جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

كلية العلوم ظهر المهراز فاس
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MAHRAZ FES

N° 03/2023

Centre des Etudes Doctorales : Science et Technologie

Formation Doctorale : Molécules Bioactives, Santés et Biotechnologie (MBSB)

Discipline : Chimie
Spécialité : Chimie Organique
Laboratoire : Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et Environnement (LIMOME)

Thèse pour l'obtention de DOCTORAT

Synthèse, caractérisation, étude théorique et évaluation des activités anticorrosive de quelques composés mono et bi-hétérocycliques, dérivés du triazole et du tétrazole

Préparée par : BOUKHSSAS Salaheddine

Soutenue le 14 janvier 2023 devant le jury :

Nom et Prénom	Grade	Etablissement	Qualité
LACHKAR Mohammed	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz-Fès	Président
ALAMI Anouar	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz-Fès	Directeur de thèse
FARAJ Hassane	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz-Fès	Co-directeur de thèse
EL ISSAMI Souad	PES	Faculté des Sciences-Agadir	Rapporteur & examinateur
ELAZAMI ELHASSANI Mohammed	PH	Centre Régional des Métiers de l'Education et de la Formation Fès-Meknès	Rapporteur & examinateur
MISBAHI Khalid	PES	Faculté des Sciences et Techniques-Fès	Rapporteur & examinateur
ZOUIHRI Hafid	PH	Faculté des Sciences-Meknès	Examinateur
Aouine Younas	PH	Faculté des Sciences-Agadir	Examinateur

Année Universitaire : 2022-2023

TABLE DES MATIÈRES

Dédicaces ..... **i**
Remerciements ..... **ii**
Résumé ..... **iv**
Abstract ..... **v**
Production scientifique ..... **vi**
Liste des avréviations et des symboles ..... **xi**
Liste des figures ..... **xiii**
Liste des tableaux ..... **xv**
Introduction générale **1**
Références bibliographiques **5**

Chapitre I. Synthèse et caractérisation d'un nouveau dérivé tétrazolique analogue d'α aminoacide

I. Rappel bibliographique sur la synthèse des tétrazoles **8**
I.1. Introduction **8**
I.2. La synthèse des tétrazoles **11**
I.2.1. Synthèse des 1-H tétrazoles **11**
I.2.2. Synthèse des tétrazoles 1,5-disubstitués **16**
II. Essais de synthèse d'analogues tétrazoliques d'aminoacides **23**
II.1. Synthèse du 2-cyanoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate 2 ..... **26**
II.2. Réaction de *N*-alkylation du 2-cyanoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate 2 ..... **29**
II.3. Stratégie de synthèse utilisant le chloroacétonitrile **31**
II.3.1. La première voie de synthèse **31**
II.3.2 La deuxième voie de synthèse **39**
Partie Expérimentale **43**
Références bibliographiques **48**

Chapitre II. Synthèse et caractérisation de nouveaux composés bihétérocycliques hybrides (oxazoline 1,2,3-triazole)

I. Rappel bibliographique sur les dérivés 1,2,3-triazoliques **54**
I.1. Introduction **54**
I.2. Synthèse des 1,2,3-triazoles **57**

II. Synthèse et caractérisation de nouveaux composés oxazoliniques via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 ..... **71**
II.1. Synthèse du dipôle azide oxazolinique 4 ..... **72**
II.2. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de quelques travaux antérieurs réalisés au laboratoire **74**
II.2.1. Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle 5 ..... **75**
II.2.2. Etude de la structure du composé 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl) méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle 5 ..... **81**
II.2.3. Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diméthyle 6 ..... **89**
II.2.4. Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle 7 ..... **94**
Partie Expérimentale **99**
Références bibliographiques **106**

Chapitre III. Evaluation des activités anticorrosives de quelques dérivés hybrides (oxazoline,-1,2,3-triazoliques)

I. Introduction **113**
II. Méthode d'étude **114**
II.1. La gravimétrie **114**
II.2. Les courbes de polarisation **115**
II.3. La spectroscopie d'impédance électrochimique **117**
II.3.1. Principe **117**
II.3.2. Circuit électrique équivalent **120**
II.3.3. Relation entre mécanisme électrochimique et modèle électrique **121**
III. Conditions expérimentales **123**
III.1. Matériau **123**
III.2. Préparation de l'échantillon **124**
III.3. Milieu d'étude **124**
III.4. Analyse gravimétrique **124**
III.5. Analyse électrochimique **124**
IV. Résultats et discussions **125**
IV.1. Mesures électrochimiques stationnaires **125**
IV.2. Courbe de polarisation **126**
IV.3. Etude par spectroscopie d'impédance électrochimique(EIS) **129**
Références bibliographiques **133**

Chapitre IV. Analyse de surface Hirshfeld et calculs DFT du 1-phényl-N-(benzométhyl)-N-({1-[(2-benzo-4-méthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)méthyl]-méthanamine

I. Introduction **137**

II. Etude bibliographique sur la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique (DFT) **138**

III. Etude bibliographique sur la surface de Hirshfeld (SH) **141**

IV. Etude expérimentale **144**

IV.1. Synthèse de N,N-dibenzyl(1-((4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényloxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanamine **144**

IV.2. Collecte des données, affinement et résolution de la structure **145**

V. Description structurale du composé $C_{28}H_{29}N_5O$ **148**

V.1. Calculs théoriques du composé $C_{28}H_{29}N_5O$ **150**

V.1.1. Géométrie optimisée **151**

V.2. Analyse de surface Hirshfeld **153**

V.2.1. Analyse de la surface de Hirshfeld et les réseaux énergétiques du composé **154**

VI. Conclusion **157**

Références bibliographiques. **159**

Conclusion générale. **163**

DÉDICACES

Je dédie ce travail

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; ma mère que j'adore.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, que dieu te garde, à toi mon père,

A toutes les personnes présentes aujourd'hui, à tous mes frères et à ma sœur, ma fiancée, je leur dédie ce travail pour leurs conseils, soutien et encouragements.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues d'étude et frères du cœur.

A vous cher lecteur…

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et Environnement (LIMOME) de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès, sous la direction des Professeurs Anouar ALAMI et Hassane FARAJ.

Ce travail, associe des personnes que je voudrais sincèrement remercier pour leur contribution. Mes remerciements vont à :

Monsieur **ALAMI Anouar**, Professeur à la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès à qui j'exprime ma profonde gratitude et mon admiration pour son encadrement tout au long de ce stage. Vous avez fait preuve de disponibilité et de patience, et m'avez fait partager votre grande culture, pas uniquement scientifique d'ailleurs. Vos conseils et bien sûr vos compétences m'ont guidé et m'ont permis de m'interroger sur ce à quoi doit ressembler un bon chercheur. Pour tout cela, je vous dis un grand merci.

Monsieur **FARAJ Hassane**, Professeur à la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès, à qui j'adresse également mes profonds remerciements pour son soutien, ses encouragements et sa précieuse aide. Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre disponibilité et vos conseils qui m'ont permis d'avancer et de reprendre confiance en moi lors des moments de doute.

Je remercie Monsieur **LABRITI Brahim**, Professeur à la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès, pour son aide et pour la confiance qu'il m'a témoignée au cours des expérimentations que j'ai effectuées au laboratoire.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur **LACHKAR Mohammed,** professeur et directeur de notre Laboratoire de recherche à la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès d'avoir accepté de présider cette commission d'examen et pour votre regard critique à ce travail.

Madame le professeur **EL ISSAMI Souad,** professeur à la Faculté des Sciences d'Agadir, s'est manifestée favorablement pour évaluer mon travail de thèse en tant que rapporteur, je lui exprime mes sincères remerciements.

Monsieur **ELAZAMI ELHASSANI Mohammed,** directeur de Centre Régional des Métiers de l'Education et de la Formation Fès- Meknès, est vivement remercié pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être rapporteur de ma thèse.

Je suis très sensible à l'honneur que m'a fait Monsieur **MISBAHI Khalid** de sa présence et je lui exprime toute ma gratitude pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Je remercie Monsieur le professeur **AOUINE Younas**, professeur à la faculté des Sciences Ibn Zohr Agadir, pour ses conseils, son ouverture d'esprit et son soutien lors des moments difficiles et de m'avoir fait l'honneur d'assister à ma soutenance comme membre de jury.

Monsieur le professeur **ZOUIHRI Hafid**, professeur à la Faculté des Sciences de Meknès, a accepté de siéger au jury de ma thèse en tant qu'examinateur, je lui adresse mes sincères remerciements.

Mes sincères remerciements vont également à tous les membres de la Plateforme Technologie du Centre Universitaire Régional d'Interface (C.U.R.I) de l'USMBA et en particulier le Professeur **Mohammed AKHAZZANE** pour l'élaboration de toutes les analyses effectuées dans ce mémoire.

Je tiens à remercier chaleureusement tous mes professeurs de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès qui ont assuré ma formation tout au long de ces années d'étude.

Je remercie sincèrement tous mes collègues du laboratoire qui ont contribué à adoucir l'expérience parfois épuisante et aussi pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Ainsi que toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide et m'ont fait bénéficier de leurs compétences.

En fin, j'adresse mes remerciements à ma famille qui ont montré intérêt, compréhension et respect pour ce travail, et qui m'ont soutenu par leur patience et leurs encouragements ; merci d'être présents à mes côtés et de croire en moi… La fierté que j'ai vue dans vos yeux n'a pas de prix. Du fond du cœur, je vous dis merci.

RÉSUMÉ

Le travail de cette thèse s'insère dans le cadre des travaux réalisés au sein du Laboratoire de Chimie Organique (LCO, Accréditation 2014-2019), et du Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et Environnement (LIMOME, Accréditation 2020-2025), concernant la synthèse et la caractérisation structurale, la réactivité et les études des propriétés physico-chimiques et électrochimiques de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés du triazole et de tétrazole.

Compte tenu de la richesse de la chimie hétérocyclique, et de la diversité des applications qu'elle possède, nous avons réalisé la synthèse et la caractérisation d'un nouveau composé tétrazolique, le *N*-((tétrazol-5-yl)méthyl)cyclohexanamine via la réaction de *N*-alkylation de la cyclohexylamine par le chloroacétonitrile, suivi d'une réaction de cycloaddition dipolaire 1,3- entre la 2-(cycloxylamino) acétonitrile et l'azoture de sodium.

À partir du modèle structural du composé oxazolinique, nous avons conçu et réalisé la synthèse de nouveaux composés bihétérocycliques hybrides (oxazoline-1,2,3-triazole), à savoir le 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle, le 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diméthyle et le 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen, ainsi que celle catalysée par le Cuivre I (CuAAC) entre le 4-(4'-azidométhyltriazolométhyl) 4-éthyl 2-phényl oxazoline et trois alcynes mono et di-substitués: le but-2-ynedioate de diéthyle, le but-2-ynedioate de diméthyle et le propiolate d'éthyle. Ces trois composés synthétisés ont été caractérisés à l'aide des différentes méthodes spectroscopiques et d'analyse : RMN 1D (^{1}H, ^{13}C), RMN 2D (^{1}H-^{1}H et ^{1}H-^{13}C), MS-ESI et par diffraction aux rayons X.

L'évaluation de l'activité anticorrosive des trois composés synthétisés, a été également évaluée en utilisant trois méthodes : la méthode transitoire, la gravimétrie et la méthode stationnaire. Les résultats obtenus montrent que le composé 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle est un bon inhibiteur contre la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M.

Par ailleurs, le calcul de la DFT est réalisé pour prédire la géométrie et reproduire les paramètres de la structure cristalline de la molécule 1-phényl-*N*-(benzométhyl)-*N*-({1-[(2-benzo-4-méthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)méthyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}méthyl)méthanamine. De même, l'étude de la surface de Hirshfeld ont révélé que les interactions H...H et C...H sont plus dominantes dans ce composé.

Mots clés : Hétérocycle, cycloaddition dipolaire-1,3, 1,2,3-triazole, N-alkylation, 1H-tétrazole, activité antioxydante, DFT, surface de Hirshfeld.

ABSTRACT

The work of this thesis is part of the work carried out within the Organic Chemistry Laboratory (LCO, Accreditation 2014-2019), and the Laboratory of Organometallic, Molecular and Environmental Materials Engineering (LIMOME, Accreditation 2020-2025), concerning the synthesis and structural characterization, the reactivity and the studies of the Physico-chemical and electrochemical of new heterocyclic systems derived from triazole and tetrazole.

Given the richness of heterocyclic chemistry, and the diversity of applications it possesses, we have carried out the synthesis and characterization of a new tetrazole compound, N-((tetrazol-5-yl)methyl)cyclohexanamine via the N-alkylation reaction of cyclohexylamine with chloroacetonitrile, followed by a 1,3- dipolar cycloaddition reaction between 2-(cycloxylamino) acetonitrile and sodium azide.

Based on the structural model of the oxazolinic compound, we designed and synthesized new biheterocyclic hybrid compounds (oxazoline-1,2,3-triazole), namely diethyl 1-((4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate, 1-((4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2, 3-triazole-4,5-dicarboxylate and ethyl 1-((4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate via Huisgen's dipolar cycloaddition reaction, 3 dipolar cycloaddition reaction, as well as the Copper I (CuAAC), catalyzed reaction between 4-(4'-azidomethyltriazolomethyl)4-ethyl-2-phenyl oxazoline and three mono and di-substituted alkynes: Diethyl but-2-ynedioate, Dimethyl but-2-ynedioate, and Ethyl propiolate. These three synthesized compounds were characterized using different spectroscopic and analytical methods: 1D NMR (1H, 13C), 2D NMR (1H-1H and 1H-13C), MS-ESI, and X-ray diffraction.

The evaluation of the anti-corrosive activity of the three synthesized compounds, was also evaluated using three methods: the transient method, gravimetry, and stationary method. The results obtained show that the compound diethyl 1-((4-methyl-2-phenyl-4,5(dihydro oxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate is a good inhibitor against corrosion of mild steel in 1M HCl.

Furthermore, DFT calculation is carried out to predict the geometry and reproduce the crystal structure parameters of the molecule 1-phenyl-N-(benzomethyl)-N-({1-[(2-benzo-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl)methanamine. Similarly, the Hirshfeld surface study revealed that H...H and C...H interactions are more dominant in this compound.

Keywords: Heterocycle, dipolar cycloaddition-1,3, 1,2,3-triazole, N-alkylation, 1H-tetrazole, antioxidant activity, DFT, Hirshfeld surface.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publication

1. **Salaheddine Boukhssas**, Younas Aouine, Hassane Faraj, Anouar Alami, Abdelilah El Hallaoui and Hafid Zouihri.Dibenzyl({1-[(4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl) amine. *IUCrData* (**2017**), 2, x170860.
2. **Salaheddine Boukhssas**, Younas Aouine, Hassane Faraj, Anouar Alami, Abdelilah El Hallaoui. Synthesis and Characterization of N-((Tetrazol-5-yl)methyl)cyclohexanamine through 2D NMR Experiments. *J. MAR. CHIM. HETEROCYCL*. (**2017**), 16, 134-141.
3. **Salaheddine Boukhssas**, Y. Aouine, H. Faraj, A. Alami, A. El Hallaoui and H. Bekkari. Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Diethyl 1-((4-Methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate. *Journal of Chemistry*. (**2017**), Article ID 4238360, 6 pages,doi.org/10.1155/2017/4238360.
4. **Salaheddine Boukhssas**, Younas Aouine, Hassane Faraj, Anouar Alami, Abdelilah El Hallaoui and Hafid Zouihri.Diethyl1-[(4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarbo xylate. *IUCrData* (**2017**). 2, x171701.
5. Khadim Dioukhane, **Salaheddine Boukhssas**, Younas Aouine, Hassane Faraj, Anouar Alami, Abdelilah El Hallaoui, BrahimLabriti. Synthesis and characterization of 4-methyl-2-phenyl-4-((5-phenyl-2h-tetrazol-2-yl)methyl)-4,5-dihydrooxazole. *J. MAR. CHIM. HETEROCYCL*. (**2018**), 17, 36-39.
6. **Salaheddine Boukhssas**, Y. Aouine, H. Faraj, A. Alami, A. El Hallaoui, N. Tijani, K. Yamni, H. Zouihri, D. Mrani and M. Lachkar. Hirshfeld Surface Analysis and DFT calculations of 1-phenyl-N-(benzomethyl)-N-({1-[(2-benzo-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl) methanamine. *J. Mater. Environ. Sci*. (**2018**), 9, 2254-2262.
7. Sara Hajib, **Salaheddine Boukhssas**, Younas Aouine, Anouar Alami, Hassane Faraj, Hafid Zouihri , Brahim El Bali and Mohammed Lachkar. 4,4-Bis(hydroxymethyl)-2-phenyl-2-oxazoline. *Molbank* **2020**, *2020*, M1163; doi:10.3390/M1163.
8. F. Serigne Abdou Khadir, **S. Boukhssas**, S. Achamlale, Y. Aouine, A. Nakkabi, H. Faraj, and A. Alami. Synthesis and Characterization of the structure of diethyl ((4-((1h-benzo[d]imidazol-1 -yl)methyl)-1h -1,2,3-triazol-yl)(benzamido)methyl)phosphonate

using 1d and 2d nmr experiments. European Journal of Advanced Chemistry Research. DOI :10.24018/ejchem.**2021**.2.1.42.

9. Serigne Abdou Khadir Fall, Sara Hajib, Oumaima Karai, Younas Aouine**, Salaheddine Boukhssas,** Hassane Faraj and Anouar Alami. Tetramethyl 1,10-(2-[{4,5-bis(Methoxycarbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl}methyl]-2-[(4-methylphenyl) sulfonamido] propane-1,3-diyl)bis(1H-1,2,3-triazole-4,5- dicarboxylate). Molbank **2021**, 2021, M1186. https://doi.org/ 10.3390/M1186.
10. Khadim Dioukhane, Younas Aouine, Asmae Nakkabi, **Salaheddine Boukhssas**, Hassane Faraj and Anouar Alami. Characterization of the Structure of 2-(4-methyl-2-Phenyl-4, 5-dihydrooxazol-4-ylmethyl)-isoindole-1, 3-dione by 1D, COSY and HSQC 2D NMR Spectroscopy. Asian Journal of Chemical Sciences. doi:10.9734/AJOCS/**2021**/ v9i319074.
11. Sara Hajib, Mohamed Hssaini, Anouar Alami, Hicham Bekkari, Najoua Benchemsi, **Salaheddine Boukhssas**, Younas Aouine, and Hassane Faraj. Evaluation of the Antibacterial Activity of 5-(thiophen-2-yl)-1H-tetrazole and Its Oxime Derivative against ATCC Reference Strains and Strains Isolated from the Hospital Environment of a Provincial Public Hospital in the City of Fez. European Journal of Advanced Chemistry Research **2021**. doi: http://dx.doi.org/10.24018/ejchem.2021.2.2.54
12. Khadim Dioukhane, Younas Aouine, **Salaheddine Boukhssas**, Asmae Nakkabi, Hassane Faraj, and Anouar Alami. Synthesis and Characterization of a Novel Biheterocyclic α-amino Acid Precursor of the Triazole-Tetrazole Type, via the Copper (I) Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition Reaction (CuAAC). European Journal of Advanced Chemistry Research **2021**. doi: 10.24018/ejchem.2021.2.2.53.
13. Oumaima Karai, Sara Hajib, Serigne Abdou Khadir Fall, **Salaheddine Boukhssas**, Khadim Dioukhane, Younas Aouine, Brahim Labriti, Hassane Faraj, and Anouar Alami. Comparative Study of Synthesis, Structural and Antioxidant Activity In Vitro of Some New Carboxylic α,α-diaminodiesters Derivatives. European Journal of Advanced Chemistry Research **2021.** doi :10.24018/ejchem.2021.2.3.64.
14. Naphthalen-2-yl-1-(benzamido(diethoxyphosphoryl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate. Serigne Abdou Khadir Fall, Sara Hajib, Oumaima Karai, **Salaheddine Boukhssas**, Younas Aouine, Mohamed Akhazzane, Brahim Labriti, Hassane Faraj and Anouar Alami. Molbank **2021**, 2021, M1285.https://doi.org/10.3390/M1285.

Communications Orales

1. Synthesis and characterization of aminoalkyl and tetrazolic amino acid derivatives. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **ST-27**. **S. Boukhssas**, Y. Aouine, H. Faraj, A. Alami, A. El Hallaoui, B. Labriti. Fès, Maroc, 22-25 novembre **2017**.
2. Synthesis and characterization of some tetrazolic amino acid derivatives. Le 25 et 26 Avril **2018**, FST Fès. (Deuxième Rencontre International sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organique).
3. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Diethyl 1-((4-Methyl-2-Phenyl-4,5-Dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-Triazole-4,5-Dicarboxylate. Troisième Congrès International Biotechnologies au Service de la Société Biotech 2020, **CO-99**. **S. Boukhssas**, Y. Aouine, A. Alami, H. Faraj, B. Labriti, H. Bekkari. FST, Fès – Maroc, 25-29 Février **2020**.
4. Synthèsis, Characterization and Antibacterial Activity of tests carried out on 1,2,3-triazole derivatives. Les premières journées scientifiques de chimie : « La chimie au service du développement ». **S. Boukhssas**, Y. Aouine, A. Alami, H. Faraj. Abidjan, Côte D'ivoire, 14-16 Janvier **2021** (En ligne).

Communications Affichées

1. Resynthesis and Structural Study of Some Heterocyclic Alkynes Prepared Through N-Alkylation Reaction. Journées scientifiques « Outils d'innovation pour la valorisation des systèmes hétérocycliques et des plantes médicinales et aromatiques » (JS-OIVSHPMA), **CA-26**. K. Elamrani, **S. Boukhssas**, A. Alami, A. El Hallaoui, S. El Hajji, H. Faraj, B. Labriti, Y. Aouine. Fès, Maroc, 5-6 Juin **2015**.
2. Synthesis of New Functionalized Derivatives of 6,7-Dihydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]-pyrazin-4(5H)-one. Journées scientifiques « Outils d'innovation pour la valorisation des systèmes hétérocycliques et des plantes médicinales et aromatiques » (JS-OIVSHPMA), **CA-27**. K. Elamrani, **S. Boukhssas**, A. Alami, A. El Hallaoui, S. El Hajji, H. Faraj, B. Labriti, Y. Aouine. Fès, Maroc, 5-6 Juin **2015**.
3. Synthesis and characterization of an oxazolinic derivative, precursor of α-methyl-3-(5-phenyl-1*h*-tetrazol-1-yl)alanine. La 5ème journée nationale sur la chimie verte

(5_JCV_2016), **CA-59**. **S. Boukhssas**, Y. Aouine, H. Faraj, A. Alami, A. El Hallaoui, B. Labriti. Tétouan, Maroc, 4-5 novembre **2016**.

4. Synthesis and characterization of an oxazolinic derivative precursor of –methyl-3-(5-phenyl-1H-tetrazol-1-yl)alanine. Rencontre Nationale MolBAMO-2017, **CA-55**. **S. Boukhssas**, H. Faraj, A. Alami, A. El Hallaoui, B. Labriti, Y. Aouine. Fès, Maroc, 27 Mars **2017**.
5. Synthesis and characterization of α-diethyl 1-((4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylate. Rencontre Nationale MolBAMO-2017, **CA-57**. **S. Boukhssas**, H. Faraj, A. Alami, A. El Hallaoui, B. Labriti, Y. Aouine. Fès, Maroc, 27 Mars **2017**.
6. Synthesis and characterization of an oxazolinic derivative, precursor of α-methyl-3-(5-phenyl-1h-tetrazol-1-yl) alanine. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry *(*TRAMECH IX), **PP-69**. **S. Boukhssas**, Aouine Y., Faraj H., Alami A., El Hallaoui A., Labriti B. Fès, Maroc, 22-25 novembre **2017**.
7. Novel Amino Acid Models Derived From 1,5-Benzodiazepine: Synthesis of 4-Methyl-1,3-dihydro-2*H*-1,5-benzozepin-2-one. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **PP-101**. K. Dioukhane, A. Alami, L. Gaye, H. Faraj, A. El Hellaoui, B. Labriti, O. Karai, **S. Boukhssas**, S. Hajib, Y. Aouine. Fès, Maroc, 22-25 novembre **2017**.
8. Novel Amino Acid Models Derived From 1,5-Benzodiazepine: Synthesis of 4-Methyl-1,3-dihydro-2H-1,5-benzozepin-2-one. Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **PP-34**. H. El Madani El Alami, **S. Boukhssas**, Y. Aouine, H. Faraj, A. Alami, A. El Hallaoui, B. Labriti. Fès, Maroc, 22-25 novembre **2017**.
9. Synthesis, characterization and antibacterial activity of diethyl 1-((4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate. Le 26 décembre **2017**, FSDM Fès. (3ème Forum du Pole Biotechnologie).
10. Synthesis and structural characterization of (2-phenyl-4,5-dihydrooxazole-4,4-diyl)dimethanol. Le 25 et 26 Avril **2018**, FST Fès. (Deuxième Rencontre International sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organique).
11. Preparation and Antibacterial Activity of (2-phenyl-4,5-dihydrooxazole-4,4-diyl) dimethanol (Valorization of natural and Synthetic biomolecules in novel drug-vector Nanostructures). Le 15 et 16 avril **2019**, FSDM. Fès.
12. Hirshfeld Surface Analysis and DFT calculations of 1-phenyl-N-(benzomethyl)-N-({1-[(2-benzo-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl)meth-

anamine. Troisième Congrès International Biotechnologies au Service de la Société Biotech 2020, **CA.IV.7**. **S. Boukhssas**, Y. Aouine, H. Faraj, A. Alami, B. Labriti, M. Lachkar. FST, Fès – Maroc, 25-29 Février **2020**.

Ouvrages ou chapitres d'ouvrage

- ✓ Theory and Applications of Chemistry. Vol. 4. Le 7 mars **2020** : (**4 chapitres**) ;

  - Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Diethyl 1-((4-Methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate: Advanced Study. Chapitre 8.
  - Synthesis and Characterization of N-((tetrazol-5 yl)methyl)cyclohexanamine through 2D NMR Experiments: An Overview. Chapitre 10.
  - Identification of the Regioselectivity of the Thermal Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction between an Azide Derivative and a Synthetic Heterocyclic Alkyne, through a Comparative Study of NMR Spectral Data. Chapitre 12.
  - Study of the Regioselectivity of the N-alkylation Reaction of 1H-1,2,4-Triazole with an O-tosyl Derivative, Using Two-Dimensional NMR Spectroscopy. Chapitre 13.

- ✓ Mono, Bi and Trihetercyclic Compounds : Synthesis, Characterization, Physicochemical, Structural and Biological Properties. Le 4 avril **2020** : (**4 chapitres**) ;

  - Structural Study of Dibenzyl({1-[(4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl)amine. Chapitre 8.
  - Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis and DFT Calculations of 1-Phenyl-N-(benzomethyl)-N-({1-[(2-benzo-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl)methanamine. Chapitre 9.
  - Structural Study of Diethyl 1-[(4-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate. Chapitre 10.
  - Synthesis and Characterization of 4-Methyl-2-phenyl-4-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4,5-dihydrooxazole: Recent Study. Chapitre 11.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SYMBOLES

Abréviations

AMPA :	acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque	**Ar :**	Aromatique
B3LYP:	Becke LeeYang-Parr à trois paramètres	**cat :**	Catalyseur
CCM :	Chromatographie sur couche mince	**$CDCl_3$:**	Chloroforme deutérié
CDNB :	1-chloro-2,4-dinitrobenzène	**CE :**	Contre-électrode
Cq :	Carbone quaternaire	**C_R :**	Vitesse de corrosion
d :	Doublet	**DBU :**	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM :	Dichlorométhane	**dd :**	Doublet dédoublé
DFT :	Théorie de la fonctionnelle de la densité	**DMF :**	Diméthylformamide
DMSO :	Diméthylsulfoxide	**ECS :**	Electrode au calomel saturé
EI :	Ionisation électronique	**éq. :**	Équivalent
ER :	Electrode de référence	**Et :**	Ethyle
FDA :	Food and drug administration	**g :**	Gramme
GGA :	Approximation des gradients généralisée	**h :**	Heure
HF :	Hartree-Fock	**HOMO :**	highest occupied molecular orbital
H_3BTI:	4,5-bis(1H-tétrazol-5-yl)-1H-imidazole	**KOH :**	Hydroxyde de potassium
K_2CO_3 :	Carbonate de potassium	**LDA :**	Approximation de la densité locale
LUMO :	lowest unoccupied molecular orbital	**m :**	Multiplet
M :	Masse molaire	**ma :**	Massif
MeOD:	Methanol deutéré	**MeOH :**	Méthanol
MEP :	Potentiel électrostatique moléculaire	**$Mg(OTf)_2$:**	Magnésium trifluorométhansulfonate
min :	Minute	**mL :**	Millilitre
mmol :	Millimole	**MP2 :**	Moller-Plesset du second ordre

mV :	Millivolt	**MW :**	Micro-onde (Microwave)
m/z :	Masse/charge	**NH_4Cl :**	Chlorure d'ammonium
NiO :	Oxyde de Nickel	**NMDA :**	N-méthyl-D-aspartate
ORTEP:	Oak ridge thermal ellipsoid plot program	**Ph :**	Phényle
***p*H :**	Potentiel en hydrogène	**ppm :**	Partie par million
PTEE :	Polytétrafluoroéthylène	**PVA :**	Alcool polyvinylique
q :	Quadruplet	**R :**	Résistance
Rdt. :	Rendement	**R_f**	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire	**RX :**	Rayons X
s :	Singulet	**S :**	Surface
SH :	Surface Hirshfeld	**SIE** :	Sciences et Ingénierie de l'Environnement
t :	Triplet	**t.a :**	Température ambiante
TBAF :	Fluorure de tétra-n-butylammonium	**TCT :**	2,4,6-trichlorotriazine
tdt :	Triplet ditriplet	**TEA :**	Triéthanolamine
tth:	2-(1H-tétrazol-1-yl)thiazole	**VIH :**	Virus de l'immunodéficience humaine
W :	Watt		

Symboles

Δ :	Reflux ou chauffage	**δ :**	Déplacement chimique
***J* :**	Constante de couplage	**Z :**	Impédance
Hz :	Hertz	**K :**	Kelvin
% :	Pourcentage	**°C :**	Degré Celsius
F° :	Point de fusion		

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Des agents antibactériens 8
Figure 2. Structures de quelques bioisostères 9
Figure 3. Formes tautomériques des tétrazoles 5-substitués 10
Figure 4. Structure de Losartan 10
Figure 5. Structure de Valsartan 11
Figure 6. Structure d'amino-acides tétrazoliques 23
Figure 7. Structures d'α aminoacides tétrazoliques 24
Figure 8. Spectre RMN ^{1}H du composé 2 27
Figure 9. Spectre RMN ^{13}C du composé 2 28
Figure 10. Spectre de masse du composé 2 28
Figure 11. Chromatogramme du composé 2 29
Figure 12. Spectre RMN ^{1}H du composé 8 33
Figure 13. Spectre RMN ^{13}C du composé 8 34
Figure 14. Spectre homonucléaire ^{1}H-^{1}H ^{2}D du composé 8 34
Figure 15. Spectre hétéronucléaire ^{1}H-^{13}C ^{2}D du composé 8 35
Figure 16. Spectre RMN ^{1}H du composé 9 37
Figure 17. Spectre RMN ^{13}C du composé 9 37
Figure 18. Spectre hétéronucléaire ^{1}H-13C 2D du composé 9 38
Figure 19. Spectre hétéronucléaire ^{1}H-^{13}C 2D du composé 9 38
Figure 20. Spectre RMN ^{1}H du composé 10 40
Figure 21. Spectre RMN ^{13}C du composé 10 41
Figure 22. Diverses structures des 1,2,3-triazoles et leurs applications 56
Figure 23. Similitudes topologiques et électroniques entre les unités amides et 1,2,3-triazole 56
Figure 24. Structure présente une activité antimicrobienne 57
Figure 25. Des agents antivirales 57
Figure 26. Des agents anticancéreuses 58
Figure 27. Des agents anticancéreuses contre le panel de lignées cellulaires NCI 60 58
Figure 28. Spectre RMN ^{1}H du composé 5 78
Figure 29. Spectre RMN ^{13}C du composé 5 79
Figure 30. Spectre homonucléaire 2D ^{1}H-^{1}H du composé 5 80
Figure 31. Spectre hétéronucléaire 2D ^{1}H-^{13}C du composé 5 80
Figure 32. Spectre de masse du composé 5 82
Figure 33. Vue ORTEP du composé 5 83
Figure 34. Une vue de l'empilement moléculaire le long de l'axe c du composé 5 83
Figure 35. Spectre RMN ^{1}H 1D du composé 6 92
Figure 36. Spectre RMN-^{13}C 1D du composé 6 93
Figure 37. Spectre 2D de la RMN ^{1}H-^{1}H du composé 6 94
Figure 38. Spectre 2D de la RMN ^{1}H -^{13}C du composé 6 95
Figure 39. Spectre RMN ^{1}H du composé 7 96
Figure 40. Spectre RMN-^{13}C du composé 7 97
Figure 41. Spectre 2D de la RMN ^{1}H-^{1}H du composé 7 99
Figure 42. Spectre 2D de la RMN ^{1}H-^{13}C du composé 7 99

Figure 43. Structures moléculaires des composés organiques étudiés 115
Figure 44. Représentation schématique d'une courbe de polarisation 117
Figure 45. Représentation schématique linéaire et semi-logarithmique des courbes courant - tension caractéristique d'une cinétique d'activation pure pour un processus de corrosion 118
Figure 46. Différents processus électrochimiques à l'interface métal/électrolyte 119
Figure 47. Système électrochimique non linéaire soumis à une perturbation sinusoïdale 120
Figure 48. Représentation d'impédance électrochimique, (a) : Nyquist, et (b) : Bode 121
Figure 49. Représentation simplifiée d'une interface électrochimique pour une réaction 123
Figure 50. Représentation simplifiée d'une interface électrochimique pour un système mixte 123
Figure 51. Influence des effets de l'adsorption sur le diagramme d'impédance 124
Figure 52. Appareillage de mesure de l'impédance électrochimique 126
Figure 53. Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de l'inhibiteur 5 à différentes concentrations 128
Figure 54. Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de l'inhibiteur 6 à différentes concentrations 128
Figure 55. Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de l'inhibiteur 7 à différentes concentrations 129
Figure 56. Modèle du circuit électrique équivalent à l'interface métal/électrolyte 131
Figure 57. Diagramme de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs à différentes concentrations de 5 132
Figure 58. Diagramme de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs à différentes concentrations de 6 132
Figure 59. Diagramme de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs à différentes concentrations de 7 132

Figure 60. (a) Contours de Wa(r) entourant une molécule de benzène dans le cristal; (b) le Hirshfeld pour le benzène cartographié du benzène 143
Figure 61. Vue moléculaire du composé $C_{28}H_{29}N_5O$ montrant le schéma d'étiquetage des atomes. Les ellipsoïdes de déplacement sont dessinés au niveau de probabilité de 50%. Les atomes de H sont représentés par de petites sphères de rayon arbitraire. 150
Figure 62. Vue des interactions C-H--N présentes dans l'assemblage cristallin du composé $C_{28}H_{29}N_5O$. 150
Figure 63. Une vue de l'empilement des cristaux le long de l'axe a pour le composé $C_{28}H_{29}N_5O$. 151
Figure 64. Corrélation graphique entre les valeurs expérimentales et théoriques des distances et angles de liaison obtenues par PBEPBE//3-21G, HF//3-21G, B3LYP//3-21G et MP2//3-21G. 152
Figure 65. La géométrie optimisée HF//3-21G du composé $C_{28}H_{29}N_5O$ 155
Figure 66. Diagramme moléculaire orbital HOMO-LUMO du composé $C_{28}H_{29}N_5O$. 156
Figure 67. Surfaces Hirshfeld de la molécule de $C_{28}H_{29}N_5O$ (b) dnorm, (c) de, (d) di, (c) Shape index et (d) Curvedness 156
Figure 68. Empreinte digitale du composé du $C_{28}H_{29}N_5O$,(b) H...H, (c) C...H, (c) C...H, (c) N...H et (d) O...H. 157
Figure 69. Contribution en pourcentage des interactions intermoléculaires individuelles aux surfaces Hirshfeld du composé $C_{28}H_{29}N_5O$ 157
Figure 70. Potentiel électrostatique (PE) cartographié sur la surface Hirshfeld de la molécule de $C_{28}H_{29}N_5O$: (b) dnorm, (c) de, (d) di, (e) Indice de forme et (f) Courbure 158

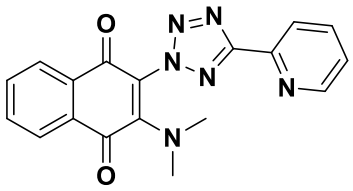
LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Données spectrales du composé 8. (δ en ppm et J en Hz).. 35
Tableau 2. Déplacement chimique des protons axiaux et équatoriaux..... 39
Tableau 3. Déplacements chimiques δ_H des protons triazoliques H-4 et H-5 75
Tableau 4. Déplacements chimiques δ_C des carbones tertiaires de l'isomère-1,4 et l'isomère-1,5 du noyau 1,2,3-triazole. 76
Tableau 5. Données spectrales de RMN ^1H (300 MHz) et ^{13}C (75,47 MHz) dans $CDCl_3$ du composé 5 (δ en ppm et J en Hz). 81
Tableau 6. Données cristallographiques et d'enregistrement du composé 5 84
Tableau 7. Paramètres de positions atomiques et coefficients isotropiques ou équivalents d'agitation thermique Uiso*/Uéq ($Å^2$) de 5 (les écarts types sont donnés entre parenthèses) 85
Tableau 8. Paramètre de déplacement atomiques (U^{11}, U^{22}, U^{33}, U^{12}, U^{13}, U^{23}) ($Å^2$) 86
Tableau 9. Paramètres géométriques (Å,°) du composé 5 (les écarts types sont donnés entre parenthèses)..... 87
Tableau 10. Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) 90
Tableau 11. Données spectrales de RMN ^1H (300 MHz) et ^{13}C (75,47 MHz) dans $CDCl_3$ du composé 6 (δ en ppm et J en Hz). 95
Tableau 12. Données spectrales de RMN ^1H (300 MHz) et ^{13}C (75,47 MHz) dans $CDCl_3$ du composé 7 (δ en ppm et *J* en Hz). 98
Tableau 13. Composition massique de l'acier C 48 125
Tableau 14. Paramètres électrochimiques et efficacité inhibitrice de la corrosion de l'acier dans l'acide chlorhydrique HCl 1M sans et avec addition de 5, 6 et 7 à différentes concentrations 129
Tableau 15. Paramètres électrochimiques et efficacité inhibitrices de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs étudiés à différentes concentrations 133
Tableau 16. Données d'affinement du cristal et de la structure pour $C_{28}H_{29}N_5O$ 145
Tableau 17. Longueurs de liaison sélectionnées de la structure cristalline de $C_{28}H_{29}N_5O$ 146
Tableau 18. Angles de liaison sélectionnés de la structure cristalline de $C_{28}H_{29}N_5O$ 147
Tableau 19. Interactions intermoléculaires dans la structure cristalline du $C_{28}H_{29}N_5O$ 147
Tableau 20. Les énergies moléculaires HOMO et LUMO obtenues par différentes méthodes de calcules..... 154

Introduction générale

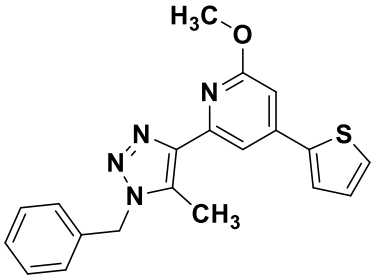
La synthèse des hétérocycles constitue un axe de recherche majeur d'une grande portée chimique, biologique, pharmacologique et industrielle [1–4], parce qu'ils sont des composés chimiques très intéressants dans la recherche scientifique en raison de leurs potentialités d'application dans les différents domaines. De nos jours, l'avancement de la science repose essentiellement sur plusieurs activités de recherche. L'intérêt que présentent les molécules contenant des noyaux hétérocycliques, notamment les hétérocycles azotés et oxygénés [5], constituent un défi et un impératif, raisons pour lesquelles, la synthèse de nouvelles molécules possédant des potentialités biologiques et thérapeutiques devient cruciale.

La synthèse de nouveaux composés hétérocycliques suscite l'intérêt des équipes de recherche vu le large spectre d'activités biologiques qu'ils présentent. En effet, les dérivés triazoliques et tétrazoliques constituent une classe de ces composés particulièrement intéressants grâce à leurs remarquables activités neuroexcitatrices et pharmacologiques… [6,7].



2-(diméthylamino)-3-(5-(pyridin-2-yl)-1H-tétrazole-1-yl) naphthalène-1,4-dione

neuroexcitateur



2-(1-benzyle-5-méthyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl)-6-méthoxy-4-(thiophène-2-yl)pyridine

Agent anticancéreux

Des travaux antérieurs réalisés au sein de notre laboratoire, portant sur le développement des méthodologies de synthèse, permettant d'obtenir de nouveaux hétérocycles azoté, au départ de matières premières très variées, qui se prêtent facilement à diverses transformations chimiques, ont été menés afin d'évaluer leur activité biologique, et d'étudier la relation

structure-activité [8], au même titre que le sujet qui m'a été confié. Parmi les hétérocycles azotés, on distingue :

- Les dérivés de tétrazole présentant un large éventail d'applications dans différents domaines, y compris la synthèse organique, la chimie de coordination, la science des matériaux et chimie médicinale [9–12]. Récemment, le noyau tétrazole possède de fortes activités biologiques, en particulier antivirale [13], antibactérienne [14], antifongique [15], anti-inflammatoire [16], hormonale [17], etc....
- Les dérivés du triazole occupent une classe importante dans plusieurs domaines parmi les composés hétérocycliques, ils ont été utilisés dans différents domaines des sciences chimiques (chimie organique, chimie biologique, chimie médicinale, industrie agrochimique et chimie des matériaux) en raison de leurs extraordinaires propriétés chimiques et physiques [18]. En effet les molécules à base de 1,2,3-triazole ont des effets anti-VIH, anti-inflammatoires, anticancéreux, antibactériens, antiviraux, antimicrobiens, antidépresseurs, antioxydants et antifongiques [19–26].

Compte tenu de la richesse de la chimie hétérocyclique, et de la diversité d'application qui correspondent bien à l'objectif de nos travaux de recherche, notre activité est orientée vers la préparation d'un nouveau dérivé tétrazolique analogue d'α-aminoacide par réaction de *N*-alkylation, ainsi que de dérivés bihétérocycliques hybrides (oxazoline 1,2,3-triazole) par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Les composés synthétisés ont été soumis aux tests de l'activité anticorrosive.

