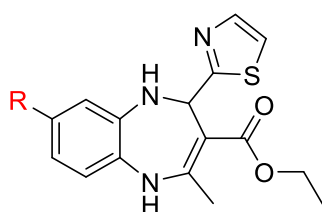
Dans notre laboratoire, une étude a été menée pour déterminer les effets des dérivés de la 1,5-benzodiazépine et des dérivés de produits à base du pyrazolyl-acétamide sur les fonctions plaquettaires, les activités antimicrobiennes et antidiabétiques potentielles.

II. Définition/description des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont une classe de médicaments qui rendent le système nerveux moins actif. Elles sont utilisées comme anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivants et décontractants musculaires. Ces produits ont été également utilisés seuls et en thérapie d'appoint dans le traitement de troubles psychologiques.

II.1. Antimicrobienne

Les dérivés de la 1,5-benzodiazépine présentent des activités antimicrobiennes remarquables. En effet, 36 nouveaux dérivés de la 1,5-benzodiazépine ont été synthétisés et évalués pour leur activité antimicrobienne *in vitro* contre *C. neoformans*, des isolats cliniques de *C. neoformans*, *C. albicans*, *E. coli* et *S. aureus*. Les résultats des essais bioactifs ont révélé que la plupart des dérivés de la 1,5-benzodiazépine présentaient une activité intéressante contre toutes les souches testées, en particulier les composés : 4,8-diméthyl-2-(thiazol-2-yl)-2,5-dihydro-1,5-benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle **167** et le 4-méthyl-2-(thiazol-2-yl)-2,5-dihydro-1,5-benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle **168** (**Figure 90**) qui ont montré une excellente activité antifongique et se sont avérés plus puissants que les médicaments de référence contre *C. neoformans*. De plus, ce dernier **168**, a montré une activité antibactérienne équivalente à celle des médicaments de référence contre *E. coli* et *S. aureus* [213].



167 : R= CH₃

168 : R= H

Figure 90 : Structures des dérivés de la 1,5-benzodiazépine testés.

D'autres dérivés de la benzodiazépine ont été évalués pour leurs propriétés biologiques. Les résultats du dépistage antibactérien ont montré que, de manière générale, les composés possèdent une activité antifongique plus marquée que leur activité antibactérienne [214].

Une série de nouveaux dérivés de pyrazolo-1,5-benzodiazépines a été évaluée pour leur activité antibactérienne contre des souches microbiennes Gram-positives et Gram-négatives tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus*. Deux dérivés de la 1,5-benzodiazépine ont présenté une activité antibactérienne et pourraient agir en tant qu'agents antibactériens puissants [215].

Dans notre laboratoire, deux dérivés de la benzodiazépine, le 4-(3-(2,4-dichlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl)-1,5-benzodiazépin-2-one **44** et le 4-dichlorométhyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one **45** (**Figure 91**), ont été synthétisés et leur activité antibactérienne *in vitro* a été étudiée contre les souches bactériennes *Escherichia coli* ATCC 4157, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Streptococcus faecalis* ATCC 29212. Les résultats obtenus ont montré une activité remarquable du composé **44** contre *S. faecalis* et du composé **45** contre *E. coli*, *S. aureus* et *S. faecalis* à des CMI (concentrations minimales inhibitrices) de 5 µg / mL par rapport à la référence standard [216].



Figure 91 : Structures des dérivés de la 1,5-benzodiazépine testés leur activité antibactérienne.

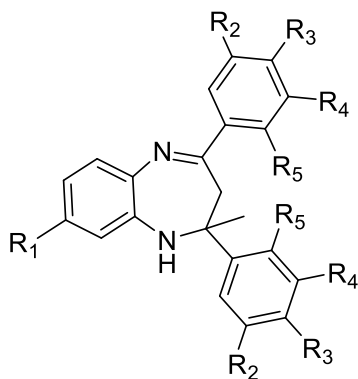
Des benzimidazoles incorporés à différents hétérocycles ont été synthétisés par M. Abdel-Motaal *et al* [217]. Les candidats ont été évalués pour leur activité antimicrobienne contre *Bacillus pumilus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Saccharomyces cerevisiae*. Les composés s'est révélé posséder une bonne activité contre les bactéries testées.

II.2. Antidiabétique

Le diabète sucré est un trouble métabolique où un niveau élevé de glucose dans le sang est le principal problème qui cause une hyperglycémie postprandiale. Le diabète sucré de type 2 entraîne certains problèmes secondaires tels que des lésions nerveuses, l'insuffisance rénale et la cécité. De plus, les maladies cardiovasculaires sont le principal risque associé au diabète sucré de type 2. Par conséquent, il peut être efficacement géré en contrôlant l'absorption des glucides après les repas [218].

Une série de benzodiazépines a été synthétisée et leur activité antidiabétique a été évaluée par la méthode d'inhibition de l'amylase (**Figure 92**). L'acarbose a été utilisée comme médicament

de référence. Le pourcentage d'inhibition a été évalué à une concentration de 1 mM des composés synthétisés. L'acarbose a montré une inhibition de 81,39 % à une concentration de 1 mM. Le composé **169d** a montré la plus forte activité antidiabétique, soit 60,46 %, ce qui le rend plus puissant que l'acarbose standard [219].



169a : $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$

169b : $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$

169c : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$

169d : $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$

169e : $R_1 = \text{F}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$

169f : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = R_5 = \text{H}$

169g : $R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = R_5 = \text{OCH}_3$; $R_2 = R_4 = \text{H}$

169h : $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = R_5 = \text{OCH}_3$; $R_3 = R_4 = \text{H}$

Figure 92 : Structures des dérivés de la 1,5-benzodiazépine testés.

Le composé **169d**, avec un substituant méthyle sur le phényle de la 1,5-benzodiazépine, a montré la plus forte activité parmi tous les composés synthétisés, avec une inhibition de 60,46 %. Le composé **169a**, avec un substituant brome sur le noyau phényle de la benzodiazépine, et le composé **169c**, sans substituant sur le noyau phényle de la benzodiazépine, ont montré une activité réduite avec une inhibition de 58,13 %. Les composés **169b** et **169f** ont montré une activité modérée, tandis que les composés **169e** et **169g** ont montré une activité faible. Le composé **169h** était le moins actif parmi tous les composés synthétisés.

D'autre part, les dérivés du benzimidazole sont des molécules très importantes du point de vue de la chimie médicinale en raison de leurs nombreuses activités pharmacologiques, notamment en tant qu'agents antidiabétiques [220].

Ainsi que, deux nouveaux dérivés du pyrazole, ont été synthétisés et évalués *in vitro* pour leurs activités antidiabétiques et antioxydantes. Pour le résultat de l'activité antidiabétique, ces composés ont montré une puissante inhibition de l' α -glucosidase et de l' α -amylase [221].

Certaines bases de Schiff portant l'échafaudage pyrazole ont été étudiées pour évaluer leurs propriétés antioxydantes et antidiabétiques *in vitro*. Les résultats d'études d'activité biologique ont montré que ces composés présentaient un effet antioxydant et antidiabétique significatif (inhibition de l' α -amylase) [222].

II.3. Antiplaquettaire

Le mécanisme d'action du flurazépam et du diazépam sur l'activation des plaquettes humaines a été examiné. Une préincubation d'une minute avec du flurazépam (3-300 μ M) ou du diazépam (3-300 μ M) a inhibé l'agrégation plaquettaire, la sécrétion de sérotonine et la synthèse de prostaglandine induites par l'adénosine diphosphate (ADP) (1-5 μ M), l'épinéphrine (1-5 μ M) et l'acide arachidonique (600-1000 μ M). Cependant, une concentration de diazépam plus élevée (265 μ M) par rapport au flurazépam (58 μ M) était nécessaire pour inhiber de 50% la production de malondialdéhyde (MDA) induite par l'acide arachidonique [223].

D'autre part, des composés des bases de Schiff fonctionnalisées avec des groupes amide et phénoliques, ont été évalué par S. C. Eranna et al.[224] pour leurs activités anticoagulantes et anti-agrégation plaquettaire. Tous les produits ont montré une activité procoagulante qui raccourcit le temps de coagulation du plasma humain citraté tant dans le plasma riche en plaquettes que dans le plasma pauvre en plaquettes, à l'exception des dérivés de la L-méthionine qui ont montré une activité anticoagulante en prolongeant le temps de coagulation. De plus, certains composés ont montré une activité anti-agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate. De plus, tous ces composés ont révélé une activité non hémolytique sur les globules rouges.

III. Matériels et méthodes

III.1. Les produits testés :

Nous avons choisi des produits synthétisés des trois familles :1,5-benzodiazépines, pyrazole-acétamide et benzimidazole avec différents substituants pour pouvoir comparer les résultats obtenus et établir une relation structure-activité (**Tableau 21**).

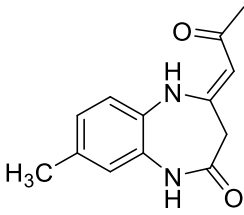
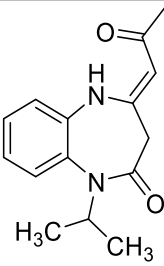
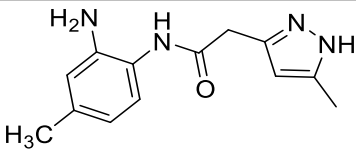
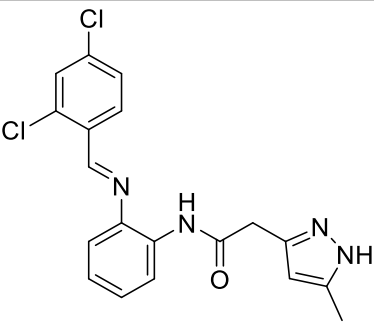
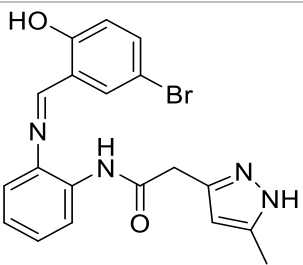
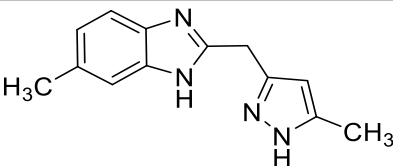
	Structure des produits testés	Référence
1		<u>9a</u>
2		<u>97</u>
3		<u>102</u>
4		<u>154</u>
5		<u>162</u>
6		<u>104</u>

Tableau 21 : Structures des produits hétérocycliques synthétisés testés pour leurs activités biologiques.

III.2. Evaluation de l'activité antiplaquettaires

III.2.1• Test d'adhésion plaquettaire à base de rhodamine

L'activation des plaquettes a été évaluée dans un système de perfusion *in vivo* de sang total humain exposé à des surfaces recouvertes de collagène sous flux. Le rapport entre les plaquettes activées et les plaquettes totales (plaquettes activées et non activées) a été examiné par double immunofluorescence à l'aide d'un anticorps P-sélectine conjugué à la rhodamine (plaquettes activées) et un anticorps anti-glycoprotéine de la membrane plaquettaire conjugué à de l'isothiocyanate de fluorescéine (GPIIb/IIIa, plaquettes totales).

III.2.2 • Test d'agrégation :

L'agrégation des plaquettes lavées a été mesurée à l'aide d'un agrégomètre optique. Les échantillons ont été stimulés ou non avec de l' α -thrombine à des concentrations de 0,025, 0,05 et 2 U/mL, sous agitation continue (1000 rpm) à 37°C. La valeur (en %) de l'agrégation prise en considération est celle correspondant au pourcentage maximal.

III.3• Test antimicrobienne : la méthode de disque (Boîte de Pétri)

Le composé cible a été évalué pour son activité antibactérienne *in vitro* en utilisant la méthode de diffusion sur disque à une concentration de (200 μ g) par disque. Le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré comme indicateur de l'activité du composé.

L'activité antibactérienne a été classée comme suit : très active (>14 mm), modérément active (10 mm-14 mm), légèrement active (6 mm-10 mm) et inactive (<6 mm) [213].

III.4- Test anti-diabétique :

La concentration de glucose dans le sang a été mesurée par la méthode enzymatique. Le glucose est oxydé par l'oxygène en acide gluconique, produisant du peroxyde d'hydrogène H₂O₂. Ce dernier est dosé par une méthode colorimétrique. En présence de peroxydase, le peroxyde oxyde le phénol en quinone-imine dont l'absorbance est mesurée à 505 nm. [225].

IV. Résultats et discussion

IV.1. Résultats

Les résultats sont donnés dans le tableau Suivant :

Tableau 22 : Les résultats de l'évaluation des composés testés pour leur activité biologique.

	Témoin positif	102	154	162	104	9a	97
Activation des plaquettes (%)	88	90	86	93	63	67	58
	82	87	83	92	56	67	43
	95	89	80	84	62	81	69
Agrégation des plaquettes (%)	90	98	96	89	68	63	54
	93	94	92	93	60	56	55
	89	91	96	97	65	66	59
Glycémie (mmol/L)	3	3	3.1	2.9	3	3.1	2.8
	3.1	3	3.1	3	3	3.2	3.2
	3	3	3	3	3	2.9	3
Activité antimicrobienne (%)	100	52	33	56	65	83	90
	100	74	37	56	66	63	92
	100	56	33	47	72	60	87

IV.2. Discussion

Nos résultats ont révélé que les benzodiazépines présentaient des effets antiplaquettaires et antimicrobiens significatifs. Elles inhibent l'activation et l'agrégation des plaquettes, ce qui indique une activité antiplaquettaire potentielle qui pourrait être bénéfique dans la prévention des événements thrombotiques. En outre, les benzodiazépines ont montré une activité antimicrobienne contre certains microorganismes, suggérant un rôle possible dans la lutte contre les infections microbiennes.