L'étude bibliographique et les résultats de notre propre travail de recherche sont ainsi décrits dans quatre chapitres :

- **Le chapitre I** présente un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse de tétrazoles, ainsi que la synthèse et la caractérisation d'un composé cyclique, précurseur d'un dérivé d'acide aminé tétrazolique.
- **Le chapitre II** est réservé à un rappel bibliographique sur quelques réactions récentes décrites dans la littérature concernant la synthèse de dérivés 1,3-triazoliques, illustré par des exemples de synthèse adoptant plusieurs stratégies de synthèse, et à la préparation d'une série de nouveaux composés bihétérocycliques hybrides (oxazoline-1,2,3-triazole) via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azide oxazolinique et une série d' alcynes disubstitués symétriques et non-symétriques.

- **Le chapitre III** est consacré à la présentation d'un aperçu bibliographique sur les méthodes d'étude de l'activité anticorrosive suivie d'une étude comparative de l'effet inhibiteur des composés triazoliques synthétisés contre la corrosion d'un acier doux en milieu acide chloryhdrique molaire.
- Le dernier **chapitre IV** de ce mémoire a présenté un aperçu général sur la théorie de la fonctionnelle de la densité et la surface Hirshfeld. Ainsi, le calcul DFT d'un composé triazolique avec son étude de surface Hirshfeld.

Une conclusion générale récapitule les différents résultats obtenus et les perspectives de ce travail de recherche.

Références bibliographiques

1. Dhanapal, V.; Ramalingam, J.; Navaneetha, A. Synthesis , Characterization and Antimicrobial Activity of 1 , 2- Dihydroquinoxaline-3-Yl-3-Substitutedphenyl-1 H - Pyrazole-4- Carbaldehyde. **2016**, 2–7, doi:10.1002/jhet.

2. Valyaev, D.A.; Cnrs, C. Approche Organométallique Pour La Conception de Nouveaux Carbènes N-Hétérocycliques. **2018**, 31077.

3. Besbes, N. Green Synthesis by Heterogenous Catalysis and Biological Activities of 1,3-Dioxolanesynthese Verte Par Catalyse Heterogene et Activites Biologique de 1,3-Dioxolane. **2020**, *19*, 37–45, doi:10.48369/IMIST.PRSM/jmch-v19i3.24242.

4. Smith, C.A.; Narouz, M.R.; Lummis, P.A.; Singh, I.; Nazemi, A.; Li, C.; Crudden, C.M. N - Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry. *Chem. Rev.* **2018**, doi:10.1021/acs.chemrev.8b00514.

5. V. Estévez, M.V. and J.C.M. Chem Soc Rev Recent Advances in the Synthesis of Pyrroles by Multicomponent Reactions. *R. Soc. Chem.* **2014**, doi:10.1039/c3cs60015g.

6. Murugavel, S.; Ravikumar, C.; Jaabil, G.; Alagusundaram, P. SC. *Comput. Biol. Chem.* **2019**, 1–34, doi:10.1016/j.compbiolchem.2019.01.013.

7. K. Balakrishna, D. Vijaya Lakshmi, S. Mustafa, K.S.R. and T.K.G. Synthesis, UV/Vis and Fluorescence Studies of Naphthoquinone Pyridyl Tetrazole-Based Chemical Probe. **2018**, 3–8, doi:10.4172/pharmaceutical-sciences.1000420.

8. Lydia .S, Djenisa H. A. Rocha, Oualid Talhi, Yamina Bentarzi, Bellara Nedjar-Kolli, Khaldoun Bachari, Filipe A. Almeida Paz, Luisa A. Helguero, and A.M.S. Synthesis of Benzophenones and in Vitro Evaluation of Their Anticancer Potential in Breast and Prostate Cancer Cells. **2019**, 1–9, doi:10.1002/cmdc.201900127.

9. Kal-koshvandi, A.T.; Maleki, A.; Tarlani, A.; Rahim, M. Synthesis and Characterization of Ultrapure HKUST-1 MOFs as Reusable Heterogeneous Catalysts for the Green Synthesis of Tetrazole Derivatives. **2020**, 3164–3172, doi:10.1002/slct.201904637.

10. P. Knecht, N. Suryadevara, B. Zhang, J. Reichert, M. Ruben, J. V. Barth, S.K. and A.C.P. The Self-Assembly and Metal Adatom Coordination of a Linear Bis-Tetrazole Ligand on Ag(111). **2018**, doi:10.1039/C8CC04323J.

11. Bégué, D.; Dargelos, A.; Braybrook, C.; Wentrup, C. Phenylnitrene Radical Cation and Its Isomers From Tetrazoles , Nitrile Imines , Indazole and Benzimidazole. *J. Phys. Chem.* **2019**, *123*, 1410–1422, doi:10.1021/acs.jpca.8b11858.

12. Zhang, J.; Wang, S.; Ba, Y.; Xu, Z. Tetrazole Hybrids with Potential Anticancer Activity Jingyu. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 1–27, doi:10.1016/j.ejmech.2019.05.071.

13. Mikolaichuk, O. V; Zarubaev, V. V; Muryleva, A.A.; Esaulkova, Y.L.; Spasibenko, D. V; Batyrenko, A.A.; Kornyakov, I. V; Trifonov, R.E. Synthesis , Structure , and Antiviral Properties of Novel 2-Adamantyl-5-Aryl-2 H -Tetrazoles. **2021**, *57*, 442–447, doi:10.1007/s10593-021-02931-5.

14. Gao, F.; Wang, T.; Xiao, J.; Huang, G. Antibacterial Activity Study of 1,2,4-Triazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 274–281, doi:10.1016/j.ejmech.2019.04.043.

15. Wang, S.; Wang, Y.; Xu, Z. Tetrazole Hybrids and Their Antifungal Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, doi:10.1016/j.ejmech.2019.03.023.

16. Vinoth, G.; Indira, S.; Bharathi, M.; Archana, G.; Alves, L.G.; Martins, A.M.; Shanmuga Bharathi, K. Catalytic Conversion of 2,4,5-Trisubstituted Imidazole and 5-Substituted 1H-Tetrazole Derivatives Using a New Series of Half-Sandwich (H6-p-Cymene)Ruthenium(II) Complexes with Thiophene-2-Carboxylic Acid Hydrazone Ligands. *Inorganica Chim. Acta* **2021**, *516*, 120089, doi:10.1016/j.ica.2020.120089.

17. Popova, E.A.; Trifonov, R.E.; Ostrovskii, A. Tetrazoles for Biomedicine Tetrazoles for Biomedicine. **2019**, doi:10.1070/RCR4864.

18. Dhameja, M.; Kumar, H.; Gupta, P. Chiral Fused 1,2,3-Triazoles: A Synthetic Overview. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 721–748, doi:10.1002/ajoc.202000021.

19. Liu, N.; Tu, J.; Dong, G.; Wang, Y.; Sheng, C. Emerging New Targets for the Treatment of Resistant Fungal Infections Emerging New Targets for the Treatment of Resistant Fungal Infections. **2018**, doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01413.

20. Kumar, S.; Khokra, S.L.; Yadav, A. Triazole Analogues as Potential Pharmacological Agents : A Brief Review. **2021**, *7*, doi:10.1186/s43094-021-00241-3.

21. Ewa, B.; Chrobak, K.E. CHEMISTRY Novel Triazoles of 3-Acetylbetulin and Betulone as Anticancer Agents. **2018**, *60*, doi:10.1007/s00044-018-2213-x.

22. Zhang, B. Comprehensive Review on the Anti-Bacterial Activity of 1,2,3-Triazole Hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 1–38, doi:10.1016/j.ejmech.2019.02.055.

23. El-sebaey, S.A. Recent Advances in 1 , 2 , 4-Triazole Scaffolds as Antiviral Agents. **2020**, 11654–11680, doi:10.1002/slct.202002830.

24. Strzelecka, M. and P.S. 1 , 2 , 4-Triazoles as Important Antibacterial Agents. **2021**, *14*, doi:10.3390/ph14030224.

25. Küçükgüzel, Ş.G.; Çıkla-süzgün, P. Recent Advances Bioactive 1,2,4-Triazole-3-Thiones. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 101, doi:10.1016/j.ejmech.2014.11.033.

26. Amsden, J.R.; Gubbins, P.O. Ce Pt Us Cr T. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2017**, *0*, doi:10.1080/17425255.2017.1391213.

Chapitre I

Synthèse et caractérisation d'un nouveau dérivé tétrazolique analogue d'α aminoacide

I. Rappel bibliographique sur la synthèse des tétrazoles

I.1. Introduction

Le tétrazole est un système hétérocyclique qui appartient à la classe des azoles. Il s'agit d'un cycle à cinq chaînons liés entre eux avec quatre atomes d'azotes et une seule atome de carbone [1–3]. Le tétrazole est un bioisostère du groupe acide carboxylique, qui peut remplacer la fonction acide carboxylique dans les molécules de médicaments pour augmenter la lipophilie, la biodisponibilité et diminuer les effets secondaires [4,5]. Les dérivés tétrazoliques jouent un rôle crucial dans le développement de nouveaux médicaments [6]. Ainsi, les tétrazoles peuvent interagir avec divers enzymes et récepteurs dans les organismes par des interactions covalentes ou non covalentes pour présenter de larges propriétés biologiques telles que des activités antibactériennes [7], anticancéreuses [3], antifongiques [8], anti-inflammatoires [9], antipaludiques [10], antituberculeuses [10] et antivirales [11,12]. En outre, un grand nombre de composés importants sont utilisés sur le plan médical et contenant le fragment tétrazole, un exemple est le (Céforanide) [13] qui est utilisé comme antibiotique quant au (Tomelukast) il appartient à la famille des antiasthmatiques (figure 1) [10]. Ces deux médicaments sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA).

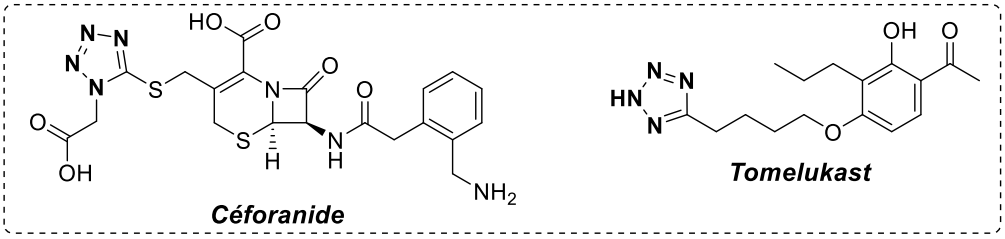


Figure 1. Des agents antibactériens

Il faut remarquer que le Tomelukast est un 1H-tétrazole substitué, alors qu'il ne l'a pas dans le Céforanide, dont l'intérêt est de rappeler plus tard quelques synthèses des 1H-tétrazoles et des 1H-tétrazoles substitués qui formeront la partie bibliographique de ce chapitre. Mais avant de donner quelques nouvelles applications des tétrazoles autres que celles concernant le domaine médicale [14,15], ils sont aussi utilisés dans la conception de nouveaux types de dispositifs électroniques [16], la chimie des matériaux [17,18], etc…

La conversion d'un composé ayant une grande affinité pour une cible biologique, en un médicament présent sur le marché représente un grand défi. Un composé qui possède une activité pharmacologique désirable peut avoir également des caractéristiques indésirables telles que des effets secondaires ou une toxicité. Le bioisostérisme représente une approche utilisée

par le chimiste pour essayer de potentialiser l'activité biologique tout en essayant de réduire les effets gênants et non souhaitables [19]. Un bioisostère peut être considéré comme un composé résultant de l'échange d'un atome ou d'un groupe d'atomes par un autre atome ou un autre groupe d'atomes généralement similaires. Les bioisostères sont classés en bioisostères classiques et non classiques [4,20] :

- Les bioisostères classiques sont ceux qui possèdent les mêmes propriétés stériques et électroniques et ayant le même nombre d'atomes que le groupe où ils sont utilisés comme remplaçants.

- Les bioisostères non classiques n'obéissent pas strictement à la définition stérique et électronique des bioisostères classiques, et n'ont pas le même nombre d'atomes que le groupe où ils sont utilisés comme remplaçants. Ces isostères sont capables de maintenir une activité biologique similaire à celle de la molécule grâce au mimétisme de l'arrangement spatial du groupe fonctionnel originel ou de ses propriétés électroniques, ou bien d'autres propriétés physico-chimiques. Les remplacements bioisostériques non classiques représentent ainsi une méthodologie utile pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques de la molécule cible originelle [20].

Les tétrazoles sont les bioisostères non classiques de l'acide carboxylique les plus généralement utilisés [4] (figure 2).

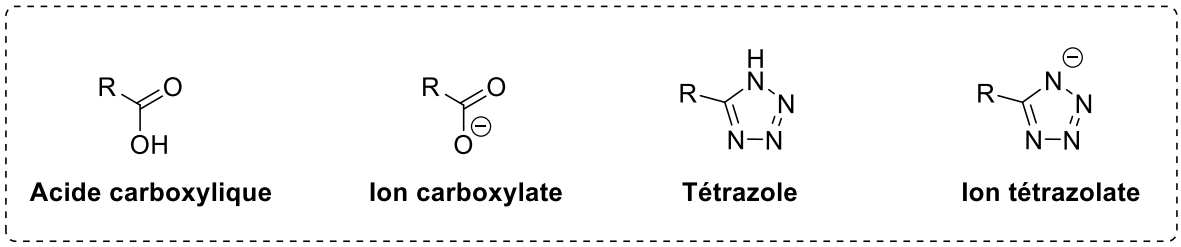


Figure 2. Structures de quelques bioisostères

Comme les acides carboxyliques, les tétrazoles sont ionisés au *p*H physiologique (7,4), et les deux molécules ont une structure plane. Cependant, les tétrazoles anioniques sont presque 10 fois plus lipophiles que les carboxylates correspondants, ce qui est un facteur important pour traverser les membranes cellulaires [21].

Les tétrazoles 5-aryle substitués sont des acides plus forts que leurs analogues acides benzoïques, l'anion aryle tétrazolate étant plus stable par résonance que l'anion carboxylate.

De plus, l'introduction des groupements attracteurs et donneurs d'électrons dans le cycle phényle affectent l'acidité et l'activité biologique des 5-phényltétrazoliques [22].

Il faut noter que les tétrazoles 5-substitués qui contiennent une liaison N-H libre existent sous deux formes tautomériques dans un rapport 1:1 (figure 3).

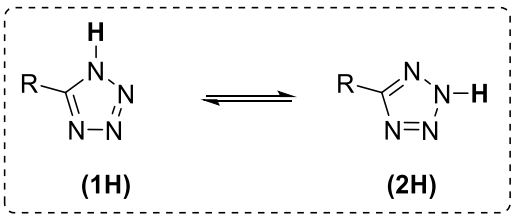


Figure 3. Formes tautomériques des tétrazoles 5-substitués

L'avantage majeur des tétrazoles sur les acides carboxyliques c'est qu'ils résistent à plusieurs processus biologiques de dégradation métabolique. Les dérivés de l'acide benzoïque subissent souvent la formation de liaisons covalentes avec les enzymes transférases pour former des espèces activées. Le même processus d'activation ne se produit pas avec les tétrazoles aromatiques ou aliphatiques [21].

Un effet pharmaceutique conservé et un profil pharmacocinétique plus favorable sont obtenus en remplaçant le groupe carboxylate par un tétrazole métaboliquement stable.

Le Lorsartan est un composé non peptidique qui a apparu sur le marché comme antagoniste du récepteur de l'angiotensin [23] (figure 4). Il supprime donc les actions de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur et qui stimule la libération d'aldostérone par la cortico-surrénale.

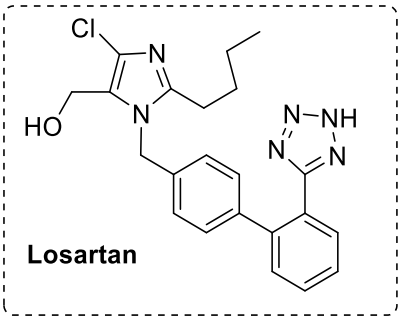


Figure 4. Structure de Losartan

Le Losartan a manifesté une meilleure affinité de liaison et une meilleure action lorsqu'il est oralement administré. L'augmentation de la force de liaison avec le récepteur est due à la grande capacité du tétrazole à distribuer une charge négative au *p*H physiologique, ce qui permet une meilleure interaction avec la charge positive au niveau du récepteur. [24]

Dans l'effort de trouver des composés plus puissants et plus biodisponibles par voie orale, les chercheurs ont développé un nouveau médicament puissant (figure 5) [25–27].

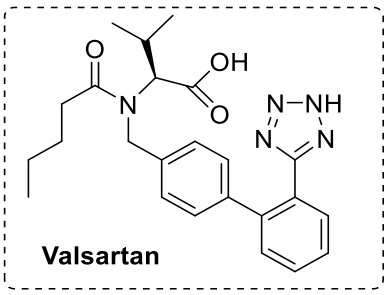


Figure 5. Structure de Valsartan

Le Valsartan possède des propriétés plus puissants que le Losartan [25], il favorise la vasodilatation et diminue les effets de l'aldostérone.

I.2. La synthèse des tétrazoles

La méthode la plus ancienne et la plus classique d'obtention des tétrazoles implique la réaction entre une source d'acide hydrazoïque [28] (azoture de sodium/chlorure d'ammonium) et le groupe nitrile comme groupe accepteur dans un solvant inerte à température élevée. L'excès de l'acide hydrazoïque est piégé par le chlorure d'ammonium ou par des amines tertiaires. Depuis, plusieurs méthodes de synthèse des tétrazoles ont été rapportées dans la littérature. Dans cette partie, nous décrivons dans un premier temps la synthèse des 1H-tétrazols puis dans un second temps la synthèse des 1H-tétrazoles substitués.

I.2.1. Synthèse des 1-H tétrazoles

À cet égard, la chimie du tétrazole connait un grand succès dans les dernières années. La synthèse des tétrazoles à partir de nitriles est de plus en plus réalisée en appliquant de nouveaux catalyseurs, solvants, etc. On peut supposer que cette tendance dans la chimie des tétrazoles 1H-nonsubstitués est indirectement liée au développement vigoureux de nouvelles méthodes catalytiques.

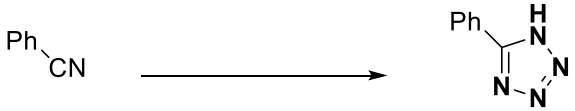


Schéma 1

Yuan et Silverman [29] ont réalisé la synthèse de la (1S, 3S)-4-((1H-tétrazol-5yl)méthyl)-2-(difluorométhylène)cyclopentanamine en utilisant comme produit de départ l'acide (1S,3S)-3-amino-4-difluorométhylènecyclopentane carboxylique. L'étape clé de cette stratégie de

synthèse est la réaction de cycloaddition dipolaire utilisant comme réactif l'azoture de triméthylsilyle en présence de Fluorure de tétra-n-butylammonium TBAF comme catalyseur. L'isostère tétrazolique de l'inhibiteur du GABA aminotransférase est obtenu avec un rendement global satisfaisant (schéma 2).

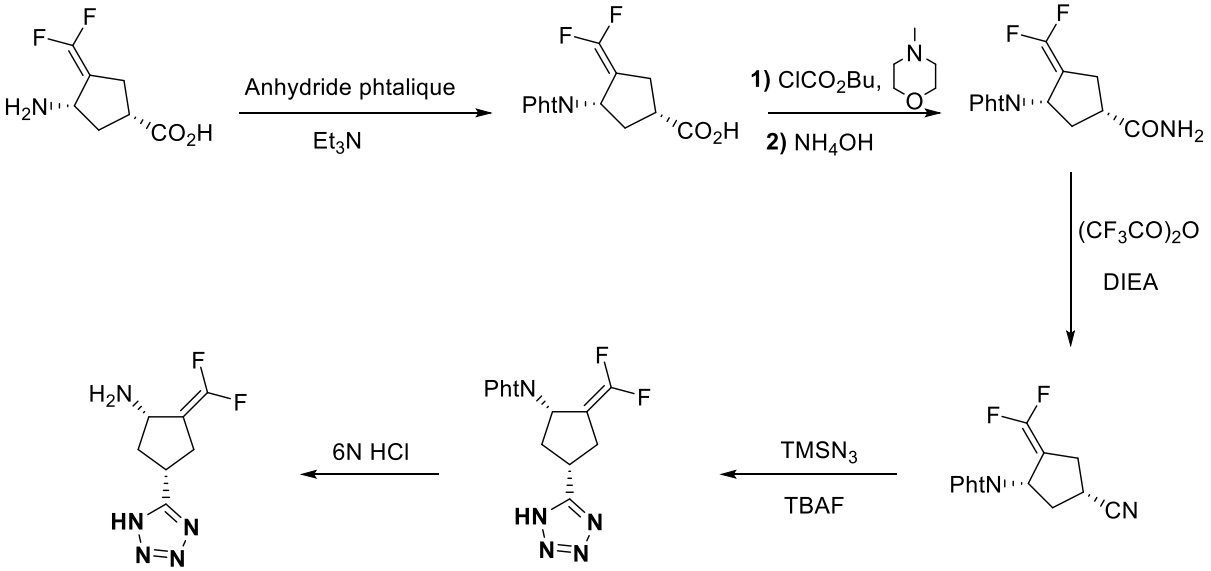
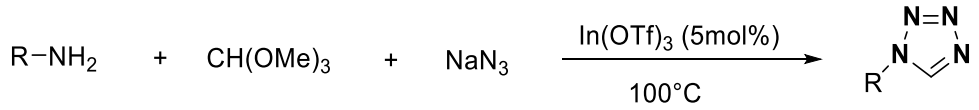


Schéma 2

Kundu et al. [30] ont développé une méthode simple, efficace et générale pour la synthèse de tétrazoles 5-substitués via une réaction de condensation « one-pot » sans solvant à partir d'amine, du triméthoxyméthane et de l'azoture de sodium en présence d'une quantité catalytique de triflate d'indium (schéma 3).



R = C_6H_5; 4-MeC_6H_4; 2,3-C_6H_3; 2-MeO-C_6H_4; 2-ClC_6H_4; 2-Cl-3-FC_6H_3; 4-FC_6H_4; 4-CO_2Et-C_6H_4; 3-NO_2-C_6H_4; 2-C_5H_4N; $C_6H_5CH_2$; nBu-Cyclohexyl; tBu

Schéma 3

Aouine et al. [31] ont opté pour le mode opératoire décrit par Koguro et al. [32] pour la synthèse de dérivés α-aminotétrazoles: la 2-((tétrazol-5-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione et la N-((tétrazol-5-yl)méthyl)benzamide [33] via la réaction de cycloaddition dipolaire [2+3], entre le 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acétonitrile et la N-(cyanométhyl)benzamide d'une part et

l'azoture de sodium d'autre part. Le schéma général suivant explicite les différentes étapes de la stratégie de synthèse (schéma 4).

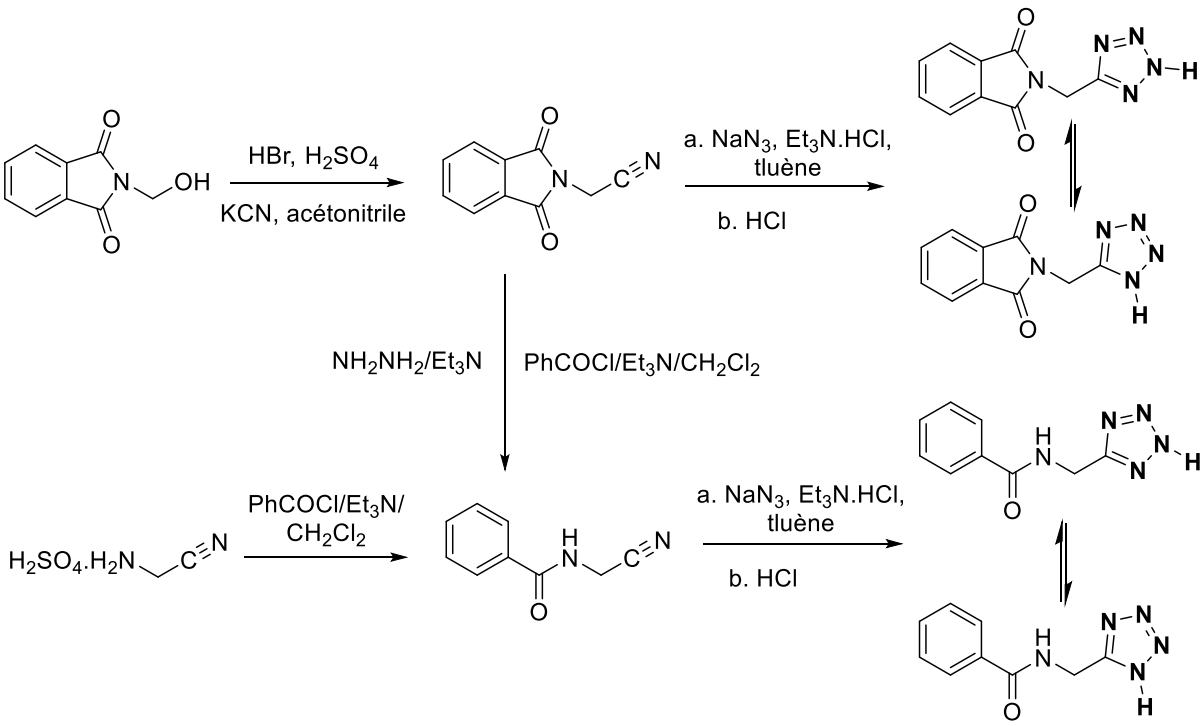


Schéma 4

Une méthode verte et pratique pour la préparation des tétrazoles 1H-substitués a été développée en utilisant une condensation de Knoevenagel domino à plusieurs composants et une cycloaddition 1,3-dipolaire (schéma 5). Mahkam et al. [34] croient que ces résultats démontrent une fois de plus, la possibilité de synthèse de tétrazoles dans des conditions respectueuses de l'environnement.

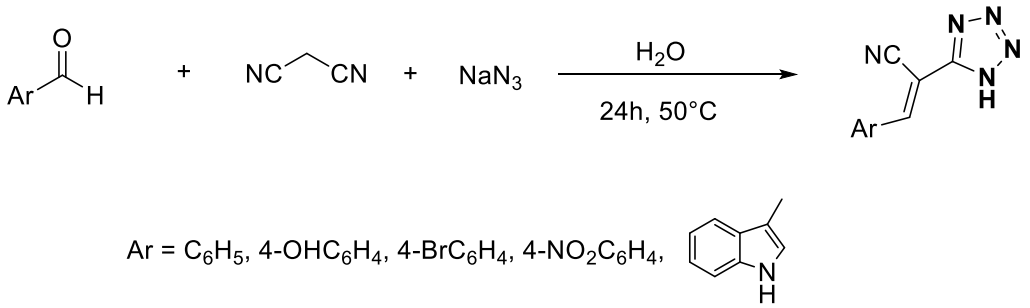


Schéma 5

En 2018, Sardarian et al. [35] ont utilisé un complexe de Cu(II) magnétiquement récupérable supporté sur Fe_3O_4@SiO_2 revêtu d'alcool polyvinylique (PVA) [Fe_3O_4@SiO_2-TCT-PVA-Cu(II), TCT = 2,4,6-trichlorotriazine ou chlorure cyanurique] comme catalyseur pour la synthèse de 5-phénéthyl-1H-tétrazole à partir d'aldéhydes, de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'azide de sodium dans l'eau dans des conditions de reflux (schéma 6).

Le rendement le plus élevé a été observé lorsque le benzaldéhyde et le 4-nitrobenzaldéhyde ont été utilisés.

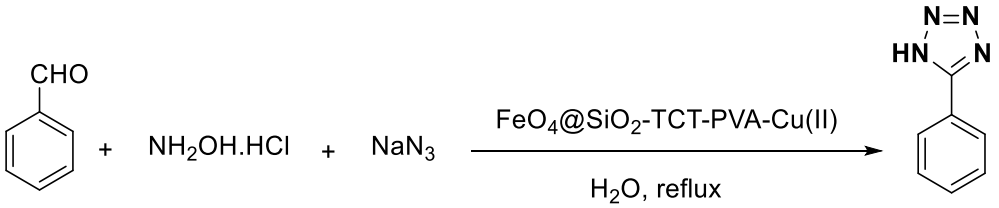


Schéma 6

Sergei et al. [36] ont préparé le 2-(1H-tétrazol-1-yl)thiazole (tth) par hétérocyclisation du 2-aminothiazole avec l'orthoformate de triéthyle et l'azide de sodium (schéma 7). Cette molécule de tth est constituée de deux noyaux d'azole liés, à savoir le 1-tétrazolyle et le 2-thiazolyle, qui peuvent tous les deux participer à la liaison avec des cations métalliques.

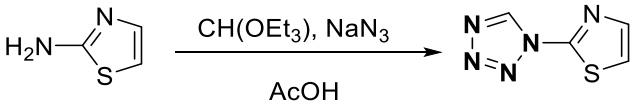


Schéma 7

Une autre méthode de synthèse a été rapportée par Yoneyama et al**.** [37]**,** qui décrit la synthèse des tétrazoles de Wittenberger, en faisant réagir une variété de nitriles avec de l'azide de triméthylsilyle et le diacétate de dibutylétain comme catalyseur. Cette méthode permet d'obtenir des 1H-tétrazoles 5-aromatiques et aliphatiques dans des conditions douces (schéma 8).

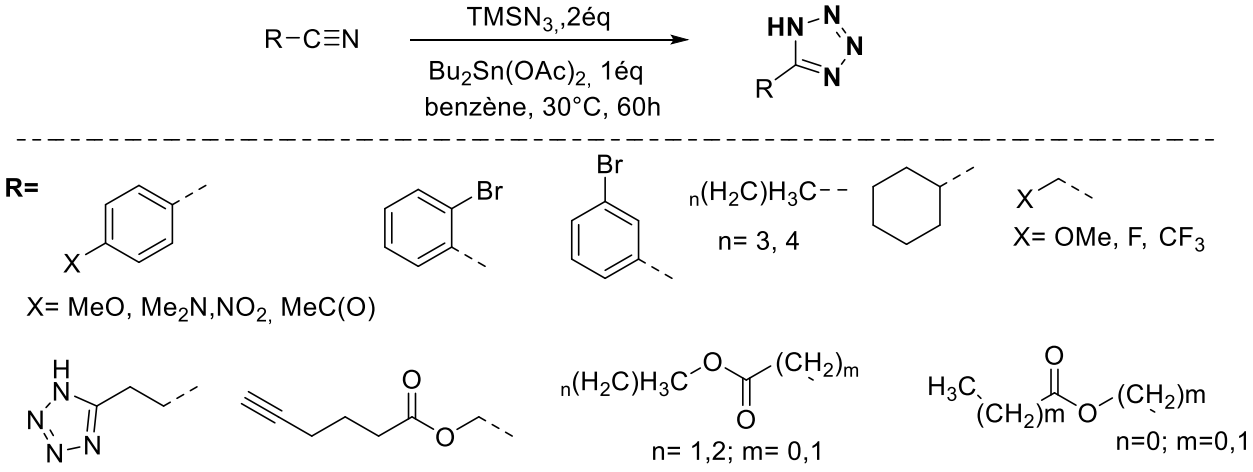


Schéma 8

Dans des conditions écologiques, Khorramabadi et al. [38] ont utilisé le nouveau nanocatalyseur hétérogène en Cu, qui a été préparé avec succès pour la synthèse de divers

tétrazoles, à partir de la réaction de plusieurs acides aminés avec l'azoture de sodium et le l'orthoformate de triéthyle dans l'eau à 40 °C (schéma 9).

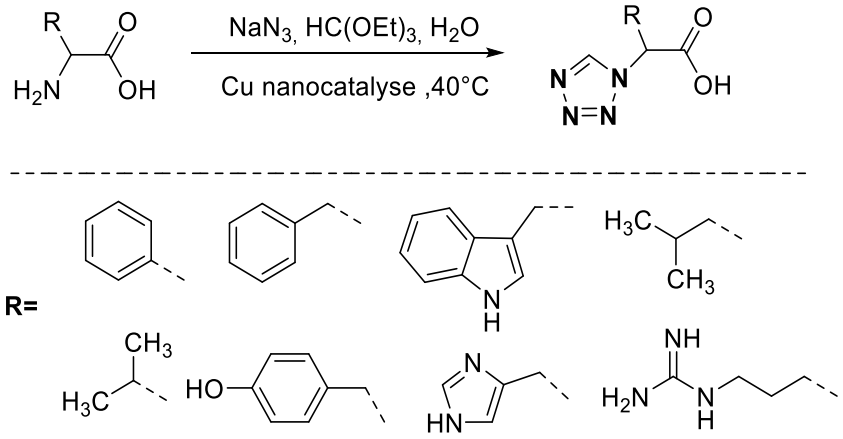


Schéma 9

Vidya et al. [39] ont synthétisés le composé 1-(4-((1H-tétrazol-5-yl)méthoxy)-3-méthoxyphényl)éthanone à partir de 1-(4-hydroxy-3-méthox-yphényl)éthanone alkylé avec du chloroacétonitrile en présence de K_2CO_3 dans DMF, suivi d'une réaction ultérieure avec de l'azoture de sodium et du bromure de zinc dans de l'eau à 100 °C, a donné ce composé avec un rendement de 87 % (schéma 10).

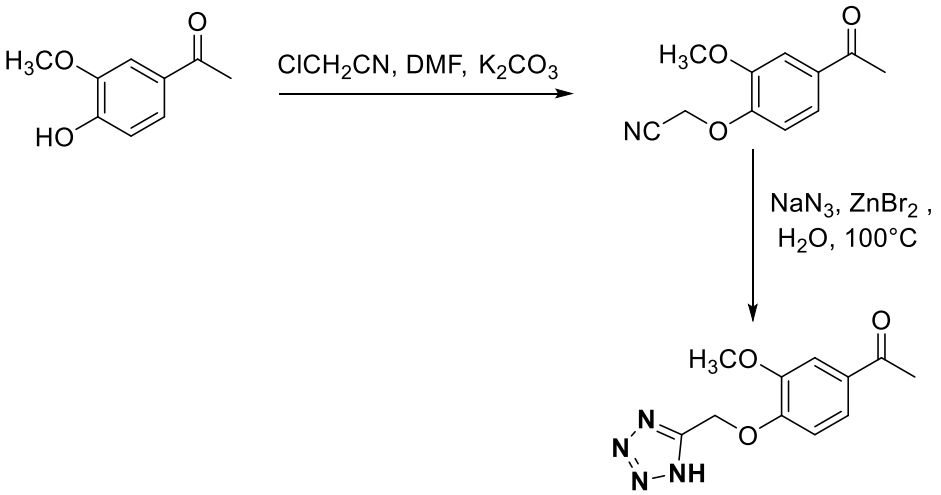


Schéma 10

Le composé 4,5-bis(1H-tétrazol-5-yl)-1H- imidazole H_3BTI à forte teneur en azote a été préparé par Dian-Peng et al. [40] en faisant réagir 1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile avec l'azoture de sodium et chlorure de zinc à 120°C et à reflux pendant 24 h (schéma 11).

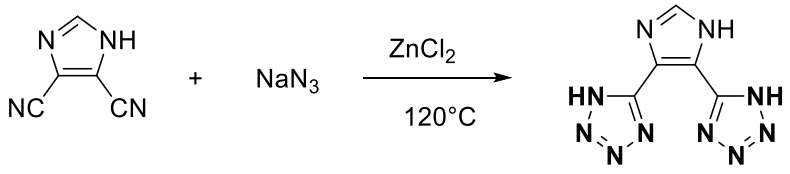


Schéma 11

Penjarla et al. [41] ont rapporté une méthodologie de synthèse avancé des nucléosides de tétrazoles, à partir d'un α- ou β-glycosyl- cyanide, par une réaction click azide avec du cuivre et du sulfate de cuivre dans DMF, suivi d'un clivage du groupe protecteur tolyl à l'aide de méthylate de sodium dans un mélange méthanol-DCM (schéma 12).

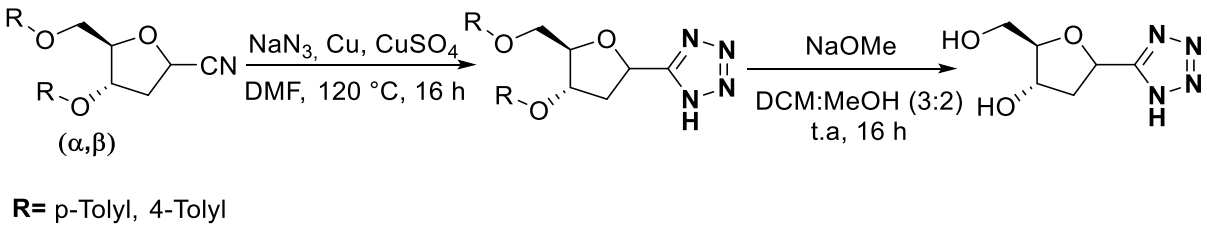


Schéma 12

I.2.2. Synthèse de tétrazole 1,5-disubstitués

La synthèse de 5-arylamino-tétrazoles et de 5-amino-1-aryltétrazoles a fait l'objet de recherches réalisées par Modarresi Alam et Nasrollah Zadeh [42]. Ces composés sont obtenus avec des rendements quantitatifs à partir de N-arylcyanamide en présence de l'azoture de sodium dans l'acide acétique glacial (schéma 13).

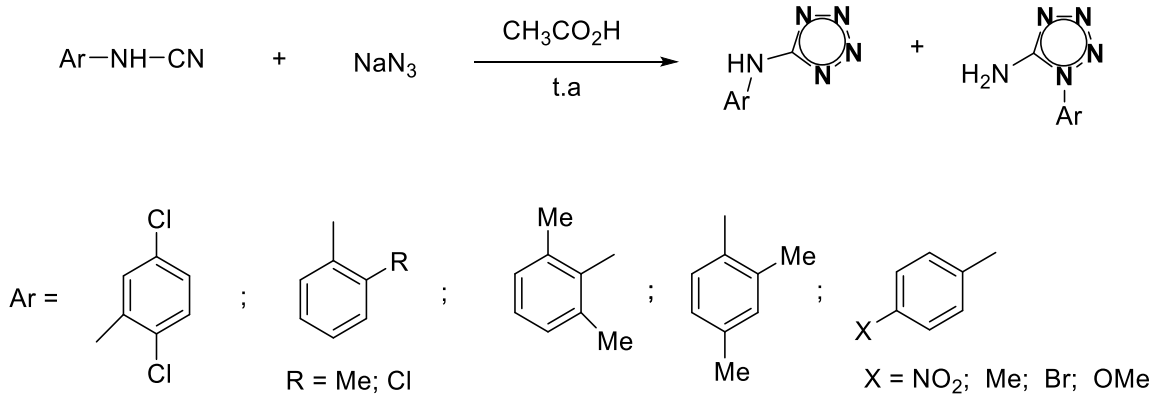


Schéma 13

La synthèse de tétrazoles 1,5-disubstitués à partir d'amides a été développée à l'origine par Hervill et al. [43]. Récemment, en suivant cette procédure classique, le 1-benzyl-5-

(chlorométhyl)-1H-tétrazole a été préparé par l'action du pentachlorure de phosphore sur le N-benzyl-2-chloroacetamide suivie d'une cycloaddition dipolaire avec l'azoture de sodium en présence de toluène comme solvant [44] (schéma 14).

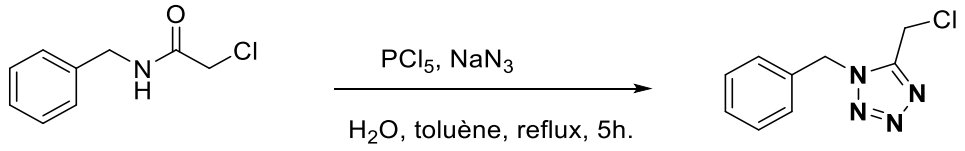


Schéma 14

Un processus de préparation des peptidomimétiques tétrazole 1,5-disubstitués, par désulfuration et d'électrocyclisation des thiopeptides correspondants a été présenté par G. Prabhu et al. [45] (schéma 15).

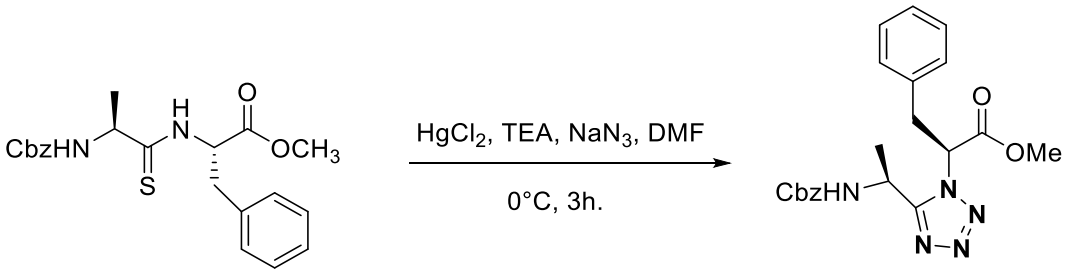


Schéma 15

Récemment, le système de réactifs NaN_3-$SiCl_4$ a déjà acquis une position stable dans la gamme des méthodes modernes de conversion des amides secondaires en tétrazoles 1,5-disubstitués. Le 5-méthyl-1-(6,7,9,10,17,18,20,21-octahydro-dibenzo[b,k]-[1,4,7,10,13,16] hexaoxacyclo-octadecen-2-yl)-1H-tétrazole a été préparé par traitement de l'acétamide ci-dessous avec le système NaN_3-$SiCl_4$ (schéma 16) [46].

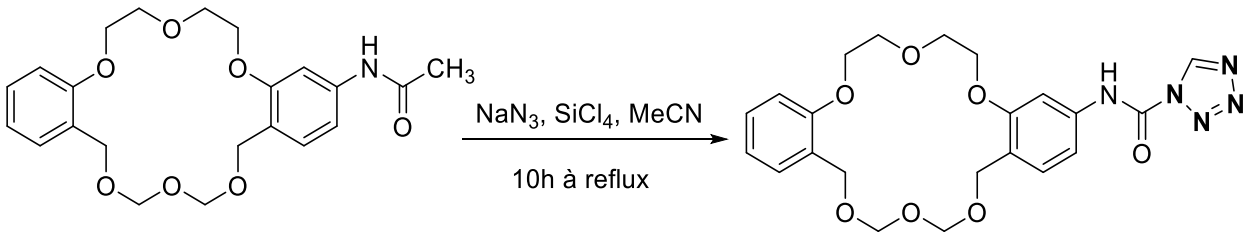


Schéma 16

Ursula et al. [47] ont préparé le 1,3-bis(2-(2H-tétrazol-5-yl)pyridin-4-yl)propane par une réaction de cycloaddition dipolaire de 1,3-bis(4-pyridyl-3-cyano)propane avec l'azoture de sodium en présence de NH_4Cl à reflux de DMF. L'obtention des composés désirés a été réalisée par l'alkylation du produit précédent en présence de K_2CO_3 comme base en utilisant le bromoacétate d'éthyle (schéma 17).

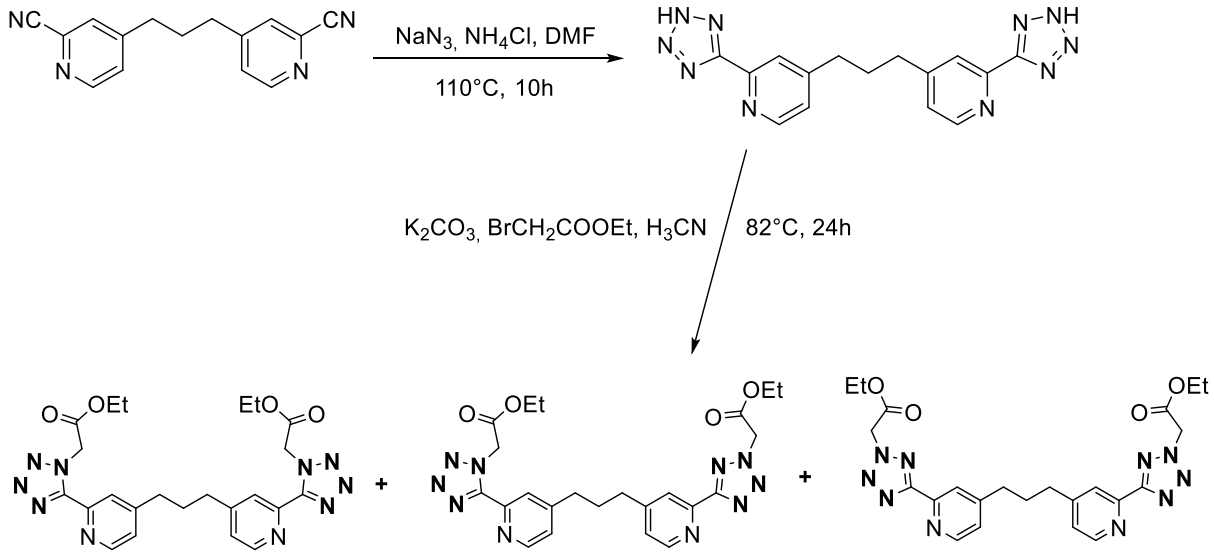


Schéma 17

Tout d'abord, Ranjbar-Karimi et al. [48] ont synthétisé les composés tétrazole 5-substitués à partir de la réaction de divers composés nitrile avec l'azide de sodium. Pour obtenir les conditions de réaction optimales, ils ont utilisé la réaction de la pentafluoropyridine et du 5-phényl-1H-tétrazole en présence de K_2CO_3 dans l'acétonitrile à température ambiante pour former 2,3,5,6-tétrafluoro-4-(5-phényl-2H-tétrazol-2-yl)pyridine 2,5-disubstitué et le produit 1,5-disubstitué a été formé sous forme de traces (schéma 18).

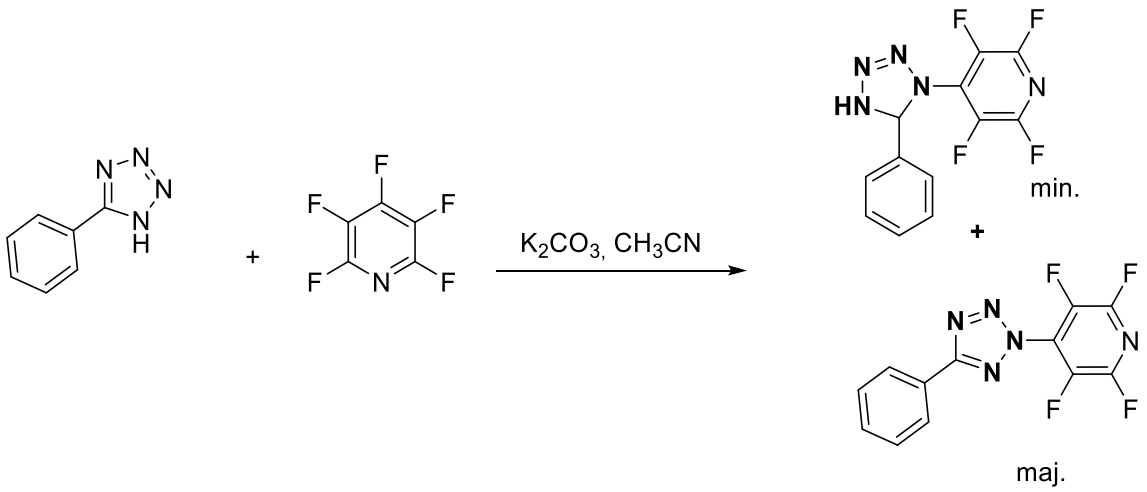


Schéma 18

Les nanoparticules de NiO avec 2,4′-dibromoacétophénone a donné le tétrazole 2,5-disubstitués correspondant par Safaei-Ghomi et al. [49]. La réaction de condensation de Knoevenagel 1,3-dipolaire d'aldéhydes, d'azoture de sodium malononitrile et de 2,4′-dibromoacétophénone en utilisant nano-NiO comme catalyseur a fourni des dérivés 2,5-disubstitués comme seul isomère (schéma 19).

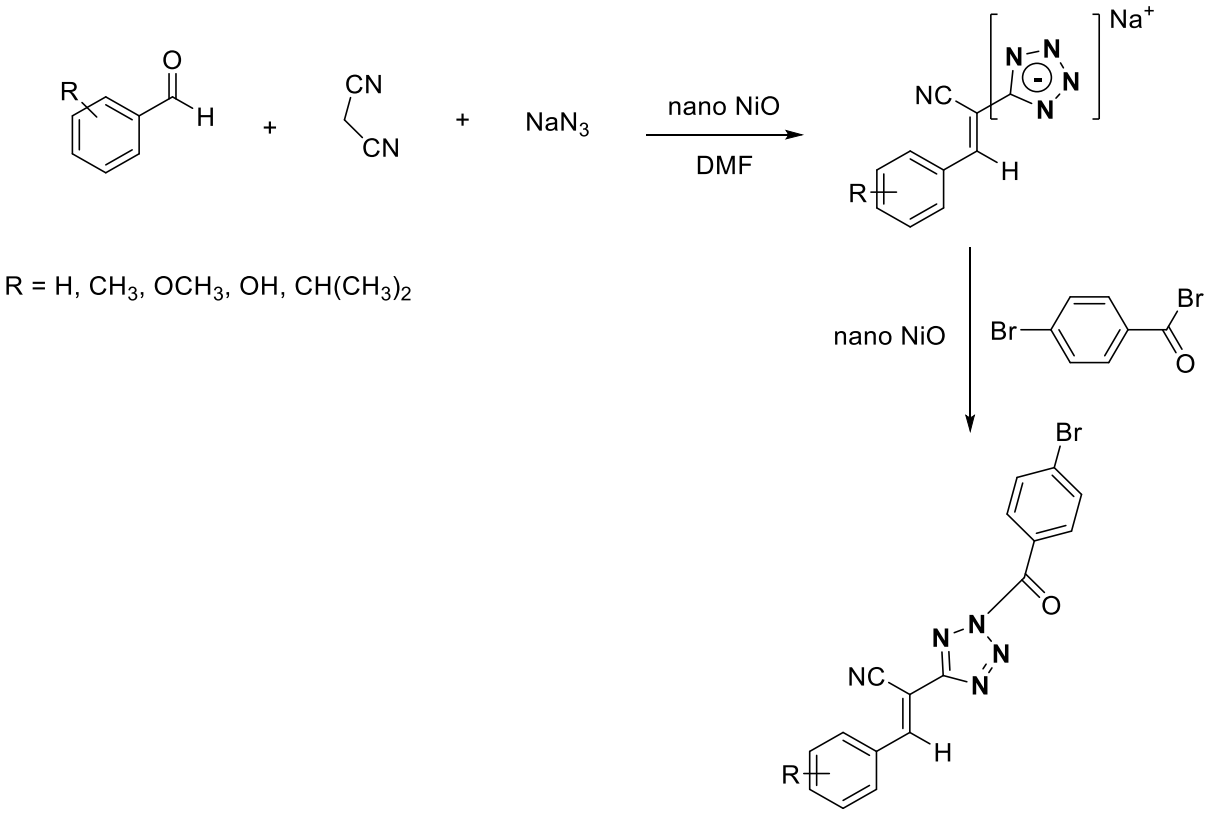


Schéma 19

Les premières tentatives de Xiong et al. [50] ont permi de synthètiser les tétrazoles 1,5-disubstitués en utilisant le 2-(cyclohexylméthylène) malonate de diméthyle, 2-naphtyle isocyanide et l'azoture de triméthylsilyle pour optimiser les conditions de réaction. La réaction a été effectuée en présence d'un catalyseur à base de $Mg(OTf)_2$ et un ligand de L-$PrPr_2$ afin d'obtenir deux dérivés différents de tétrazole 1,5-disubstitué (schéma 20).

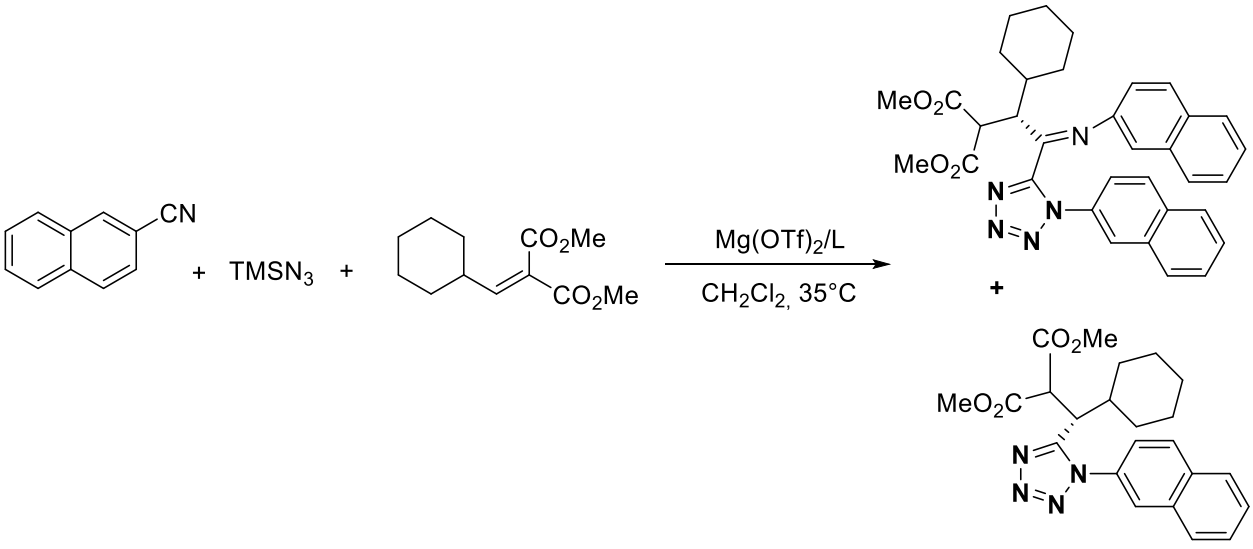


Schéma 20

Murthy Boddapati et al. [51] ont tenté leur protocole vers la synthèse de tétrazoles 2,5-di-substitués. Le tétrazole cible a été obtenu dans une réaction en un pot par la formation in situ de la phényl tétrazole amine, à partir de la thiourée en présence d'un catalyseur de cuivre dans des conditions douces (schéma 21). La désulfuration de la thiourée suivie de la substitution nucléophile par l'azidobenzène et de réactions d'électrocyclisation fournissent la 2-phényl-2H-tétrazol-5-ylamine comme intermédiaire isolable puis traitée avec du 4-iodotoulène en présence d'un complexe du cuivre à 120°C et une base Cs_2CO_3 pour obtenir le 2-phényl-N-p-tolyl-2H-tétrazol-5-amine.

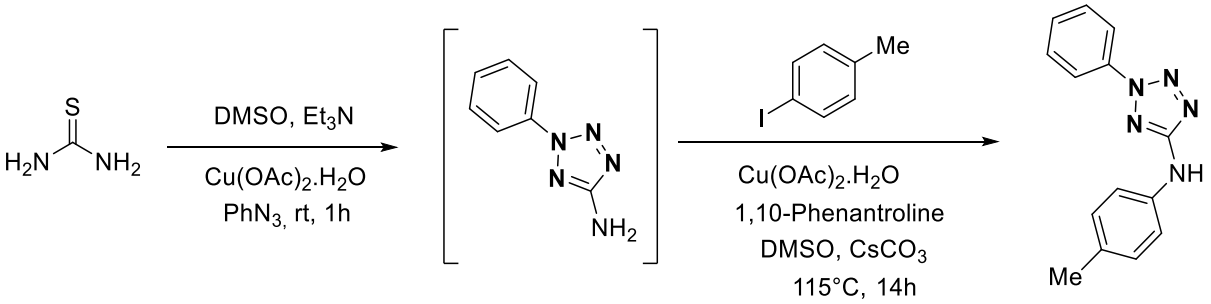


Schéma 21

La synthèse des dérivés du tétrazole a été préparée par Nazhan Khurshid et al. [52] à partir de la réaction des bases de Schiff avec l'azide de sodium dans le tétrahydrofurane (THF) comme solvant. La préparation de nouvelles bases de Schiff a été réalisée à partir de chlorure de chloroacétyle avec la base azotée uracile, ensuite une réaction avec l'hydrate d'hydrazine, puis l'ajout de certains substituants du benzaldéhyde ont été effectués (schéma 22).

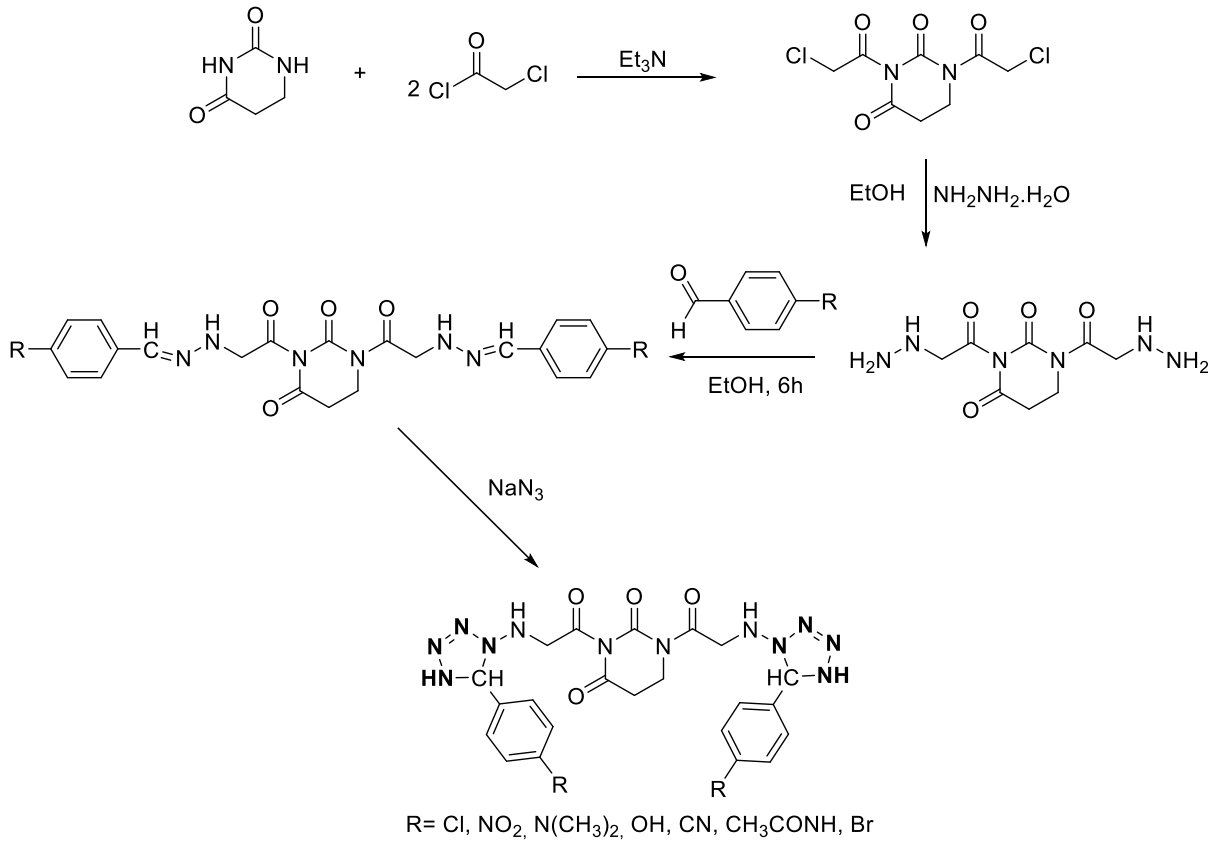


Schéma 22

Une stratégie simple et pratique de synthèse de nouveaux agents antibactériens. Malath I. Yousif et al [53], ont réalisé une synthèse de nouveaux dérivés de tétrazole 2,5-disubstitués par la réaction de bases de Schiff synthétisées avec de l'azide de sodium selon la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans une solution alcoolique de KOH (schéma 23).

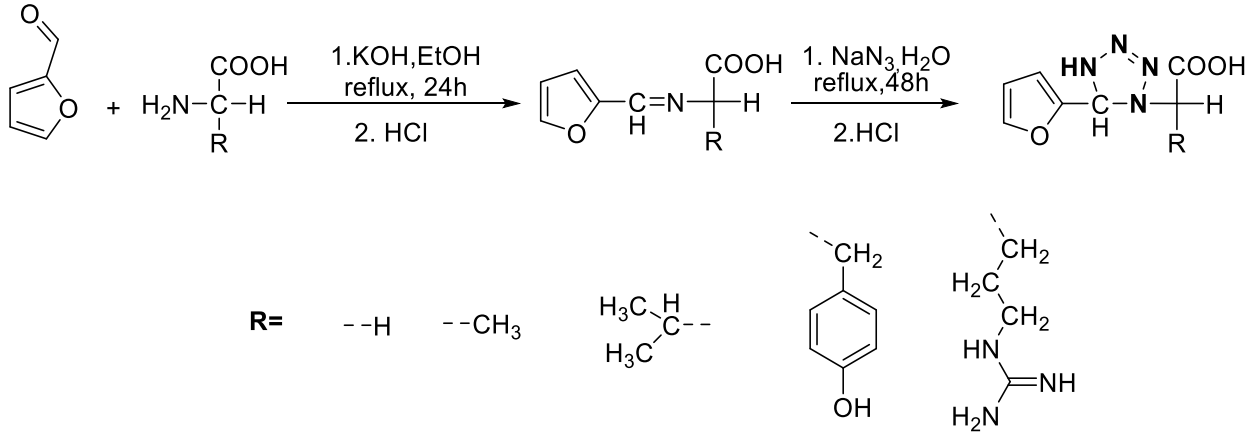


Schéma 23

Farrokhzadeh et al. [54] ont réalisé la synthèse de nouveaux 5-(2-phényl)-N,N-diméthyl-2H-tétrazole-2-carboxamides. La réaction des composés tétrazolés de départ avec chlorure de

carbamoyle en présence de triéthyle amine dans l'acétate d'éthyle à température ambiante permet d'obtenir les tétrazoles disubstitués désirés (schéma 24).

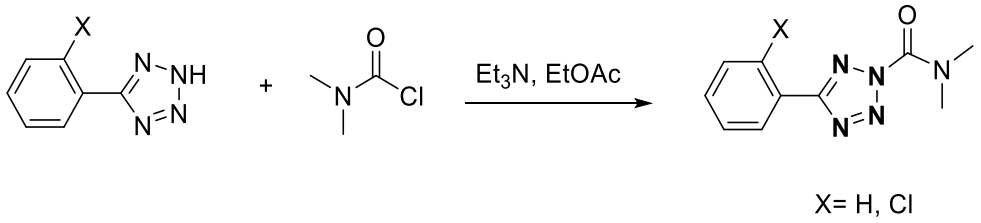


Schéma 24

La synthèse de deux nouveaux tétrazoles disubstitués, le 2-(2,4-dinitrophényl)-5-méthyl-2 H- tétrazole et 1-(2,4-dinitrophényl)-5-méthyl-1 H -tétrazole a été préparé par Aleksandar et al. [55]. Cette synthèse de composés souhaités s'est faite en deux étapes (schéma 25). Le 5-méthyl-1H-tétrazole, qui a été synthétisé à partir de l'acétonitrile, a subi une substitution aromatique nucléophile avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène (CDNB), donnant les deux régioisomères.

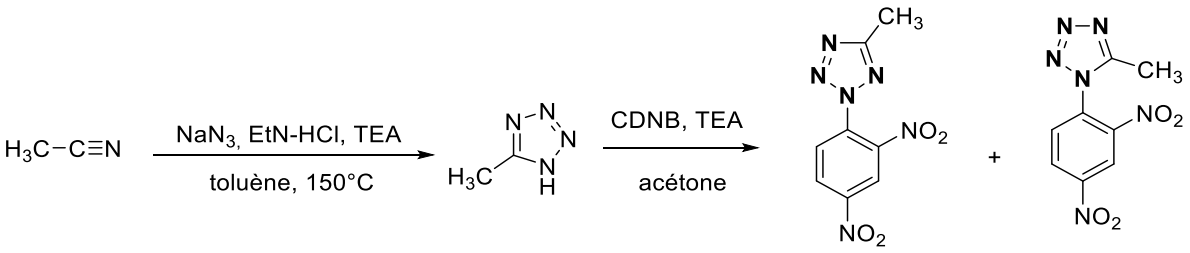


Schéma 25

Nasrollahzadeh et al. [56] a préparé une série des dérivés d'arylaminotétrazoles via une réaction de cycloaddition dipolaire d'arylcyanamides avec de l'azoture de sodium en utilisant le complexe de cuivre (II) liquide ionique supporté par le chitosan CS@Tet-IL-Cu(II) comme catalyseur (schéma 26).

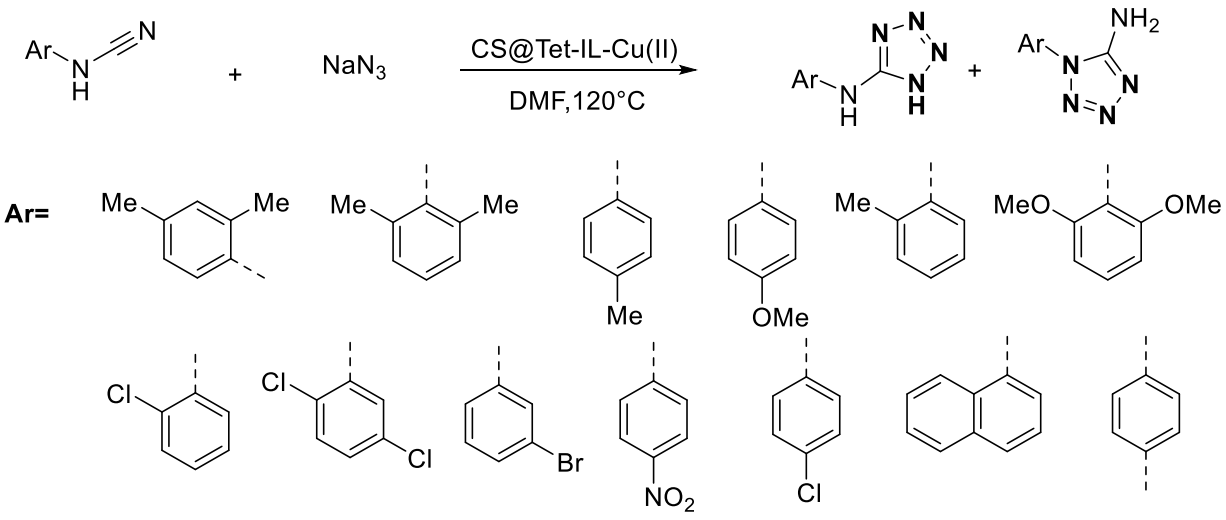
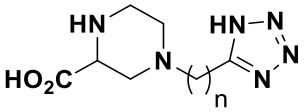


Schéma 26

II. Essais de synthèse d'analogues tétrazoliques d'aminoacides

La chimie des acides aminés hétérocycliques et plus particulièrement celle des acides aminés tétrazoliques a suscité ces dernières années, l'intérêt de plusieurs laboratoires à travers le monde entier. Ces acides aminés présentent des propriétés biologiques fortement intéressantes (propriétés neuroexcitatrices) [57,58].

Des études récentes ont montré que les acides aminés tétrazoliques peuvent être utilisés dans le traitement des désordres neurologiques (Epilepsie) et des maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson).



n = 2,3

Figure 6. Structure d'amino-acides tétrazoliques

[*Dérivés de l'acide (tétrazolylalkyl) pipérazine carboxylique (utilisés dans le traitement des désordres neurologiques)*].

Dans la littérature peu de travaux décrivent des exemples d'α aminoacides tétrazoliques. On peut citer en particulier l'acide cis-4-[(1H-tétrazol-5-yl)méthyl]pipéridine-2-carboxylique qui est connu pour sa grande activité antagoniste au niveau du récepteur NMDA [59] et la L-trans-4-(1H-tétrazol-5-yl) proline qui est un agoniste du récepteur AMPA [60].

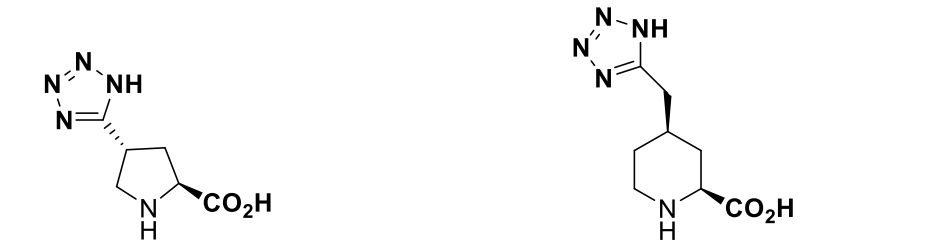


Figure 7. Structures d'α aminoacides tétrazoliques

Dans notre laboratoire, Alami et al. [61] ont synthétisé des aminoacides β et γ tétrazoliques. Le schéma ci-dessous résume les étapes principales de ces synthèses (schéma 27).

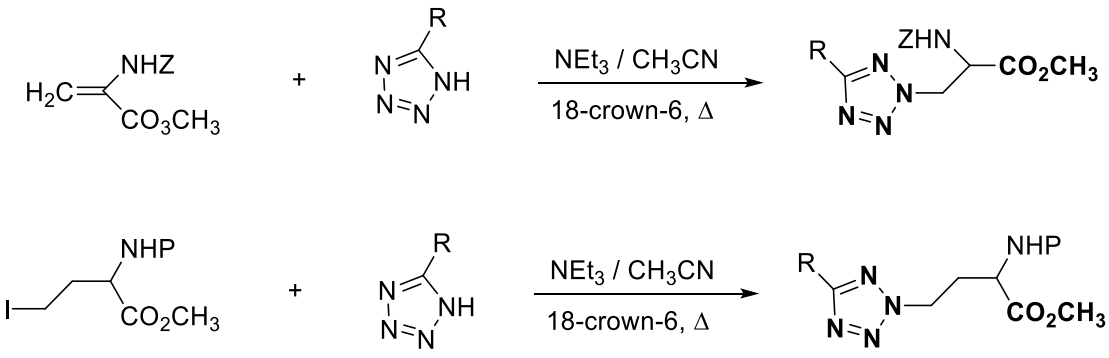


Schéma 27

Labriti et al. [62] ont rapporté en 2006, la synthèse de la 2-phényl-4-méthyl-4((tétrazol-5-yl)méthyl)oxazoline, précurseur d'aminoacide et d'aminoaldéhyde tétrazolique à partir de la 2-phényl-4-méthyl-4-hydroxyméthyloxazoline comme matière première de base (schéma 28).

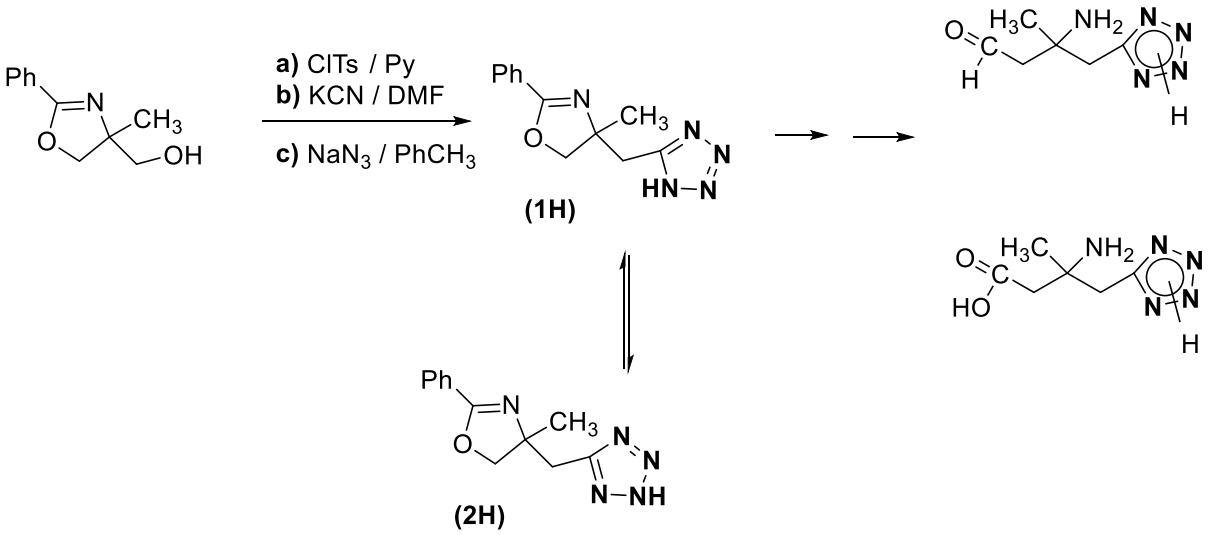


Schéma 28

Dans le même sens, Lenda et al. [2] ont publié en 2007, la synthèse de dérivés racémiques du 4-(tétrazolyl) proline à partir du 2,4-dibromoglutarate de diméthyle. Le schéma ci-après résume les étapes suivies lors de cette synthèse (schéma 29).

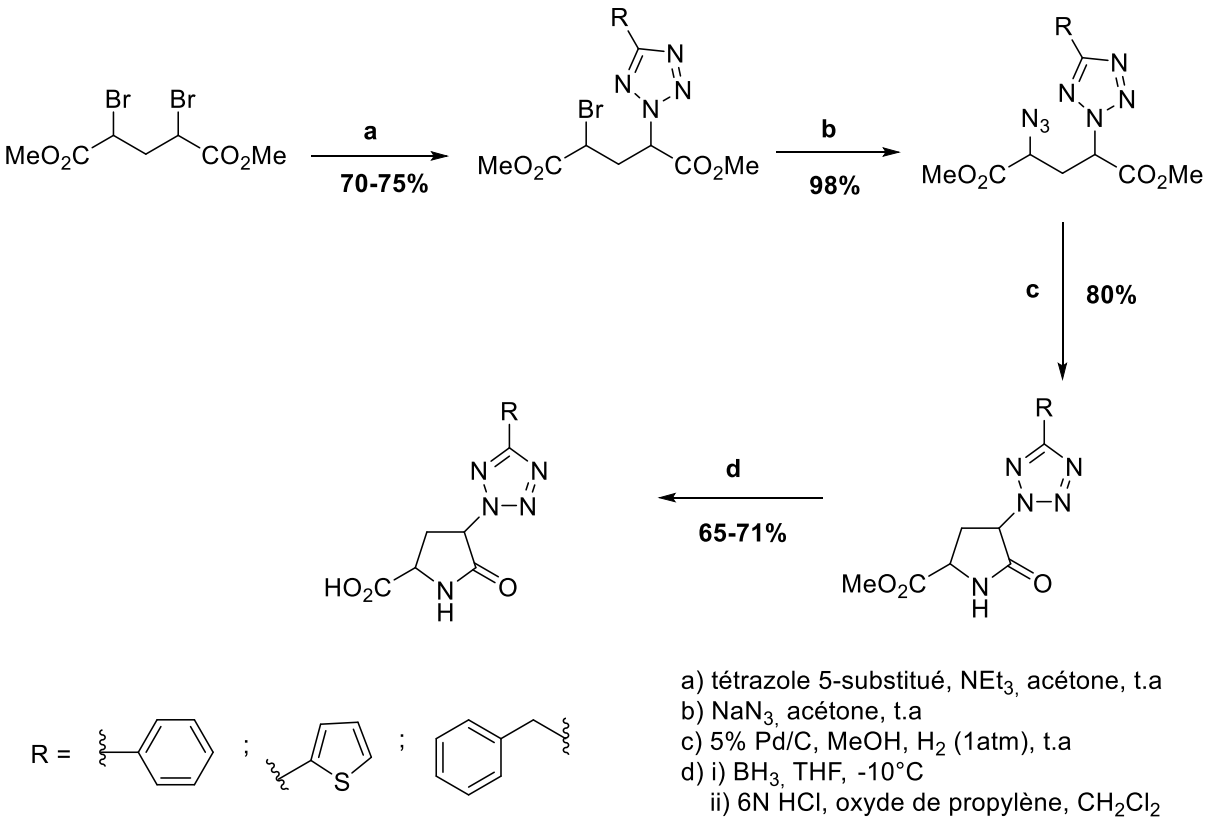


Schéma 29

Vu l'importance de ces aminoacides tétrazoliques, le travail objet de notre recherche s'inscrit dans ce cadre à savoir la synthèse d'analogues tétrazoliques d'aminoacides.

La stratégie envisagée a pour étape clé, la condensation des halogénoalkylnitriles ou leurs analogues O-tosylés sur divers aminoesters. Le schéma ci-dessous résume les étapes principales de cette stratégie.

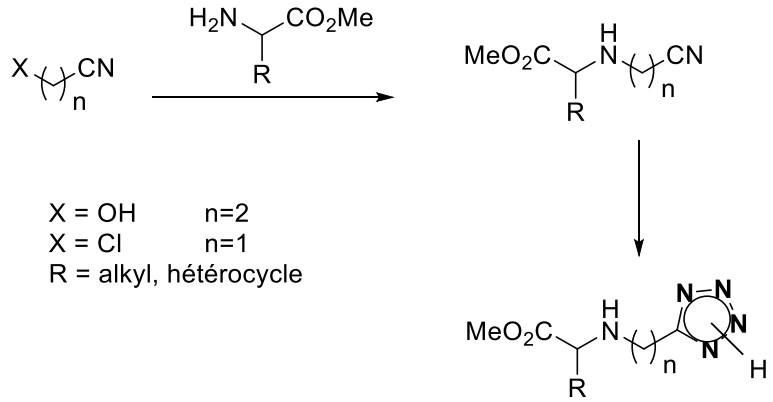
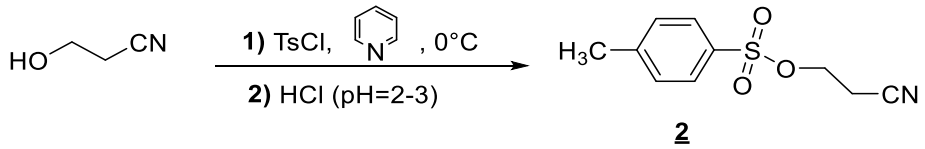


Schéma 30

Des études préliminaires sont effectuées sur le 3-hydroxypropionitrile et l'ester méthylique de la glycine comme matières premières. Nous décrivons étape par étape le processus réactionnel adopté.

II.1. Synthèse du 2-cyanoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate 2

L'action du chlorure de tosyle sur le 3-hydroxypropionitrile dans la pyridine nous a permis d'obtenir le dérivé O-tosylé avec un rendement de 85 %.



2

Schéma 31

Le spectre RMN du proton ($CDCl_3$) du composé **2** présente les signaux suivants (figure 8) :

- Un singulet à 2.46 ppm dû aux protons méthyliques -C**H**$_3$ en position para du phényle.
- Un triplet à 2.75 ppm dû aux protons méthyliques -C**H**$_2$ en position β du groupe nitrile.
- Un triplet à 1.2 ppm dû aux protons méthyliques -C**H**$_2$- en position α du groupe nitrile.
- Un doublet à 7.38 ppm dû aux protons aromatiques =C**H** en position méta du phényle.
- Un doublet à 7.81 ppm dû aux protons aromatiques =C**H** en position ortho du phényle.

Le spectre RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) présente les signaux suivants (figure 9) :

- Un signal à 18.6 ppm attribué au carbone méthyliques -**C**H_2 en α du groupe nitrile.
- Un signal à 21.7 ppm dû au carbone méthyliques -**C**H_2 en position para du phényle.
- Un signal à 63.7 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H_2 en β du groupe nitrile.
- Un signal à 115.83 ppm attribué au carbone quaternaire -**C**≡N du groupe nitrile.
- Deux signaux à 128.0 et 130.2 ppm attribués aux carbones tertiaires =**C**H situés respectivement en position ortho et méta du noyau aromatique.
- Un signal à 132.0 ppm attribué au carbone aromatique quaternaire -**C**q-CH_3.
- Un signal à 145.7 ppm attribué au carbone quaternaire -**C**q-SO_2.

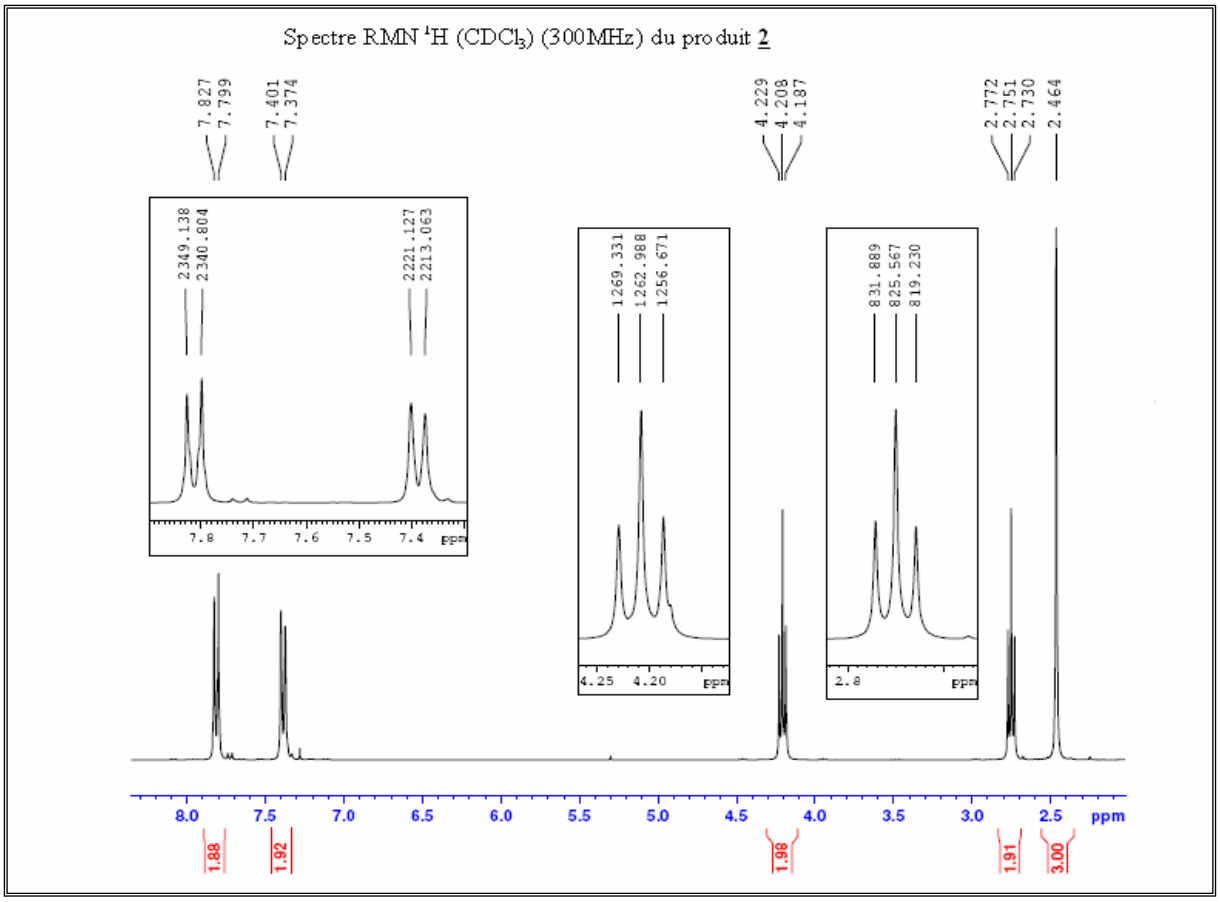


Figure 8. Spectre RMN ^1H du composé **2**

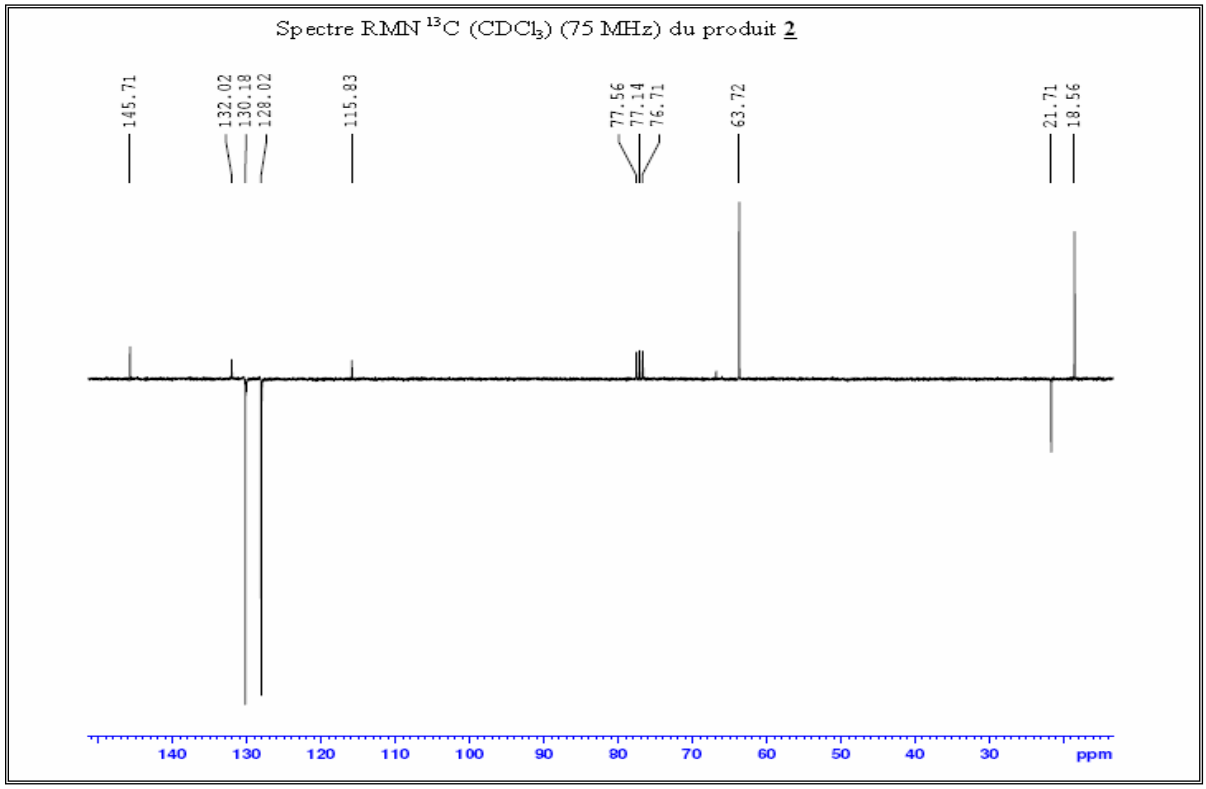


Figure 9. Spectre RMN ^{13}C du composé **2**

Le spectre de masse du composé **2** présente le pic moléculaire m/z = 225.9 $[M]^{+\cdot}$.