Cependant, nous n'avons pas observé d'effets antidiabétiques significatifs des benzodiazépines dans notre étude.

Cela suggère que les benzodiazépines n'ont peut-être pas d'impact direct sur la régulation de la glycémie ou sur la sensibilité à l'insuline.

V. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons testés quelques produits dérivés de la 1,5-Benzodiazepine-2-one, benzimidazole et pyrazolyl-acétamide, pour leurs activités antimicrobiennes, antidiabétique et antiplaquettaire.

En conclusion, nos résultats suggèrent que les benzodiazépines possèdent des propriétés antiplaquettaires et antimicrobiennes, mais ne présentent pas d'effets antidiabétiques.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes sous-jacents et les implications cliniques potentielles de ces résultats.

Ces résultats contribuent à notre compréhension des effets pharmacologiques des benzodiazépines et peuvent avoir des implications pour leur utilisation clinique chez des patients spécifiques.

REFERENCES

- [195] L.G. Hamann, C.Z. Ding, A.V. Miller, C.S. Madsen, P. Wang, Stein, P.D. Pudzianowski, A.T. Green, D.W. Monshizadegan, H. Atwal, K.S. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, (4), 1031-1034.
- [196] J.A Hartley, Expert. Opin. Investig. Drugs, 2011,20,(6),733-744.
- [197] D.R. Armour, N.M. Aston, K.M.L. Morriss, M.S. Congreve, A.B. Hawcock, D. Marquess, J.E. Mordaunt, S.A. Richards, P. Ward, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, (15), 2037-2042.
- [198] R. Kaur Gill, S. Om Kaushik, J. Chugh, S. Bansal, A. Shah, & J. Bariwal,. *Mini reviews in medicinal chemistry*, (2014). 14(3), 229-256.
- [199] S. J. Gawandi, V. G. Desai, S. Joshi, S. Shingade, R. Pissurlekar, *Bioorganic Chemistry* **2021**, 117, 105331.
- [200] A. Misra, D. Kishore, V. Prakash Verma, S. Dubey, S. Chander, N. Gupta, S. Bhagyawant, J. Dwivedi, Z. A. Alothman, S. Mohammad Wabaidur, S. Sharma, *Journal of King Saud University - Science* **2020**, 32 (2), 1486-1495.
- [201] M. Di Braccio, G. Grossi, M. Ceruti, F. Rocco, R. Loddo, G. Sanna, M. E. Marongiu, *Il Farmaco* **2005**, 60 (2), 113-125.
- [202] R. F. Cox, M. A. Collins, *Anesth. Analg.*, 2001, 93, (2), 354-358.
- [203] P. G. Wyatt, M. J. Allen, J. Chilcott, G. Hickin, N. D. Miller, P. M. Woollard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, (10), 1301-1305.
- [204] M. C. Hsu, M. C. Cheng, *J. Chromatogr.*, **1991**, 549, (1-2), 410-415.
- [205] M. Di Braccio, G. Grossi, G. Roma, L. Vargiu, M. Mura, M.E Marongiu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, (11-12), 935-949.
- [206] J.T. Hunt, C.Z. Ding, R. Batorsky, M. Bednarz, R. Bhide, Y. Cho, S. Chong, S. Chao, J. Gullo-Brown, P. Guo, S. H. Kim, F.Y. Lee, K. Leftheris, A. Miller, T. Mitt, M. Patel, B.A. Penhallow, C. Ricca, W.C. Rose, R. Schmidt, W.A. Slusarchyk, G. Vite, V. Manne, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, (20), 3587-3595.
- [207] R.E. Johnson, E.R. Baizman, C. Becker, E.A. Bohnet, R.H. Bell, N.C. Birsner, C.A. Busacca, P.M. Carabateas, C.C. Chadwick, M.D. Gruett, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, (22), 3361- 3370.
- [208] P. Ducrot, C.R. Andrianjara, R. Wrigglesworth, CoMFA and CoMSIA. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **2001**, 15, (9), 767-785.
- [209] A. Walser, U.S. Patent 4,959,361, Sep. 25, **1990**.
- [210] L. Ramdas, B.A. Bunnin, M.J. Plunkett, G. Sun, J. Ellman, G. Gallick, R.J. Budde, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1999**, 368, (2), 394-400.
- [211] S.C. Huang, L. Zhang, H.C. Chiang, S.A. Wank, P.N. Maton, J.D. Gardner, R.T. Jensen, *Am. J. Physiol.*, **1989**, 257, (1 Pt 1), G169-174.
- [212] L.A. Thompson, J.A. Ellman, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, (1), 555-600.

- [213] L. Z. Wang, X. Q. Li, Y. Shuang, *Organic & biomolecular chemistry* **2015**, 13 (19), 5497-5509.
- [214] R. J. Kavali, B. V. Badami, *Il Farmaco* **2000**, 55, 406-409.
- [215] L. E. Ghayati, Y. Sert, N. K. Sebbar, Y. Ramli, N. H. Ahabchane, A. Talbaoui, J. T. Mague, B. E. Ibrahim, M. L. Taha, E. M. Essassi, N. Al-Zaqri, A. Alsalmeh, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2021**, 58 (1), 270-289.
- [216] K. Chkirate, J. Akachar, B. Hni, T. Hökelek, E. H. Anouar, A. Talbaoui, T. J. Mague, N. K. Sebbar, A. Ibrahim, E. M. Essassi, *Journal of Molecular Structure* **2022**, 1247, 131188.
- [217] M. Abdel-Motaal, K. Almohawes, & M. A. Tantawy. *Bioorganic Chemistry*, (2020). 101, 103972.
- [218]. S.M. Grundy, A constellation of complications: the metabolic syndrome, *Clin. Cornerstone*. (2005) vol. 7, no 2-3, p 36–45.
- [219] N. A. Peerzade, S. Y. Jadhav, B. D. Varpe, A. A. Kulkarni, R. B. Bhosale, *Polycyclic Aromatic Compounds* **2022**, 42 (7), 3939-3952.
- [220] M. Taha, F. Rahim, K. Zaman, M. Selvaraj, N. Uddin, R. K. Farooq, M. Nawaz, M. Sajid, F. Nawaz, M. Ibrahim & K. M. Khan, *Bioorganic chemistry*, (2020), 95, 103555.
- [221] S. Mortada, K. Karrouchi, E. H. Hamza, A. Oulmidi, M. A. Bhat, H. Mamad, Y. Aalilou, S. Radi, M. Ansar, A. Masrar & M. E. A. Faouzi. *Scientific Reports*, (2024). 14(1), 1312.
- [222] H. M. Alkahtani, A. A. Almehizia, M. A. Al-Omar, A. J. Obaidullah, A. A. Zen, A. S. Hassan, & W. M. Aboulthana, *Molecules*, (2023). 28(20), 7125.
- [223] K. Romstedt, H. Akbar, *Thrombosis Research* **1985**, 38 (4), 361–374.
- [224] S. C. Eranna, R. K. Panchangam, J. Kengaiah, S. P. Adimule, S. Foro & D. Sannagangaiah, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, (2022), 153(7), 635-650.
- [225] C. M. Ashande, A. T. Masunda, K. Ngbolua, J. T. Kilembe, A. Matondo, I. L. Clément, G. Z. Benjamin, L. M. Emmanuel, D. S.T. Tshibangu, D. D. Tshilanda, P. T. Mpiana, V. Mudogo. *Natural Resources for Human Health*, (2022) 2(2), 265-273.

CHAPITRE III

**ETUDE DU POUVOIR INHIBITEUR DE
CORROSION POUR L'ACIER DOUX (AD) DE
DEUX BASES DE SCHIFF PYRAZOLYL-
ACETAMIDE DANS UNE SOLUTION DE HCL
1M.**

I. Introduction

Les composés organiques sont généralement considérés comme ayant une action inhibitrice à cause de leur adsorption à la surface du métal. La nature et la charge de surface du métal, le type d'électrolyte agressif et la structure chimique de l'inhibiteur ont un impact sur ce phénomène. De manière notable, les composés dérivés du pyrazolyl-acétamide présentent une vaste gamme de propriétés pharmacologiques, comme nous l'avons mentionné précédemment. De plus, leur potentiel en tant qu'agents anti-corrosion pour l'AD dans des environnements acides a été rapporté [226]

La corrosion est un phénomène crucial qui a un impact significatif sur l'infrastructure économique et la sécurité d'une nation. Par conséquent, il est impératif de donner la priorité au contrôle efficace de la corrosion, en particulier en ce qui concerne divers alliages. Notamment, la corrosion de l'acier, en particulier de l'acier au carbone, revêt une grande importance dans le domaine industriel et a suscité une attention considérable [227]. L'acier au carbone est un matériau très attrayant et largement utilisé dans diverses applications industrielles en raison de son coût abordable, de sa facilité de fabrication et de sa durabilité mécanique impressionnante. Cependant, l'acier au carbone est susceptible à la corrosion lorsqu'il est exposé à diverses substances acides, couramment utilisées dans divers processus industriels tels que le décapage acide, le détartrage acide industriel, le nettoyage acide et l'acidification des puits de pétrole [228]. Par conséquent, la protection de l'acier au carbone contre l'impact corrosif de ces substances est à la fois précieuse et difficile. Pour protéger la surface métallique contre les attaques corrosives (une approche anticorrosion), l'application d'inhibiteurs de corrosion s'est révélée être une méthode pratique et efficace, en particulier dans des environnements acides [229]. L'introduction d'une petite quantité de composés inhibiteurs dans des conditions corrosives entraîne une réduction significative du taux de corrosion. Parmi les différents types de substances utilisées pour contrôler la corrosion, les composés organiques qui sont à la fois sûrs et contiennent des hétéroatomes tels que le soufre, l'oxygène, l'azote et le phosphore [230], ainsi que des cycles aromatiques et des liaisons π , se sont révélés être des inhibiteurs de corrosion très efficaces. Ces composés jouent un rôle vital dans le processus d'adsorption à la surface métallique en contribuant via des électrons à partir d'atomes non liés, des électrons π -bonding et des cycles aromatiques, qui servent de sites primaires pour l'adsorption. Par conséquent, l'application de ces composés entraîne la formation d'une couche protectrice ou d'une barrière à la surface métallique, la protégeant efficacement contre les attaques corrosives. La stabilité de cette couche protectrice dépend de plusieurs propriétés physico-chimiques des

composés, qui sont déterminées par des facteurs tels que leur structure moléculaire, la densité électronique au niveau de l'atome donneur, les groupes fonctionnels présents dans les molécules, l'aromaticité, la nature de l'environnement corrosif et l'interaction potentielle entre les orbitales p des inhibiteurs de corrosion et les orbitales d du métal. En général, il a été observé que les composés organiques contenant de l'oxygène et/ou de l'azote dans un système de double liaison conjuguée et possédant divers substituants dans leur structure, tout en étant respectueux de l'environnement, représentent une catégorie appropriée d'inhibiteurs de corrosion pour protéger les surfaces métalliques dans des environnements agressifs [231]. Parmi ces composés, les dérivés de pyrazole-acétamide ont également émergé comme des acteurs importants et font actuellement l'objet d'une enquête approfondie en tant qu'agents anticorrosifs potentiels.

L'objectif central de cette recherche est d'analyser des dérivés de pyrazole-acétamide, une nouvelle catégorie de composés non documentés auparavant. Par la suite, ces composés nouvellement synthétisés ont été examinés pour évaluer leur efficacité en tant qu'inhibiteurs de corrosion pour les surfaces en acier au carbone dans une solution d'acide chlorhydrique 1M. Diverses méthodes expérimentales, y compris Spectroscopie d'impédance électrochimique (**EIS**), PDP et des techniques computationnelles telles que la DFT et la simulation MC, ont été utilisées pour étudier les propriétés de résistance à la corrosion de ces composés. L'innovation principale de cette étude réside dans l'exploration de la manière dont les substitutions affectent les caractéristiques inhibitrices de deux composés organiques basés sur le pyrazole-acétamide. Ces composés sont examinés en ce qui concerne leur capacité à inhiber la corrosion de l'acier au carbone dans un environnement acide. Cette recherche approfondie, non seulement notre compréhension des liens entre la structure chimique et la performance inhibitrice, mais établit également les bases pour le développement d'inhibiteurs de corrosion plus efficaces spécifiquement conçus pour être utilisés dans des conditions acides avec de l'acier au carbone.

II. Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion pour l'acier doux (AD) de deux bases de Schiff pyrazolyl-acétamide dans une solution de HCl 1M

II.1. Matériels et méthodes

II.1.1. Inhibiteurs testés

La (**figure 93**) illustre les deux produits organiques testés contre la corrosion de l'alliage acier au carbone dans le milieu HCl 1M.

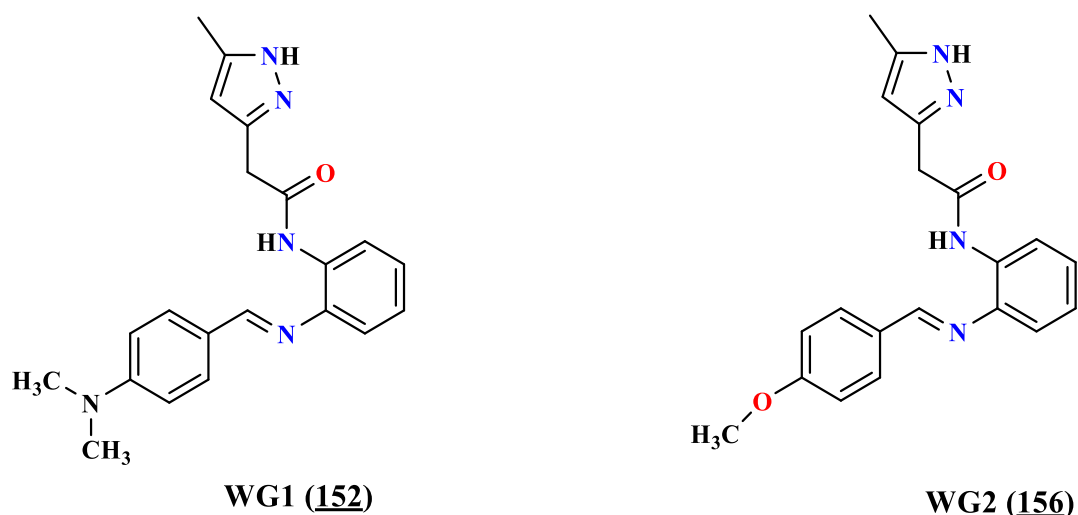


Figure 93 : Les produits testés contre la corrosion dans HCl 1M.