Sur la base de ces données spectrales nous proposons la structure du 2-cyanoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate au produit **2.**

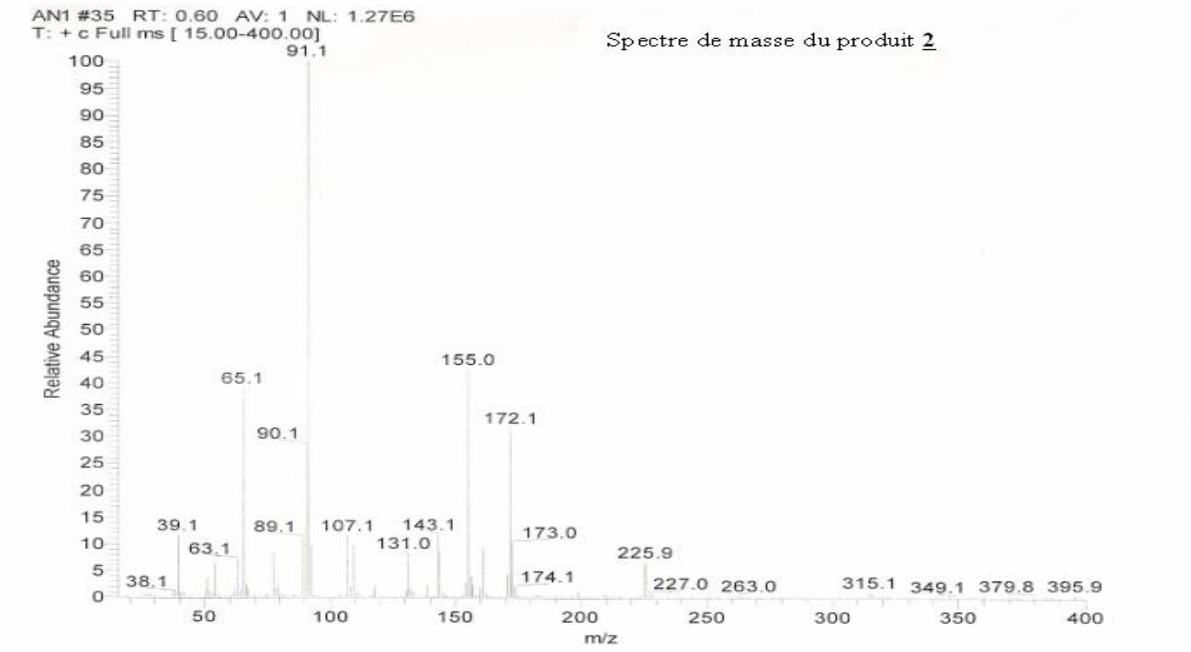


Figure 10. Spectre de masse du composé **2**

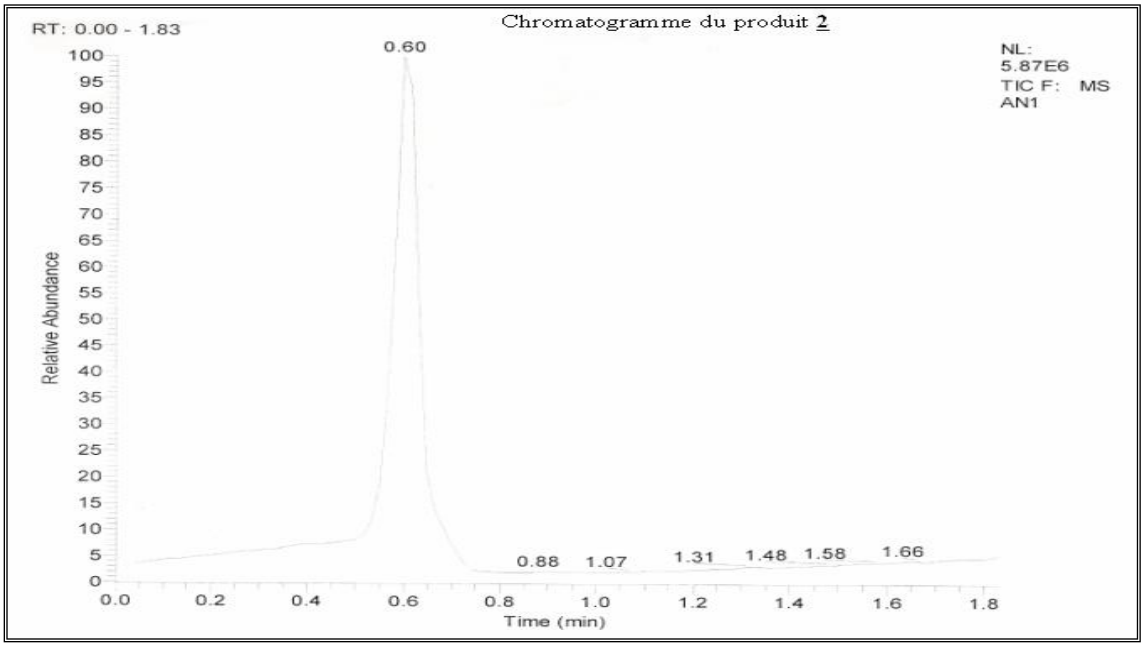


Figure 11. Chromatogramme du composé **2**

II.2. Réaction de N-alkylation du 2-cyanoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate 2

Le dérivé O-tosylé ainsi préparé est condensé sur le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine en présence de 2 équivalents de la triéthylamine dans le dichlorométhane (schéma 32).

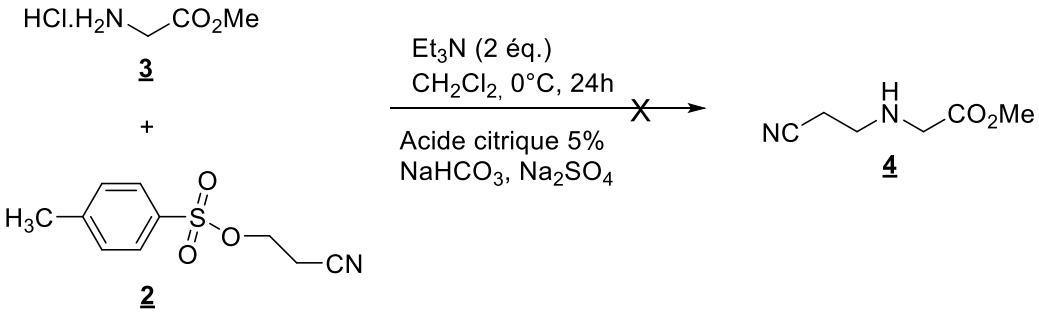


Schéma 32

La réaction a été suivie, toutes les deux heures, par chromatographie en couche mince (CCM). Après 24 heures de réaction, nous n'avons constaté aucune évolution de l'aminoester, par contre un solide blanc est déposé au fond du ballon, ce qui nous laisse penser que le dérivé O-tosylé subit sous l'influence de la triéthylamine une réaction d'élimination (schéma 33).

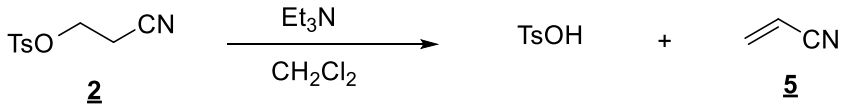


Schéma 33

Après filtration de l'acide paratoluène sulfonique formé lors de cette réaction d'élimination, la phase organique est lavée à l'eau pour éliminer l'aminoester libre qui n'a pas réagi. Après évaporation du solvant aucun produit organique n'est obtenu.

Afin de vérifier que cette réaction d'élimination est dû à la présence de la base dans le milieu réactionnel, nous avons condensé la cyclohexylamine sur le dérivé O-tosylé **2** en présence du carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Après une durée réactionnelle de 24 heures et traitement de la réaction aucun produit de substitution n'est obtenu. Nous pensons que le composé **2** a subi le même sort que précédemment c'est-à-dire décomposition en acrylonitrile et en acide paratoluène sulfonique (schéma 34).

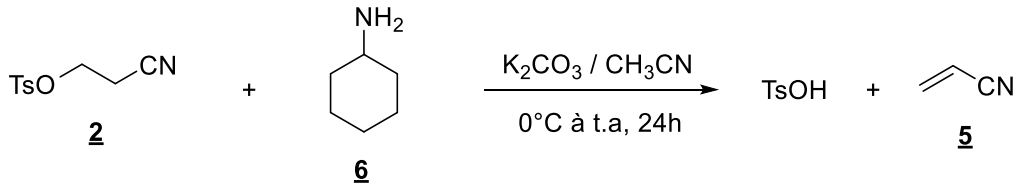


Schéma 34

La cyclohexylamine qui n'a pas réagi et l'acrylonitrile formé sont entraînés par le solvant au cours de l'évaporation.

Pour s'assurer que la réaction d'élimination prédomine quelle que soit la force de l'agent nucléophile, nous avons condensé l'azoture de sodium (5éq.) sur le composé **2** dans l'acétonitrile comme solvant. Après une durée réactionnelle de 24 heures à température ambiante puis 12 heures à reflux, la réaction conduit toujours aux produits d'élimination (schéma 35).

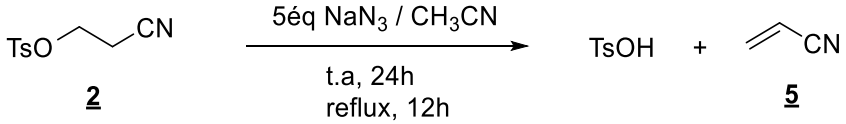


Schéma 35

En conclusion le 3-hydroxypropionitrile utilisé comme produit de départ n'est pas le bon choix pour aboutir aux aminoesters tétrazoliques, d'où l'idée de travailler sur un homologue inférieur afin d'éviter la réaction d'élimination.

II.3. Stratégie de synthèse utilisant le chloroacétonitrile

Pour les raisons évoquées ci-dessus nous avons envisagé une stratégie de synthèse en utilisant le chloroacétonitrile **7** comme produit de départ (schéma 36).

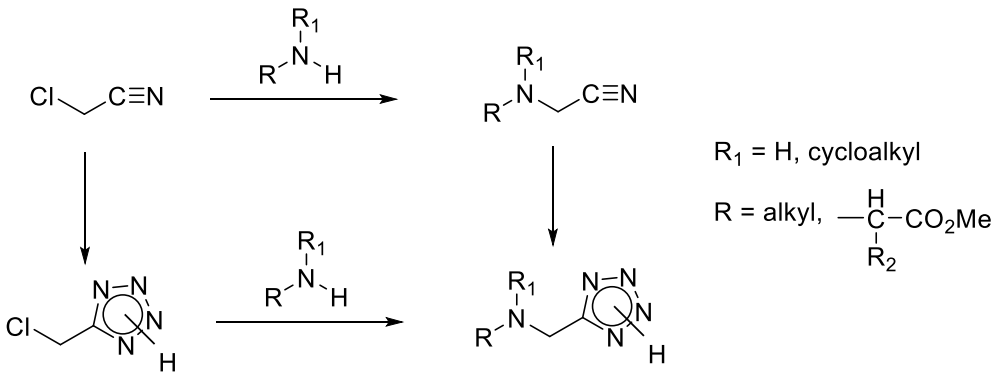


Schéma 36

II.3.1. La première voie de synthèse

Les premiers essais de la réaction de N-alkylation sont effectués sur la cyclohexylamine **6**. L'analyse des données spectroscopiques obtenues dans les expériences de la RMN bi-dimensionnelle 2D des produits **8** et **9** montre que la fraction cyclohexane adopte une structure tridimensionnelle de conformation chaise. Le cycle tétrazole est un système du type azapyrrole, alors les deux formes tautomériques -1H et -2H peuvent exister avec un rapport près de 1:1 [5]. (schéma 37).

Ce schéma résume les différentes étapes de cette stratégie.

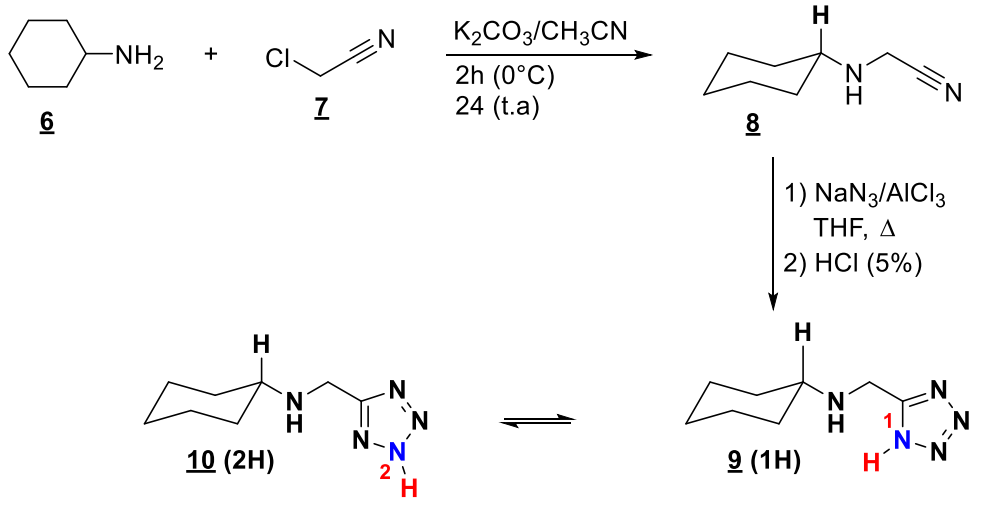
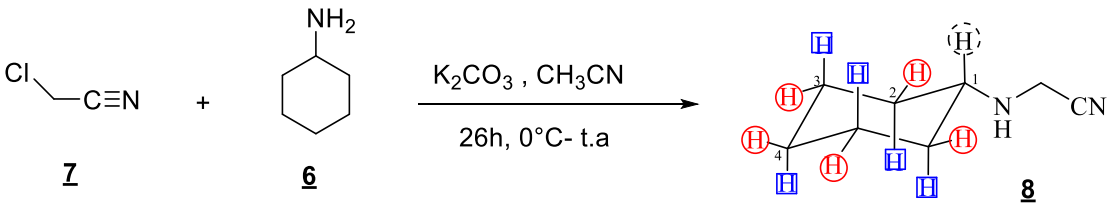


Schéma 37

➢ **Synthèse de la 2-(cyclohexylamino) acétonitrile 8**

L'action du chloroacétonitrile sur la cyclohexylamine en présence du carbonate de potassium dans l'acétonitrile comme solvant, à 0°C pendant 2 heures puis à température ambiante pendant 24 heures, a donné le produit souhaité sous forme d'huile rouge foncé avec un rendement en produit pur de l'ordre 84% (schéma 38).



7 6 8

Schéma 38

Le spectre RMN du proton ($CDCl_3$) du produit **8** présente entre autres les signaux suivants (figure 12) :

- un massif entre 1,14 et 1,41 ppm relatif aux protons méthylénique axiaux -C**H**$_2$- en position 2, 3 et 4 du cyclohexyle et en plus du proton de la fonction amine -N**H**-.
- un massif entre 1.58 et 1.85 ppm relatif aux protons méthylénique équatoriaux -C**H**$_2$- en position 2, 3 et 4 du cyclohexyle.
- un triplet de triplet à 2.66 ppm dû au proton méthylénique -C**H**- en position 1 du cyclohexyle.
- un singulet à 3.60 ppm dû aux protons méthylénique -C**H**$_2$- en α du groupe nitrile.

Dans le spectre RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) on relève les signaux suivants (figure 13) :

- un signal à 24.4 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H$_2$- en position 3 du cyclohexyle.
- un signal à 25.9 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H$_2$- en position 4 du cyclohexyle.
- un signal à 32.6 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H$_2$- en position 2 du cyclohexyle.
- un signal à 34.3 ppm attribué au carbone méthylénique -**C**H$_2$- en α du groupe nitrile.
- un signal à 55.1 ppm attribué au carbone tertiaire -**C**H- en position 1 du cyclohexyle.
- un signal à 118.2 ppm attribué au carbone quaternaire -**C**≡N du groupe nitrile.

Sur la base de ces données spectrales, nous proposons la structure de la 2-(cycloxylamino) acétonitrile au produit **8.**

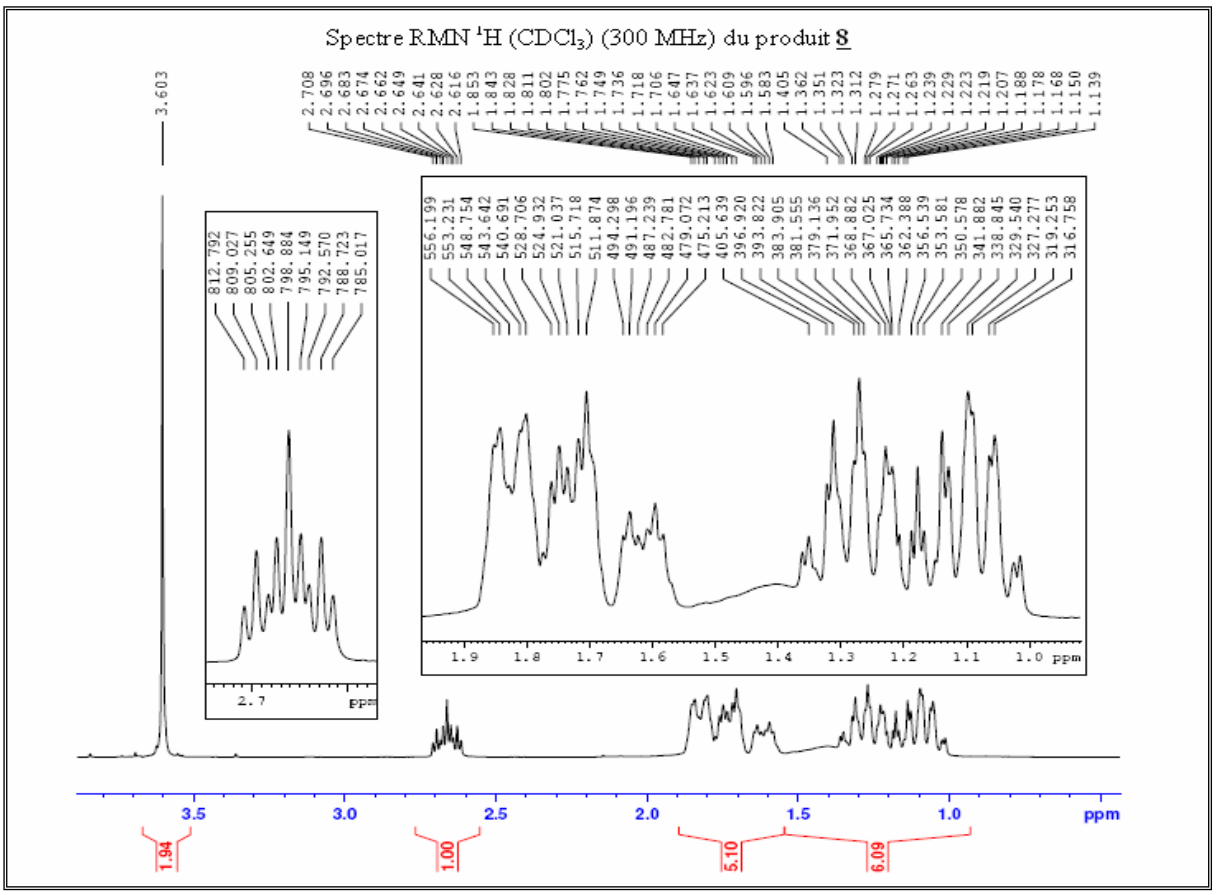


Figure 12. Spectre RMN ^{1}H du composé **8**

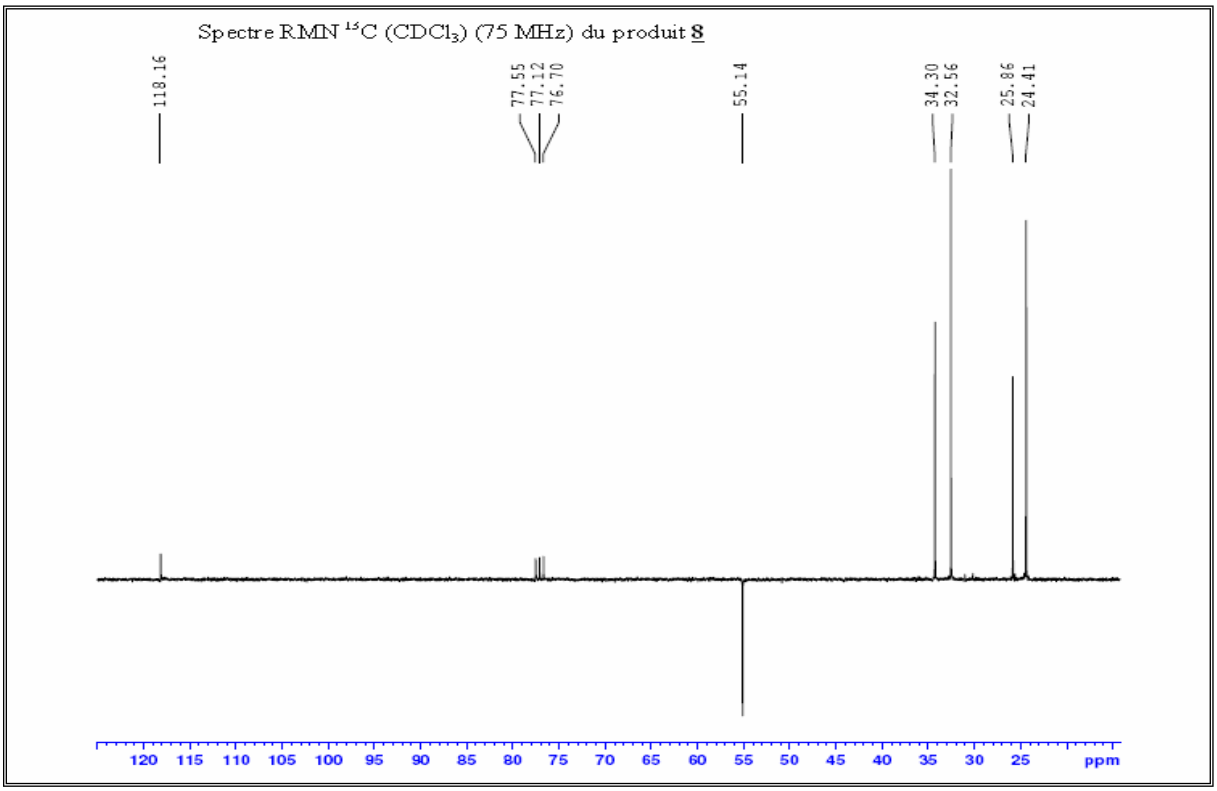


Figure 13. Spectre RMN ^{13}C du composé **8**

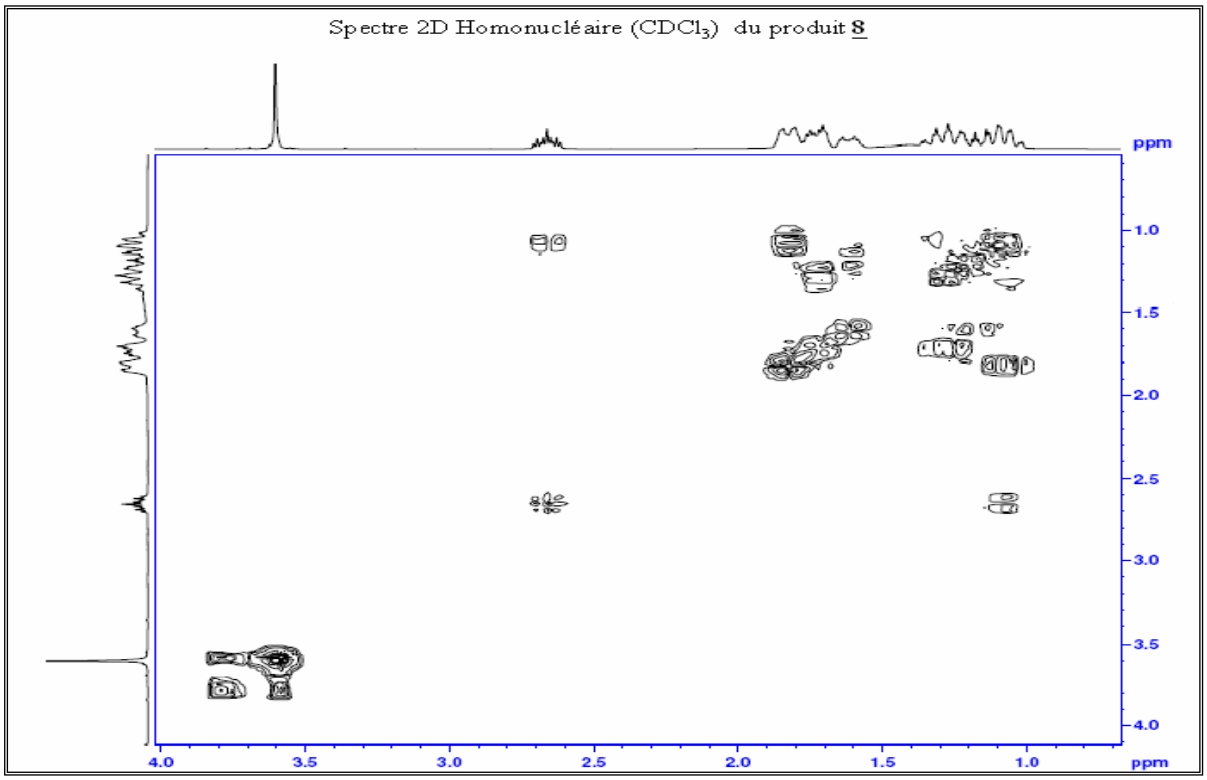


Figure 14. Spectre homonucléaire ^{1}H-^{1}H 2D du composé **8**

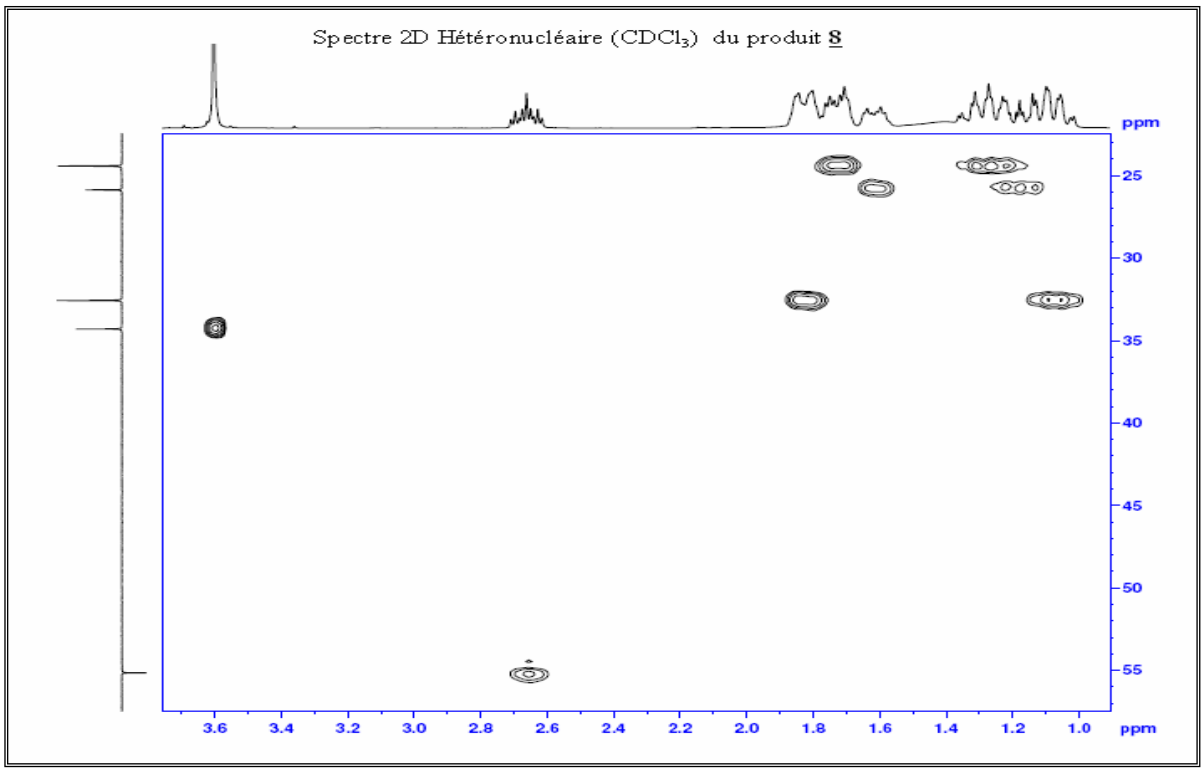


Figure 15. Spectre hétéronucléaire ^{1}H-^{13}C 2D du composé **8**

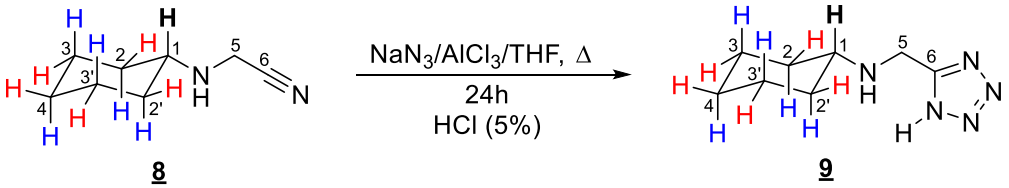
L'attribution définitive des déplacements chimiques des protons RMN ^{1}H (300 MHz) et carbones ^{13}C (75,47 MHz) pour le composé **8** en $CDCl_3$, y compris les résultats obtenus par corrélation 2D homonucléaire (figure 14) et hétéronucléaire (figure 15) est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Données spectrales du composé **8**. (δ en ppm et J en Hz).

Position	δ_H	δ_C	Corrélation H-H	Corrélation C-H
1	2.66 (tdt, J_1 = 6.37 ; J_2 = 10.14)	55.1	H^1-$2H^{ax(2+2')}$	C^1-H^1
2 ; 2'	1.14 – 1.16 (m, $2H_{ax}$) 1.80 – 1.85 (m, $2H_{éq}$)	32.6	$1H^{ax(2)}$-H^1 ; $1H^{ax(2')}$-H^1	C^2-$2H^{2(ax+éq)}$ $C^{2'}$-$2H^{2'(ax+éq)}$
3 ; 3'	1.21 – 1.36 (m, $2H_{ax}$) 1.70 – 1.77 (m, $2H_{ax}$)	24.4	$H^{ax(3)}$-$H^{éq(3)}$ $Hax(3')$-$H^{éq(3')}$	C^3-$2H^{3(ax+éq)}$ $C^{3'}$-$2H^{3'(ax+éq)}$
4	1.18 (m, $1H_{ax}$) 1.58 – 1.64 (m, $1H_{éq}$)	25.9	$H^{ax(4)}$-$H^{éq(4)}$	C^4-$2H^{4(ax+éq)}$
-NH	1.14 – 1.41 (m)	-	$H^{(N)}$- $H^{(N)}$	-
5	360 (s)	34.3	$2H^5$-$2H^5$	C^5-$2H^5$
6	-	118.2	-	-

➢ **Synthèse de la N-((tétrazol-5-yl)méthyl)cyclohexanamine 9**

Plusieurs méthodes de synthèses du tétrazole à partir de son précurseur nitrile sont décrites dans la littérature. Pour notre part, nous avons adopté la méthode décrite par Arnold et al. [63] en utilisant l'azoture de sodium en présence du chlorure d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Ainsi l'action de l'azoture de sodium sur la 2-(cycloxylamino) acétonitrile, en présence du chlorure d'aluminium anhydre dans le tétrahydrofurane comme solvant, nous a permis l'obtention d'un solide jaunâtre avec un rendement de 31% en produit brut.



8 **9**

Schéma 39

Le spectre RMN du proton (MeOD) du produit **9** synthétisé présente les signaux suivants (figure 16) :

- un massif entre 1.1 et 1.36 ppm relatif aux protons axiaux -C**H**$_2$- en position 2,3 et 4 du cyclohexyle et en plus du proton de la fonction amine -N**H**-.
- un massif entre à 1.6 et 1.91 ppm relatif aux protons méthylénique équatoriaux -C**H**$_2$- en position 2, 3 et 4 du cyclohexyle.
- un triplet de triplet à 2.54 ppm dû au proton -C**H**- en position 1 du cyclohexyle.
- un singulet à 4.24 ppm dû aux protons -C**H**$_2$- en positon α du tétrazole.
- un singulet à 5.08 ppm dû aux protons -N**H** du cycle tétrazoliques.

Le spectre RMN ^{13}C (MeOD) présente les signaux suivants (figure 17) :

- un signal à 25.4 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H$_2$- en position 3 du cyclohexyle.
- un signal à 25.5 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H$_2$- en position 4 du cyclohexyle.
- un signal à 28.5 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H$_2$- en position 2 du cyclohexyle.
- un signal à 43.9 ppm attribué au carbone méthylénique -**C**H$_2$- en position α du tétrazole.
- un signal à 61.2 ppm attribué au carbone tertiaire -**C**H- en position 1 du cyclohexyle.
- un signal à 155.9 ppm attribué au carbone quaternaire **C**$_q$ du tétrazole.

Sur la base de ces données spectrales nous proposons la structure de la N-((tétrazol-5-yl) méthyl) cyclohexanamine au produit **9.**

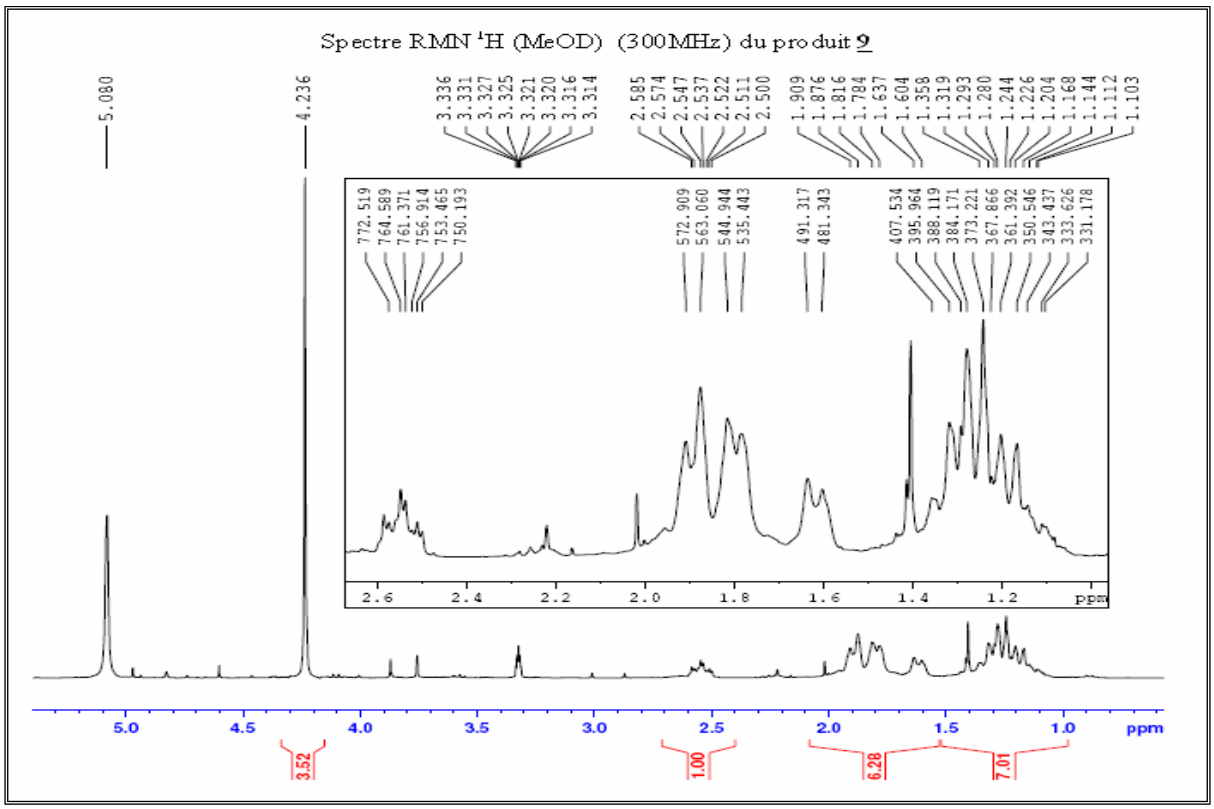


Figure 16. Spectre RMN ^{1}H du composé **9**

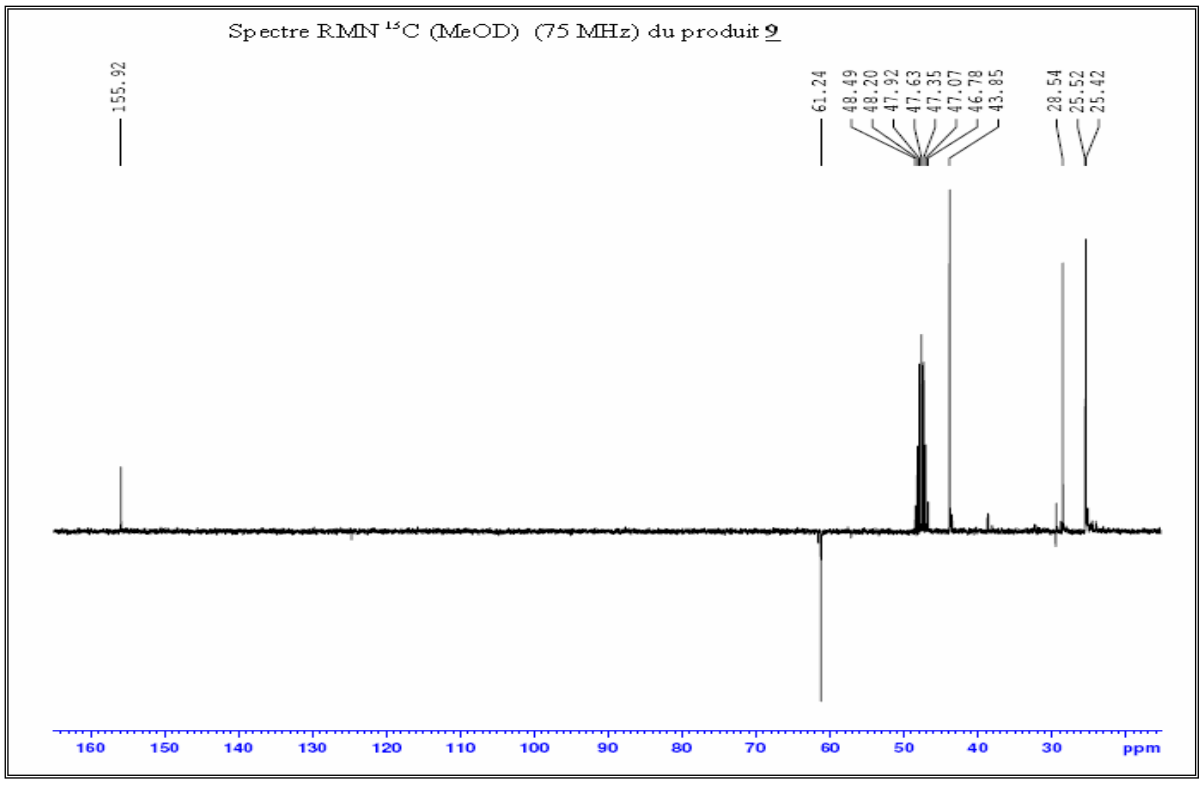


Figure 17. Spectre RMN ^{13}C du composé **9**

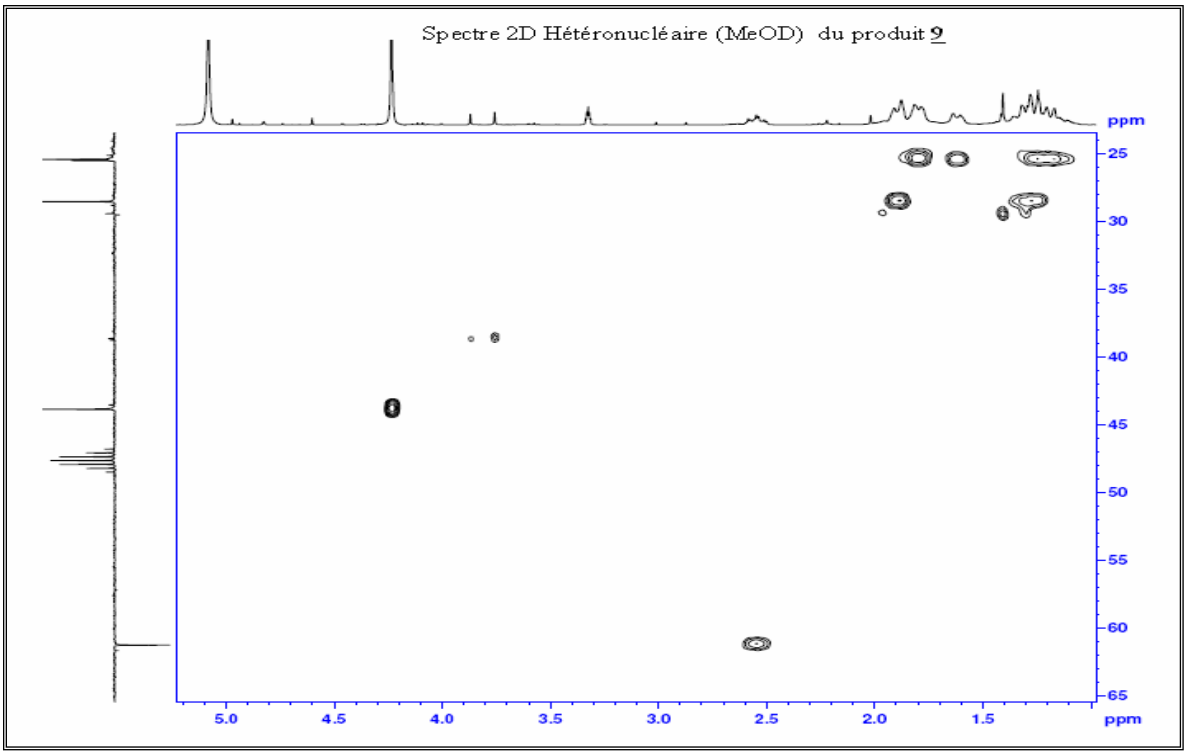


Figure 18. Spectre hétéronucléaire ^{1}H-^{13}C 2D du composé **9**

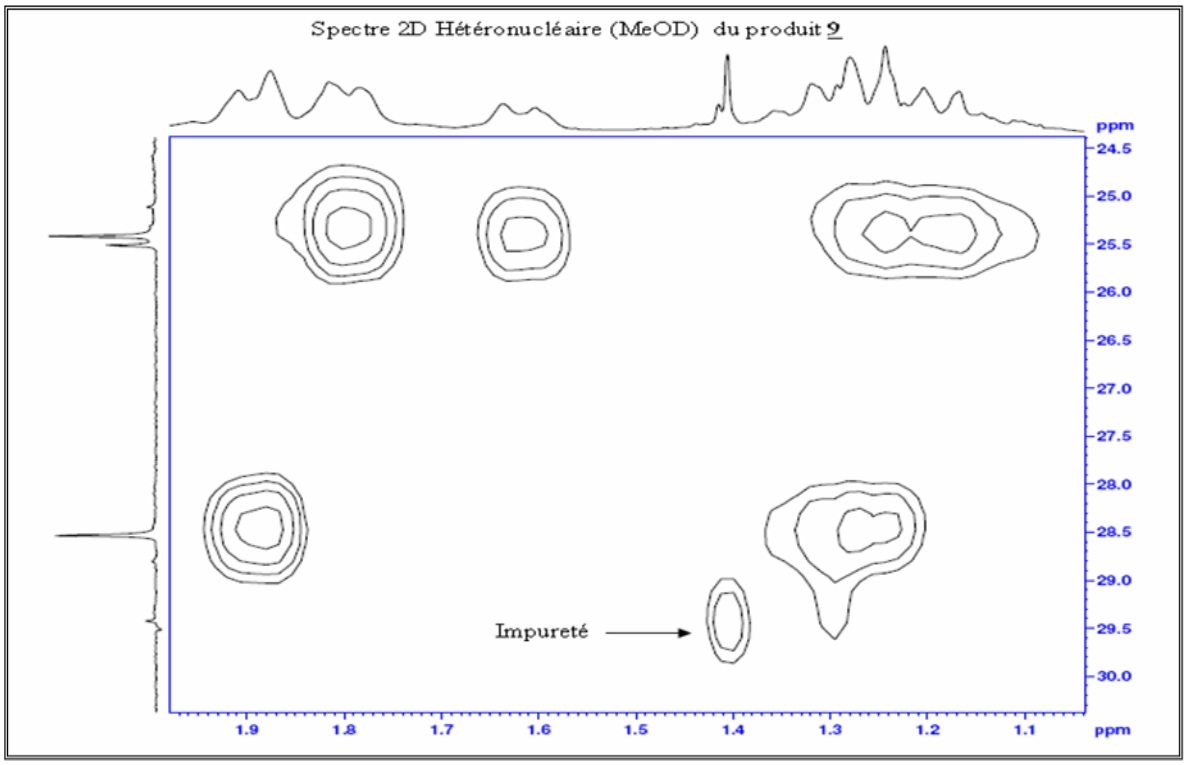


Figure 19. Spectre hétéronucléaire ^{1}H-^{13}C 2D du composé **9**

La différence entre les protons axiaux et équatoriaux est multifonctionnelle, avec des contributions causées par H ... H stérique, l'anisotropie C-C et les effets de champ électrique C-H. Le proton axial est protégé par deux protons d'environ la même quantité que la somme des anisotropies, avec le plus petit composant de champ électrique. Pendant ce temps, le proton équatorial n'a pas d'interactions stériques ou électriques de champ, mais il est déblindé par les effets d'anisotropie de C-C [64].