II.1.2 .Préparation des électrodes et électrolytes

Les échantillons acier doux (MS) avaient la composition suivante : le fer était le constituant principal, représentant 99,30 % de l'échantillon, suivi du manganèse à 0,05 %, du phosphore à 0,09 %, de l'aluminium à 0,01 %, du carbone à 0,21 %, du soufre à 0,05 %, et du silicium à 0,38 %. Dans chaque expérience, le matériau MS était initialement granulé dans la plage de 40 à 1500, puis il était abrasé à l'aide de papier de verre SiC. Pour protéger les échantillons de l'oxydation dans l'air ambiant, ils étaient rapidement placés dans l'électrolyte après avoir été séchés rapidement à température ambiante et soigneusement nettoyés avec de l'acétone analytique et de l'eau distillée. L'électrolyte a été créé en mélangeant un acide concentré avec de l'eau distillée, où la densité de la solution était de 1,19 % et la concentration en acide était de 37 %. WG1 et WG2 ont tous deux été dissous dans une solution de HCl 1M à des concentrations allant de 10^{-7} M à 10^{-4} M.

II.1.3. Mesures électrochimiques

Les investigations électrochimiques ont été menées à l'aide d'un potentiostat Versa STAT4, et l'analyse des données a été réalisée avec le logiciel Versa Studio. Chaque test impliquait une configuration de trois électrodes : l'électrode Ag/AgCl servait d'électrode de référence, l'électrode de platine fonctionnait comme électrode de contre-électrode, et le MS était utilisé comme électrode de travail. La surface stabilisante a été maintenue à un potentiel de circuit ouvert (OCP) pendant 30 minutes après immersion dans une solution de HCl 1M, à la fois en l'absence et en présence de l'inhibiteur. Les tests PDP ont été réalisés sur une plage de tension

de -800 à -100 mV par rapport à l'OCP, en utilisant une vitesse de balayage de 1 mV/s. Les tests d'impédance ont été effectués à température ambiante, couvrant une plage de fréquences de 100 kHz à 10 MHz, avec une amplitude différentielle de 10 mV. Pour évaluer la performance de la corrosion, les résultats ont été examinés à travers des diagrammes de Nyquist et de Bode. Les caractéristiques d'impédance ont été modélisées à l'aide d'un circuit équivalent électrique, assisté par le logiciel ZView.

Pour calculer les efficacités d'inhibition à partir des mesures électrochimiques, les équations suivantes ont été utilisées [232] :

$$IE_{PDP} = \frac{i_{corr} - i_{corr}^{inh}}{i_{corr}} \times 100 \quad (1)$$

Dans cette équation, i_{corr} fait référence à la densité de courant de corrosion en l'absence d'inhibiteur, tandis que i_{corr}^{inh} fait référence à la densité de courant de corrosion en présence de l'inhibiteur.

$$IE_{EIS} = \frac{R_p^{inh} - R_p}{R_p^{inh}} \times 100 \quad (2)$$

Dans cette équation, R_p représente la résistance de transfert de charge en l'absence d'inhibiteur, tandis que R_p^{inh} fait référence à la résistance de transfert de charge en présence de l'inhibiteur.

II.1.4. Isothermes d'adsorption

L'utilisation des isothermes d'adsorption dans l'analyse du comportement de corrosion est précieuse pour comprendre l'interaction entre la surface métallique et l'inhibiteur. Cette interaction a été évaluée en comparant les valeurs calculées de θ (obtenues à partir des expériences d'impédance électrochimique) à différentes isothermes d'adsorption, y compris les modèles de Langmuir (Eq. 3), Freundlich (Éq.4) et Temkin (Éq. 5). Ces isothermes sont représentées comme suit [233] :

$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{K} + C_{inh} \quad (3)$$

$$\ln \theta = \ln K + Z \ln C_{inh} \quad (4)$$

$$\ln \left(\frac{\theta}{(1-\theta)C_{inh}} \right) = \ln K + 2a\theta \quad (5)$$

$$\theta = \frac{-1}{2a} \ln(K) - \frac{1}{2a} \ln(C_{inh}) \quad (6)$$

La concentration de l'inhibiteur est représentée par C_{inh} , θ représente la couverture de surface, et K représente la constante d'adsorption/désorption.

L'énergie libre d'adsorption (ΔG°_{ads}) peut être déterminée en utilisant l'équation 7 [234] :

$$\Delta G^{\circ}_{ads} = -RT \ln(55.5K) \quad (7)$$

Les paramètres d'activation ont été déterminés en utilisant les équations d'Arrhenius et d'état de transition, telles que représentées dans les équations 8 et 9 :

$$i_{corr} = A e^{\left(\frac{-E_a}{RT}\right)} \quad (8)$$

$$i_{corr} = \frac{RT}{Nh} e^{\left(\frac{\Delta S^*}{R}\right)} e^{\left(\frac{-\Delta H^*}{RT}\right)} \quad (9)$$

Il est intéressant de noter que i_{corr} fait référence à la densité du courant de corrosion, K est le facteur pré-exponentiel d'Arrhenius, E_a représente l'énergie d'activation pour la corrosion, R est la constante universelle des gaz, h représente la constante de Planck, T désigne la température absolue, N fait référence au nombre d'Avogadro, ΔS^* représente l'entropie d'activation et ΔH^* représente l'enthalpie d'activation.

II.1.5. Caractérisation de la surface

Pour confirmer l'adsorption des composés pyrazole-acétamide, la surface des échantillons d'AD (MS) a été caractérisée avant et après l'inhibition de la corrosion en utilisant la microscopie électronique à balayage (SEM) et la spectroscopie de dispersion d'énergie (EDX). Les échantillons ont été immergés dans une solution d'HCl 1M, à la fois en l'absence et en présence de concentrations de 10^{-4} M des trois composés étudiés, pendant une période de 6 heures à 298 K. L'analyse SEM-EDX a été réalisée à l'aide d'un instrument Quattro ESEM-FEG avec une tension d'accélération de 20 kV et un grossissement de $\times 1000$.

II.1.6. Simulation Monte Carlo

Pour étudier le comportement d'adsorption des inhibiteurs de corrosion sur la surface du Fe (110), des simulations moléculaires à l'échelle atomique ont été réalisées à l'aide d'un outil de simulation MC. Plus précisément, le module de localisation d'adsorption du logiciel Materials Studio 2017 a été utilisé dans cette étude pour analyser l'interaction entre les inhibiteurs étudiés

et la surface du Fe (110). Pour garantir une profondeur adéquate dans nos simulations, nous avons initialement construit un cristal de Fe (110) avec un bord de 30 Å, qui a ensuite été étendu en une supercellule mesurant 11×11. Tous les calculs d'adsorption pour les systèmes ont été effectués en utilisant le champ de force COMPASS. Les calculs de simulation MC ont été effectués sur le dessus de la plaque de fer construite. Par la suite, le système a été augmenté de 180 molécules de H₂O en tant que solvant, ainsi que de 6 ions hydronium (H₃O⁺) et 6 ions chlore (Cl⁻) pour simuler une solution d'acide chlorhydrique [235].

III. Résultats et discussion

III.1. Études électrochimiques

III.1.1. Étude du potentiel en circuit ouvert (OCP)

Dans cette étude, une expérience a été menée pour réaliser des tests de potentiel en circuit ouvert (OCP) sur deux types distincts de solutions. Le premier type était une solution témoin composée uniquement d'acide chlorhydrique (HCl) 1M, tandis que le deuxième type comprenait des solutions avec l'ajout d'inhibiteurs. Les résultats, comme illustré dans la **figure 94**, ont montré que le (OCP) de la solution témoin s'est déplacé vers des valeurs plus négatives après 1800 secondes. De même, l'introduction des composés testés a entraîné un déplacement similaire du potentiel en circuit ouvert vers des valeurs plus négatives. Ce déplacement vers l'extrémité plus négative en présence de WG1 et WG2 indiquait que ces substances avaient une influence sur le processus de corrosion anodique de (l'AD) [236].

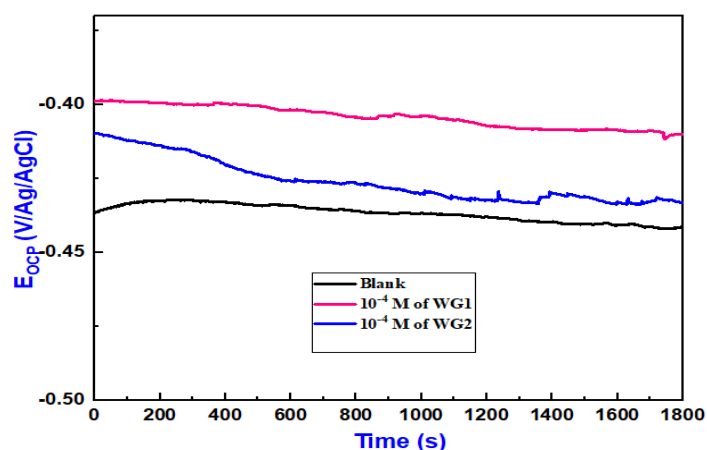


Figure 94 : Courbes de potentiel en circuit ouvert (OCP) pour l'AD (MS) dans une solution de HCl 1M, avec des concentrations de 10^{-4} M de WG1 et WG2, et sans leur présence.

III.1.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

Afin d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs de corrosion dans une plage de fréquences spécifique, nous avons analysé les diagrammes d'impédance électrochimique des échantillons d'acier doux dans deux conditions différentes. Tout d'abord, ils ont été immergés dans une solution contenant uniquement de HCl 1M, et deuxièmement, ils ont été placés dans une solution contenant WG1 et WG2 à une température de 298 K, avec des concentrations allant de 10^{-7} M à 10^{-4} M, comme illustré dans la **figure 95**. De plus, la **figure 96** présente des diagrammes de Bode illustrant les variations de l'angle de phase et du module Z en fonction de la fréquence pour différentes concentrations de ces composés organiques. Dans la **figure 95**, il est évident que les diagrammes de Nyquist du système testé affichent des demi-boucles capacitives, indiquant la survenue d'un processus de transfert de charge [237].

Lors de la comparaison de la taille de la boucle dans la solution témoin avec celle dans les solutions contenant des inhibiteurs, il devient évident que la boucle dans la solution témoin est plus petite. De plus, il est à noter que la configuration de ces boucles reste cohérente, même à mesure que la concentration des inhibiteurs augmente. Cette observation suggère que l'introduction d'inhibiteurs de corrosion ne modifie pas le mécanisme de corrosion de l'électrode en AD.

De plus, il y avait une augmentation progressive du diamètre des demi-boucles capacitives, indiquant une concentration plus élevée de molécules d'inhibiteur adsorbées à la surface de l'AD. Cela suggère que les inhibiteurs offrent un effet protecteur plus prononcé.

Les diagrammes de Bode comprennent deux composants principaux : la magnitude de Bode par rapport à la fréquence et l'angle de phase de Bode par rapport à la fréquence. Comme le montre la **figure 96**, les diagrammes de Bode enregistrés ont révélé une constante de temps unique, ce qui est évident de la présence d'un seul pic dans leur plage de fréquences. De plus, toutes les concentrations d'inhibiteurs présentaient un motif cohérent dans leurs diagrammes de Bode, indiquant un mécanisme de corrosion commun. Cependant, l'écart de la valeur d'angle idéale de 90° suggérerait que la dispersion de fréquence, associée à la rugosité de surface et à la formation d'une couche poreuse due à l'adsorption d'un inhibiteur comme discuté précédemment dans cette section, était en vigueur.

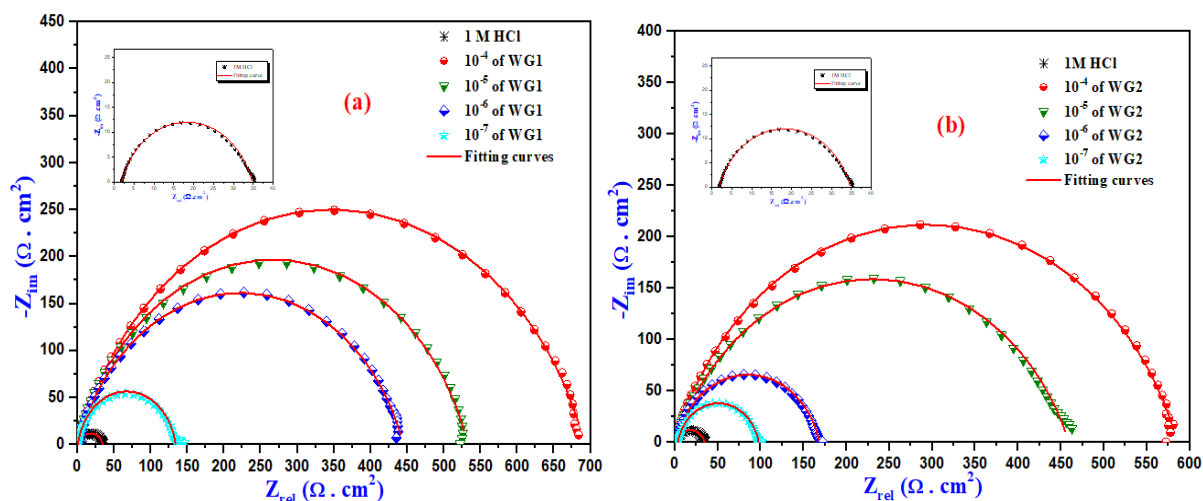


Figure 95 : Courbes de Nyquist ajustées pour (l'AD) dans une solution de HCl 1M en l'absence et en présence de différentes concentrations de (a) WG1 et (b) WG2 à 298 K.

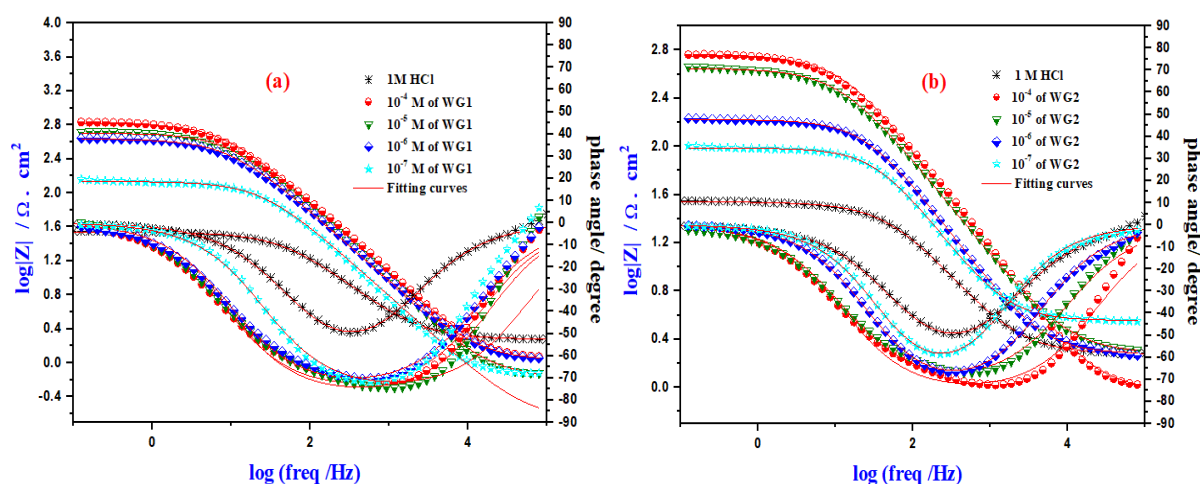


Figure 96 : Diagrammes de Bode ajustés obtenus sur de (l'AD) immergé dans une solution de HCl 1M, en présence et en l'absence de différentes concentrations de (a) WG1 et (b) WG2 à 298 K.

Pour analyser les résultats d'EIS susmentionnés, un modèle de circuit simplifié a été utilisé pour simuler les données d'impédance, et les paramètres correspondants ont été documentés dans le **tableau 23**. La **figure 97** fournit une représentation schématique du circuit électrique théorique utilisé pour cette analyse, facilitant l'interprétation de ces spectres. Les principaux éléments de ce circuit électrochimique équivalent, comme illustré dans la **figure 97**, comprennent : R_s (résistance de la solution), C_{dl} (élément à phase constante), et R_p (résistance de polarisation). Ces éléments rendent généralement compte du comportement d'impédance. Dans le contexte de cette étude, C_{dl} représente l'élément à phase constante associé à la formation d'un film protecteur à la surface de l'acier, tandis que R_p représente l'élément à phase

constante résultant de la formation de la double couche à l'interface entre le métal et la solution. La valeur de C_{dl} a été déterminée en utilisant l'équation 10 [238].

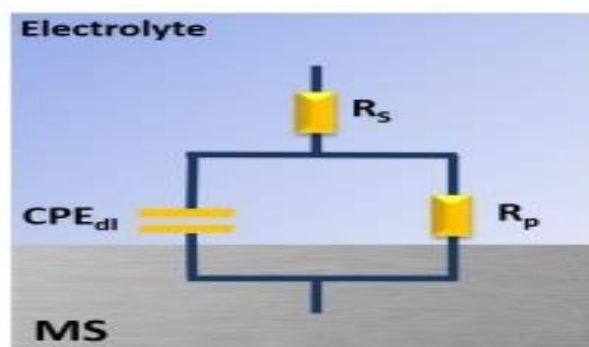


Figure 97 : Modèle de circuit électrique utilisé pour ajuster les spectres *EIS* pour l'électrode en AD (MS) dans la solution de (HCl) 1M.

$$C_{dl} = \left(Q \times R_p^{1-n} \right)^{1/n} \quad (10)$$

Tableau 23 : Paramètres d'ajustement obtenus à partir des données de EIS pour l'AD (MS) dans une solution de (HCl) 1M, en l'absence et en présence de différentes concentrations de WG1 et WG2.

	<i>Conc.</i> (M)	R_s ($\Omega \text{ cm}^2$)	R_{ct} ($\Omega \text{ cm}^2$)	C_{dl} ($\mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$)	n_{dl}	Q ($\mu\text{F} \cdot \text{s}^{n-1}$)	θ	η_{imp} %
1M HCl	--	1.76	33.2	89.10	0.784	312.7	-	-
WG1	10^{-4}	1.08	662.5	29.31	0.848	63.2	0.949	94.9
	10^{-5}	0.68	506.1	33.41	0.868	57.0	0.934	93.4
	10^{-6}	1.06	432.3	37.55	0.836	73.7	0.923	92.3
	10^{-7}	0.73	133.1	43.65	0.899	73.3	0.751	75.1
WG2	10^{-4}	0.93	562.6	23.02	0.848	44.5	0.941	94.1
	10^{-5}	1.90	443.9	29.35	0.815	65.4	0.925	92.5
	10^{-6}	1.90	166.1	38.43	0.861	77.3	0.800	80.0
	10^{-7}	3.6	93.8	47.78	0.875	93.9	0.646	64.6

Les spectres de Nyquist présentés dans le **tableau 23** indiquent qu'une augmentation de la concentration d'inhibiteur correspond à des valeurs de R_p plus élevées. Ce phénomène peut être attribué à l'adsorption de composés organiques de pyrazole-acétamide à la surface de l'acier doux. Cette adsorption conduit à la formation d'un film protecteur qui protège le métal de la dissolution et entrave le transfert de charge. Les valeurs de R_p montrent une augmentation progressive, passant de $33 \Omega \cdot \text{cm}^2$ (en l'absence d'inhibiteur) à $662,5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ et $562,6 \Omega \cdot \text{cm}^2$ pour WG1 et WG2, respectivement. Par conséquent, les valeurs d'EIS atteignent une protection de 94,9% et 94,1% pour l'acier doux lorsqu'il est protégé par les inhibiteurs correspondants WG1 et WG2 à des concentrations de 10^{-4} M.

Dans les structures où les hétéroatomes ont des paires d'électrons libres, les anneaux aromatiques agissent comme des sites d'adsorption. Ils ont tendance à donner des électrons aux orbitales d vides de la surface de l'acier doux (MS), ce qui inhibe la diffusion des ions chlorure agressifs provenant de la solution d'acide chlorhydrique. L'étude suggère que WG1 est un inhibiteur plus efficace que WG2. Le groupe N,N-diméthylamine ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) dans le composé WG1 est un donneur d'électrons plus fort que le groupe méthoxy ($-\text{O}-\text{CH}_3$) dans le composé WG2. Cette différence est principalement attribuée à la présence de l'atome d'azote dans le groupe N,N-diméthylamine. L'azote est plus électronégatif que l'oxygène, qui est présent dans le groupe méthoxy. L'électronégativité mesure la tendance d'un atome à attirer les électrons vers lui-même dans une liaison chimique. L'azote a une affinité plus grande pour les électrons que l'oxygène, indiquant qu'il est plus enclin à partager ses électrons avec d'autres atomes ou groupes fonctionnels. Lorsque le groupe N,N-diméthylamine sert de donneur d'électrons, il peut fournir plus efficacement des électrons que le groupe méthoxy, en faisant un meilleur choix pour réduire la corrosion.

De plus, les valeurs de C_{dl} diminuent progressivement à mesure que les concentrations d'inhibiteur augmentent. Cela peut être élucidé par le remplacement échelonné des molécules d'eau par des molécules d'inhibiteur adsorbées à la surface de l'électrode en acier doux (MS), entraînant une expansion de l'épaisseur de la double couche.

III.1.3. Analyse des isothermes d'adsorption

Les isothermes d'adsorption servent d'outils précieux pour obtenir des informations fondamentales sur le mécanisme par lequel les composés inhibiteurs organiques adhèrent aux surfaces métalliques. Ce processus d'adsorption peut se produire soit par physisorption, qui repose sur des interactions électrostatiques entre des molécules chargées et des métaux, soit

par chimisorption, qui implique la formation de liaisons de coordination entre les électrons libres d'hétéroatomes et les orbitales vides d'atomes métalliques. Ces isothermes fournissent des informations essentielles sur le comportement des inhibiteurs pendant le processus d'adsorption. En général, les données expérimentales sont utilisées pour générer plusieurs isothermes d'adsorption, et l'ajustement le plus approprié est déterminé en évaluant le coefficient de régression linéaire (R^2).

Dans cette recherche, l'étude s'est concentrée sur l'examen du comportement d'adsorption de WG1 et WG2 pendant le processus de corrosion. Les valeurs de la couverture de surface (θ), dérivées des mesures EIS, ont été soumises à une analyse en utilisant les modèles de Langmuir, Temkin, Freundlich et Frumkin. Les paramètres d'adsorption calculés pour les composés étudiés sont présentés dans le **tableau 24**.

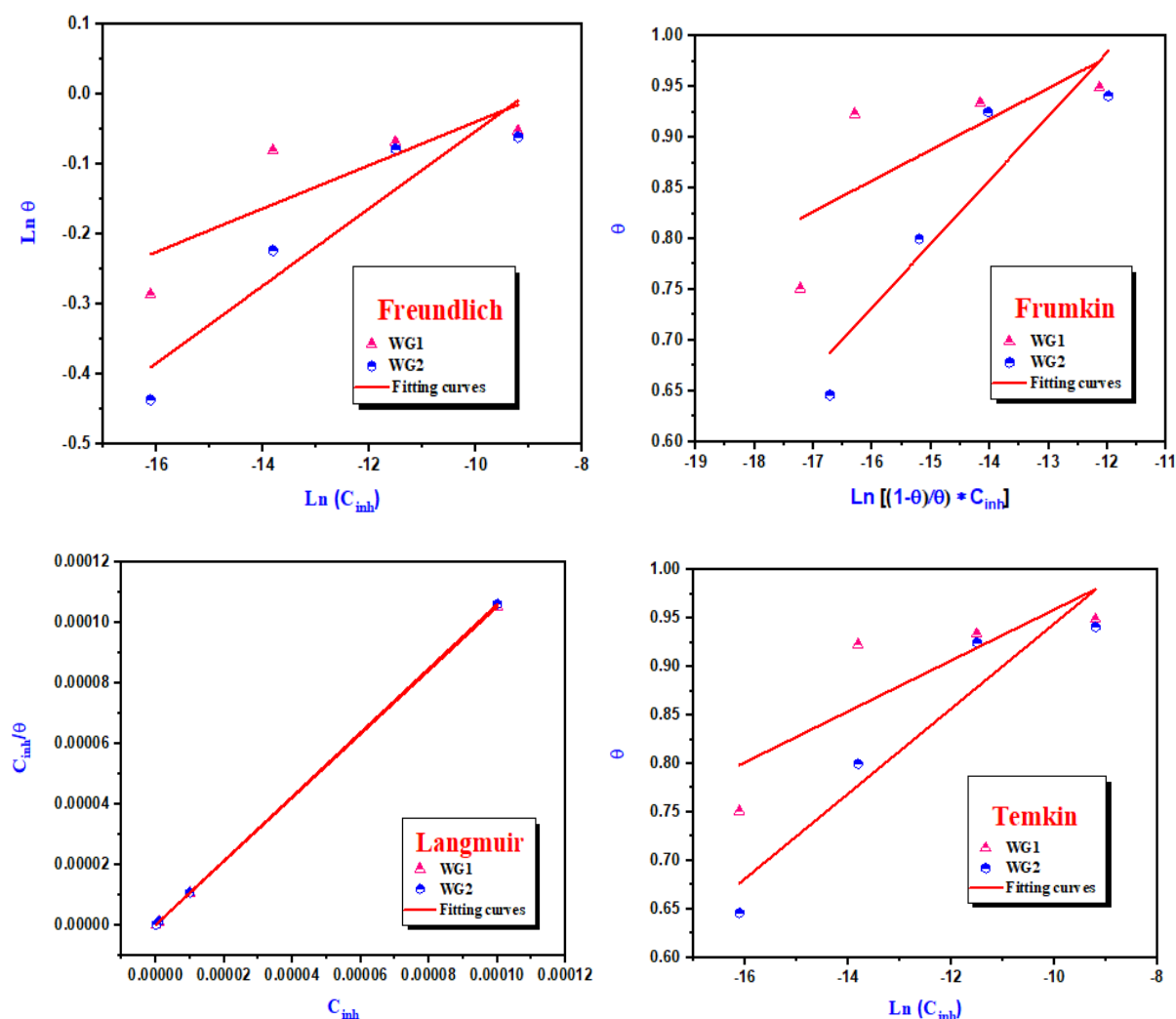


Figure 98 : Courbes d'isothermes d'adsorption pour (l'AD) dans une solution de HCl 1M de WG1 et WG2 à 298 K.