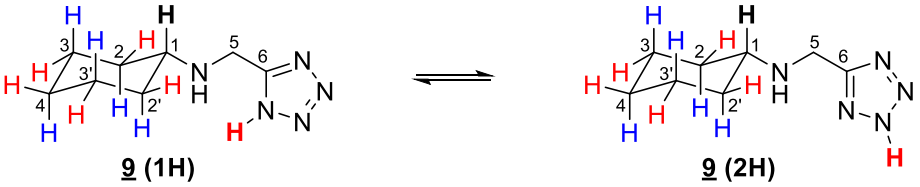


Schéma 39

Tableau 2. Déplacement chimique des protons axiaux et équatoriaux.

Position	^{1}H (δ ppm) (CDCl$_3$)	
	éq.	**ax.**
2 ; 2'	1.80 – 1.85	1.13 – 1.16
3, 3'	1.70 – 1.77	1.21 – 1.36
4	1.58 – 1.64	1.18

Ces résultats de la littérature (tableau 2) [65] sont confirmés par la RMN 2D (figures 18 et figure 19), approuvent que la fraction cyclohexane adopte une structure tridimensionnelle connue sous le nom de la conformation chaise.

II.3.2. La deuxième voie de synthèse

Une autre voie de synthèse de la N-((tétrazol-5-yl)méthyl)cyclohexanamine a été envisagée à savoir : la synthèse du chlorométhyltétrazole puis condensation de ce dernier sur la cyclohexylamine.

- **Synthèse du 5-chlorométhyltétrazole 10**

L'action du chloroacétonitrile sur l'azoture de sodium en présence du chlorure d'aluminium anhydre dans le tétrahydrofurane permet d'obtenir le 5-chlorométhyltétrazole sous forme de solide blanc avec un rendement brut de 77 % (schéma 40).

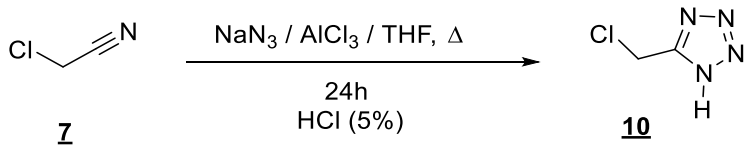


Schéma 40

Le spectre RMN du proton (MeOD) du produit **10** présente les signaux suivants (figure 20) :

- un singulet à 4.98 ppm dû au proton méthyléniques -C**H**$_2$- en position α du tétrazole.
- un signal élargi à 5.12 ppm dû au proton du groupe -N**H** du cycle tétrazolique.

Le spectre RMN ^{13}C (MeOD) présente les signaux suivants (figure 21) :

- un signal à 31.8 ppm attribué au carbone secondaire -**C**H$_2$- en position α du tétrazole.
- un signal à 155.2 ppm attribué au carbone quaternaire -**C**q du tétrazole.

Sur la base de ces données spectrales, nous proposons la structure 5-chloroméhyltétrazole au produit **10**.

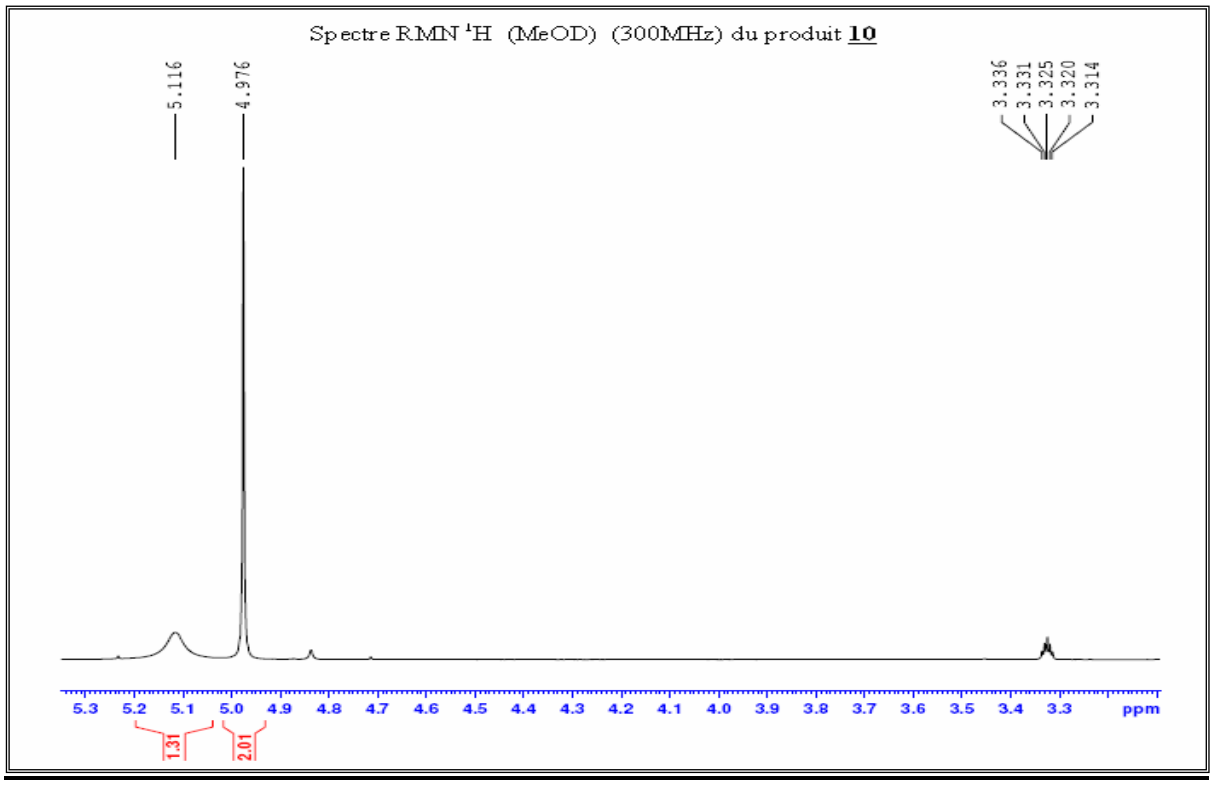


Figure 20. Spectre RMN ^{1}H du composé **10**

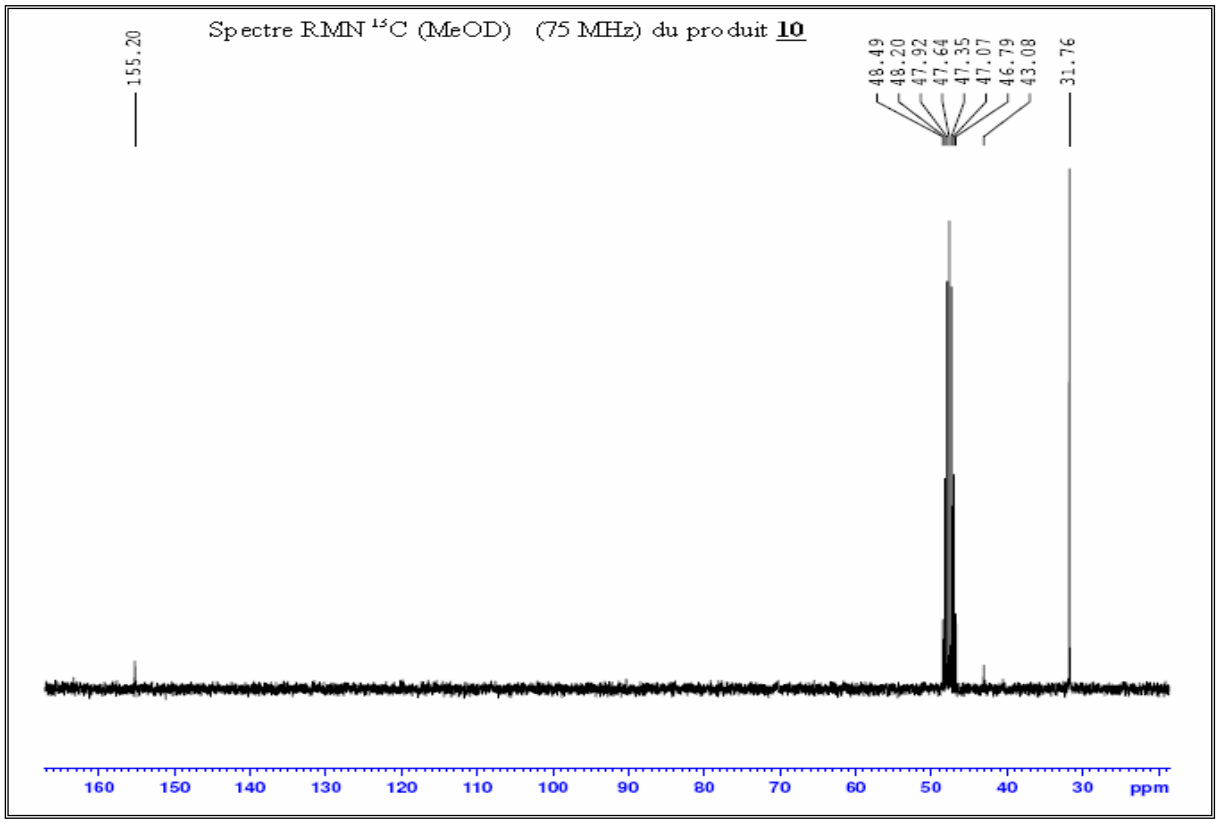


Figure 21. Spectre RMN ^{13}C du composé **10**

- **Condensation de la cyclohexylamine sur le 5-chlorométhyltétrazole**

La réaction de la N-alkylation de la cyclohexylamine **6** avec le 5-chlorométhyltétrazole **10** a été effectuée en présence du carbonate de potassium, en tant que base dans l'acétonitrile (schéma 41). Après une durée réactionnelle de 24 heures et traitement de la réaction, le produit brut obtenu est analysé par RMN du proton. Le résultat de cette analyse montre que le produit isolé (en faible quantité) ne correspond pas au produit recherché.

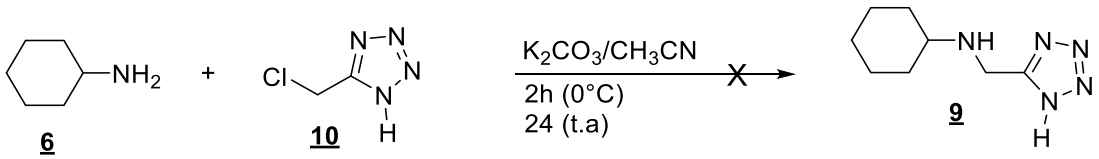


Schéma 41

Après l'exploration des deux voies de synthèse de la N-((tétrazol-5-yl)méthyl) cyclohexanamine, l'expérience montre qu'il faut d'abord condenser le chloroacétonitrile sur l'amine puis transformer le groupe nitrile en noyau tétrazolique (voie I).

En se basant sur ce résultat positif, nous avons testé cette même voie de synthèse en vue de préparer des aminoacides tétrazoliques.

- **Essais de synthèse de la N-((tétrazol-5-yl)méthyl)glycinate de méthyle.**

Les premiers essais de condensation sont effectués entre le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine et le chloroacétonitrile dans le dichlorométhane en présence de deux équivalents de la triéthylamine (schéma 42).

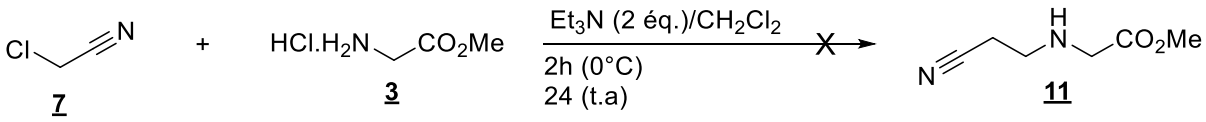


Schéma 42

Après une durée réactionnelle de 2 heures à 0°C puis 24 heures à température ambiante nous n'avons constaté aucune évolution de la réaction. Afin de vérifier que l'aminoester ne se dégrade pas, nous avons ajouté une quantité stœchiométrique du chlorure de benzoyle dans le milieu réactionnel (schéma 43).

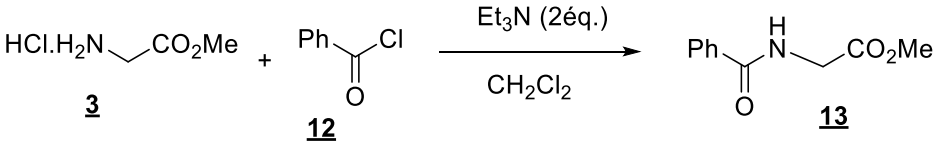


Schéma 43

Après quelques minutes d'agitation à température ambiante, le suivi de la réaction par CCM a montré une évolution complète. L'étude spectrale (RMN ^{1}H, ^{13}C) du produit obtenu par comparaison avec celui du N-benzoylglycinate de méthyle montre que les spectres objet de la comparaison sont similaires.

Il ressort de cette étude préliminaire que le chloroacétonitrile présente une différence de réactivité vis-à-vis des amines et d'aminoesters. Une étude approfondie des conditions opératoires doit être envisagée.

Partie Expérimentale

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris à l'aide du banc de koffler, les spectres de RMN ^{1}H et ^{13}C disponibles ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AM 300 (fonctionnant à 300.13MHz pour ^{1}H et à 75.47MHz pour ^{13}C) au Centre Universitaire Régional d'Interface, (CURI) de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le TMS étant pris comme référence interne. La multiplicité des signaux observés est indiquée par une lettre minuscule : s (singulet), doublet dédoublé (dd), m (multiplet)…

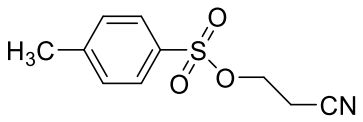
Les spectres de masse ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre LCQ Advantage, Thermo Electron, mode d'ionisation Electrospray, au Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique / Rabat (CNRST).

Les chromatographies analytiques ont été faites sur couche mince CCM (gel de silice $60F_{254}$, épaisseur 0,2 mm). Les chromatographies sur colonnes ont été effectuées avec la silice MERCK 60. Les rendements sont en produits purs après purification par chromatographie ou par recristallisation.

Le tétrachlorure de carbone et le dichlorométhane sont préséchés sur chlorure de calcium, neutralisés par le carbone de sodium puis distillés sur P_2O_5. Le méthanol et l'éthanol sont distillés sur magnésium, l'éther est distillé sur le carbonate de sodium.

- **Synthèse de 2-cyanoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate 2**

A 14 mmoles d'une solution de 3-hydroxypropionitrile (1.0g) dans 2 mL de la pyridine refroidi à 0 °C, on ajoute sous agitation, 14 mmoles de chlorure de tosyle (2.7g) par proportion pendant une heure. Après réaction, le brut réactionnel est neutralisé par une solution de HCl jusqu'à *p*H = 2-3, puis filtré en le lavant par une solution de HCl et de l'eau froide. Une recristallisation est effectuée dans l'éther et l'hexane, le solide obtenu est filtré sous vide.



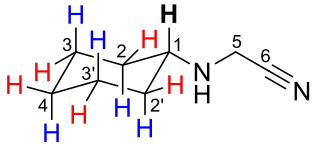
2

2-cyanoéthyl-4-méthylbenzenesulfonate

- **Produit** : solide blanc
- **F°** = 62 °C (éther/hexane).
- **Rdt.** = 85.2 %.
- $\mathbf{R_f}$ = 0.75 (éther)
- **Spectre RMN ^{1}H,** δppm ($CDCl_3$) : 2.46 (3H, s, p-C**H**$_3$) ; 2.75 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, -OC**H**$_2$-) ; 4.21 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, -C**H**$_2$-CN) ; 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz, =C**H**$_{(méta)}$) ; 7.81 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, =C**H**$_{(ortho)}$).
- **Spectre RMN ^{13}C,** δppm ($CDCl_3$): 18.6 (1C, -**C**H$_2$-CN) ; 21.7 (1C, -**C**H$_3$) ; 63.7 (1C, -O**C**H$_2$-) ; 115.8 (1C, -**C**≡N) ; 128.0-130.2 (4C, =**C**H) ; 132.0 (1C, -**C**$_q$-CH$_3$) ; 145.7 (1C, -**C**$_q$-SO$_2$).
- **Spectre de masse (EI)** : m/z = 225.9 $[M]^{+\cdot}$

➢ **Synthèse de la 2-(cyclohexylamino) acétonitrile 8**

A 26.49 mmoles d'une solution de la cycloxylamine (3.15g) dans 6mL de l'acétonitrile refroidi à 0°C, on ajoute sous agitation, 26.49 mmoles du carbonate de potassium (K_2CO_3) (3.66g) par proportion. Après 15 minutes, on ajoute 26.49 mmoles du chloroacétonitrile (2.0g). Le mélange est ensuite agité pendant 2 heures à 0°C puis 24 heures à température ambiante, filtré sur papier filtre et concentré sous vide.



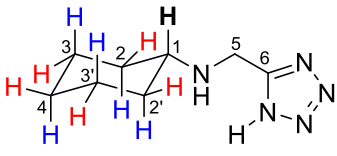
8

2-(cyclohexylamino) acétonitrile

- **Produit** : huile rouge foncé
- **Rdt.** : 84%.
- **Spectre RMN ^{1}H**, δppm ($CDCl_3$) : 1.14-1.41 (6H, massif, 5×-C**H**$_2$-$^{ax(2,2',3,3',4)}$ + -N**H**) ; 1.58-1.85 (5H, massif, 5×-C**H**$_2$-$^{éq(2,2',3,3',4)}$) ; 2.66 (1H, tdt, -C**H**-$^{(1)}$, J_1 = 6.37 ; J_2 = 10.14) ; 3.60 (2H, s, -C**H**$_2$-CN).
- **Spectre RMN ^{13}C,** δppm ($CDCl_3$) : 24.4 (1C, -**C**H$_2$-$^{(3)}$) ; 25.9 (1C, -**C**H$_2$-$^{(4)}$) ; 32.6 (1C, -**C**H$_2$-$^{(2)}$) ; 34.3 (1C, -**C**H$_2$-CN) ; 55.1 (1C, -**C**H-$^{(1)}$) ; 118.2 (1C, -**C**≡N).

➢ **Synthèse de la N-((tétrazol-5-yl)méthyl)cyclohexanamine 9**

A 7.24 mmoles de 2-(cycloxylamino)acétonitrile (1.0 g) dans 27 mL du tétrahydrofurane, on ajoute de 7.24 mmoles de chlorure d'aluminium (0.96 g) et 32.58 mmoles d'azoture de sodium (2.11 g). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Après réaction, l'acidification par une solution d'acide chlorhydrique (5%) est effectuée. Le mélange est filtré et la phase aqueuse est extraite 3 fois par l'acétate d'éthyle, la phase organique récupérée est séchée sur le sulfate de sodium puis concentrée sous vide.



9

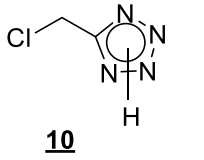
N-((tétrazol-5-yl)méthyl)cyclohexanamine

- **Produit** : solide jaunâtre
- **F°** : 168 °C
- **Rdt.** : 30.7 %

- **Spectre RMN ^{1}H, δppm (MeOD)** : 1.10-1.36 (6H, massif, 5×-C**H**$_2$-$^{ax(2,2',3,3',4)}$ + -N**H**) ; 1.60-1.91 (5H, massif, 5×-C**H**$_2$-$^{éq(2,2',3,3',4)}$) ; 2.54 (1H, tdt, -C**H**-$^{(1)}$, J_1 = 3.27 ; J_2 = 6.72) ; 4.24 (2H, s, -C**H**$_2$-Tétrazole) ; 5.08 (1H, s, -N**H**$_{tétrazole}$).
- **Spectre RMN ^{13}C, δppm (MeOD) :** 25.4 (1C, -**C**H$_2$-$^{(3)}$) ; 25.5 (1C, -**C**H$_2$-$^{(4)}$) ; 28.5 (1C, -**C**H$_2$-$^{(2)}$) ; 43.9 (1C, -**C**H$_2$-Tétrazole) ; 61.2 (1C, -**C**H-$^{(1)}$) ; 155.9 (1C, -**C**$_{q(Tétrazole)}$).

➢ **Synthèse du 5-chloroméhyltétrazole <u>10</u>**

A 26.49 mmoles (2 g) du chloroacétonitrile dans 55 ml de tétrahydrofurane, on ajoute de 26.49 mmoles (3.5 g) de chlorure d'aluminium et 119.2 mmoles (7.7g) d'azoture de sodium. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Après réaction, une acidification par une solution d'acide chlorhydrique (5%) est effectuée. Le mélange est filtré et la phase aqueuse est extraite 3 fois par l'acétate d'éthyle, la phase organique récupérée est séchée sur le sulfate de sodium puis concentré sous vide. Le résidu obtenu est lavé par l'hexane puis filtré.



<u>10</u>

5-chloroméhyltétrazole

- **Produit** : solide blanc
- **F°$_{exp}$** : 84 °C **F° $_{littérature}$** : 83-88 °C
- **Rdt**. : 76.6 %.
- **Spectre RMN ^{1}H, δppm (MeOD):** 4.98 (2H, s, -C**H**$_2$-Tétrazole) ; 5.12 (1H, e, -N**H**$_{tétrazole}$).
- **Spectre RMN ^{13}C, δppm (MeOD):** 31.8 (1C, -**C**H$_2$-Tétrazole) ; 155.2 (1C, -**C**$_{q(Tétrazole)}$).

Références bibliographiques

1. Ishihara, K.; Ishihara, K.; Tanaka, Y.; Shioiri, T.; Matsugi, M. Practical Synthesis of Tetrazoles from Amides and Phosphorazidates in the Presence of Aromatic Bases. *Tetrahedron* **2022**, *108*, 132642, doi:10.1016/j.tet.2022.132642.
2. Lenda, F.; Guenoun, F.; Martinez, J.; Lamaty, F. Synthesis of New Tetrazole and Triazole Substituted Pyroglutamic Acid and Proline Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 805–808, doi:10.1016/j.tetlet.2006.11.163.
3. Dhiman, N.; Kaur, K.; Jaitak, V. Tetrazoles as Anticancer Agents: A Review on Synthetic Strategies, Mechanism of Action and SAR Studies. *Bioorganic Med. Chem.* **2020**, *28*, 115599, doi:10.1016/j.bmc.2020.115599.
4. Zou, Y.; Liu, L.; Liu, J.; Liu, G. Bioisosteres in Drug Discovery: Focus on Tetrazole. *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 91–93, doi:10.4155/fmc-2019-0288.
5. Malik, M.A.; Wani, M.Y.; Al-Thabaiti, S.A.; Shiekh, R.A. Tetrazoles as Carboxylic Acid Isosteres: Chemistry and Biology. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, *78*, 15–37, doi:10.1007/s10847-013-0334-x.
6. Myznikov, L. V.; Vorona, S. V.; Zevatskii, Y.E. Biologically Active Compounds and Drugs in the Tetrazole Series. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 224–233, doi:10.1007/s10593-021-02897-4.
7. Kritchenkov, A.S.; Lipkan, N.A.; Kurliuk, A. V.; Shakola, T. V.; Egorov, A.R.; Volkova, O. V.; Meledina, T. V.; Suchkova, E.P.; Zabodalova, L.A.; Dysin, A.P. Synthesis and Antibacterial Activity of Chitin Tetrazole Derivatives. *Pharm. Chem. J.* **2020**, *54*, 138–141, doi:10.1007/s11094-020-02180-4.
8. Łukowska-Chojnacka, E.; Mierzejewska, J.; Milner-Krawczyk, M.; Bondaryk, M.; Staniszewska, M. Synthesis of Novel Tetrazole Derivatives and Evaluation of Their Antifungal Activity. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24*, 6058–6065, doi:10.1016/j.bmc.2016.09.066.
9. Labib, M.B.; Fayez, A.M.; EL-Nahass, E.S.; Awadallah, M.; Halim, P.A. Novel Tetrazole-Based Selective COX-2 Inhibitors: Design, Synthesis, Anti-Inflammatory Activity, Evaluation of PGE2, TNF-α, IL-6 and Histopathological Study. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104308, doi:10.1016/j.bioorg.2020.104308.
10. Gao, C.; Chang, L.; Xu, Z.; Yan, X.F.; Ding, C.; Zhao, F.; Wu, X.; Feng, L.S. Recent Advances of Tetrazole Derivatives as Potential Anti-Tubercular and Anti-Malarial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 404–412, doi:10.1016/j.ejmech.2018.12.001.
11. Yeung, K.S.; Qiu, Z.; Yang, Z.; Zadjura, L.; D'Arienzo, C.J.; Browning, M.R.; Hansel, S.; Huang, X.S.; Eggers, B.J.; Riccardi, K.; et al. Inhibitors of HIV-1 Attachment. Part 9: An Assessment of Oral Prodrug Approaches to Improve the Plasma Exposure of a Tetrazole-Containing Derivative. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 209–212, doi:10.1016/j.bmcl.2012.10.125.
12. Arulmozhi, R.; Abirami, N.; Kavitha, H. A Pharmacological Expedition of Tetrazole Compounds Towards Medical Field - An Overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2017**, *46*, 110–114.
13. Wallace, R.J.; Martin, R.R.; Greenberg, S.B. Ceforanide (BL-S 786) in the Treatment of

Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infection* **1979**, *7*, 176–179, doi:10.1007/BF01640937.

14. Ostrovskii, V.A.; Trifonov, R.E.; Popova, E.A. Medicinal Chemistry of Tetrazoles. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 768—780.
15. Popova, E.A.; Trifonov, R.E. Synthesis and Biological Properties of Amino Acids and Peptides Containing a Tetrazolyl Moiety. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 891–916, doi:10.1070/rcr4527.
16. Vonhören, B.; Roling, O.; Buten, C.; Körsgen, M.; Arlinghaus, H.F.; Ravoo, B.J. Photochemical Microcontact Printing by Tetrazole Chemistry. *Langmuir* **2016**, *32*, 2277–2282, doi:10.1021/acs.langmuir.6b00059.
17. Chand, D.; Parrish, D.A.; Shreeve, J.M. Di(1H-Tetrazol-5-Yl)Methanone Oxime and 5,5′-(Hydrazonomethylene) Bis(1H-Tetrazole) and Their Salts: A Family of Highly Useful New Tetrazoles and Energetic Materials. *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 15383–15389, doi:10.1039/c3ta13425c.
18. Nasrollahzadeh, M.; Nezafat, Z.; Bidgoli, N.S.S.; Shafiei, N. Use of Tetrazoles in Catalysis and Energetic Applications: Recent Developments. *Mol. Catal.* **2021**, *513*, 111788, doi:10.1016/j.mcat.2021.111788.
19. Pegklidou, K.; Koukoulitsa, C.; Nicolaou, I.; Demopoulos, V.J. Design and Synthesis of Novel Series of Pyrrole Based Chemotypes and Their Evaluation as Selective Aldose Reductase Inhibitors. A Case of Bioisosterism between a Carboxylic Acid Moiety and That of a Tetrazole. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 2107–2114, doi:10.1016/j.bmc.2010.02.010.
20. Nguyen, A.; Dallerba, E.; Lowe, A.B. Tetrazole as a Carboxylic Acid Isostere and the Synthesis of All Amine-Based Polyampholytes. *Macromol. Rapid Commun.* **2022**, *2200096*, 2200096, doi:10.1002/marc.202200096.
21. Herr, R.J. 5-Substituted-1H-Tetrazoles as Carboxylic Acid Isosteres: Medicinal Chemistry and Synthetic Methods. *Bioorganic Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379–3393, doi:10.1016/S0968-0896(02)00239-0.
22. Al-Hourani, B.J.; Sharma, S.K.; Suresh, M.; Wuest, F. Novel 5-Substituted 1H-Tetrazoles as Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2235–2238, doi:10.1016/j.bmcl.2012.01.093.
23. Bräuner-Osborne, H.; Egebjerg, J.; Nielsen, E.; Madsen, U.; Krogsgaard-Larsen, P. Ligands for Glutamate Receptors: Design and Therapeutic Prospects. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2609–2645, doi:10.1021/jm000007r.
24. Simpson, K.L.; McClellan, K.J. Losartan. A Review of Its Use, with Special Focus on Elderly Patients. *Drugs and Aging* **2000**, *16*, 227–250, doi:10.2165/00002512-200016030-00006.
25. Flesch, G.; Muller, P.; Lloyd, P. Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Avosentan in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1997**, *52:*, 115–120, doi:10.5414/CPP47587.
26. Brookman, L.J.; Rolan, P.E.; Benjamin, I.S.; Palmer, K.R.; Wyld, P.J.; Lloyd, P.; Flesch, G.; Waldmeier, F.; Sioufi, A.; Mullins, F. Pharmacokinetics of Valsartan in Patients with Liver Disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1997**, *62*, 272–278.
27. Saydam, M.; Takka, S. Bioavailability File: Valsartan. *J. Pharm. Sci* **2007**, *32*, 185–196.

28. William G. Finnegan; Henry, R.A.; Lofquist, R. An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *ournal Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3908–3911.
29. Yuan, H.; Silverman, R.B. Structural Modifications of (1S,3S)-3-Amino-4-Difluoromethylenecyclopentanecarboxylic Acid, a Potent Irreversible Inhibitor of GABA Aminotransferase. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1651–1654, doi:10.1016/j.bmcl.2006.12.119.
30. Kundu, D.; Majee, A.; Hajra, A. Indium Triflate-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1-Substituted-1H-1,2,3,4-Tetrazoles under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2668–2670, doi:10.1016/j.tetlet.2009.03.131.
31. Aouine, Y.; Aarab, N.; Alami, A.; Hallaoui, A. El; Touhami, M.E.; Abdelrhani Elachqar, M.S.; Faraj, H. Synthesis and Characterisation of Novel 5-Substituted Tetrazoles Having an Inhibiting Activity of Corrosion for Mild Steel in the Acidic Media. *J.mar.chim.heterocycl* **2011**, *10*, 18–24.
32. Koguro, K.; Oga, T.; Mitsui, S.; Orita, R. Novel Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles from Nitriles. *Synthesis (Stuttg).* **1998**, *6*, 910–914, doi:10.1055/s-1998-2081.
33. Putis, S.M.; Shuvalova, E.S.; Ostrovskii, V.A. Tetrazole-Containing Derivatives of 4-Amino-3-Phenylbutanoic Acid. *Arkivoc* **2009**, *iv*, 64–68.
34. Mahkam, M.; Namazifar, Z.; Nabati, M.; Aboudi, J. Synthesis and Characterization of New 5-Substituted 1H-Tetrazoles in Water: A Greener Approach. *Iran. J. Org. Chem.* **2014**, *6*, 1217–1220.
35. Sardarian, A.R.; Eslahi, H.; Esmaeilpour, M. Copper(II) Complex Supported on Fe3O4@SiO2 Coated by Polyvinyl Alcohol as Reusable Nanocatalyst in N-Arylation of Amines and N(H)- Heterocycles and Green Synthesis of 1H-Tetrazoles. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 1499–1511, doi:10.1002/slct.201702452.
36. Voitekhovich, S. V.; Grigoriev, Y. V.; Lyakhov, A.S.; Matulis, V.E.; Ivashkevich, L.S.; Ivashkevich, O.A. 2-(1H-Tetrazol-1-Yl)Thiazole: Complexation and Copper-Assisted Tetrazole Ring Transformation. *Polyhedron* **2019**, *171*, 423–432, doi:10.1016/j.poly.2019.07.030.
37. Yoneyama, H.; Oka, N.; Usami, Y.; Harusawa, S. TMSN3-Bu2Sn(OAc)2: A Modified and Mild Reagent System for Wittenberger Tetrazole-Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *61*, doi:10.1016/j.tetlet.2019.151517.
38. Khorramabadi, V.; Habibi, D.; Heydari, S. 3-Mercapto-1,2,4-Triazole Functionalized Fe3O4 Based Cu Nanoparticles: A Capable Catalyst for the Synthesis of Diverse Tetrazoles from Amino Acids. *Org. Prep. Proced. Int.* **2020**, *52*, 139–146, doi:10.1080/00304948.2020.1716624.
39. Dofe, V.S.; Sarkate, A.P.; Tiwari, S. V.; Lokwani, D.K.; Karnik, K.S.; Kale, I.A.; Dodamani, S.; Jalalpure, S.S.; Burra, P.V.L.S. Ultrasound Assisted Synthesis of Tetrazole Based Pyrazolines and Isoxazolines as Potent Anticancer Agents via Inhibition of Tubulin Polymerization. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127592, doi:10.1016/j.bmcl.2020.127592.
40. Chi, D.P.; Yang, L.; Han, J.M.; Zhang, G.Y.; Liu, J.C.; Yan, Z.Z.; Qin, J.; Tong, W.C. Five High-Nitrogen Ion Salts Based on 4,5-Bis(1H-Tetrazol-5-Yl)-1H-Imidazole: Syntheses, Structures and Thermal Properties. *Main Gr. Chem.* **2020**, *19*, 105–116, doi:10.3233/MGC-190813.

41. Penjarla, S.; Kumar Sabui, S.; Sudhakar Reddy, D.; Banerjee, S.; Yella Reddy, P.; Penta, S.; Sanghvi, Y.S. An Efficient Synthesis Tetrazole and Oxadiazole Analogues of Novel 2′-Deoxy-C-Nucleosides and Their Antitumor Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127612, doi:10.1016/j.bmcl.2020.127612.
42. Modarresi Alam, A.R.; Nasrollahzadeh, M. Synthesis of 5-Arylamino-1H(2H)-Tetrazoles and 5-Amino-1-Aryl-1H-Tetrazoles from Secondary Arylcyanamides in Glacial Acetic Acid: A Simple and Efficient Method. *Turkish J. Chem.* **2009**, *33*, 267–280, doi:10.3906/kim-0808-44.
43. Edward K. Harvill; Herbst, R.M.; Schreikerst, E.G. Maloalkyltetrazole and Aminoalkyltetrazole Derivatities. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, doi:10.1021/jo50012a006.
44. Cardoso, A.L.; Sousa, C.; Henriques, M.S.C.; Paixão, J.A.; Pinho E Melo, T.M.V.D.; Banert, K. Synthesis of New 2-Halo-2-(1H-Tetrazol-5-Yl)-2H-Azirines via a Non-Classical Wittig Reaction. *Molecules* **2015**, *20*, 22351–22363, doi:10.3390/molecules201219848.
45. Prabhu, G.; Nagendra, G.; Sagar, N.R.; Pal, R.; GuruRow, T.N.; Sureshbabu, V. V. A Facile Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazole Peptidomimetics by Desulfurization/Electrocyclization of Thiopeptides. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 127–137, doi:10.1002/ajoc.201500384.
46. Ostrovskii, V.A.; Mazur, M.S.; Mikhailenko, V. V.; Aksenov, N.A.; Aksenov, A. V. Introduction of Tetrazol-1-Yl and 5-Methyltetrazol-1-Yl Substituents in the Phenyl Ring of Dibenzo-18-Crown-6. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 849–851, doi:10.1007/s10593-016-1976-6.
47. Sheridan, U.; Gallagher, J.F.; McGinley, J. New Flexible Bis-Pyridyltetrazole Ligands for Use in Coordination Polymer Formation: Synthesis and Structural Studies. *Inorganica Chim. Acta* **2016**, *450*, 263–268, doi:10.1016/j.ica.2016.06.011.
48. Ranjbar-Karimi, R.; Poorfreidoni, A. Survey Reactivity of 5-Substituted Tetrazoles toward Pentafluoropyridine. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *227*, 109389, doi:10.1016/j.jfluchem.2019.109389.
49. Safaei-Ghomi, J.; Paymard-Samani, S.; Zahraie, Z.; Shahbazi-Alavi, H. Synthesis of 1,5 and 2,5-Disubstituted Tetrazoles and Their Evaluation as Antimicrobial Agents. *Nanomedicine Res. J.* **2019**, *4*, 91–100, doi:10.22034/NMRJ.2019.02.006.
50. Xiong, Q.; Dong, S.; Chen, Y.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Synthesis of Tetrazole and Dihydroisoquinoline Derivatives by Isocyanide-Based Multicomponent Reactions. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–10, doi:10.1038/s41467-019-09904-5.
51. Boddapati, S.N.M.; Saketi, J.M.R.; Mutchu, B.R.; Bollikolla, H.B.; Adil, S.F.; Khan, M. Copper Promoted Desulfurization and C-N Cross Coupling Reactions: Simple Approach to the Synthesis of Substituted 2-Aminobenzoxazoles and 2,5-Disubstituted Tetrazole Amines. *Arab. J. Chem.* **2020**, *13*, 4477–4494, doi:10.1016/j.arabjc.2019.09.001.
52. Khurshid, M.N.; Jumaa, F.H.; Jassim, S.S. Synthesis, Characterization, and Evaluation of the Biological Activity of Tetrazole Compounds Derived from the Nitrogenous Base Uracil. *Mater. Today Proc.* **2020**, *49*, 3630–3639, doi:10.1016/j.matpr.2021.08.203.
53. Malath I. Yousifa, Zina Abdulhussain Jawadb, Z.I.K. SYNTHESIS AND IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY STUDY OF SOME NEW TETRAZOLE DERIVATIVES. *J. Nat. Remedies* **2021**, *21*, 96–103.