Tableau 24 : Paramètres des isothermes d'adsorption obtenus par ajustement linéaire pour les deux inhibiteurs de corrosion étudiés.

Isothermes	Inhibiteurs	R ²	Paramètres	K (L /mol)	ΔG° _{ads} (kJ/mol)	
Langmuir	WG1	1	Slope	1.05903	6.99 10 ⁶	-49.03
	WG2	1		1.06133	1.19 10 ⁷	-50.36
Freundlich	WG1	0.835	N	0.031	1.31 10 ⁰	-10.63
	WG2	0.944		0.05531	1.35 10 ⁰	-11.20
Temkin	WG1	0.842	A	-1.90 10 ¹	1.59 10 ²⁰	-125.29
	WG2	0.953		-1.14 10 ¹	5.00 10 ¹³	-88.17
Frumkin	WG1	0.745	D	-0.15195	2.61 10 ⁻¹	-6.62
	WG2	0.920		-0.03145	1.76 10 ⁻¹	-5.64

Dans la **figure 98**, les graphiques de C_{inh}/θ par rapport à C_{inh} montrent des lignes droites avec des pentes proches de 1. Cette observation suggère que l'adsorption des inhibiteurs testés sur la surface métallique suit le modèle d'isotherme de Langmuir. De plus, la valeur élevée de la constante d'adsorption/désorption (K) dans le modèle d'isotherme de Langmuir indique la forte capacité d'adsorption des molécules d'inhibiteur sur la surface métallique.

Selon les informations trouvées dans la littérature, les valeurs de ΔG°_{ads} de -20 kJ/mol ou plus positives indiquent un mécanisme d'adsorption impliquant une interaction électrostatique entre les molécules organiques chargées et la surface métallique chargée, souvent appelée physisorption. En revanche, des valeurs de ΔG°_{ads} de -40 kJ/mol ou plus négatives suggèrent un transfert ou un partage de charge entre l'inhibiteur et la surface métallique, conduisant à la formation de liaisons coordonnées, connues sous le nom de chimisorption [239].

Dans cette étude, les valeurs calculées de ΔG°_{ads} pour WG1 et WG2 sont respectivement -49,03 et -50,36 kJ/mol. Ces résultats indiquent un comportement de chimisorption pour toutes les molécules étudiées, suggérant la formation de liaisons coordonnées entre les inhibiteurs et la surface métallique.

III.1.4. Mesures de polarisation potentiodynamique

La **figure 99** présente les graphiques de Tafel, également appelés graphiques PDP, pour (l'AD) dans une solution de HCl 1M. Ces graphiques sont montrés à la fois en l'absence et en présence de diverses concentrations des deux composés de pyrazole-acétamide étudiés. Le **tableau 25** contient un ensemble de paramètres potentiodynamiques obtenus à partir de l'analyse des courbes PDP. Ces paramètres comprennent le potentiel de corrosion (E_{corr}), la pente cathodique de Tafel (β_c), et la densité de courant de corrosion (i_{corr}).

Les résultats représentés dans la **figure 99** démontrent que le (i_{corr}) et l'efficacité d'inhibition (η) dans les branches cathodiques potentiodynamiques suivent le schéma standard linéaire de Tafel. Cela indique que la présence des deux dérivés testés dans la solution corrosive ne modifie pas le mécanisme de la réaction d'évolution de l'hydrogène. Au lieu de cela, la réduction des ions H^+ sur la surface de l'AD se produit principalement par un mécanisme de transfert de charge.

En analysant les courbes PDP, une réduction significative de la densité de courant est apparente par rapport au contrôle, et cela peut être attribué à l'effet inhibiteur des composés testés. À mesure que la concentration des inhibiteurs augmente, les courbes PDP se déplacent vers des densités de courant plus basses pour chacun des composés. Ce déplacement signifie que l'effet inhibiteur devient plus prononcé avec des concentrations plus élevées d'inhibiteurs. Cela indique que tous les inhibiteurs atténuent efficacement la corrosion de l'AD dans des environnements de HCl en entravant le processus de corrosion.

Les résultats de la recherche suggèrent que les graphiques de Tafel montrent un schéma similaire entre l'électrode en acier doux sans aucun composé adsorbé et l'électrode en acier doux avec des composés de pyrazole-acétamide adsorbés. Cela implique que le processus de corrosion de l'AD dans une solution d'acide chlorhydrique implique à la fois une réaction anodique (oxydation du fer avec perte d'électrons) et une réaction cathodique (réduction des protons H^+ avec gain d'électrons). Il y a une légère augmentation dans la section anodique autour de -250 mV/Ag/AgCl, généralement associée à la désorption d'espèces organiques adsorbées à des potentiels plus élevés. Cette augmentation de potentiel est appelée le "potentiel de désorption" [240].

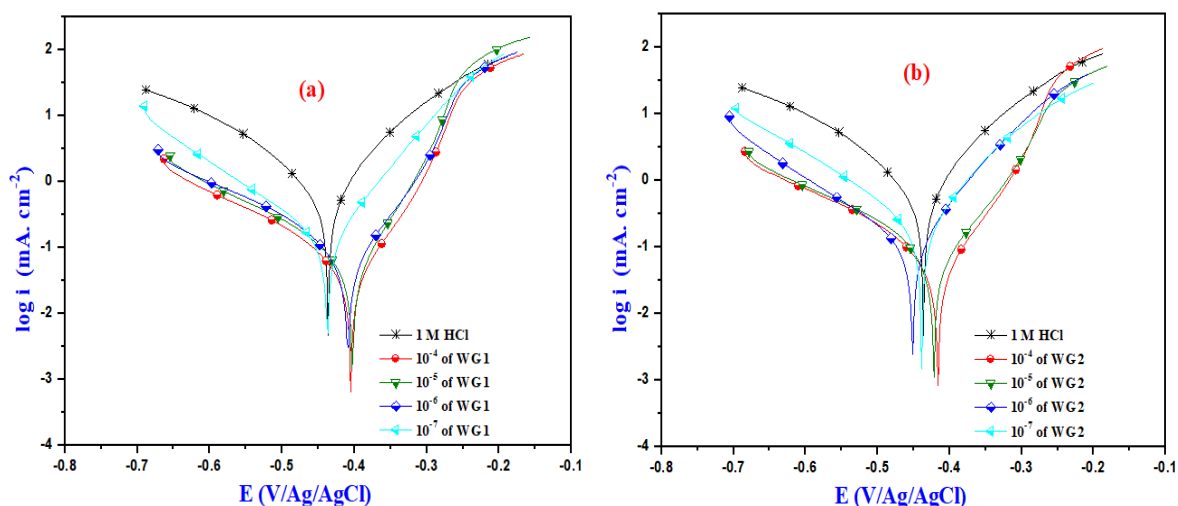


Figure 99 : Courbes de polarisation d'AD sans et avec différentes concentrations de (a) WG1 et (b) WG2 à 298 K

Tableau 25 : Paramètres électrochimiques de l'AD dans une solution de HCl 1M, sans et avec ajout de diverses concentrations de composés pyrazole-acétamide

	Conc. (M)	-E_{corr} mV/Ag/AgCl	i_{corr} μA. cm⁻²	-β_c mV. dec⁻¹	η_{PDP} %
1 M HCl	---	438	810	140	---
WG1	10 ⁻⁴	404	26	125	96.8
	10 ⁻⁵	402	41	136	94.9
	10 ⁻⁶	408	44	131	94.6
	10 ⁻⁷	437	144	142	82.2
WG2	10 ⁻⁴	416	35	119	96.1
	10 ⁻⁵	421	45	134	94.4
	10 ⁻⁶	455	100	137	87.6
	10 ⁻⁷	437	179	139	77.9

Comme indiqué dans le **tableau 25**, le (i_{corr}) diminue de manière constante à mesure que la concentration des inhibiteurs augmente, avec une réduction plus prononcée observée pour WG1 et WG2. Les valeurs de (i_{corr}) ont diminué de 914 $\mu A \cdot cm^{-2}$ dans la solution vierge à 26 $\mu A \cdot cm^{-2}$ et 35 $\mu A \cdot cm^{-2}$ pour WG1 et WG2, respectivement. Cela suggère que l'introduction

des composés testés a inhibé à la fois les réactions anodiques et cathodiques. L'étude souligne que WG1 est un inhibiteur plus efficace que WG2.

De plus, il est à noter que les valeurs de β_c montrent de légères variations après l'introduction des deux composés testés par rapport à la solution vierge. Cela suggère que les molécules d'inhibiteur adsorbées obstruent les sites cathodiques et inhibent les réactions cathodiques. Les inhibiteurs sont généralement catégorisés comme des inhibiteurs anodiques ou cathodiques. On argue généralement que s'il y a un décalage dans le E_{corr} supérieur à 85 mV dans la direction anodique ou cathodique, l'inhibiteur présente respectivement un comportement anodique ou cathodique. À l'inverse, un décalage de E_{corr} de moins de 85 mV indique une performance de type mixte de l'inhibiteur [241].

III.1.5. Effet de la température et paramètres cinétiques

L'étude a examiné la stabilité du film de pyrazole-acétamide adsorbé sur la surface de l'AD (MS) à travers des expériences de polarisation potentiodynamique réalisées à différentes températures, allant de 298 à 328 K. Ces expériences ont été menées dans une solution de HCl 1M, à la fois en présence et en l'absence de 10^{-4} M de WG1 et WG2. Les résultats de ces expériences sont illustrés dans la **figure 100**, et divers paramètres d'activation liés au processus de corrosion sont fournis dans le **tableau 26**. La **figure 100** et le **tableau 26** mettent en évidence une observation importante concernant la vitesse de corrosion. Il est évident qu'à mesure que la température augmente de 298 à 328 K, la vitesse de corrosion augmente pour les systèmes inhibés et non inhibés. Cette augmentation est particulièrement significative dans le milieu non inhibé, appelé solution vierge. Dans ce cas, la vitesse de corrosion varie de 914 à 3304 $\mu A \cdot cm^{-2}$, indiquant que le processus de corrosion devient plus sévère au sein du substrat MS.

Cependant, en présence des deux composés étudiés, la vitesse de corrosion pour les substrats en acier doux (MS) montre une légère augmentation avec la température. Les vitesses de corrosion vont de 26 à 254 $\mu A \cdot cm^{-2}$ pour WG1 et de 35 à 233 $\mu A \cdot cm^{-2}$ pour WG2. Cette tendance suggère une accélération du taux du processus de dissolution partielle de l'AD avec l'augmentation de la température. Par conséquent, à mesure que la température augmente, la performance inhibitrice diminue, malgré la température relativement élevée. Il est à noter que WG1 présente une efficacité supérieure en raison de sa stabilité thermique améliorée.

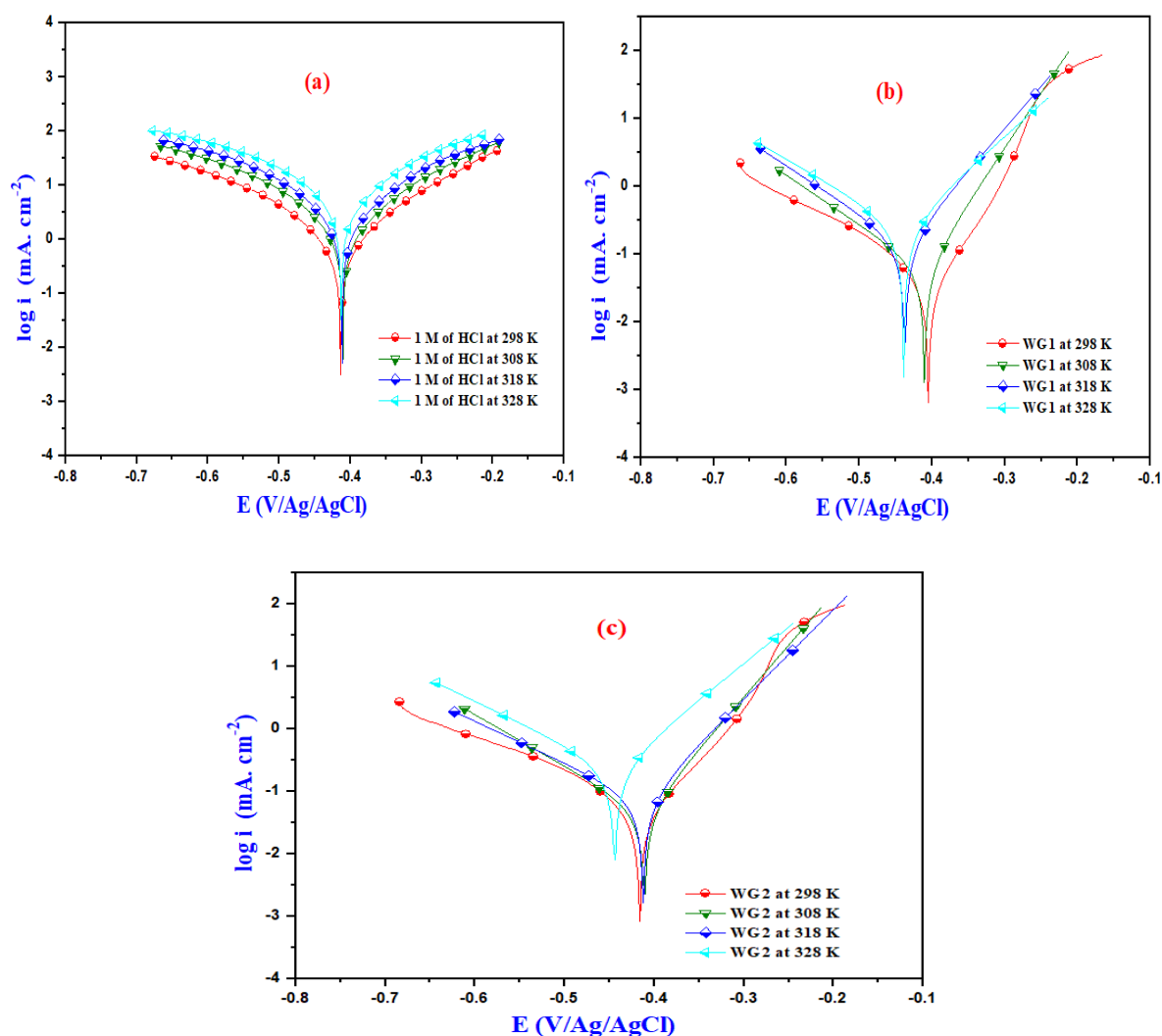


Figure 100 : Graphiques PDP à différentes températures pour (l'AD) dans (a) 1M HCl seule et 1M HCl contenant 10^{-4} M de (b) WG1, et (c) WG2.