54. Farrokhzadeh, A.; Modarresi-Alam, A.R.; Akher, F.B.; Kleinpeter, E.; Kelling, A.; Schilde, U. Investigation of the Unusually High Rotational Energy Barrier about the C-N Bond in 5-(2-x-Phenyl)-N,N-Dimethyl-2H-Tetrazole-2-Carboxamides: Insights from Dynamic 1H-NMR and DFT Calculations. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1226*, 129363, doi:10.1016/j.molstruc.2020.129363.
55. Oklješa, A.M.; Klisurić, O.R. Synthesis, Structural and Computational Studies of New Tetrazole Derivatives. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1226*, doi:10.1016/j.molstruc.2020.129341.
56. Nasrollahzadeh, M.; Motahharifar, N.; Nezafat, Z.; Shokouhimehr, M. Chitosan Supported 1-Phenyl-1H-Tetrazole-5-Thiol Ionic Liquid Copper(II) Complex as an Efficient Catalyst for the Synthesis of Arylaminotetrazoles. *J. Mol. Liq.* **2021**, *341*, 117398, doi:10.1016/j.molliq.2021.117398.
57. Lunn, W.H.W.; Schoepp, D.D.; Calligaro, D.O.; Vasileff, R.T.; Heinz, L.J.; Salhoff, C.R.; O'Malley, P.J. Dl-Tetrazol-5-Ylglycine, a Highly Potent NMDA Agonist: Its Synthesis and NMDA Receptor Efficacy. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4608–4612, doi:10.1021/jm00102a015.
58. Chenard, B.L.; Lipinski, C.A.; Dominy, B.W.; Mena, E.E.; Ronau, R.T.; Butterfield, G.C.; Marinovic, L.C.; Pagnozzi, M.; Butler, T.W.; Tsang, T. A Unified Approach to Systematic Isosteric Substitution for Acidic Groups and Application to NMDA Antagonists Related to 2-Amino-7-Phosphonoheptanoate. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1077–1083, doi:10.1021/jm00165a030.
59. Ornstein, P.L.; Schoepp, D.D.; Arnold, M.B.; Leander, J.D.; Paschal, J.W.; Elzey, T.; Lodge, D. 4-(Tetrazolylalkyl)Piperidine-2-Carboxylic Acids. Potent and Selective N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonists with a Short Duration of Action. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 90–97, doi:10.1021/jm00105a016.
60. Mann, J.A.; Vaifi, M.J.; True, R.A.; Schoepp, D.D.; Leander, J.D.; Lodget, D. Synthesis and Pharmacological Characterization of L-Trans-4-Tetrazolylproline (Ly300020): A Novel Systemically-Active Ampa Receptor Agonist. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 95–98.
61. Alami, A.; Hallaoui, A. El; Elachqar, A.; El Hajji, S.; Roumestant, M.L.; Viallefont, P. Synthesis of β -Tetrazolyl DL- Alanine Derivatives. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2006**, *28*, 167–173, doi:http://dx.doi.org/10.1080/10826069808010133.
62. Labriti, B.; Hallaoui, A. El; Elachqar, A.; Alami, A.; Hajji, S. El; Boukallaba, K.; Bali, B. El; Lachkar, M.; Allouchi, H.; Martinez, J.; et al. Synthesis of 2-Phenyl-4-Methyl-4-((Tetrazol-5-Yl)Methyl)Oxazoline. *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL* **2006**, *5*, 58–61.
63. Arnold JR., C.; Thatcher, D.N. Preparation and Reactions of 5-Vinyltetrazole. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1141–1142.
64. Abraham, R.J.; Warne, M.A.; Griffiths, L. Proton Chemical Shifts in NMR. Part 10.1 Bromine and Iodine Substituent Chemical Shifts (SCS) and an Analysis of the Contributions to the SCS in Halocyclohexanes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2151–2160, doi:10.1039/a704537i.
65. Garbisch, E.W.; Griffith, M.G. Proton Couplings in Cyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6543–6544, doi:10.1021/ja01025a069.

Chapitre II

Synthèse et caractérisation de nouveaux composés bihétérocycliques hybrides (oxazoline 1,2,3-triazole)

I. Rappels bibliographiques sur les dérivés 1,2,3-triazoliques

I.1. Introduction

Les hétérocycles sont présents dans une grande variété de composés ayant une importance non seulement biologique mais aussi industrielle. Par conséquent, la plupart des études modernes impliquant la science des matériaux, la biologie, la chimie, la médecine utilisent les hétérocycles comme sujet. Parmi ces composés, les hétérocycles polyazotés sont les plus fréquemment recherchés et plus exactement, les triazoles substitués qui ont fait l'objet d'une grand nombre de publication autre qui ceux en chimie organique, car ils sont présents dans un grand nombre de molécules ayant une activité biologique prononcée, comme les antiprolifératifs [1], les anticonvulsivants [2], les antimicrobiennes [3], les antinéoplasiques [4], les antiviraux [5], les analgésiques [6], les anti-inflammatoires [7], les anticancéreux [8], les antipaludéens [9]. De nombreux hétérocycles ayant un groupe triazole présentent des propriétés structurelles, électroniques [10] et sont utilisés en synthèse organique pour de nouvelles réactions [11,12]. Par conséquent, un certain nombre d'approches très efficient a été développée pour cette synthèse [13–15].

D’où l’intérêt que porte le chercheur à trouver de nouvelles voies de synthèse des composés ayant ce motif triazolique

En dépit de ces méthodes, les réactions de cyclisation avec ou sans métaux de transition de substrats insaturés sont apparues comme le meilleur choix pour la préparation de ces composés. Dans ce contexte, les alcynes sont les substrats les plus polyvalents et les plus utilisés car ils réagissent bien avec les azides pour donner des triazoles. Les composés résultants sont stables vis-à-vis l’autres réactifs chimiques, notamment les oxydants et les réducteurs. Nous espérons par ce rappel bibliographique qui couvre les progrès réalisés dans la préparation de triazoles combinant des alcynes et des composés contenant de l'azote, en tant que substrats dans des conditions de réaction sans métal, sera très utile pour les chimistes. Mais avant de développer la synthèse, une présentation des différents triazoles fonctionnalisés est utile (figure 22).

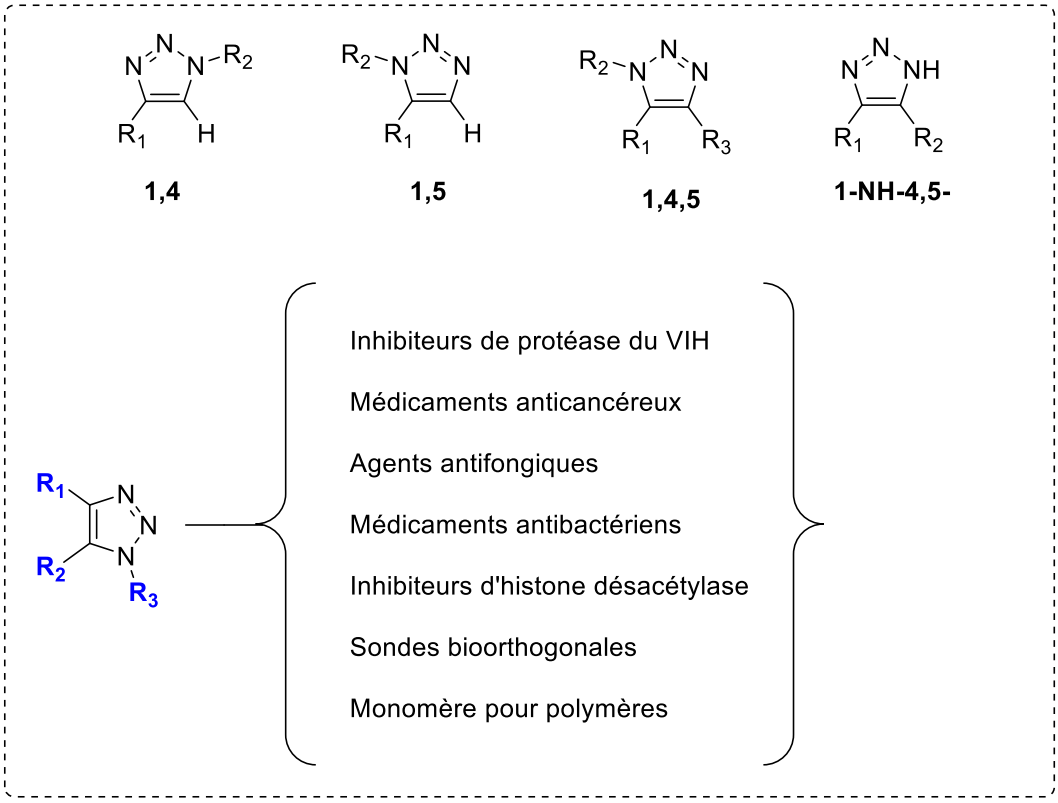


Figure 22. Diverses structures des 1,2,3-triazoles et leurs applications

Kolb et al [16] ont montré que ces composés triazoliques se comportent comme des unités de liaison rigides, donc ils peuvent imiter les propriétés électroniques des liaisons amides sans la même susceptibilité de clivage hydrolytique (figure 23).

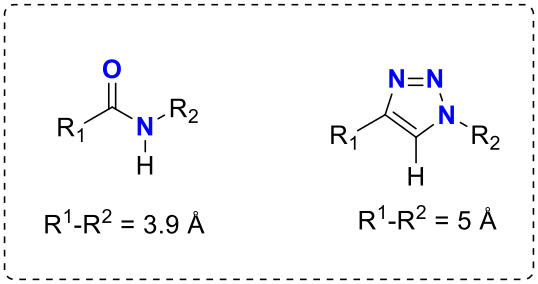


Figure 23. Similitudes topologiques et électroniques entre les unités amides et 1,2,3-triazole

Les cycles 1,2,3-triazole possèdent un moment dipolaire plus élevé que les liaisons amides, ce qui leur confère des propriétés électrophiles et nucléophile proches de celles des liaisons peptidiques selon les mêmes auteurs.

Hacer et al. [17] ont préparé à partir de la fraction antipyrine-triazole, de nouveaux types de conazoles. Les composés synthétisés ont été testés pour leurs activités antimicrobiennes contre certains micro-organismes. Parmi eux, ce composé qui a montré une très bonne activité

antituberculeuse contre Mycobacterium smegmatis par rapport au médicament standard Streptomycine.

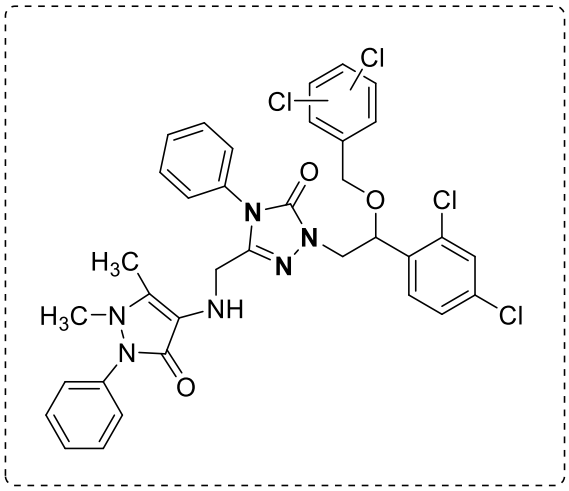


Figure 24. Un agent antimicrobien

Karypidou et al. [18] ont synthétisé de nouveaux composés hétérocycliques contenant des triazoles pour une application biologique. Ces composés ont montré des propriétés antivirales prometteuses contre le virus corona humaine 229 E.

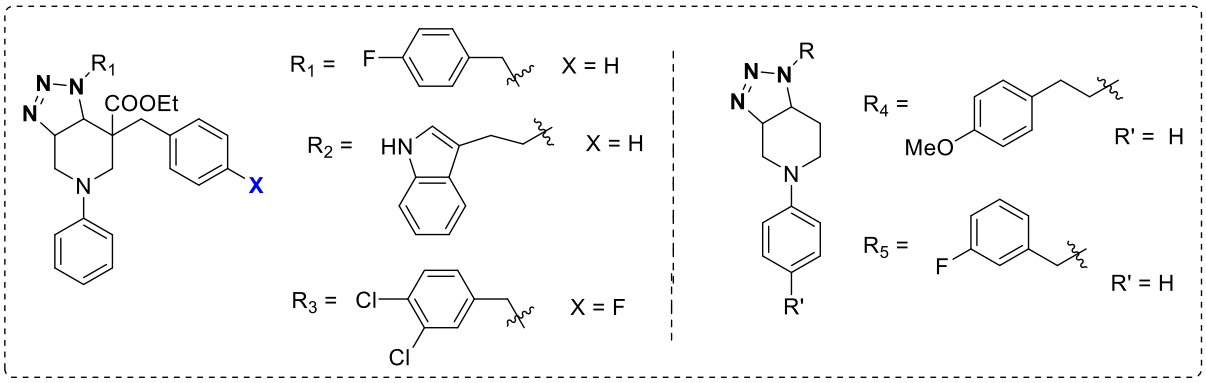


Figure 25. Des agents antiviraux

Les nouveaux dérivés de pyrimidine-pyrrole avec une partie 1,2,3-traizole substituée ont été synthétisés par Thiriveedhi et al. [19] avec un bon rendement et soumis à une activité anticancéreuse contre des lignées cellulaires de mélanome et de cancer du sein en utilisant la méthode calorimétrique (test MTT).

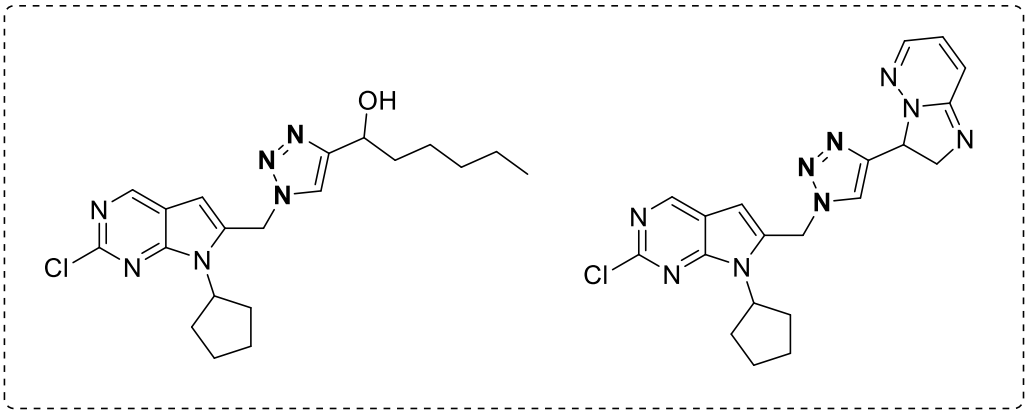


Figure 26. Des agents anticancéreux

Une stratégie de synthèse facile a été développée par Gour et al. [20] pour la génération d'hétérocycles N-condensés structurellement divers. La formation de 1,2,3-triazole indolo et de pyrrolodiazépines fusionnés s'effectue par une condensation initiale de Knoevenagel suivie d'une réaction intramoléculaire de cycloaddition azide-alkyne catalysé par Cu(I). Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité anticancéreuse in vitro contre le panel de lignées cellulaires NCI 60. Ces composés ont montré une puissante activité inhibitrice contre de nombreuses lignées cellulaires.

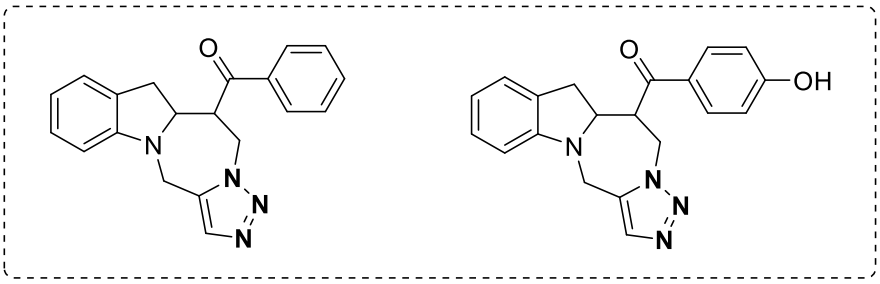


Figure 27. Des agents anticancéreuses contre le NCI 60

I.2. Synthèse des 1,2,3-triazoles

Lautens et al. [21] ont signalé une cycloaddition catalysée par Cu suivie d'une arylation directe catalysée par Palladium comme moyen de synthèse de 1,2,3-triazoles fusionnés. La cycloaddition catalysée par le cuivre de l'azido-iodoalcyne avec des azides organiques formant plusieurs composés, puis la fonction C-H catalysée par le palladium, a donné le triazole fusionné (schéma 1).

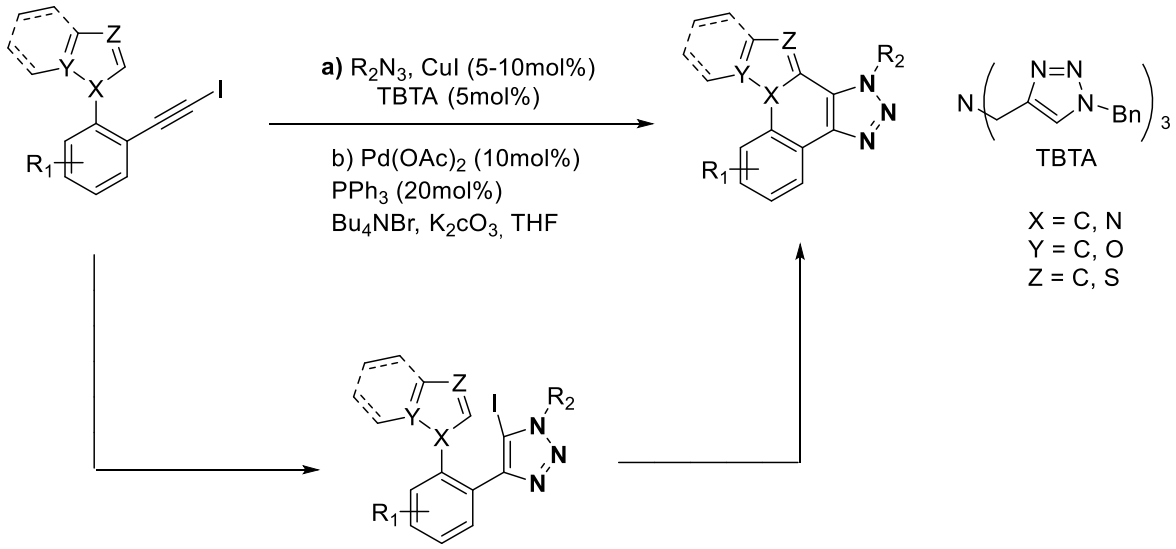


Schéma 1

Rademann et al. [22] ont mis au point une élégante ligature au triazole régiosélective et sans métal. Cette réaction permet l'incorporation directe de cycles triazole 1,5-disubstitués dans des peptides à partir d'éléments constitutifs d'acides aminés standard (schéma 2).

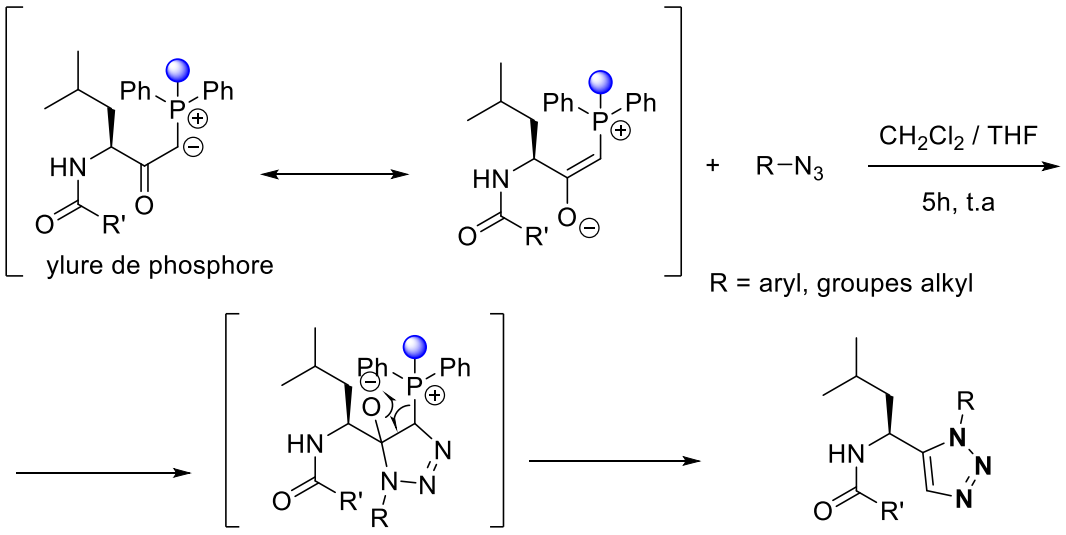


Schéma 2

La synthèse des N-aryl-benzotriazoles peut être réalisée par des réactions de type Buchwald-Hartwig [23] dans laquelle l'arylation des NH-benzotriazoles est catalysée par le palladium/cuivre. Pour accéder aux benzotriazoles par une réaction organocatalytique, le Ramachary et al. [24] ont proposé une synthèse modifiée des benzotriazoles sur la base de leur synthèse organocatalytique de triazoles à partir d'esters et d'azides de Hagemann, dans laquelle ils ont utilisé la proline comme catalyseur (schéma 3).

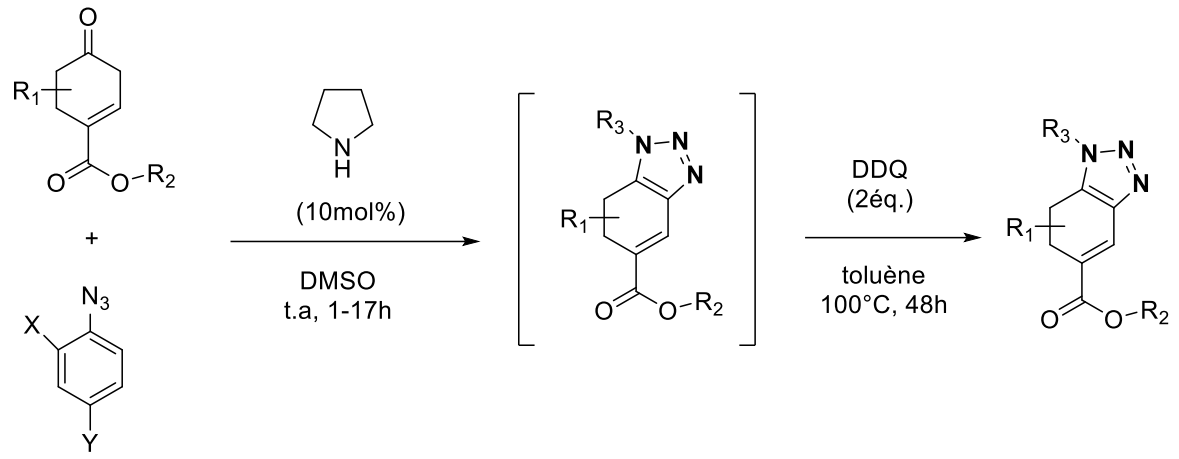


Schéma 3

Li et al. [25] ont élaboré une synthèse de 4-alk-1-enyl-1,2,3-triazoles par la cycloaddition des azides aux aldéhydes insaturés en utilisant la diéthylamine et le DBU comme système organocatalytique combiné (schéma 4). Les diénamines générées in situ, en tant que dipolarophiles augmentant la concentration en HOMO, réagissent avec des azides aromatiques pour former les alcényl-triazoles par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

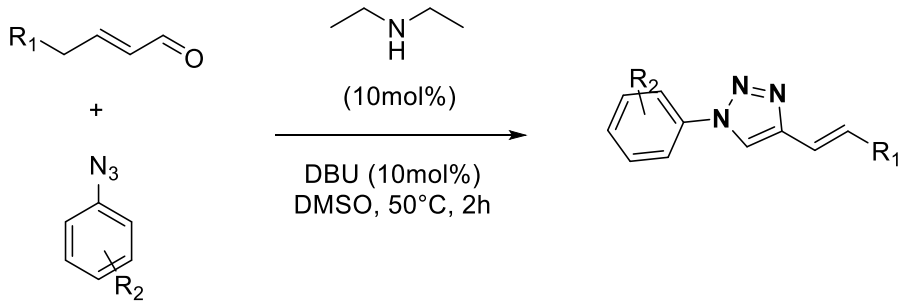


Schéma 4

Cui et al. [26] ont conçu un protocole en cascade à trois composants sans métal pour la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués à partir de amines, les propynones et les azides de tosyle en utilisant les le tert-butoxyde de lithium de base (schéma 5). Ce processus en cascade sans précédent a impliqué l'ajout d'amines aux alcynes, puis l'ajout de l'azoture et enfin transfert diazoïque désacylatif entraînant la cyclisation en triazoles. Ce protocole permet d'accéder facilement aux triazoles chiraux, provenant des amines chirales, qui sont présentes dans de nombreux produits naturels et systèmes biologiques, d'où l'importance de ce protocole qui peut être utilisé non seulement pour a chimie synthétique mais aussi pour la biologie synthétique.

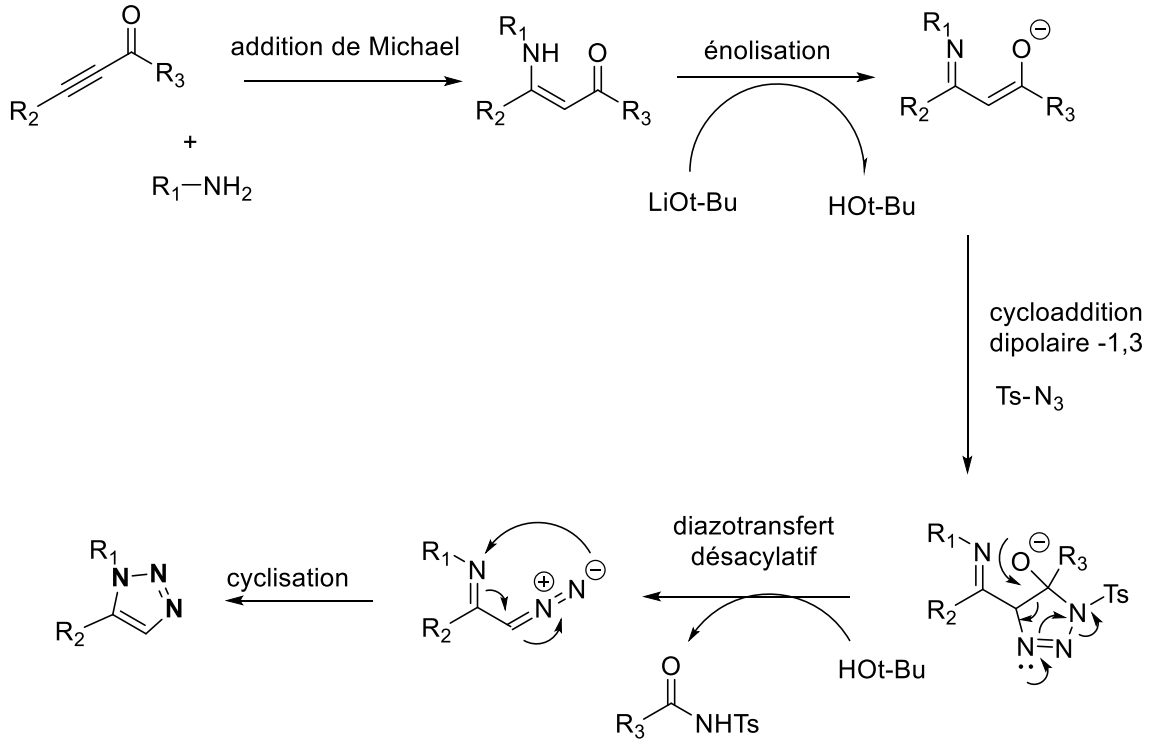


Schéma 5

Les catalyseurs à l'iridium peuvent favoriser la cycloaddition des thioalcynes et des azides internes [27]. Avec un catalyseur à l'iridium, il a été démontré qu'une large gamme de thioalcynes internes réagissaient avec les azides d'aryle et d'alkyle, fournissant des triazoles substitués par du soufre avec de bons rendements (schéma 6). D'autres alcynes riches en électrons, tels que les aryloxyalcynes et les sélénylalcynes, ont donné des rendements plus faibles mais une excellente régiosélectivité. Les N-sulfonylynamides internes n'étaient pas réactifs dans ces conditions. Les azides aliphatiques et les azides aromatiques sont tous deux des substrats appropriés.

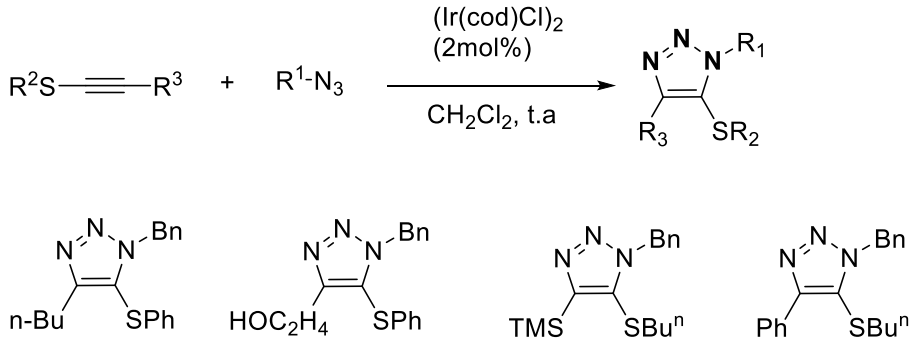


Schéma 6

Wang et al. [28] a signalé la synthèse de 1,2,3-triazoles entièrement substitués par la réaction catalysée par une amine secondaire d'allyl cétones et de divers azides. Les produits ont été générés avec des niveaux élevés de régiosélectivité (schéma 7).

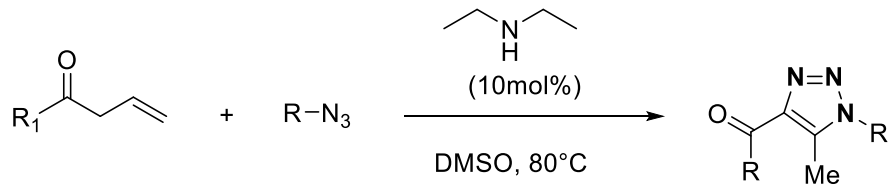


Schéma 7

Ramachary et al., dans le prolongement dans le domaine de la chimie des clics organocatalytiques [29], ont utilisé une autre réaction de cycloaddition azide-aldéhyde [3+2]. Un certain nombre d'aldéhydes énolisables ont réagi avec des azides d'aryle en utilisant des catalyseurs basiques, en particulier le DBU, pour donner 1,2,3-triazoles régiosélectivement 1,4-disubstitués (schéma 8).

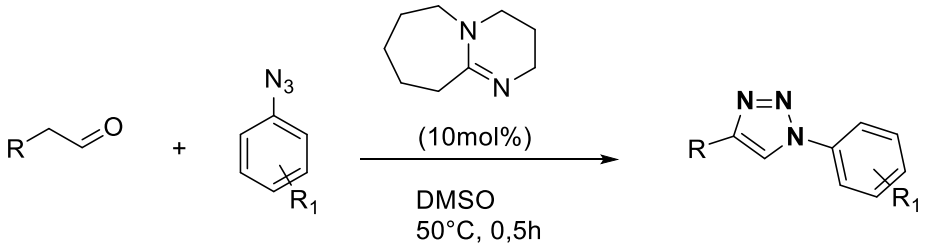


Schéma 8

Paixão et al. [30] ont signalé une synthèse régiosélective de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en appliquant une Stratégie de cycloaddition 1,3-dipolaire utilisant divers alkylidène-malononitriles et azides aromatiques. Cette approche permettrait être utile pour manipuler divers produits naturels contenant une fraction d'acétaldéhyde en vue de la décoration avec un échafaudage de triazole à l'intérieur des molécules (schéma 9).

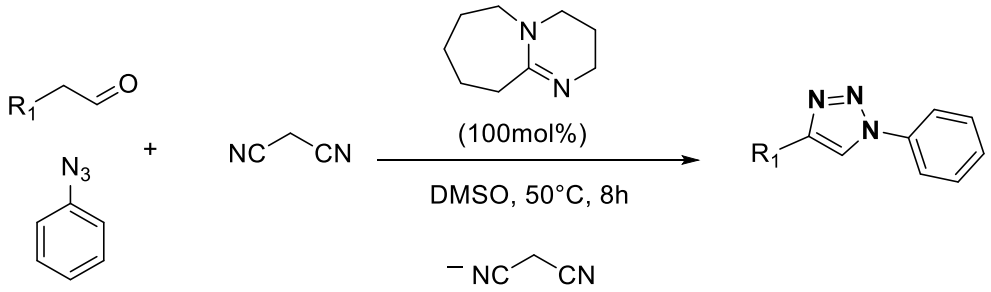


Schéma 9

Malgré les progrès notables réalisés dans le domaine des réactions organocatalytiques par cliquage décrites par divers groupes, il n'existait à ce jour aucun rapport basé sur des réactions multicomposantes produisant des triazoles par cliquage. Dehaen et al. [31] ont rapporté, pour la première fois, la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir d'aldéhydes, de nitroalcanes et d'azides en un seul pot. Ils ont utilisé le sel de morpholine et l'acide p-toluènesulfonique comme organocatalyseur dans cette réaction. La méthode était

basée sur le fait que la condensation de Knoevenagel de nitroalcanes avec des aldéhydes donne le nitroalcène, qui agit comme un dipolarophile et subit une réaction intermoléculaire régiosélective de cycloaddition de Huisgen avec des azides organiques pour former des 1,2,3-triazolines 1,4,5-trisubstitués ; ces derniers sont ensuite aromatisés en triazoles avec la perte d'acide nitreux (schéma 10).

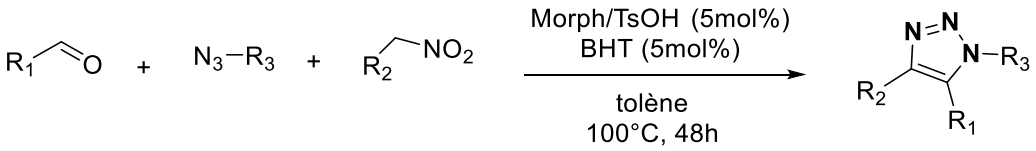


Schéma 10

Wan et al. [32] ont présenté la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués par une construction à médiation iodée, sans oxydant en utilisant des énamines, des amines primaires et de la tosylhydrazine. Il est important de noter que la réaction initiale des énamines avec les amines primaires forme des γ-cétoénamines, qui réagissent ensuite avec la tosylhydrazine pour produire les 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués souhaités avec perte du groupe tosyle (schéma 11).

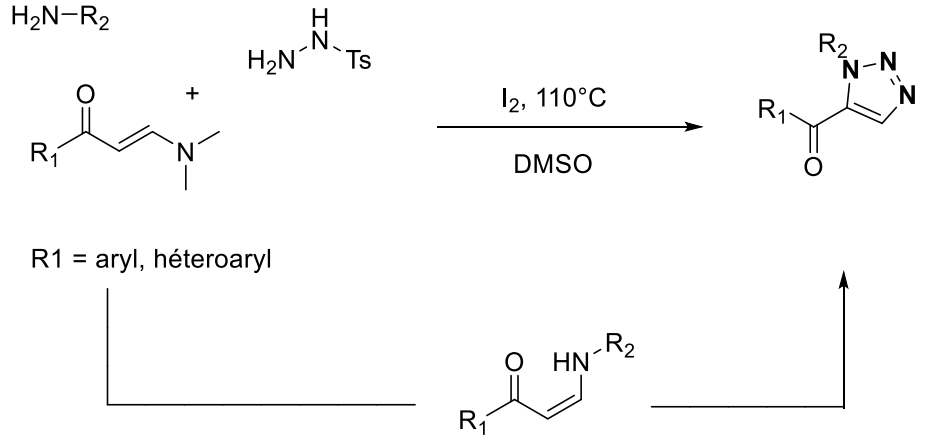


Schéma 11

Alves et al. [33] ont mis au point une réaction organocatalytique de cycloaddition-[3+2] énamine-azide de β-céto sulfones et d'azides d'aryle en présence de quantités catalytiques de pyrrolidine (5 % en moles) à température ambiante pour fournir de nouveaux composés 1,2,3-triazole avec des rendements bons à excellents. Cette méthodologie organocatalytique semble être applicable aux β-céto-aryl sulfones contenant une gamme de substituants, et une grande variété d'azides d'aryle ont été incorporés dans l'échafaudage du triazole (schéma 12).

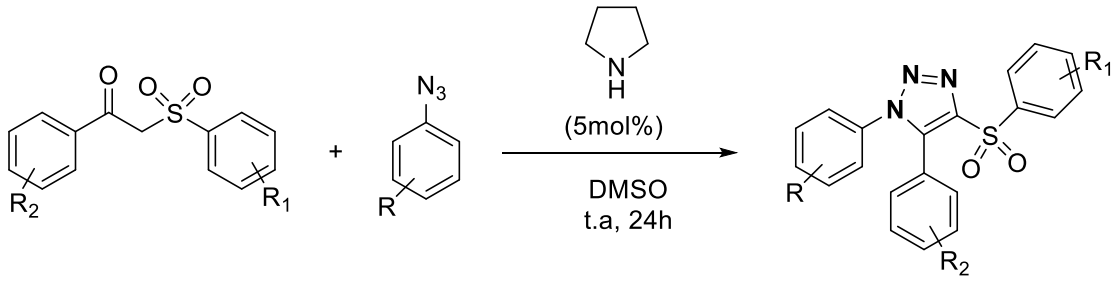


Schéma 12

Wang, Ji et al. [34] ont rapporté une approche synthétique des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués et des 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués par cycloaddition oxydative aérobique de α-chlorotosylhydrazones avec des arylamines primaires. La réaction se déroule sans catalyseur, sans métal, sans azoture et sans peroxyde (schéma 13).

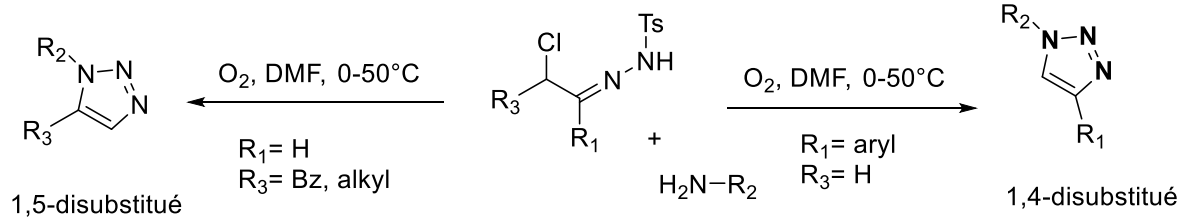


Schéma 13

Wang et al. [35] ont fait état de la synthèse totale du rufinamide, médicament anticonvulsif. La synthèse consiste en une cycloaddition organocatalytique 1,3-dipolaire catalysée par le DBU pour donner un 1,2,3-triazole et une ammonolyse du triazole (schéma 14).

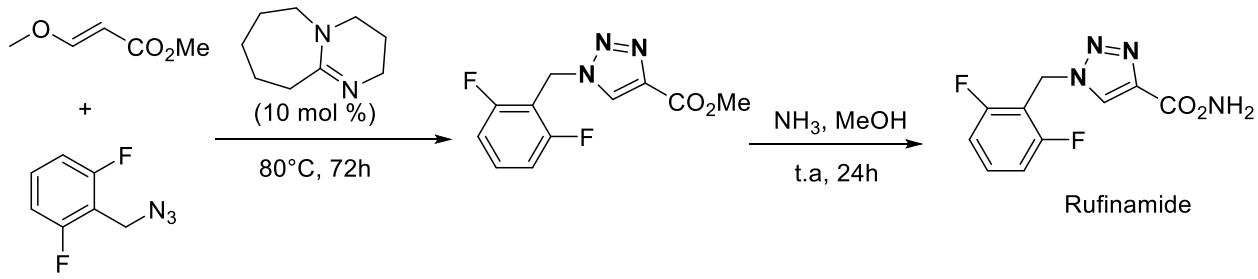


Schéma 14

Récemment, Yamamoto et al. ont signalé la synthèse de 5-alcynyl- 1,2,3-triazoles par une réaction à trois composants entre iodoalcyne, azide et l'alcyne terminal en présence de catalyseurs au cuivre et au palladium [36]. Il est intéressant de noter que le taux de cycloaddition de l'iodoalcyne dépasse celui des alcynes terminaux. C'est un couplage Sonogashira catalysé par cuivre et palladium (schéma 15).

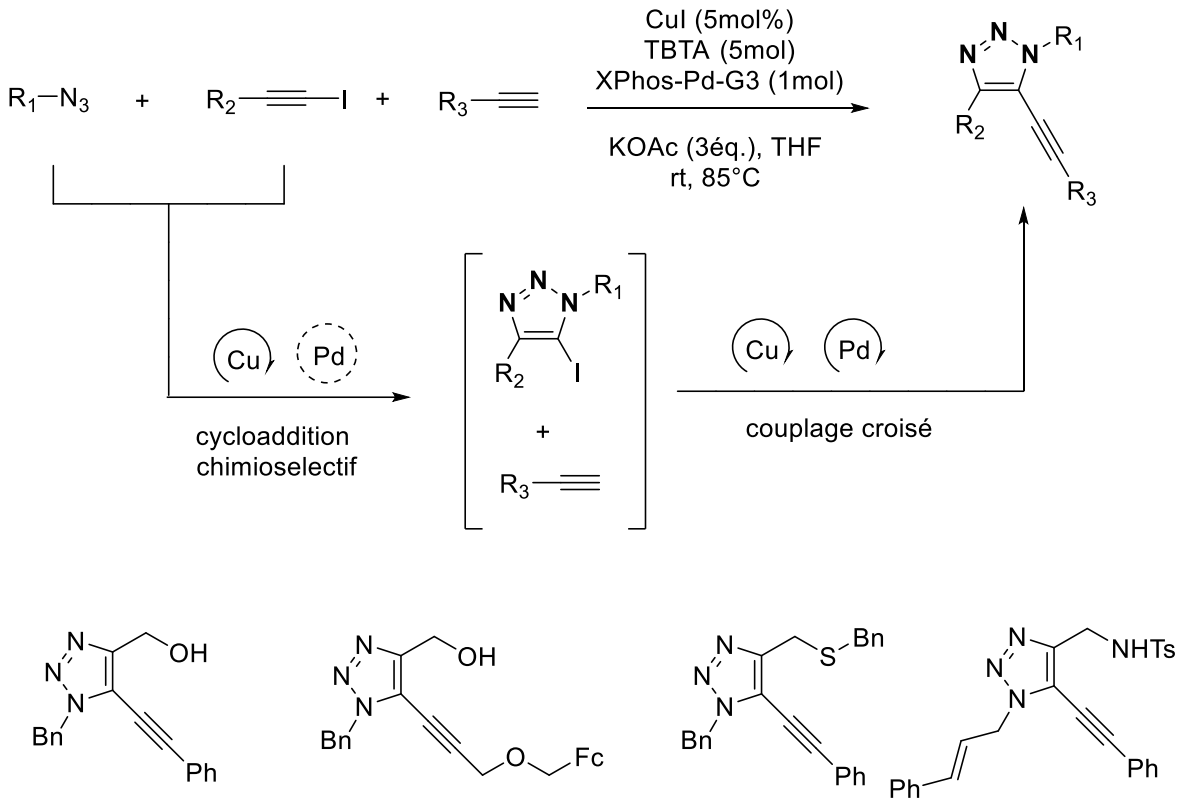


Schéma 15

Mohanan et al. [37] ont fait état d'une élégante réaction en domino à trois composants entre aldéhydes, amines, et le réactif de Bestmann-Ohira permettant un accès direct, général, doux et simple aux 1,2,3-triazolines 1,4,5-trisubstituées, en procédant par une séquence de cycloaddition domino-condensation/1,3-dipolaire pour donner aux dérivés de triazoline une excellente diastéréosélectivité. En outre, lorsque des arylamines et des arylaldéhydes sont utilisés, à la place de leurs dérivés alkylés dans la réaction, l'oxydation spontanée a permis d'obtenir des triazoles 1,4,5-trisubstitués à des rendements modérés (schéma 16).