Tableau 26 : Paramètres PDP dérivés pour (l'AD) dans 1M HCl à différentes températures sans et avec l'ajout de 10^{-4} M de WG1 et WG2.

Medium	Température K	$-E_{corr}$ mV/Ag/AgCl)	i_{corr} $\mu A\ cm^{-2}$	$-\beta_c$ mV dec ⁻¹	η_{PDP} %
Blank	298	437	914	150	----
	308	457	1469	138	----
	318	455	2258	120	----
	328	453	3304	120	----
WG1	298	404	26	125	96.8
	308	410	60	137	93.4

	318	437	144	142	84.2
	328	438	254	161	72.2
WG2	298	416	35	119	96.1
	308	411	46	121	94.9
	318	412	73	130	92.0
	328	444	233	141	74.5

La courant de corrosion obtenue à partir des graphiques PDP permet de déterminer des paramètres cinétiques, notamment l'énergie d'activation (E_a), l'enthalpie d'activation (ΔH_a^*), et l'entropie d'activation (ΔS_a^*), mesurées à la fois en présence et en l'absence des inhibiteurs étudiés. La **figure 101** présente les graphiques d'Arrhenius pour le processus de corrosion (d'AD) dans une solution de HCl 1M, à la fois avant et après l'ajout de 10^{-4} M des trois composés testés. Ces graphiques forment des lignes droites, et la pente ($-E_a/R$) est extraite de ces lignes dans le graphique de $\ln i_{\text{corr}}$ par rapport à $1000/T$. Dans le cas du système non inhibé, la valeur de l'énergie d'activation est déterminée à 34,8 kJ/mol. De manière intéressante, cette valeur est inférieure par rapport à la présence des deux composés testés. Cela suggère que la présence d'inhibiteurs introduit des barrières énergétiques supplémentaires pour la corrosion d'AD (MS), indiquant un processus de corrosion plus inhibé qu'en l'absence d'inhibiteurs.

La **figure 101** montre également des graphiques de $\ln i_{\text{corr}}/T$ par rapport à $1000/T$ pour l'AD dans une solution de HCl 1M, à la fois en l'absence et en présence des deux composés testés. Ces graphiques fournissent les paramètres ΔH_a^* et ΔS_a^* . La pente ($-S_a/R$) donne la valeur de ΔS_a^* , tandis que l'interception représente ΔH_a^* ($-H_a/R$). Les deux graphiques d'Arrhenius présentent une excellente linéarité, comme indiqué par les coefficients de régression élevés proches de 1. Les valeurs calculées de ΔH_a^* sont positives pour tous les cas, indiquant la nature endothermique du processus de corrosion d'acier doux (MS). Avec l'ajout de WG1 et WG2, ΔS_a^* augmente, comme indiqué dans le **tableau 27**. Cette augmentation suggère un degré plus élevé de désordre, impliquant une augmentation de l'entropie du solvant à l'interface entre le métal et l'électrolyte pendant la transformation des réactifs en complexe activé.

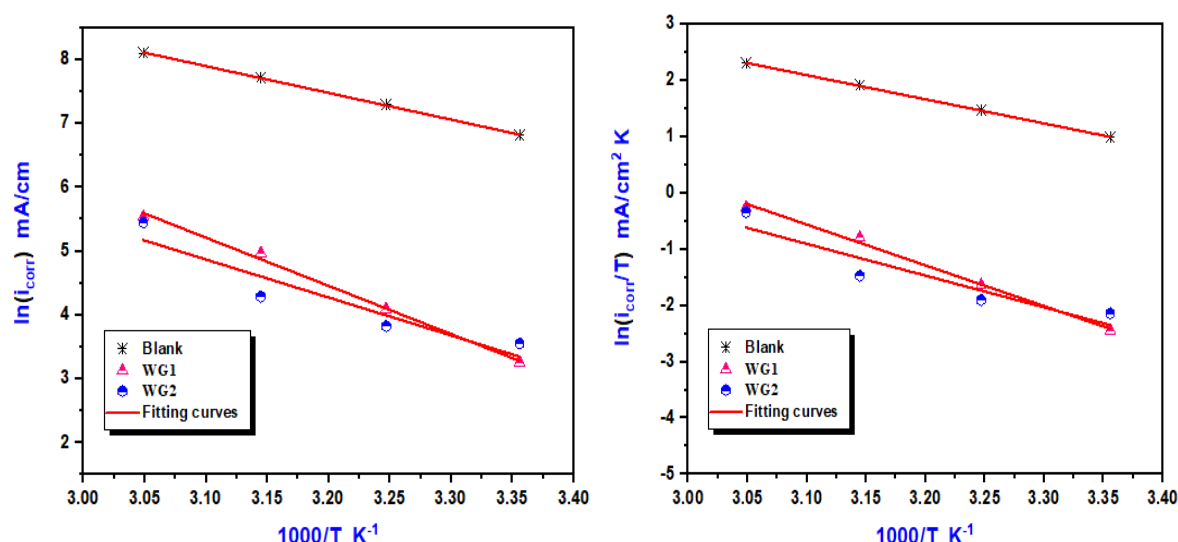


Figure 101 : Courbes d'Arrhenius : (a) $\ln i_{\text{corr}}$ vs. $1000/T$, (b) $\ln i_{\text{corr}}/T$ vs. $1000/T$ pour (l'AD) dans 1M HCl sans et avec les composés pyrazole-acétamide étudiés.

Tableau 27 : Paramètres d'activation de (l'AD) en milieu acide en absence et présence des deux composés examinés

Paramètres d'activation	1M HCl	WG1	WG2
E_a (kJ/mol)	38.29	80.24	49.51
ΔH_a^* kJ/mol	35.69	60.23	46.89
ΔS_a^* (J/mol .K)	-69.63	-15.66	-59.77

III.1.6. Effet du temps d'immersion sur l'efficacité d'inhibition

Pour évaluer la stabilité du film formé à la surface, des changements dans la résistance de transfert de charge de (l'AD) sont observés à différentes durées d'immersion dans l'environnement corrosif de HCl 1M, à la fois avec et sans l'ajout d'inhibiteurs. Des échantillons d'acier doux sont exposés à des solutions contenant 10^{-4} M d'inhibiteurs pendant des durées allant de $\frac{1}{2}$ à 12 heures. Les graphiques d'impédance électrochimique, représentés sous forme de graphiques de Nyquist, sont présentés dans la **figure 102**. Cette figure illustre les variations de la résistance de polarisation et de l'efficacité d'inhibition correspondante de l'AD dans la solution de HCl 1M en fonction du temps d'immersion. Le modèle de circuit équivalent présenté dans la **figure 97** est utilisé pour déterminer ces valeurs.

La **figure 102** montre les variations de la résistance de polarisation et de l'efficacité d'inhibition pour tous les composés testés en relation avec la corrosion de l'AD dans une solution de HCl 1M à 298 K sur différentes durées d'immersion. Les demi-cercles dans les graphiques de Nyquist ont montré une réduction notable de diamètre par rapport à la solution acide. Cette réduction a été observée pour continuer progressivement à mesure que le temps d'immersion augmentait. De plus, l'électrode en (AD) a présenté une tendance similaire après une exposition prolongée, allant jusqu'à 12 heures. De plus, des valeurs élevées d'efficacité d'inhibition (allant de 82,7 % à 96 % à la fin du test d'immersion) indiquent la stabilité du film d'inhibiteur adsorbé dans la solution de HCl 1M. Les diagrammes d'impédance obtenus pendant l'expérience sont représentés dans la **figure 102**, et les paramètres électrochimiques correspondants sont répertoriés dans le **tableau 28**.

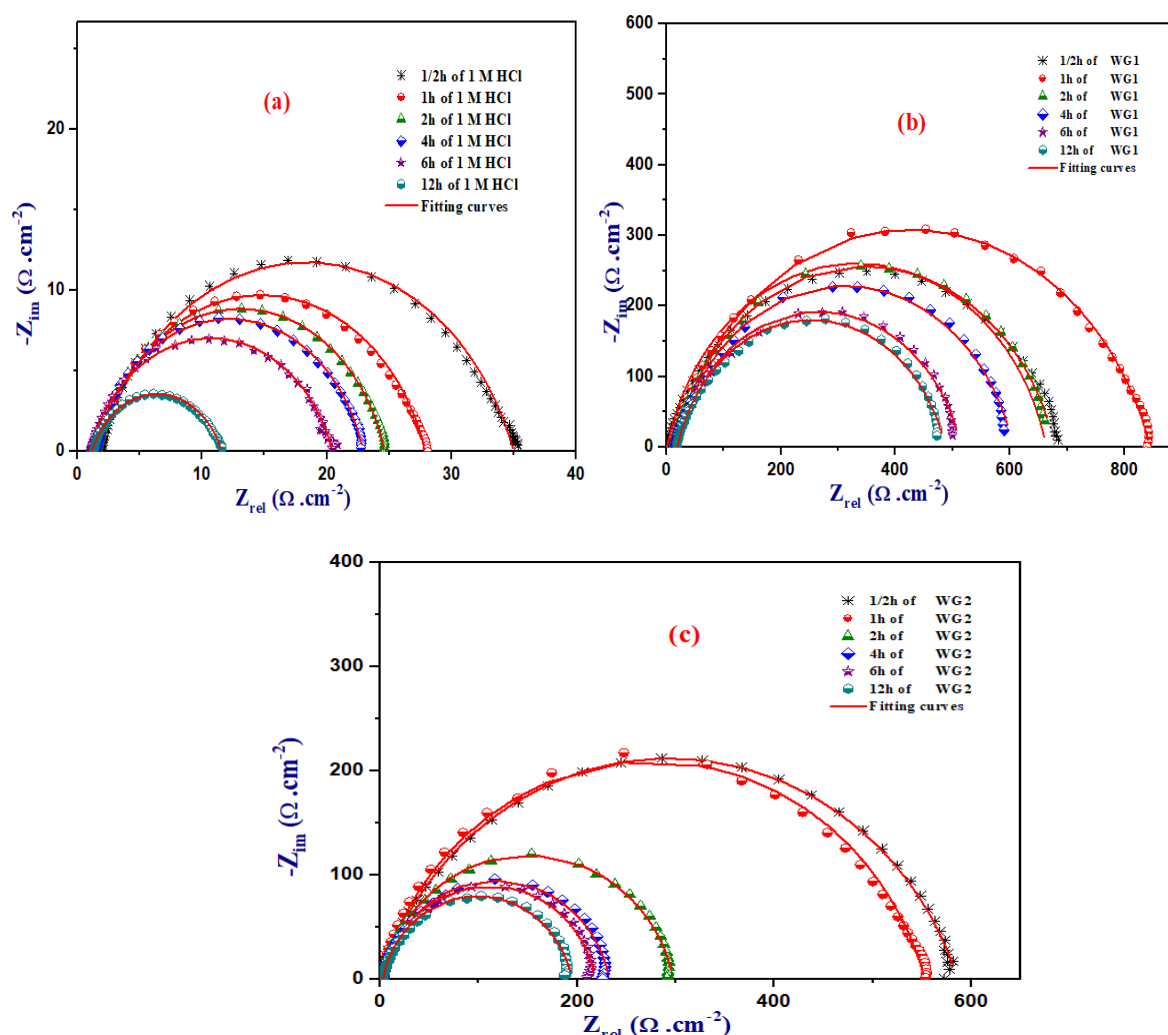


Figure 102 : Diagrammes de Nyquist pour (l'AD) dans une solution d'acide chlorhydrique 1M dans (a) 1M HCl seul et 1M HCl contenant 10^{-4} M de (b) WG1 et (c) WG2 à différents temps d'immersion.

Tableau 28 : Paramètres électrochimiques avec et sans les composés pyrazole-acétamide à différents temps d'immersion

<i>Medium</i>	<i>Temps (h)</i>	<i>R_s ($\Omega\text{ cm}^2$)</i>	<i>R_p ($\Omega\text{ cm}^2$)</i>	<i>Q (μFS^{-1})</i>	<i>n_{dl}</i>	<i>C_{dl} (μFcm^{-2})</i>	<i>η_{imp} %</i>
1 M HCl	1/2	1.7	33.0	312.7	0.784	89.1	----
	1	1.6	26.4	364.9	0.810	122.7	----
	2	1.5	23.0	433.0	0.835	174.3	----
	4	1.5	21.4	627.0	0.834	267.0	----
	6	1.0	19.4	963.8	0.796	349.4	----
	12	1.2	10.4	949.2	0.764	419.5	----
WG1	1/2	1.1	662.5	53.19	0.849	29.3	94.9
	1	1.1	834.4	42.80	0.850	30.1	96.0
	2	1.3	665.2	42.06	0.856	31.7	95.0
	4	1.5	589.1	45.92	0.860	33.7	94.4
	6	1.7	496.5	53.96	0.864	34.4	93.3
	12	1.8	467.6	59.11	0.866	38.9	92.2
WG2	1/2	0.93	562.6	44.5	0.848	23.02	94.1
	1	0.1	552.4	36.25	0.856	24.7	94.0
	2	1.5	295.2	36.66	0.865	26.5	88.8
	4	2.0	229.6	33.37	0.878	30.1	85.6
	6	2.2	215.3	42.65	0.885	33.2	84.6
	12	2.3	191.1	54.62	0.887	40.5	82.7

III.2. Caractérisation de la surface (SEM -EDS)

La composition et les caractéristiques physiques de la couche formée à la surface de l'AD (MS) après exposition à une solution acide pendant une durée de 6 heures ont été examinées à l'aide des techniques de SEM/EDS. Ces résultats sont présentés dans la **figure 103** et résumés dans le **tableau 29**.

La **figure 103** montre que les éléments principaux détectés dans le système testé, comprenant l'AD dans une solution de HCl 1M, sont le Fe, C, Cl et O. Il est clair que la surface de l'AD immergée seule dans la solution corrosive a subi des dommages importants, illustrant les effets de la corrosion acide. Ceci est confirmé par la formation d'oxydes de fer qui recouvrent complètement la surface de l'acier, comme indiqué par la présence élevée d'O à la surface. En revanche, pour les échantillons immergés dans des solutions inhibées, la surface de (l'AD) a montré la formation d'un film épais avec une structure en écailles (**Figure 103**). La présence d'azote dans ce film confirme l'adsorption de WG1 et WG2 à la surface métallique. De plus, on observe une augmentation du carbone élémentaire, pouvant être attribuée à la présence des inhibiteurs utilisés dans l'expérience.

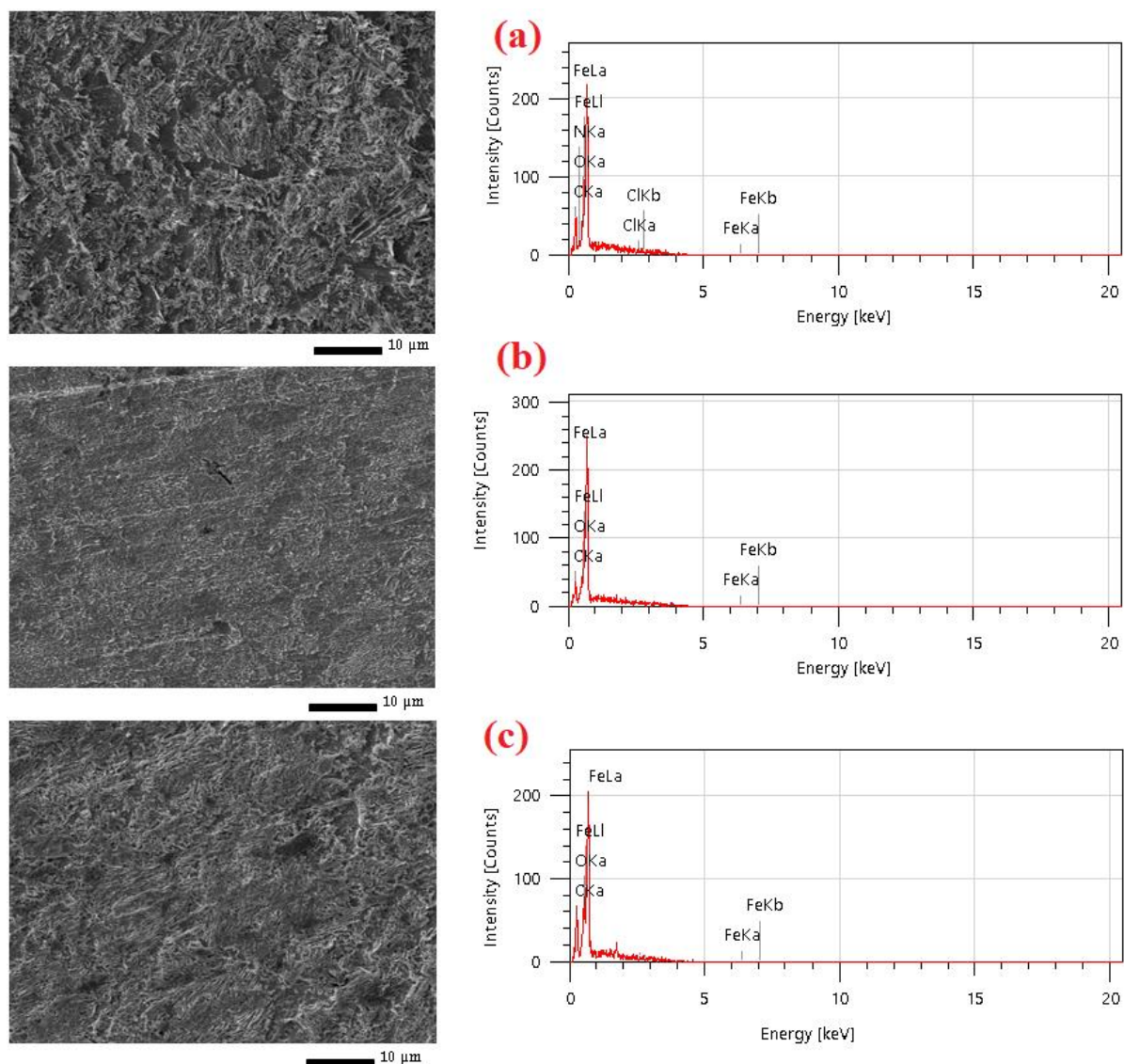


Figure 103 : Micrographies SEM des échantillons d'acier doux (AD) (a) 1M HCl seul et 1M HCl contenant 10^{-4} M de (b) WG1 et (c) WG2.

Tableau 29 : Composition de surface EDS (% en poids) (d'AD) avec et sans inhibiteurs étudiés après 6 heures d'immersion dans le HCl 1M

Echantillons	Fe	C	O	Cl	N
Acier doux (AD) (MS) dans HCl 1M	91.86	5.24	2.3	0.60	----
MS dans WG1	87.42	6.4	3.8	----	2.38
MS dans WG2	88.16	5.77	4.88	----	1.19

III.3. Simulation de Monte Carlo

Pour déterminer les configurations d'adsorption stable à basse énergie et les énergies d'adsorption des inhibiteurs de corrosion examinés sur la surface de Fe (110), des simulations de Monte Carlo ont été effectuées. Ces simulations ont étudié les interactions entre WG1 et WG2 avec la surface de Fe (110) recouverte de $180\text{H}_2\text{O}$, $6\text{H}_3\text{O}^+$ et 6 ions Cl^- .

Sur la **figure 104**, des vues latérales et supérieures des configurations d'adsorption les plus stables de ces inhibiteurs sur la surface de Fe (110) sont illustrées. En observant la **figure 104**, il est évident que les molécules organiques examinées présentent un motif d'adsorption plat sur la surface de Fe (110). Cela suggère que toutes ces molécules ont été adsorbées dans une orientation parallèle sur Fe (110). Une telle disposition facilite les interactions optimales entre les hétéroatomes et les π -électrons avec la surface métallique, augmentant ainsi la couverture de surface lors de l'interaction avec la surface en acier.

Le **tableau 30** fournit les descripteurs calculés obtenus à partir de la simulation de Monte Carlo pour l'adsorption des molécules WG1 et WG2 sur la surface de Fe (110) (mesurés en kcal/mol). Il est évident que des valeurs d'énergie d'adsorption plus élevées correspondent à une performance d'inhibition de corrosion plus forte. En analysant le Tableau 9, on peut observer que les énergies d'adsorption des dérivés de pyrazole-acétamide sur la surface de Fe (110) présentent des valeurs négatives et suivent l'ordre suivant : WG1 (-7985.77 kcal/mol) < WG2 (-7960.62 kcal/mol). Cet ordre est en accord avec les résultats obtenus à partir des analyses DFT, PDP et EIS, renforçant ainsi la concordance entre ces différentes approches.

Tableau 30 : Paramètres de simulation MC calculés pour l'adsorption des dérivés de pyrazolyl-acétamide sur la surface Fe (110) en kcal/mol.

Système	E_{ads}	Inhibiteur : dE_{ad}/dN_i	Énergie d'adsorption rigide	Énergie de déformation	H_2O : dE_{ad}/dN_i	H_3O^+ : dE_{ad}/dN_i	Cl^- : dE_{ad}/dN_i
Fe₁₁₀/ WG1	-7985.77	-635.76	-4068.88	-3891.74	-32.72	-160.19	-146.57
Fe₁₁₀/ WG2	-7960.62	-634.51	-4096.74	-3889.04	-32.38	-165.66	-150.71

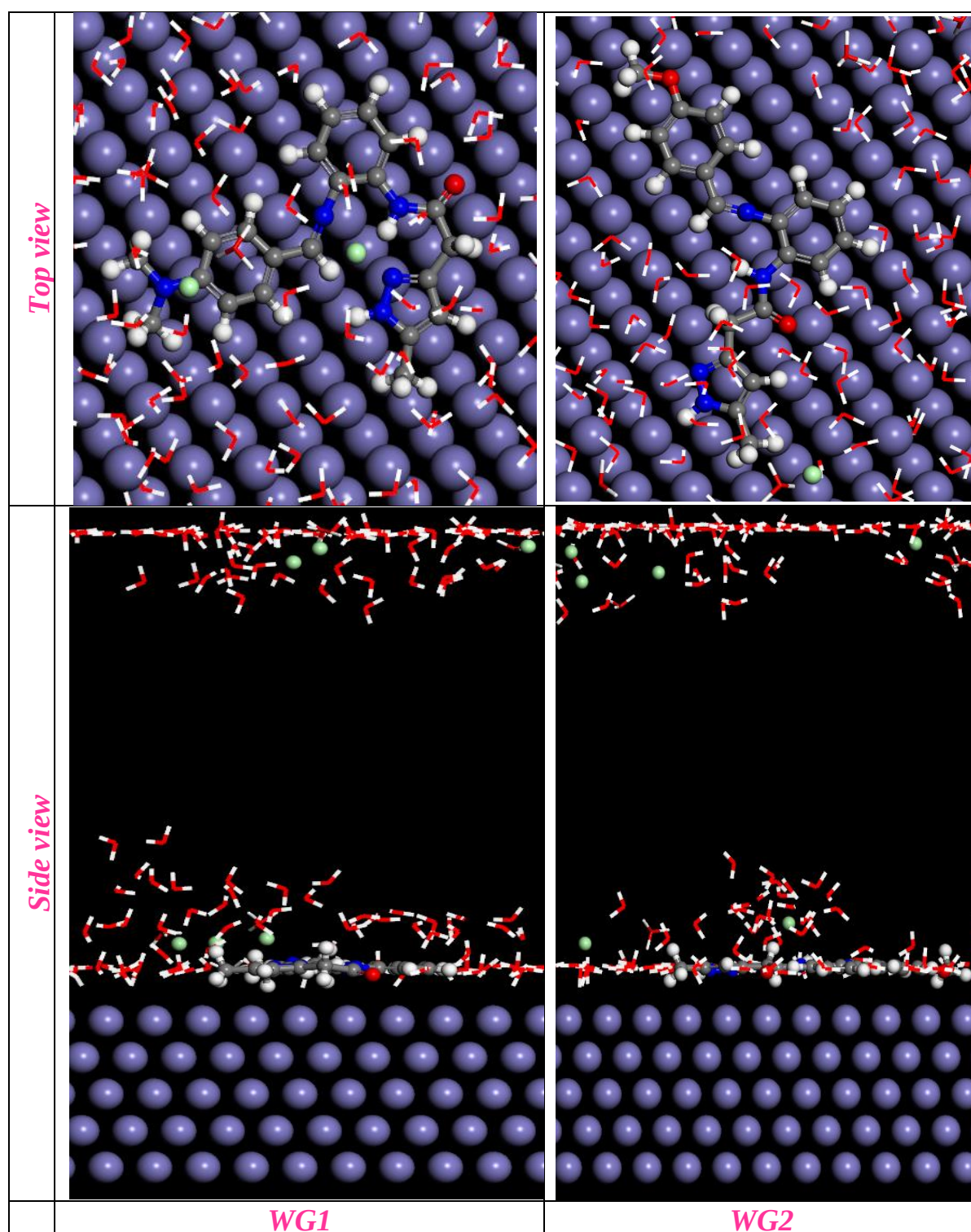


Figure 104 : Vues latérales et de dessus des configurations d'adsorption les plus stables pour l'adsorption de dérivés pyrazolyl-acétamide WG1 et WG2.

IV. Conclusion

Dans cette étude, le potentiel de protection contre la corrosion de deux nouveaux dérivés pyrazolyl-acétamide respectueux de l'environnement a été évalué sur de l'acier doux (AD) dans une solution de HCl 1M. Dans l'ensemble, les composés WG1 et WG2 ont démontré des améliorations significatives dans l'efficacité d'inhibition de la corrosion de l'AD dans l'environnement acide. Selon l'analyse EIS, les composés WG1 et WG2 ont montré des efficacités d'inhibition de corrosion ($\% \eta$ EIS) de 94,9 % et 94,1 %, respectivement, à leurs concentrations optimales et à une température de 298 K.