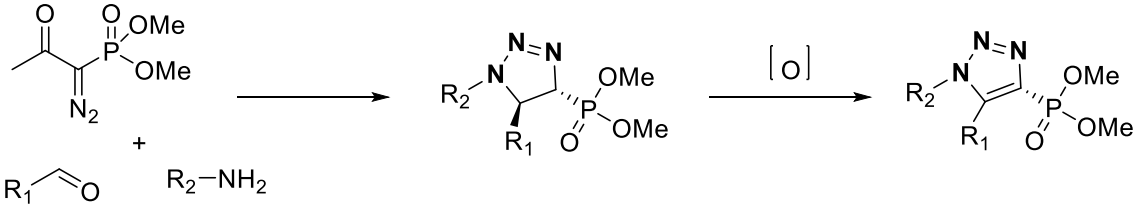


Schéma 16

Emmanuvel et al. [38] ont signalé une synthèse sans métal et sous azote, de 1-amino-1,2,3-triazoles substitués à partir de composés cycliques et acycliques β-céto esters en utilisant l'imidazolesulfonyl azide comme source d'azote (schéma 17).

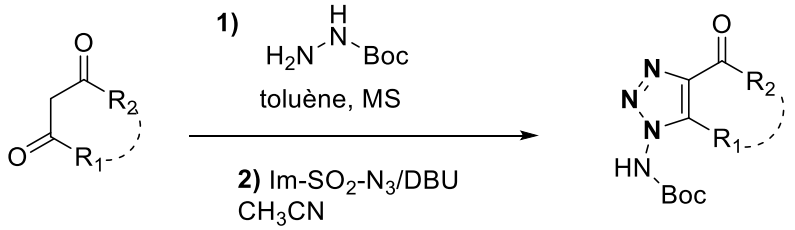


Schéma 17

Saraiva et al. [39] ont synthétisé des hybrides de la 1-(7-chloroquinoléine) triazoliques à partir d'un ester β-céto via la réaction de cycloaddition organocatalytique énamide-azide. La pyrrolidine a été utilisée comme catalyseur (schéma 18).

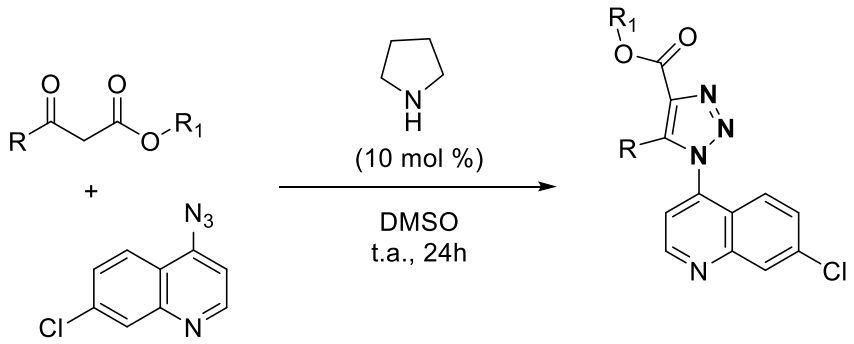


Schéma 18

Une voie de synthèse pour la préparation des hybrides de la coumarine-1,2,3-triazole-1,2,4-oxadiazole a été décrite par Mohammadi-Khanaposhtani et al. [40]. D'une part, les dérivés de coumarine ont réagi avec le bromure de propargyle en présence de KI et de K_2CO_3 dans l'acétone au reflux pour donner les coumarines O-propargylées. D'autre part, les dérivés 1,2,4-oxadiazole et l'azide de sodium ont réagi en présence d'Et_3N dans le mélange H_2O/t-BuOH à température ambiante. Ensuite, un mélange de coumarines O-propargylées, de $CuSO_4.5H_2O$ et d'ascorbate de sodium a été ajouté au dérivé d'azide préparé et la réaction a été poursuivie à température ambiante pendant 24h pour donner les produits triazoliques correspondants (schéma 19).

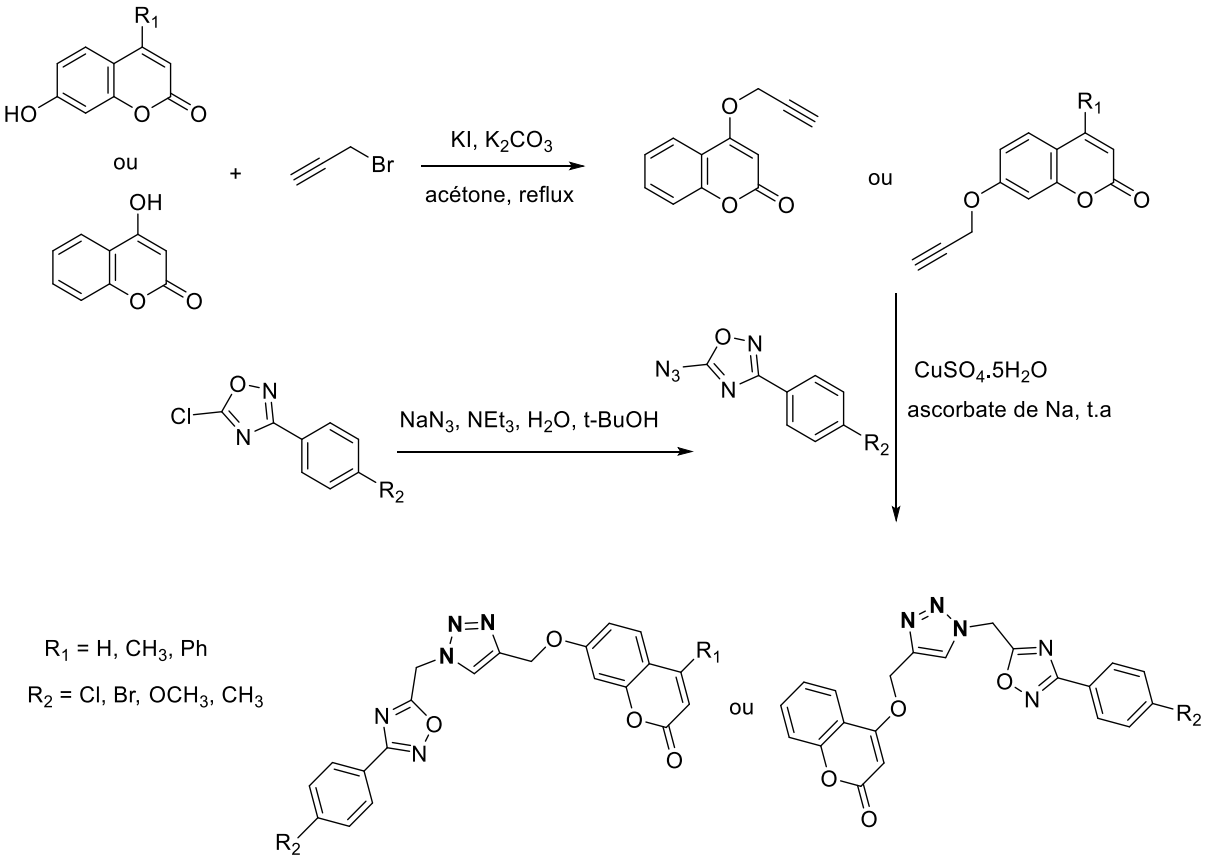


Schéma 19

Une série de nouveaux 1,2,3-triazoles conjugués à l'harmine a été synthétisée par Haider et al. [41] comme le montre le schéma , L'harmine alkylée a été soumise à une O-propargylation avec Cs_2CO_3 comme base, ces intermédiaires propargylés ont ensuite été fonctionnalisés avec plusieurs azides facilement disponibles pour donner les dérivés 1,2,3-triazole à base d'harmine cibles via la réaction de Chimie Click (schéma 20).

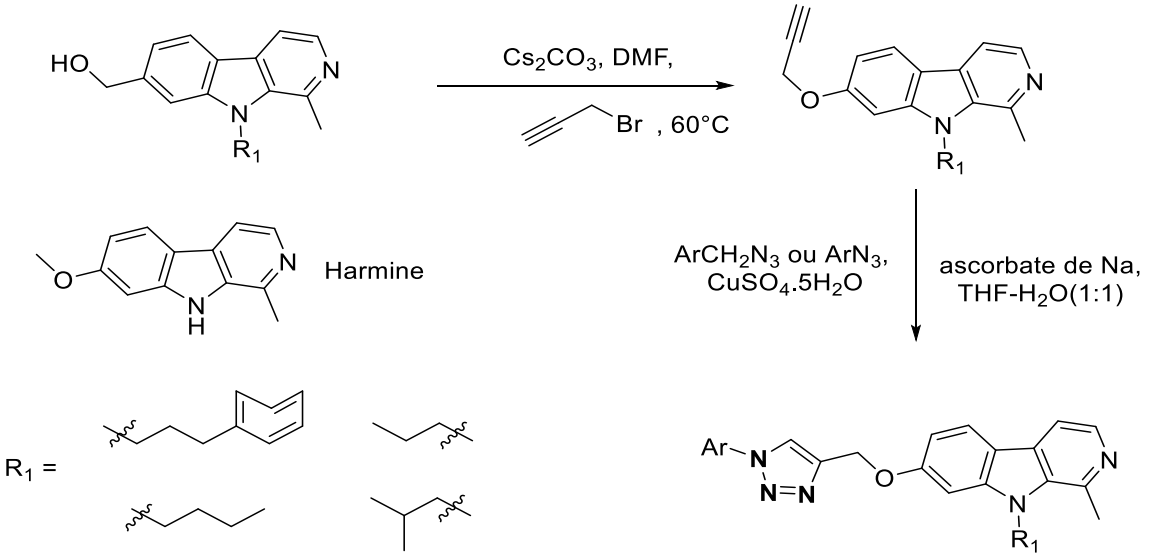


Schéma 20

Une série de nouveaux hybrides chalcone-1,2,3-triazole de l'acide déhydroacétique comme agents antimicrobiens potentiels a été synthétisée par Kashmiri et al.[42]. L'alcyne DHA-chalcone a été soumis à une cycloaddition catalysée par le cuivre(I) avec divers bromures/azides organiques en présence de nanoparticules de cuivre supportées par de la cellulose dans l'eau pour donner des hybrides DHA-chalcone,1,2,3-triazole avec un rendement très élevé (schéma 21).

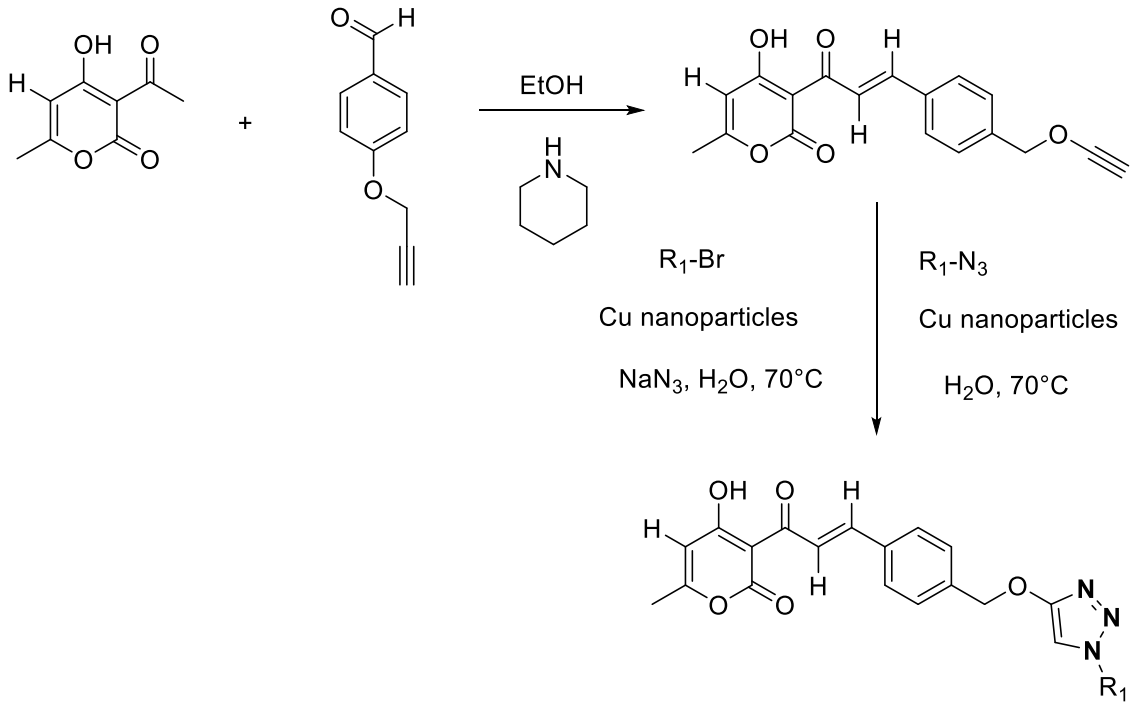


Schéma 21

Pour la synthèse des dérivés de l'isatine (1H-indole-2,3-dione), Jain et al. [43] ont réalisé la première synthèse de ces dérivés 1,2,3-triazole substitué par réaction de cycloaddition azide-alcyne entre 4-hydroxyproline et l'alcyne de l'isatine en présence de $CuSO_4.5H_2O$/ascorbate de sodium dans un mélange THF : H_2O (schéma 22).

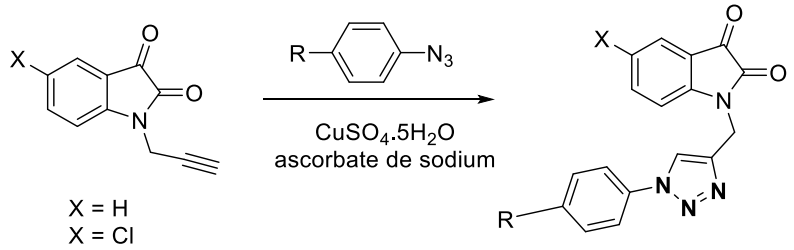


Schéma 22

Une série de nouveaux dérivés de benzyl-4-[1-phényl-3-(4-méthyl-2-aryl-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4- yl]-1H-1,2,3-triazole a été synthétisée par Nalawade et al. [44] en utilisant la réaction click de 5-(4-ethynyl- 1-phényl-1H-pyrazol-3-yl)-4-méthyl-2-aryl-1,3-thiazole avec un azide de benzyle substitué (schéma 23).

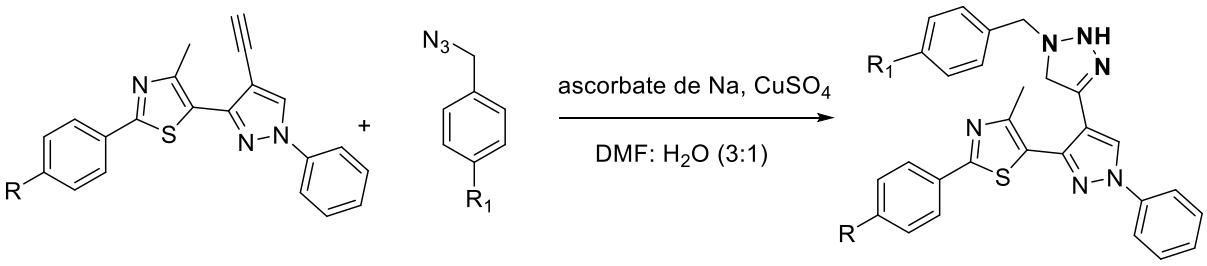


Schéma 23

Shulei et al.[45] ont rapporté l'optimisation structurelle et les études de relation structure-activité (SAR) des dérivés de 1-phényl-1H-naphto[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione comme une nouvelle classe d'inhibiteurs doubles IDO1/TDO. Les produits désirés sont ainsi générés via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azide benzylique et la 1,4-naphtoquinone (schéma 24).

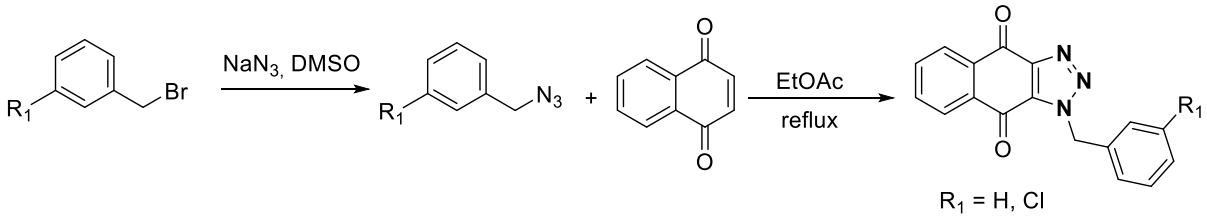


Schéma 24

Ashok et al. [46] ont préparé une série de nouveaux dérivés de bis-1,2,3-triazole via la cycloaddition 1,3-dipolaire d'alcynes et d'azotures en utilisant Cu(I) en tant que catalyseur dans un mélange DMF:H_2O. Dans ce cas, les deux fragments de triazole sont liés par la liaison O-alcoxy-oxime (schéma 25).

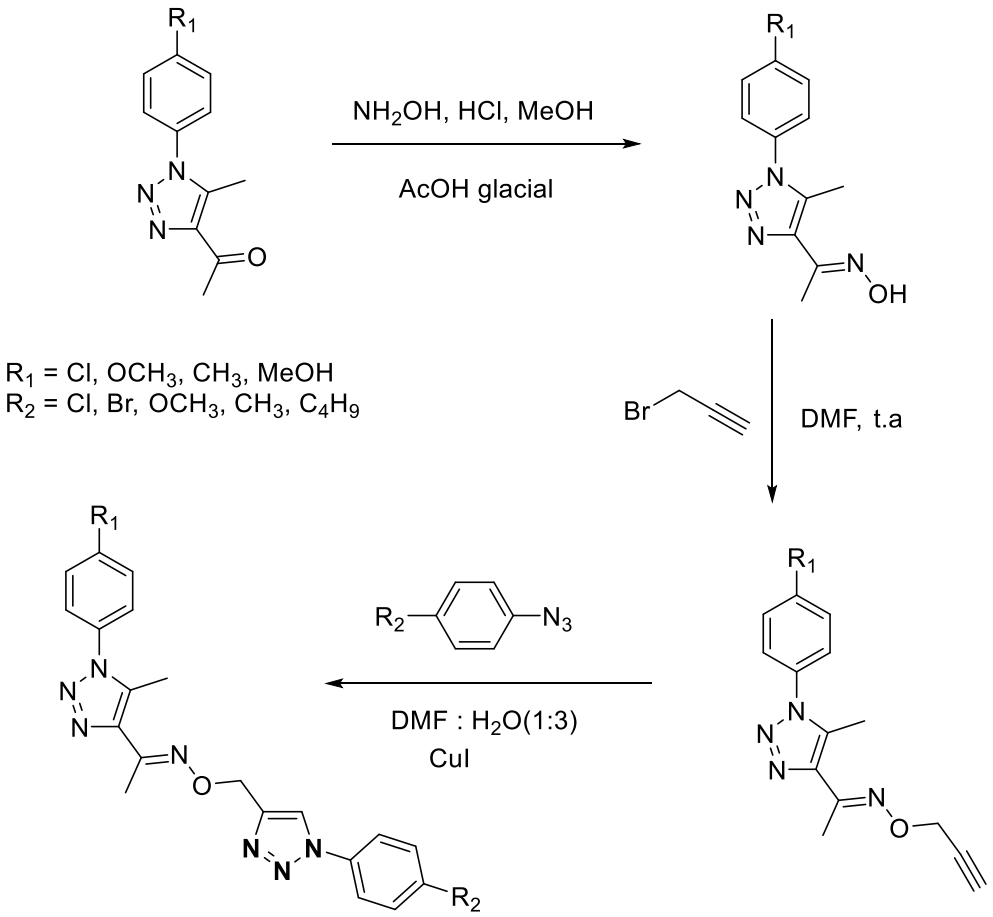


Schéma 25

Un protocole a été employé par Rajkumar et al.[47] pour synthétiser les analogues amides par modification bioisostérique où le groupe ester des composés a été remplacé par son groupe amide bioisostère. L'intermédiaire clé, le N-(prop-2-yn-1-yl)pyrazine-2-carboxamide, a été synthétisé par la réaction classique de formation d'amide de l'acide pyrazine-2-carboxylique avec le chlorure de thionyle et la propargylamine. Ce protocole de chimie click a été suivi pour synthétiser les analogues amides triazolique cibles (schéma 26).

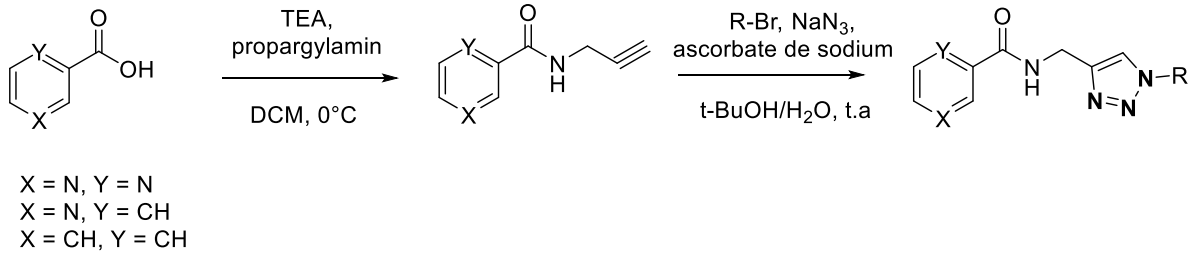


Schéma 26

Dans une recherche de nouveaux agents antituberculeux, Phatak et al. [48]ont rapporté une série de nouveaux dérivés de l'indanol-1,2,3-triazole. Les réactions de click de 5-(prop-2-ynyl-oxy)-2,3-dihydro-1H-indène avec 2-azido-N-phénylacétamides substitués ont permis

d'obtenir les dérivés correspondants de 2-(4-((2,3-dihydro-1H-indène-5-yloxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-phénylacétamide (schéma 27).

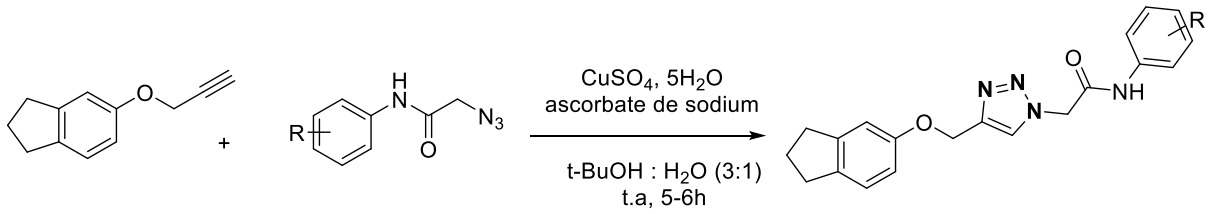


Schéma 27

Çelik et al.[49] ont réalisé la synthèse de 4-((1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl)méthoxy)-3-méthoxybenzaldéhyde. Tout d'abord, le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde a réagi avec 3-bro-moprop-1-yne en présence de carbonate de potassium dans du DMF et le dérivé acétylénique correspondant. Ce dernier composé a été mis en réaction avec le 2-(azidométhy)-5-chlorobenzène en utilisant un d'ascorbate de sodium penta-hydraté avec le sulfate de cuivre (II) pour obtenir le produit désiré (schéma 28).

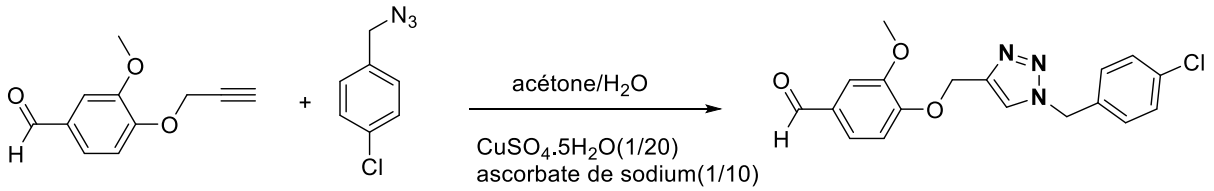


Schéma 28

La synthèse des composés 1,2,3-triazoles a été réalisée par Shareghi-Boroujeni et al.[50] dans le schéma 1. L'isatine ou son dérivé 4-bromobenzyle a réagi avec l'hydrate d'hydrazine dans le méthanol dans des conditions de reflux pour obtenir le dérivé hydrazone -neindolinone. Ensuite, ce composé a réagi avec l'aldéhyde en présence de quantités catalytiques de SiO_2-H_2SO_4 ou d'acide acétique sous irradiation micro-ondes (700 W) pendant 10 min pour préparer les dérivés prop-2-yn-1-yloxybenzylidène-hydrazineylidène-indolinone. Enfin, la réaction click du composé et des azides a conduit à la formation des produits désirés (schéma 29).

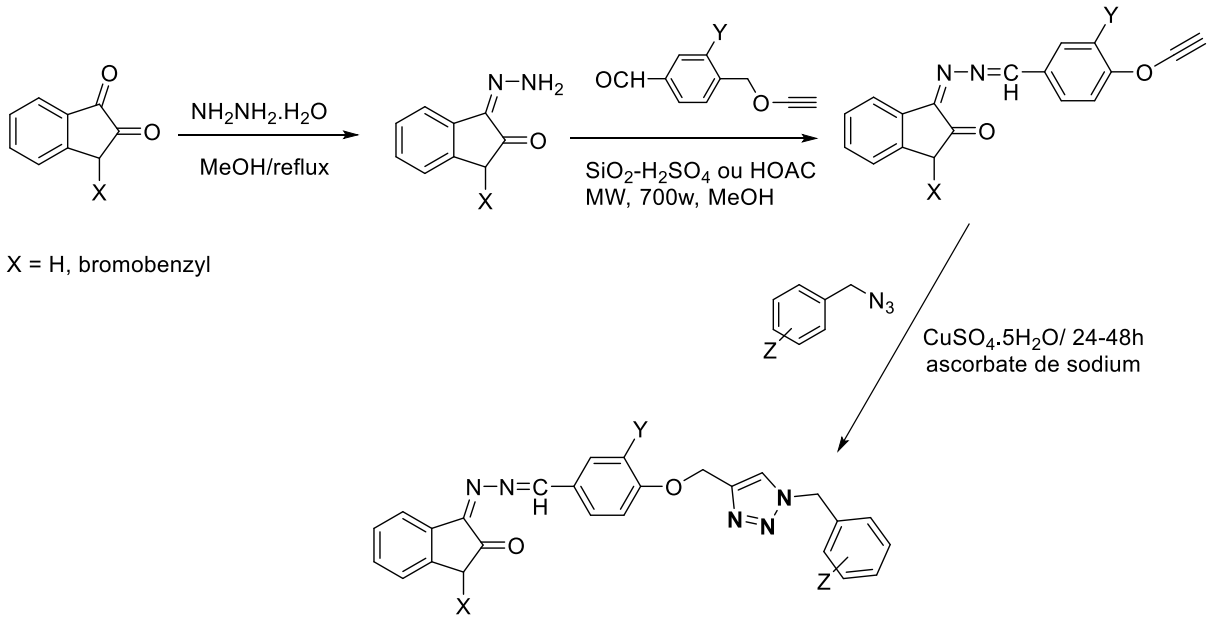


Schéma 29

II. Synthèse et caractérisation de nouveaux composés oxazoliniques via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3

L'étape clé de la stratégie de synthèse de nouveaux précurseurs d'α-aminoacides triazoliques développée par notre équipe est la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des azides sur les dérivés acétyléniques.

Dans ce chapitre, nous allons poursuivre les travaux réalisés par notre équipe afin de préparer de nouveaux précurseurs d'α-aminoacides hétérocycliques par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le 4-(azidométhyl)-4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydro-oxazole et différents alcynes hétérocycliques (schéma 30).

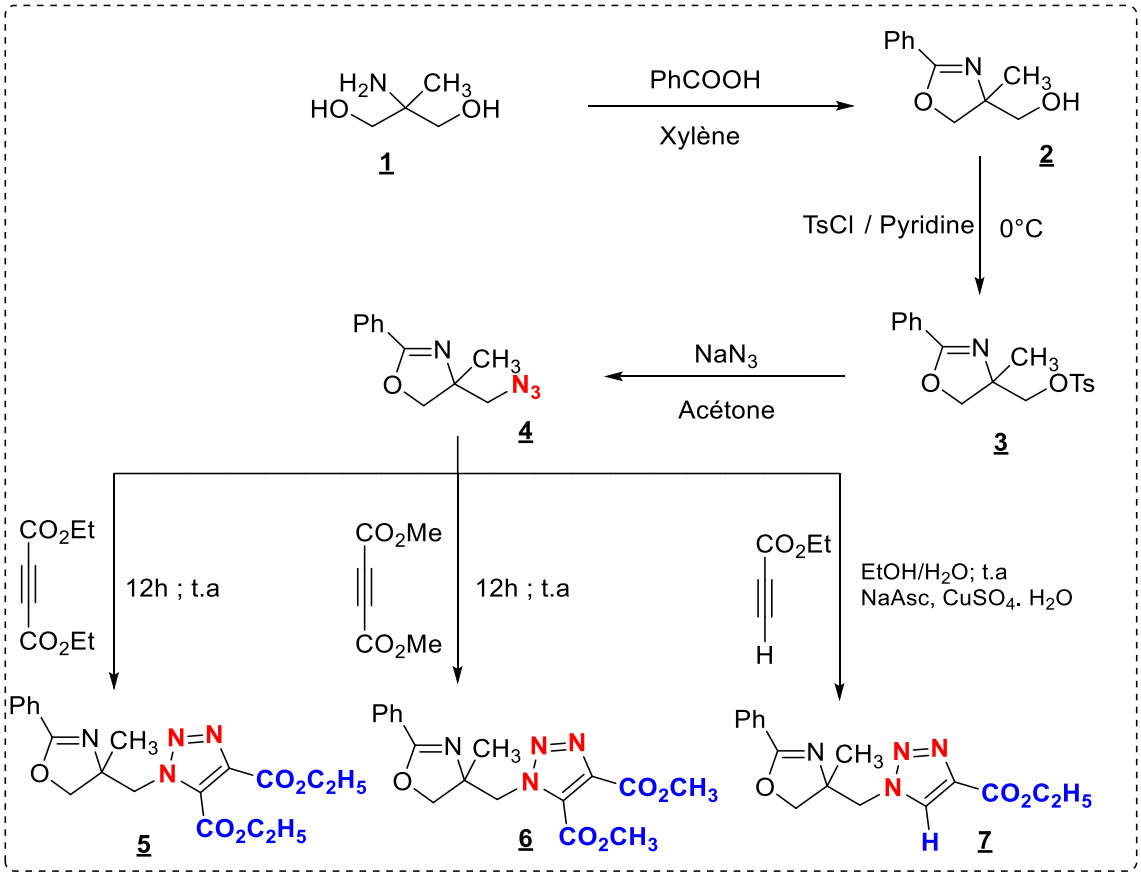


Schéma 30

Nos propres travaux concernant la synthèse de quelques dérivés triazoliques, est basée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le dérivé azide et trois alcynes disubstitués symétriques et asymétriques. Dans le cas des alcynes disubstitués symétriques, nous avons jugé important d'utiliser uniquement la réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 (couplage azide-alcyne) de Huisgen pour obtenir les composés **5** et **6**. Alors que dans le cas de l'alcyne non symétrique, le propiolate d'éthyle, la stratégie adoptée est basée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'alcyne et le dérivé azide, via « Click Chemistry », catalysée par le cuivre (I) formé in situ par réduction des sels de Cu(II) ($CuSO_4.5H_2O$) par l'ascorbate de sodium. Cette méthode, qui est directement liée aux principes de la chimie verte, permet de réduire le temps de réaction, effectuée à température ambiante dans un cosolvant moins toxique éthanol/eau en proportions égales, et en présence d'un catalyseur cuivre guidant la régiosélectivité vers l'obtention exclusive du régioisomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitués **7**.

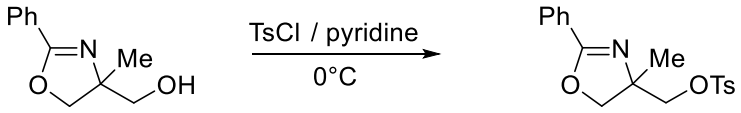
II.1. Synthèse du dipôle azide oxazolinique 4

L'intérêt des azides réside dans leurs implications dans l'industrie chimique, agrochimique et biologique [51]. Des dérivés d'azides ont été utilisés dans la synthèse des

polymères, des colorants, des adhésifs, des pesticides et comme produits pharmaceutiques [51]. Beaucoup de composés azides montrent des activités mutagéniques [52-54]. La chimie des azides a attiré l'attention de beaucoup de chimistes grâce à leurs importances dans la chimie organique [55-57].

Une des applications synthétiques la plus utile des azides est la préparation des 1,2,3-triazoles par l'intermédiaire des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les composés acétyléniques [58-60].

La première étape de la stratégie de synthèse que nous avons développée consiste à préparer le dérivé oxazolinique **3** [61], qui est obtenu avec d'excellent rendement (80 à 85%) par action du chlorure de tosyle dans la pyridine à 0°C, sur la 4-méthyl-4-hydroxyméthyl-2-phényloxazoline **2** (schéma 31).

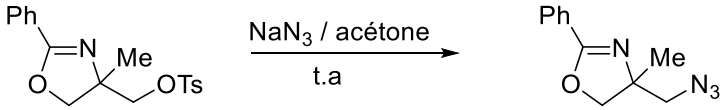


2 **3**

Schéma 31

La substitution du groupe tosyle par le groupement azoture, se fait par action de l'azoture de sodium dans l'acétone à température ambiante pendant deux heures (schéma 32). Le produit brut de la réaction a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther/hexane 1/1) pour obtenir le produit substitué **4** avec un rendement de 85 %.

Le 4-(azidométhyl)-4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazole **4** est caractérisé grâce à leurs spectres de RMN ^{1}H, ^{13}C ainsi que de masse.



3 **4**

Schéma 32

Le spectre RMN ^{1}H du produit **4** présente entre autres les signaux caractéristiques suivants :

- Un système AB à 3.38 ppm attribué aux deux protons méthyléniques -C**H₂**-N_3 (J_{AB} = 12.32Hz).
- Un système AB à 4.21 ppm attribué aux deux protons méthyléniques -C**H₂**-O du cycle oxazolinique (J_{AB} = 8.54Hz).

Son spectre RMN ^{13}C présente, entre autres, les signaux suivants :

- Un signal à 59.1 ppm attribué au carbone méthylénique -**C**H_2-N_3.
- Un signal à 71.4 ppm attribué au carbone quaternaire (1**C**$_{q(sp3)}$, 4,5-dihydrooxazole).

- Un signal à 75.4 ppm attribué au carbone méthylénique -**C**H_2-O du cycle oxazolinique.
- Un signal à 164.2 ppm attribué au carbone quaternaire (1**C**$_{q(sp2)}$, -**C**=N).

II.2. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de quelques travaux antérieurs réalisés au laboratoire

Selon les données de la littérature et les résultats obtenus par les différents membres de notre équipe [62-65], la cyclocondensation des alcynes sur les azides conduit à deux régioisomères avec des proportions différentes. Selon cette étude bibliographique le régioisomère 1,4 est généralement plus prépondérant que le régioisomère-1,5 (schéma 33).

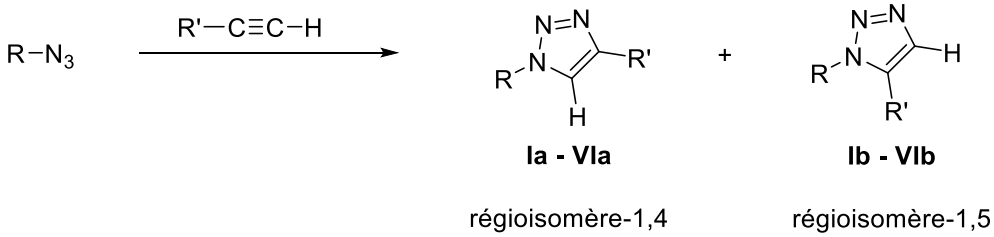


Schéma 33

L'attribution des structures aux triazoles isomères est basée essentiellement sur l'étude Spectroscopique RMN du ^{1}H et celle du ^{13}C [66-68].

Dans les cas simples où les signaux des protons triazoliques sont bien résolus et ne sont pas recouverts par d'autres signaux du spectre, on remarque que le proton triazolique H-5 est plus déblindé que le proton H-4 (voir tableau ci-dessous) [68].

Tableau 3. Déplacements chimiques δ_H des protons triazoliques H-4 et H-5

N° du Composé	R	R'	δ_H en ppm			Rapport des Isomères-1,4 et 1,5
			H-5	H-4	C_6H_5	
Ia Ib	$CH_3(CH_2)_4$-	CH_3-$CH_2)_4$-	7.62 -	- 7.35	- -	54/46
IIa IIb	$CH_3CHNO_2CH_2$-	CH_3-$CH_2)_4$-	7.72 -	- 7.47	- -	56/44
IIIa IIIb	$ClCH_2CH_2$-	$ClCH_2$-	8.10 -	- 7.74	- -	70/30
IVa IVb	O_2N-$(CH_2)_2$-	CH_3CO_2-	8.64 -	- 8.17	- -	87/13
Va Vb	HO-$(CH_2)_2$-	C_6H_5-	8.30 -	- 7.67	m: 7.21-8 s: 7.54	50/50
Via VIb	O_2N-$(CH_2)_2$-	C_6H_5-	8.37 -	- 7.70	m: 7.20-8 s: 7.52	74/26

D'autre part, une étude spectroscopique par RMN ^{13}C a été réalisée au laboratoire par El Hajji et al. [69,70] montre que le carbone tertiaire C-4 du noyau 1,2,3-triazolique de l'isomère 1,5 est plus déblindé que le carbone tertiaire C-5 de l'isomère 1,4 (schéma 34).

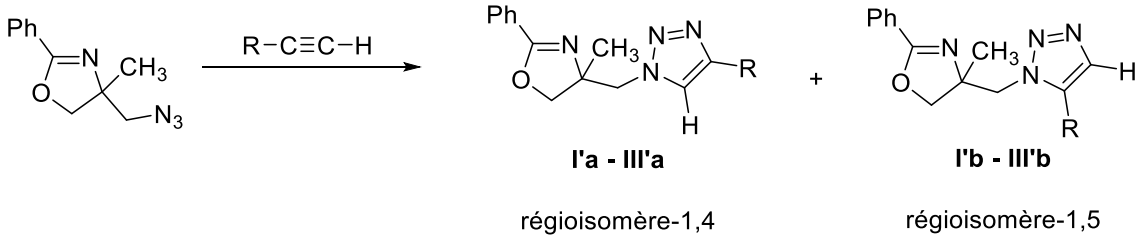


Schéma 34

Tableau 4. Déplacements chimiques δ_C des carbones tertiaires de l'isomère-1,4 et l'isomère-1,5 du noyau 1,2,3-triazole.

N° du Composé	R	δ_C en ppm	
		C-4 (isomère 1,5)	C-5 (isomère 1,4)
I'a	C_6H_5-	-	121.11
I'b		132.95	-
II'a	CH_3CH_2COO-	-	128.90
II'b		129.55	-
III'a	$ClCH_2$-	-	124.29
III'b		133.98	-

II.2.1. Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle 5

Le composé **5** a été obtenu selon la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen entre le dipôle azide oxazolinique, le 4-(azidométhyl)-4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazole **4** et l'alcyne symétrique, le l but-2-ynedioate d'éthyle, réalisée à température ambiante durant un temps réactionnel de 12 heures en l'absence de solvant (schéma 35).

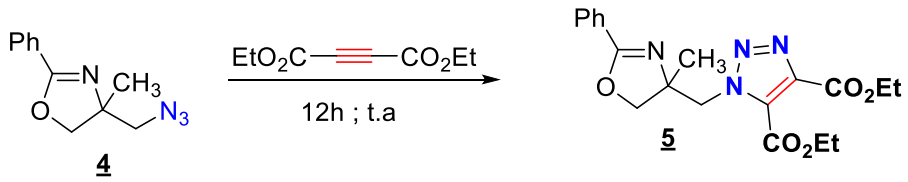
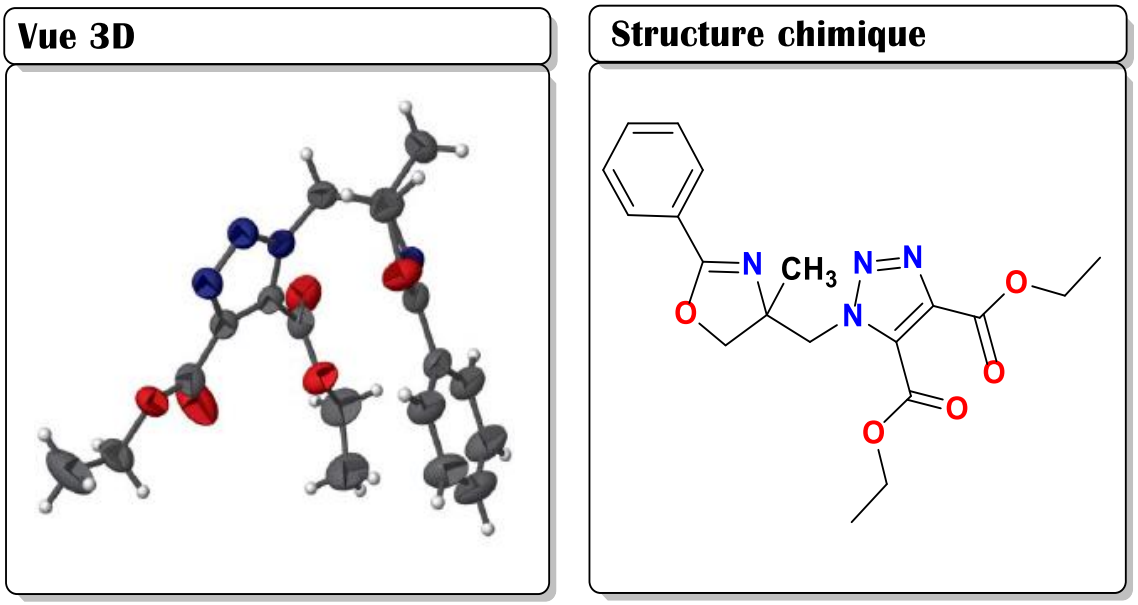


Schéma 35

Après réaction, la recristallisation du brut réactionnel dans un mélange éther/hexane (v/v) a conduit au cycloadduit **5** avec un rendement de 75 %.



Le spectre RMN ^{1}H du composé **5** (figure 28) enregistré dans le $CDCl_3$, présente en particulier les signaux caractéristiques suivants :

- Un triplet à 1.30 ppm attribué aux 3 protons méthyliques -CH_2-C**H**$_3$ (J = 7.15 Hz).
- Un triplet à 1.36 ppm attribué aux 3 protons méthyliques -CH_2-C**H**$_3$ (J = 7.15 Hz).
- Un singulet à 1.41 ppm attribué aux 3 protons méthyliques C**H**$_3$-Oxaz.
- Un système AB entre 4.13-4.53 ppm attribué aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-O du cycle oxazolinique (J = 9.05 Hz).
- Un quadruplet entre 4.24-4.38 ppm attribué aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-CH_3 (J = 7.15 Hz).
- Un quadruplet entre 4.27-4.42 ppm attribué aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-CH_3 (J = 7.15 Hz).
- Un système AB entre 4.76-4.93 ppm attribué aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-triazole (J = 13.76 Hz).
- Un multiplet entre 7.35-7.84 ppm attribué aux 5 protons aromatiques =C**H** du phényle.