La performance supérieure d'inhibition de corrosion de WG1 peut être attribuée à la présence du groupe N,N-diméthylamine, qui agit comme donneur d'électrons. Ce groupe peut fournir des électrons de manière plus efficace que le groupe méthoxy dans le composé WG2, en faisant un meilleur choix pour réduire la corrosion. De plus, la présence d'inhibiteurs a entraîné une réduction significative de la densité de courant, avec des valeurs passant de $914 \mu\text{A}.\text{cm}^{-2}$ (dans la solution témoin) à $26 \mu\text{A}.\text{cm}^{-2}$ et $35 \mu\text{A}.\text{cm}^{-2}$ à une concentration de 10^{-4} M pour WG1 et WG2, respectivement, selon les résultats de la polarisation potentiodynamique.

Les résultats des mesures PDP ont indiqué que tous les composés étudiés présentaient un comportement d'inhibition de type mixte, avec une prédominance anodique.

De plus, l'analyse effectuée à l'aide de la spectroscopie SEM-EDX a confirmé la présence d'une fine couche protectrice de WG1 et WG2 à la surface de l'AD dans la solution de HCl 1M.

De plus, les résultats de la simulation MC suggèrent que les molécules étudiées présentent une orientation parallèle sur la surface Fe (110). Ce mode d'adsorption parallèle améliore la réactivité des molécules, permettant une meilleure interaction avec la surface métallique.

Références bibliographiques

- [226] K. Azgaou, M. Damej, S. El Hajjaji, N. K. Sebbar, H. Elmsellem, B. El Ibrahimi, & M. Benmessaoud, *Journal of Molecular Structure*, 1266, (2022) 133451.
- [227] S. El Arrouji, K. Karrouchi, A. Berisha, K.I. Alaoui, I. Warad, Z. Rais, S. Radi, M. Taleb, M. Ansar, A. Zarrouk. *Physicochemical and Engineering Aspects*. 604 (2020) 125325.
- [228] H. Rahmani, K.I. Alaoui, M.E. Azzouzi, F. Benhiba, A. El Hallaoui, Z. Rais, M. Taleb, A. Saady, B. Labriti, A. Aouniti, A. Zarrouk. *Chemical Data Collections*. 24 (2019) 100302.
- [229] F.E. Hajjaji, R. Salim, E. Ech-chihbi, A. Titi, M. Messali, S. Kaya, B. El Ibrahimi, M. Taleb. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 123 (2021) 346–362.
- [230] N. Punitha, R. G. Sundaram, K. Vijayalakshmi, R. Rengasamy, J. Elangovan. *Journal of the Indian Chemical Society*, 99(9), (2022) 100667.
- [231] S. Alaoui Mrani, E. Ech-chihbi, N. Arrousse, Z. Rais, F. El Hajjaji, C. ElAbiad, S. Radi, J. Mabrouki, M. Taleb, S. Jodeh. *Arab J Sci Eng*. 46 (2021) 5691–6570.
- [232] W. Ettahiri, R. Salim, M. Adardour, E. Ech-Chihbi, I. Yunusa, M.M. Alanazi, S. Lahmidi, A. El Barnossi, O. Merzouki, A. Iraqi Housseini, Z. Rais, A. Baouid, M. Taleb. *Molecules*. 28 (2023) 5340.
- [233] M. Ouakki, M. Galai, Z. Benzekri, C. Verma, E. Ech-chihbi, S. Kaya, S. Boukhris, Eno E. Ebenso, M. Ebn Touhami, M. Cherkaoui. *Colloids. Surf. A Physicochem. Eng. Asp*. 611 (2021) 125810.
- [234] M. Galai, M. Rbaa, M. Ouakki, K. Dahmani, S. Kaya, N. Arrousse, N. Dkhireche, S. Briche, B. Lakhrissi, M. Ebn Touhami. *Chem. Phys. Lett*. 776 (2021) 138700.
- [235] D. K. Vermaa, M. Kazi, M. S. Alqahtani, R. Syedb, E. Berdimurodov, S. Kaya, R. Salim, A. Asatkar, R. Haldhar. *J. Mol. Struct.*, 1241 (2021) 130648.
- [236] A.A. Al-Amiery, A.A.H. Kadhum, A.H.M. Alobaidy, A.B. Mohamad, P. Soh Hoon. *Materials*. 7 (2014) 662-672.
- [237] Q. Wang, X. Wu, H. Zheng, X. Xiao, L. Liu, Q. Zhang, P. Gao, Z. Yan, Y. Sun, Z. Li, X. Li. *Colloids. Surf. A Physicochem. Eng. Asp*. 640 (2022) 128458.
- [238] W. Daoudi, M. Azzouzi, O. Dagdag, A. El Boutaybi, A. Berisha, E. E. Ebenso, A. Oussaid, A. El Aatiaoui. *Mater. Sci. Eng. B*. 290 (2023) 116287.
- [239] G. Gómez-Sánchez, O. Olivares-Xometl, N.V. Likhanova, P. Arellanes-Lozada, I.V. Lijanova, V. Díaz-Jiménez, D. Guzmán-Lucero, J. Arriola-Morales. *ACS Omega*. 7 (2022) 37807-37824.
- [240] R. Haldhar, D. Prasad, N. Mandal, F. Benhiba, I. Bahadur, O. Dagdag. *Colloids. Surf. A Physicochem. Eng. Asp*. 614 (2021) 126211.
- [241] C.M. Fernandes, L.X. Alvarez, N.E. dos Santos, A.C.M. Barrios, E.A. Ponzio. *Corros. Sci*. 149 (2019) 185–194.

CONCLUSION GENERALE

À la suite de l'évolution progressive connu dans le domaine de la synthèse organique et de la production de composés pharmaceutiques, nous avons orienté nos travaux de recherche vers ce sujet. En effet, nos recherches ont porté sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse permettant l'accès à de nouveaux dérivés de la 1,5-benzodiazépine, de bases de Schiff à base de pyrazole-acétamide et d'autres molécules à visée thérapeutiques.

Ce travail se compose de deux parties principales : la première, traite l'étude de la synthèse et la réactivité de la 1,5-benzodiazépine-2-one avec préparation de nouveaux dérivés de celle-ci par des réactions d'alkylation et de réarrangement pour obtenir par la suite de nouveaux composés, particulièrement, la di-benzodiazépine tricyclique, la benzopyrido-diazépine-dione, le pyrazolyl-benzimidazole et le pyrazolyl-acétamide, quelques produits synthétisés ont été utilisés comme précurseurs dans des réactions d'acylation et de cyclocondensation pour préparer une série de bases de Schiff et étudier leurs propriétés de complexation envers certains métaux de transition. Et la seconde, traite l'évaluation des activités antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique, antiplaquettaire et du pouvoir inhibiteur de corrosion de certains composés synthétisés.

Au cours de la première partie, nous avons étudié la synthèse de la 1,5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés et leurs réactivités.

Dans un premier temps, nous avons présenté une étude bibliographique sur la synthèse et la réactivité des dérivés de la 1,5-benzodiazépin-2-one.

La présence de nombreux sites réactifs impliqués dans les réactions d'amination, d'alkylation, d'halogénéation, de sulfuration, d'acylation et de cycloaddition 1,3-dipolaire aboutit à une chimie extrêmement diversifiée des dérivés de la 1,5-benzodiazépine.

Dans **le deuxième chapitre**, nous avons abordé la réactivité des 1,5-benzodiazépine-2-ones vis-à-vis de certains halogénures d'alkyle d'une part, où nous avons alkylé la 4Z-(2-oxopropylidène)-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzodiazépin-2-one par les bromoalcane, dans les conditions de la (C.T.P) liquide/liquide, par cette méthode il nous a été possible d'isoler des produits de type 1-alkyl-4Z-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one et d'autres produits avec des bons rendements. D'autre part, vis-à-vis de réactifs binucléophiles tels que l'hydrate d'hydrazine et la méthylamine naphthalène qui donne les produits : 9-méthylbenzo[b]pyrido[1,2-d][1,5]diazépine-6,11(5H,7H)-dione, les dérivées de N-(2-aminophényl)-2-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)acétamide, 6-méthyl-2-((5-méthyl-1H-pyrazol-3-

yl)méthyl)-1H-benzimidazole, et une molécule de trois cycles : l'éthyl 2-(3-méthyl-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépin-1-yl)acétate.

Dans **le troisième chapitre**, nous avons, d'une part, étudié la condensation des dérivés du pyrazole-acétamide avec différents aldéhydes ce qui a abouti à une nouvelle série de composés de bases de Schiff dérivés du pyrazole-acétamide. Parallèlement à cette série, nous avons également pu isoler d'autres produits pentacyclique ou issu de la réaction d'acylation. D'autre part, nous avons étudié les réactions de quelques dérivés du pyrazolyl-acétamide vis-à-vis de certains métaux de transition, et nous avons pu synthétiser un complexe du cuivre, lors qu'avec le fer métallique, la réaction a subi un processus d'oxydation puis de cyclisation, ce qui a donné une nouvelle molécule dérivée de la quinoxalin-2-one. Un mécanisme plausible expliquant la formation de ce nouveau composé important a été proposé.

Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par RMN ^1H , RMN ^{13}C , spectrométrie ESI-MS et pour certains produits par spectrométrie IR et études de diffraction aux rayons X sur monocristal.

La deuxième partie de ce travail a été consacrée à l'évaluation de l'activité biologique, pharmacologique et anticorrosion de quelques produits synthétisés précédemment dans la première partie. Dans un premier temps de cette partie, on s'est intéressé à la recherche d'activités biologiques potentiels que peuvent avoir ces composés hétérocycliques, à savoir les capacités antioxydantes, antimicrobiennes, antidiabétiques et anti-plaquettes. Les résultats des tests montrent que des dérivés de la benzodiazépine présentent des effets antiplaquettaires et antimicrobiens significatifs.

Enfin, dans le dernier chapitre de la deuxième partie de cette thèse nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques dérivés de bases de Schiff pyrazolyl-acétamide en tant que inhibiteurs de corrosion très efficaces pour l'acier doux (AD) dans une solution de HCl 1M. Les résultats obtenus montrent que ces composés sont d'excellents inhibiteurs de corrosion.

LES PERSPECTIVES :

- Approfondir et élargir les aspects chimiques en synthétisant d'autres systèmes hétérocycliques et entamer l'étude de leurs propriétés complexantes vis-à-vis de différents métaux.
- Soumettre l'ensemble de nos ligands et complexe à une étude plus approfondie et plus diversifiée de leur potentiel pharmacologique.
- Etudier une analyse QSAR (Relation quantitative structure-activité) basée sur les composés de notre chimiothèque.

Résumé

Ce travail s'inscrit dans le cadre des recherches menées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique. Il concerne la synthèse, la réactivité, ainsi que l'étude des propriétés physico-chimiques, évaluations biologiques, activité antioxydantes et des propriétés complexantes de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la benzodiazépine, pyrazolyl-acétamide à bases de Schiff et benzimidazole. Dans un premier temps, nous avons synthétisé de nouveaux systèmes hétérocycliques à partir de la 4Z-(2-oxo-propylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one, en utilisant des réactions d'alkylation, de condensation, de cycloaddition et de réarrangement. Cela a conduit à l'obtention de nouveaux composés tels que la di-benzodiazépine à tricycles, le dérivé benzopyrido-diazépine-dione, le pyrazolyl-benzimidazole et le pyrazole-acétamide substitué et non substitué. Ensuite, ces derniers ont été utilisés comme précurseurs dans des réactions d'acylation, de cyclocondensation, de complexation, et d'autres, conduisant à de nouveaux hétérocycliques tels que les bases de Schiff pyrazolyl-acétamide, un dérivé de pyrazolequinoxaline, et le complexe de cuivre. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique et antiplaquettaire de quelques dérivés de benzodiazépine, pyrazolyl-acétamide et benzimidazole synthétisés. Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour certains composés. Les benzodiazépines présentent des effets antiplaquettaires et antimicrobiens significatifs. Enfin, nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques dérivés de bases de Schiff pyrazolyl-acétamide. Les résultats obtenus montrent que tous ces composés sont d'excellents inhibiteurs de corrosion.

Mots-clefs : 1,5-Benzodiazépin-2-one, pyrazol-acétamide, complexes, antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique, antiplaquettaire, corrosion.

Abstract

This work is part of the research carried out within the Heterocyclic Organic Chemistry Laboratory. It concerns the synthesis, reactivity, as well as the study of physico-chemical properties, biological evaluations, antioxidant activity, and complexing properties of new heterocyclic systems derived from benzodiazepine, pyrazolyl-acetamide Schiff bases, and benzimidazole. In the first phase, we synthesized new heterocyclic systems from 4Z-(2-oxo-propylidene)-1,5-benzodiazepin-2-one, using alkylation, condensation, cycloaddition, and rearrangement reactions. This led to the production of new compounds such as di-benzodiazepine tricycles, benzopyrido-diazepine-dione derivative, pyrazole benzimidazole, and substituted and unsubstituted pyrazole-acetamide. Subsequently, these were used as precursors in acylation, cyclocondensation, complexation, and other reactions, resulting in new heterocyclic compounds such as pyrazolyl-acetamide Schiff bases, a pyrazolequinoxaline derivative, and the copper complex. In the second phase, we focused on evaluating the antioxidant, antimicrobial, antidiabetic, and antiplatelet activities of some synthesized benzodiazepine, pyrazolyl-acetamide, and benzimidazole derivatives. The observed results proved to be interesting for certain compounds, with benzodiazepines showing significant antiplatelet and antimicrobial effects. Finally, we studied the corrosion inhibitory efficiency of some pyrazolyl-acetamide Schiff base derivatives. The obtained results indicate that all these compounds are excellent corrosion inhibitors.

Key Words: 1,5-Benzodiazepin-2-one, pyrazolyl-acetamide, complexes, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic, antiplatelet, corrosion.