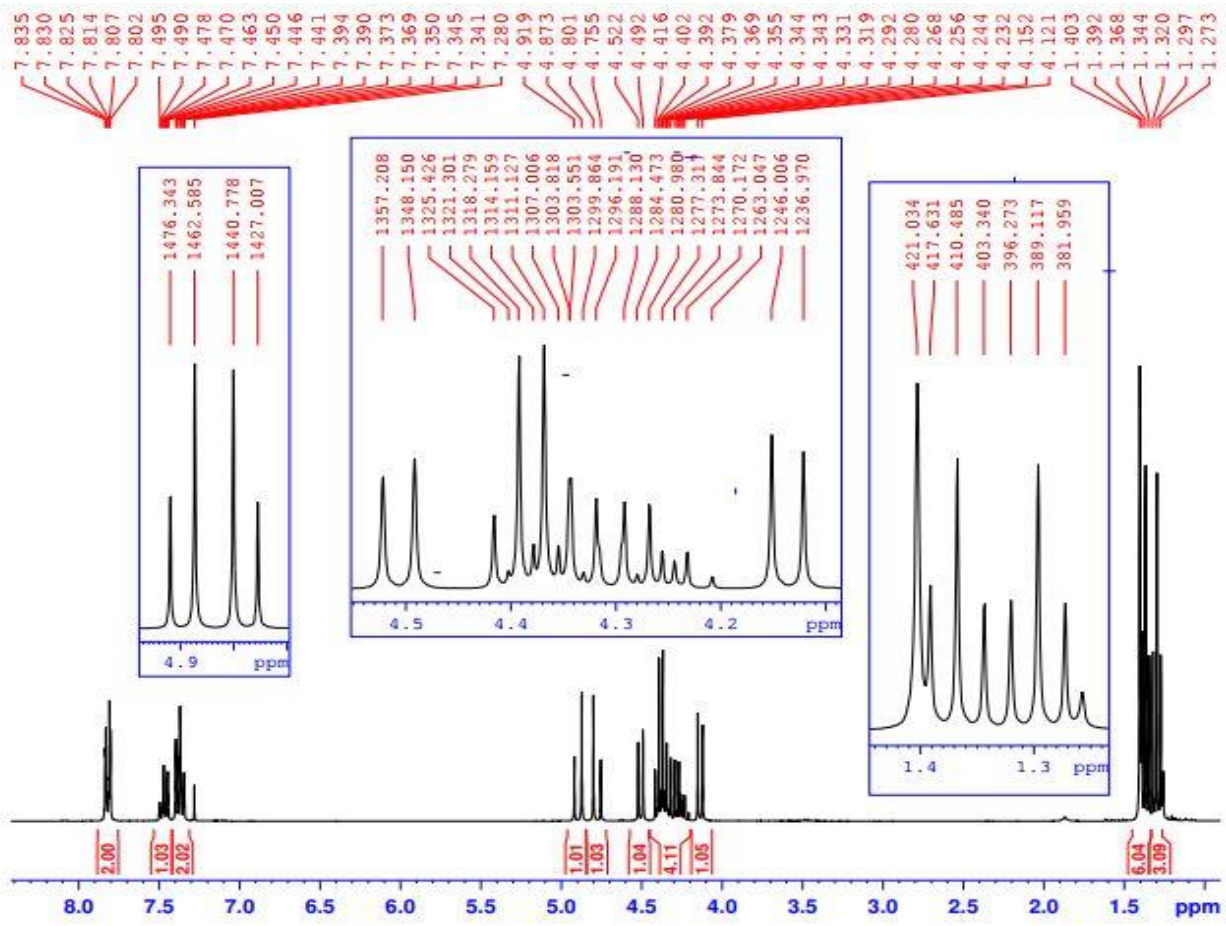


Figure 28. Spectre RMN ^{1}H du composé **5**

Le spectre RMN ^{13}C du composé **5** (figure 29) pris dans $CDCl_3$ présente les signaux suivants :

- Un signal à 13.7 ppm attribué au carbone méthylique -CH_2-**C**H_3.
- Un signal à 14.1 ppm attribué au carbone méthylique -CH_2-**C**H_3.
- Un signal à 25.2 ppm correspondant au carbone méthylique **C**H_3-Oxaz.
- Un signal à 56.4 ppm attribué au carbone méthylénique -**C**H_2-triazole.
- Un signal à 61.7 ppm attribué au carbone méthylénique -**C**H_2-CH_3.
- Un signal à 62.8 ppm lié au carbone méthylénique -**C**H_2-CH_3.
- Un signal à 70.8 ppm correspondant au carbone quaternaire **C**$_{q(sp3)}$ du cycle oxazoline.
- Un signal à 75.1 ppm correspondant au carbone méthylénique -**C**H_2-O du cycle oxazoline.
- Des signaux intenses à 127.0, 128.2, 128.5 et 131.7 ppm attribuées aux 6 carbones aromatiques.
- Un signal à 132.1 ppm correspondant au carbone quaternaire -**C**$^{5(triazole)}$.
- Un signal à 139.6 ppm correspondant au carbone quaternaire -**C**$^{4(triazole)}$.

- Deux signaux à 158.7 et 159.9 ppm correspondant à deux carbones du carbonyle (2 × **C**=O).
- Un signal à 164.5 ppm correspondant au carbone **C**=N hybridé sp^2 du cycle oxazoline.

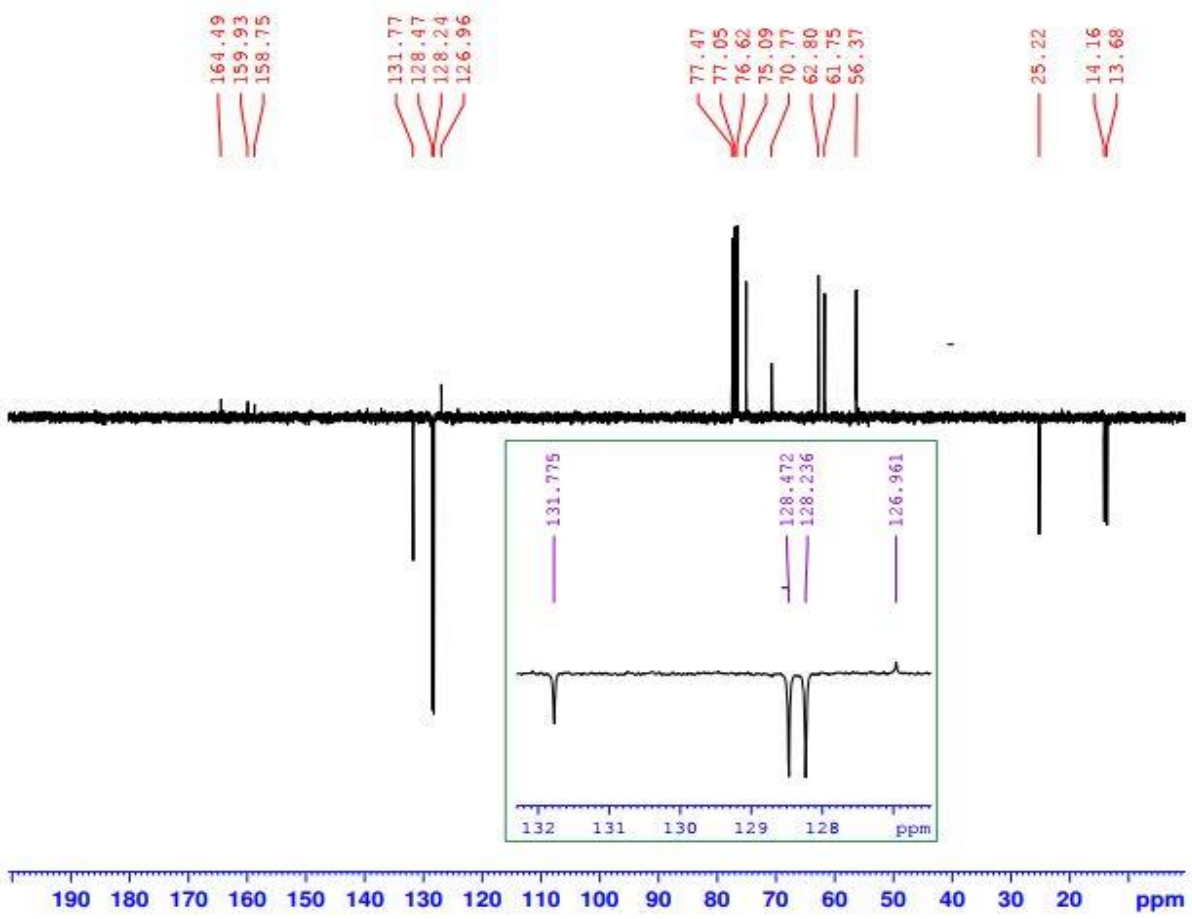


Figure 29. Spectre RMN ^{13}C du composé **5**

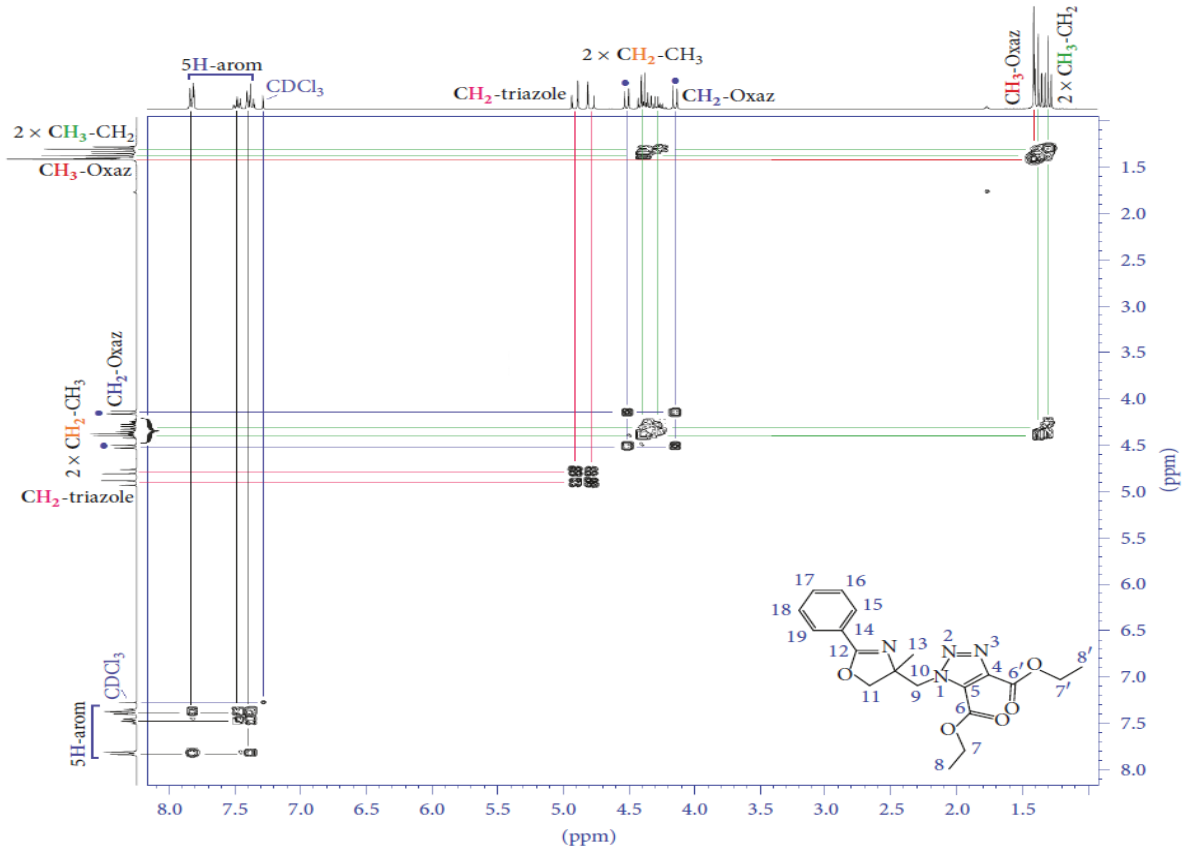


Figure 30. Spectre homonucléaire 2D ^{1}H -^{1}H du composé **5**

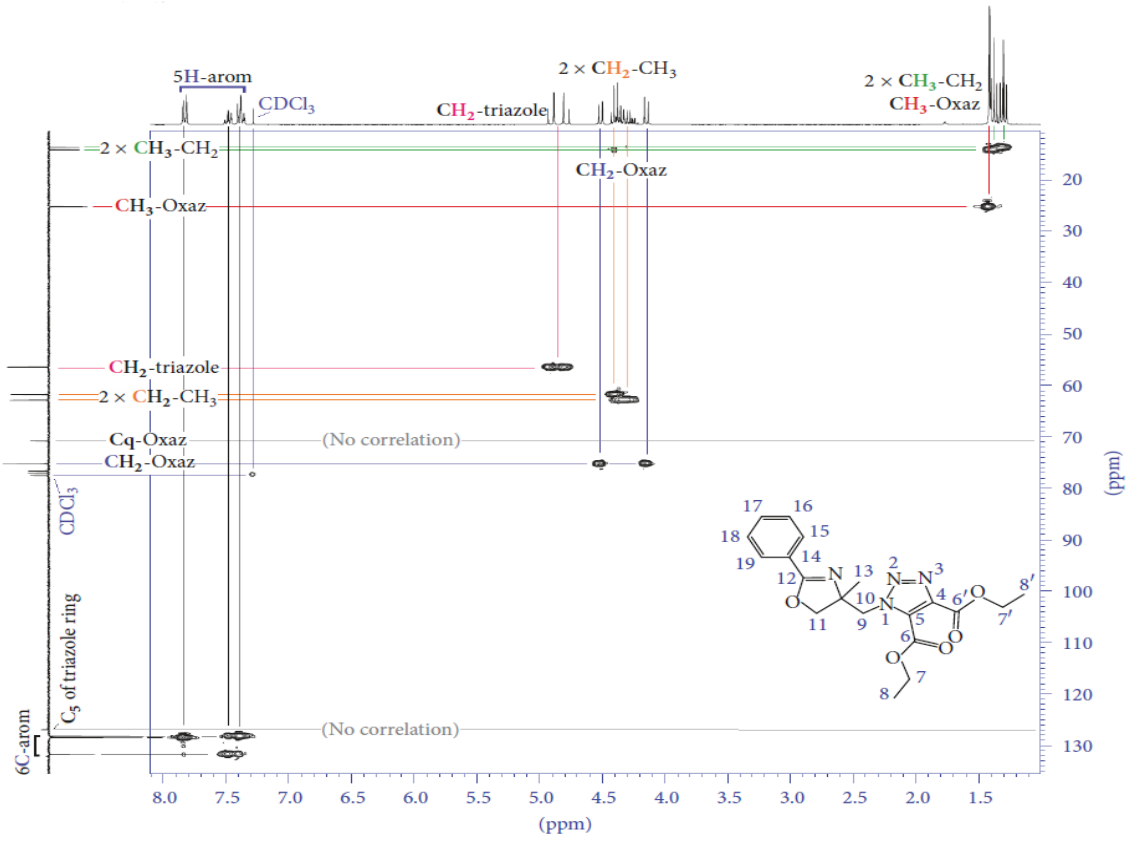


Figure 31. Spectre hétéronucléaire 2D ^{1}H -^{13}C du composé **5**

Le tableau ci-dessous récapitule les différents déplacements chimiques δ_H et δ_C (en ppm) des différents atomes présents dans les spectres RMN ^1H et ^{13}C de composé **5** et y compris les résultats obtenus par corrélation 2D homonucléaire (figure 30) et hétéronucléaire (figure 31).

Tableau 5. Données spectrales de RMN ^1H (300 MHz) et ^{13}C (75,47 MHz) dans $CDCl_3$ du composé **5** (δ en ppm et J en Hz)

Position	δ_H	δ_C	Corrélation H-H	Corrélation C-H
4	-	139.6	-	-
5	-	132.1	-	-
6	-	159.9	-	-
7	4.27-4.42 (2H, q, *J* = 7.15)	62.8	$2H^7$-$2H^7$; $2H^7$-$3H^8$	C^7-$2H^7$
8	1.36 (3H, t, *J* = 7.15)	14.1	$3H^8$-$3H^8$; $3H^8$-$2H^7$	C^8-$3H^8$
6'	-	158.7	-	-
7'	4.24-4.38 (2H, q, *J* = 7.15)	61.7	$2H^{7'}$-$2H^{7'}$; $2H^{7'}$-$3H^{8'}$	$C^{7'}$-$2H^{7'}$
8'	1.30 (3H, t, *J* = 7.15)	13.7	$3H^{8'}$-$3H^{8'}$; $3H^{8'}$-$2H^{7'}$	$C^{8'}$-$3H^{8'}$
9	4.76-4.93 (2H, AB, *J* = 13.76)	56.4	$2H^9$-$2H^9$	C^9-$2H^9$
10	-	70.8	-	-
11	4.13-4.53 (2H, AB, *J* = 9.05)	75.1	$2H^{11}$-$2H^{11}$	C^{11}-$2H^{11}$
12	-	164.5	-	-
13	1.41 (3H, s)	25.2	$3H^{13}$-$3H^{13}$	C^{13}-$3H^{13}$
14-19	7.35-7.84 (5H, m)	127.0-131.7	$5H_{arom}$-$5H_{arom}$	$5C_{arom}$-$5H_{arom}$

Le spectre de masse du composé **5** en mode MS-EI, présente un pic moléculaire à m/z = 387.07 correspondants à l'ion moléculaire $[M]^+$ (figure 32).

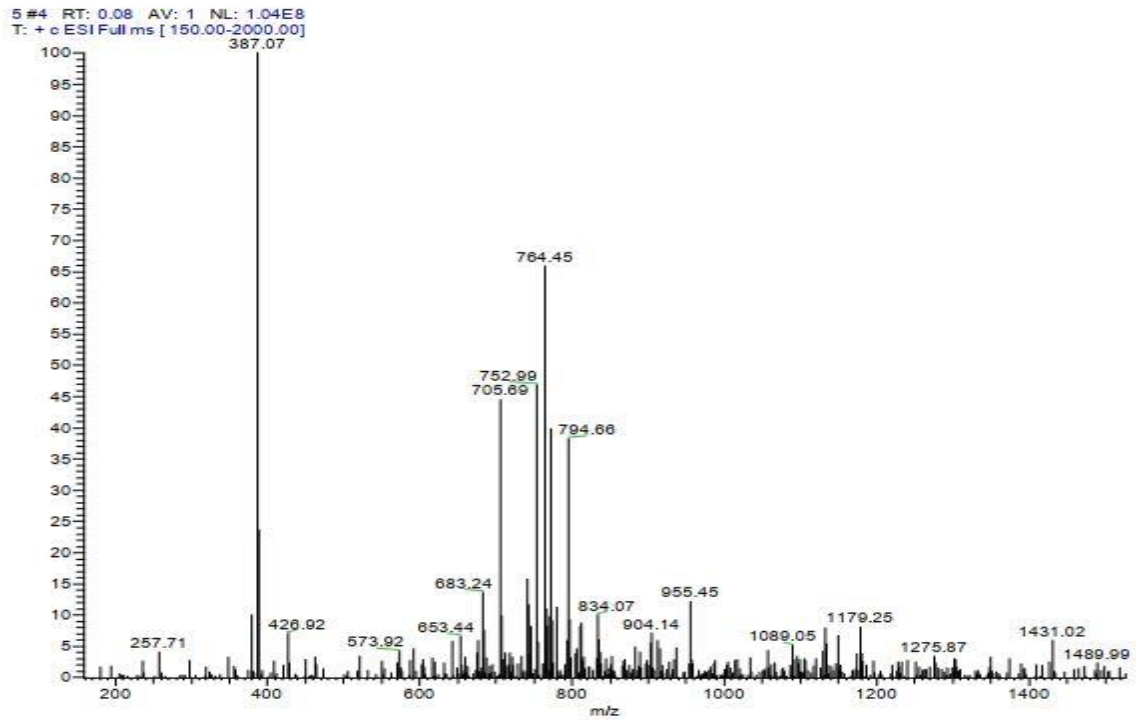


Figure 32. Spectre de masse du composé **5**

Ces données spectrales nous permettent d'attribuer au composé **5** la structure du 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle. Cette structure est bien confirmée par diffraction aux rayons X.

II.2.2. Etude de la structure du composé 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl) méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle 5

La résolution structurale du composé **5**, montre que sa molécule adopte une conformation n'est pas plane (figure 33). Ainsi, le cycle triazole central fait-il des angles dièdres de 56,15° et 43,25° avec les cycles oxazole et benzène, respectivement. Les plans moyens des deux groupes éthoxycarbonyle font des angles dièdres de 24,16° et 51,90° avec le cycle triazole. Globalement, cette molécule a une forme en U. Dans le cristal, les molécules sont liées par des liaisons hydrogène C-H…O et C-H…N en couches supramoléculaires dans le plan bc.

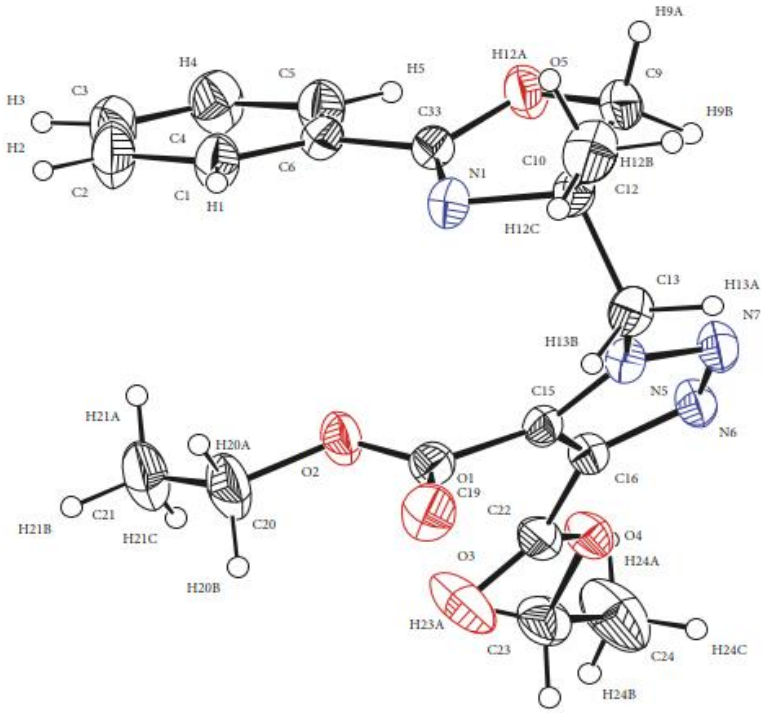


Figure 33. Vue ORTEP du composé **5**

Le composé 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle **5** de formule brute $C_{19}H_{22}N_4O_5$ cristallise dans un système monoclinique de groupe d'espace $P2_1/c$.

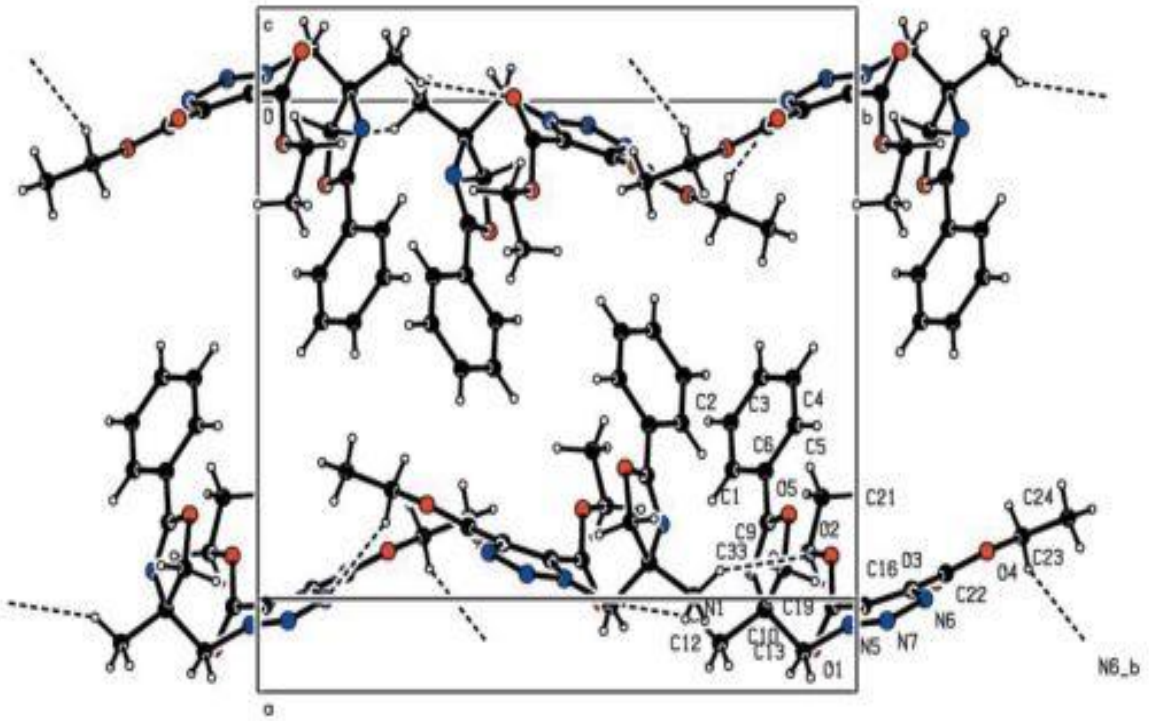


Figure 34. Une vue de l'empilement moléculaire le long de l'axe c du composé **5**

Les données cristallographiques, les conditions de la collecte et les résultats de l'affinement sont consignés dans le tableau 6.

Tableau 6. Données cristallographiques et d'enregistrement du composé **5**

Données cristallines	
Formule chimique	$C_{19}H_{22}N_4O_5$
Masse moléculaire	386.41
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, $P2_1/c$
Température (K)	173
***a*, *b*, *c* (Å)**	13.9450 (9), 16.3245 (10), 9.0473 (6)
β (°)	104.066 (2)
***V* (Å^3)**	1997.8 (2)
Z	4
Type de rayonnement	Mo *K*α
μ (mm^{-1})	0.10
Taille du cristal (mm)	0.34 × 0.21 × 0.17
Collecte des données	
Diffractomètre	Bruker APEXII CCD
Nombre de réflexions mesurées, indépendantes et observées [I > 2σ(I)].	33174, 3529, 2938
R_{int}	0.032
(sin θ/λ)$_{max}$ (Å^{-1})	0.595
Affinement	
R* [$F^2 > 2\sigma(F^2)$], *wR*(F^2), *S	0.037, 0.108, 1.07
No. de réflexions	3529
No.de paramètres	257
Traitement des atomes H	Paramètres de l'atome H contraints
Δρ$_{max}$, Δρ$_{min}$ (e Å^{-3})	0.24 − 0.26

Les coordonnées atomiques sont données dans le tableau 6 et les paramètres de déplacement atomiques dans le tableau 7. Ainsi les valeurs de distances interatomiques et des angles de liaisons sont-elles rassemblées dans le tableau 8. Quant au tableau 9, il regroupe les données géométriques de la structure du composé **5**.

Tableau 7. Paramètres de positions atomiques et coefficients isotropiques ou équivalents d'agitation thermique Uiso*/Uéq ($Å^2$) de **5** (les écarts types sont donnés entre parenthèses)

Atomes	x	y	z	U_{iso}*/$U_{éq}$
O1	0.91074 (9)	0.92709 (7)	−0.10242 (14)	0.0694 (4)
O2	0.75141 (8)	0.95729 (7)	−0.11812 (12)	0.0566 (3)
O3	0.78857 (14)	1.13220 (8)	−0.14989 (14)	0.0965 (5)
O4	0.76719 (8)	1.21752 (6)	0.03184 (11)	0.0509 (3)
O5	0.75886 (7)	0.88651 (7)	0.37008 (12)	0.0594 (3)
N1	0.92249 (8)	0.98814 (7)	0.22234 (13)	0.0422 (3)
N2	0.93045 (9)	1.05074 (7)	0.32281 (14)	0.0503 (3)
N3	0.88258 (9)	1.11341 (7)	0.25090 (13)	0.0485 (3)
N4	0.82672 (9)	0.82643 (7)	0.19534 (14)	0.0495 (3)
C1	0.86797 (9)	1.01117 (8)	0.08517 (15)	0.0401 (3)
C2	0.84362 (10)	1.09149 (8)	0.10399 (15)	0.0421 (3)
C3	0.84737 (11)	0.95944 (9)	−0.05463 (16)	0.0465 (3)
C4	0.72235 (16)	0.91941 (14)	−0.2678 (2)	0.0810 (6)
H4A	0.7292	0.8604	−0.2587	0.097*
H4B	0.7642	0.9389	−0.3317	0.097*
C5	0.61798 (18)	0.94152 (15)	−0.3363 (2)	0.0955 (7)
H5A	0.5771	0.9219	−0.2723	0.143*
H5B	0.5971	0.9170	−0.4353	0.143*
H5C	0.6121	1.0000	−0.3455	0.143*
C6	0.79680 (12)	1.14840 (9)	−0.01821 (16)	0.0506 (4)
C7	0.72300 (14)	1.27614 (10)	−0.08724 (19)	0.0635 (4)
H7A	0.6618	1.2543	−0.1497	0.076*
H7B	0.7678	1.2865	−0.1522	0.076*
C8	0.7035 (2)	1.35238 (13)	−0.0141 (2)	0.1027 (8)
H8A	0.6570	1.3421	0.0463	0.154*
H8B	0.6768	1.3924	−0.0909	0.154*
H8C	0.7641	1.3726	0.0500	0.154*

C9	0.97441 (10)	0.91127 (9)	0.27105 (18)	0.0484 (4)
H9A	1.0317	0.9228	0.3536	0.058*
H9B	0.9981	0.8892	0.1869	0.058*
C10	0.91134 (10)	0.84644 (8)	0.32417 (17)	0.0480 (4)
C11	0.97659 (14)	0.77174 (10)	0.3755 (2)	0.0743 (5)
H11A	0.9375	0.7284	0.4023	0.111*
H11B	1.0286	0.7859	0.4625	0.111*
H11C	1.0047	0.7539	0.2941	0.111*
C12	0.86204 (11)	0.87770 (11)	0.44759 (17)	0.0558 (4)
H12A	0.8702	0.8387	0.5306	0.067*
H12B	0.8900	0.9299	0.4880	0.067*
C13	0.74973 (10)	0.85130 (8)	0.23094 (16)	0.0448 (3)
C14	0.64819 (10)	0.84697 (9)	0.13450 (17)	0.0477 (4)
C15	0.57447 (12)	0.89708 (11)	0.1616 (2)	0.0630 (4)
H15	0.5883	0.9334	0.2433	0.076*
C16	0.48023 (13)	0.89344 (14)	0.0675 (2)	0.0753 (5)
H16	0.4309	0.9275	0.0857	0.090*
C17	0.45948 (13)	0.83999 (14)	−0.0518 (2)	0.0778 (6)
H17	0.3961	0.8378	−0.1152	0.093*
C18	0.53193 (14)	0.78945 (14)	−0.0784 (2)	0.0795 (6)
H18	0.5172	0.7526	−0.1591	0.095*
C19	0.62626 (13)	0.79287 (11)	0.0134 (2)	0.0630 (4)
H19	0.6753	0.7588	−0.0061	0.076*

Tableau 8. Paramètres de déplacement atomiques (U^{11}, U^{22}, U^{33}, U^{12}, U^{13}, U^{23}) (Å^2)

Atomes	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O1	0.0646 (7)	0.0756 (8)	0.0763 (8)	−0.0012 (6)	0.0331 (6)	−0.0257 (6)
O2	0.0532 (6)	0.0723 (7)	0.0424 (6)	−0.0056 (5)	0.0080 (5)	−0.0191 (5)
O3	0.1746 (16)	0.0726 (8)	0.0387 (7)	0.0207 (9)	0.0192 (8)	0.0032 (6)
O4	0.0572 (6)	0.0520 (6)	0.0406 (6)	0.0088 (5)	0.0060 (5)	0.0069 (4)
O5	0.0456 (6)	0.0838 (8)	0.0460 (6)	−0.0019 (5)	0.0058 (5)	−0.0103 (5)
N1	0.0384 (6)	0.0426 (6)	0.0439 (6)	−0.0020 (5)	0.0067 (5)	−0.0030 (5)
N2	0.0558 (7)	0.0458 (7)	0.0431 (7)	−0.0008 (6)	−0.0001 (6)	−0.0041 (5)
N3	0.0561 (7)	0.0454 (6)	0.0396 (7)	0.0007 (5)	0.0031 (5)	−0.0038 (5)

N4	0.0424 (7)	0.0503 (7)	0.0520 (7)	−0.0029 (5)	0.0040 (6)	−0.0057 (5)
C1	0.0364 (7)	0.0449 (7)	0.0399 (7)	−0.0048 (6)	0.0110 (6)	−0.0033 (6)
C2	0.0433 (7)	0.0457 (7)	0.0370 (7)	−0.0035 (6)	0.0093 (6)	−0.0027 (6)
C3	0.0515 (9)	0.0460 (7)	0.0458 (8)	−0.0048 (6)	0.0189 (7)	−0.0065 (6)
C4	0.0879 (14)	0.0981 (14)	0.0515 (10)	−0.0074 (11)	0.0062 (10)	−0.0337 (10)
C5	0.0958 (16)	0.1154 (18)	0.0590 (12)	−0.0133 (13)	−0.0128 (11)	−0.0138 (11)
C6	0.0610 (9)	0.0516 (8)	0.0389 (8)	−0.0037 (7)	0.0114 (7)	0.0004 (6)
C7	0.0762 (11)	0.0596 (10)	0.0493 (9)	0.0064 (8)	0.0048 (8)	0.0160 (7)
C8	0.159 (2)	0.0744 (13)	0.0639 (12)	0.0469 (14)	0.0051 (14)	0.0081 (10)
C9	0.0365 (7)	0.0488 (8)	0.0574 (9)	0.0061 (6)	0.0064 (6)	−0.0003 (7)
C10	0.0415 (8)	0.0449 (7)	0.0518 (9)	−0.0004 (6)	0.0002 (6)	−0.0002 (6)
C11	0.0688 (11)	0.0511 (9)	0.0917 (14)	0.0070 (8)	−0.0024 (10)	0.0086 (9)
C12	0.0470 (8)	0.0709 (10)	0.0446 (8)	−0.0075 (7)	0.0018 (7)	0.0023 (7)
C13	0.0461 (8)	0.0425 (7)	0.0440 (8)	−0.0071 (6)	0.0077 (6)	0.0008 (6)
C14	0.0416 (8)	0.0529 (8)	0.0474 (8)	−0.0087 (6)	0.0084 (6)	0.0021 (7)
C15	0.0499 (9)	0.0755 (11)	0.0604 (10)	−0.0015 (8)	0.0073 (8)	−0.0110 (8)
C16	0.0457 (9)	0.1039 (14)	0.0738 (12)	0.0070 (9)	0.0100 (9)	−0.0087 (11)
C17	0.0439 (9)	0.1183 (16)	0.0649 (12)	−0.0127 (10)	0.0011 (8)	−0.0090 (11)
C18	0.0589 (11)	0.1041 (15)	0.0685 (12)	−0.0138 (10)	0.0020 (9)	−0.0284 (11)
C19	0.0492 (9)	0.0733 (11)	0.0633 (10)	−0.0064 (8)	0.0075 (8)	−0.0149 (8)

Tableau 9. Paramètres géométriques (Å,°) du composé **5** (les écarts types sont donnés entre parenthèses)

O1—C3	1.1969 (17)	C7—H7B	0.9700
O2—C3	1.3222 (18)	C8—H8A	0.9600
O2—C4	1.4543 (19)	C8—H8B	0.9600
O3—C6	1.1983 (18)	C8—H8C	0.9600
O4—C6	1.3190 (18)	C9—C10	1.526 (2)
O4—C7	1.4606 (18)	C9—H9A	0.9700
O5—C13	1.3614 (17)	C9—H9B	0.9700
O5—C12	1.4464 (18)	C10—C11	1.525 (2)
N1—C1	1.3419 (17)	C10—C12	1.534 (2)
N1—N2	1.3542 (16)	C11—H11A	0.9600
N1—C9	1.4622 (18)	C11—H11B	0.9600
N2—N3	1.3055 (16)	C11—H11C	0.9600
N3—C2	1.3561 (17)	C12—H12A	0.9700

N4—C13	1.2607 (18)	C12—H12B	0.9700
N4—C10	1.4795 (19)	C13—C14	1.473 (2)
C1—C2	1.3753 (19)	C14—C15	1.382 (2)
C1—C3	1.4896 (19)	C14—C19	1.383 (2)
C2—C6	1.470 (2)	C15—C16	1.383 (2)
C4—C5	1.481 (3)	C15—H15	0.9300
C4—H4A	0.9700	C16—C17	1.364 (3)
C4—H4B	0.9700	C16—H16	0.9300
C5—H5A	0.9600	C17—C18	1.370 (3)
C5—H5B	0.9600	C17—H17	0.9300
C5—H5C	0.9600	C18—C19	1.376 (3)
C7—C8	1.465 (3)	C18—H18	0.9300
C7—H7A	0.9700	C19—H19	0.9300
C3—O2—C4	116.06 (12)	N1—C9—C10	114.14 (11)
C6—O4—C7	114.73 (12)	N1—C9—H9A	108.7
C13—O5—C12	105.35 (11)	C10—C9—H9A	108.7
C1—N1—N2	110.18 (11)	N1—C9—H9B	108.7
C1—N1—C9	130.31 (12)	C10—C9—H9B	108.7
N2—N1—C9	119.44 (11)	H9A—C9—H9B	107.6
N3—N2—N1	107.95 (11)	N4—C10—C11	111.47 (12)
N2—N3—C2	108.44 (11)	N4—C10—C9	108.38 (12)
C13—N4—C10	107.05 (12)	C11—C10—C9	107.67 (13)
N1—C1—C2	104.72 (11)	N4—C10—C12	103.54 (11)
N1—C1—C3	125.13 (12)	C11—C10—C12	112.58 (14)
C2—C1—C3	130.02 (13)	C9—C10—C12	113.14 (12)
N3—C2—C1	108.70 (12)	C10—C11—H11A	109.5
N3—C2—C6	124.71 (12)	C10—C11—H11B	109.5
C1—C2—C6	125.97 (12)	H11A—C11—H11B	109.5
O1—C3—O2	126.13 (14)	C10—C11—H11C	109.5
O1—C3—C1	123.36 (14)	H11A—C11—H11C	109.5
O2—C3—C1	110.48 (11)	H11B—C11—H11C	109.5
O2—C4—C5	107.98 (16)	O5—C12—C10	104.43 (11)
O2—C4—H4A	110.1	O5—C12—H12A	110.9
C5—C4—H4A	110.1	C10—C12—H12A	110.9
O2—C4—H4B	110.1	O5—C12—H12B	110.9

C5—C4—H4B	110.1	C10—C12—H12B	110.9
H4A—C4—H4B	108.4	H12A—C12—H12B	108.9
C4—C5—H5A	109.5	N4—C13—O5	118.56 (13)
C4—C5—H5B	109.5	N4—C13—C14	126.07 (13)
H5A—C5—H5B	109.5	O5—C13—C14	115.36 (12)
C4—C5—H5C	109.5	C15—C14—C19	119.22 (15)
H5A—C5—H5C	109.5	C15—C14—C13	121.06 (14)
H5B—C5—H5C	109.5	C19—C14—C13	119.71 (14)
O3—C6—O4	124.59 (14)	C14—C15—C16	120.15 (16)
O3—C6—C2	121.74 (14)	C14—C15—H15	119.9
O4—C6—C2	113.66 (12)	C16—C15—H15	119.9
O4—C7—C8	108.35 (14)	C17—C16—C15	120.13 (18)
O4—C7—H7A	110.0	C17—C16—H16	119.9
C8—C7—H7A	110.0	C15—C16—H16	119.9
O4—C7—H7B	110.0	C16—C17—C18	120.06 (17)
C8—C7—H7B	110.0	C16—C17—H17	120.0
H7A—C7—H7B	108.4	C18—C17—H17	120.0
C7—C8—H8A	109.5	C17—C18—C19	120.48 (18)
C7—C8—H8B	109.5	C17—C18—H18	119.8
H8A—C8—H8B	109.5	C19—C18—H18	119.8
C7—C8—H8C	109.5	C18—C19—C14	119.95 (17)
H8A—C8—H8C	109.5	C18—C19—H19	120.0
H8B—C8—H8C	109.5	C14—C19—H19	120.0
C1—N1—N2—N3	−0.62 (15)	N2—N1—C9—C10	95.08 (15)
C9—N1—N2—N3	176.55 (11)	C13—N4—C10—C11	128.55 (15)
N1—N2—N3—C2	−0.01 (15)	C13—N4—C10—C9	−113.13 (13)
N2—N1—C1—C2	0.96 (14)	C13—N4—C10—C12	7.27 (15)
C9—N1—C1—C2	−175.80 (12)	N1—C9—C10—N4	61.10 (16)
N2—N1—C1—C3	177.17 (12)	N1—C9—C10—C11	−178.19 (13)
C9—N1—C1—C3	0.4 (2)	N1—C9—C10—C12	−53.13 (16)
N2—N3—C2—C1	0.61 (16)	C13—O5—C12—C10	9.24 (15)
N2—N3—C2—C6	−170.79 (13)	N4—C10—C12—O5	−10.01 (15)
N1—C1—C2—N3	−0.96 (15)	C11—C10—C12—O5	−130.54 (13)
C3—C1—C2—N3	−176.90 (13)	C9—C10—C12—O5	107.10 (13)
N1—C1—C2—C6	170.31 (13)	C10—N4—C13—O5	−1.56 (17)

C3—C1—C2—C6	−5.6 (2)	C10—N4—C13—C14	177.70 (13)
C4—O2—C3—O1	−7.0 (2)	C12—O5—C13—N4	−5.31 (17)
C4—O2—C3—C1	170.88 (14)	C12—O5—C13—C14	175.35 (12)
N1—C1—C3—O1	−53.3 (2)	N4—C13—C14—C15	−159.58 (16)
C2—C1—C3—O1	121.89 (18)	O5—C13—C14—C15	19.7 (2)
N1—C1—C3—O2	128.71 (14)	N4—C13—C14—C19	19.4 (2)
C2—C1—C3—O2	−56.09 (19)	O5—C13—C14—C19	−161.28 (14)
C3—O2—C4—C5	−165.55 (16)	C19—C14—C15—C16	−0.6 (3)
C7—O4—C6—O3	−0.8 (2)	C13—C14—C15—C16	178.45 (16)
C7—O4—C6—C2	178.29 (13)	C14—C15—C16—C17	0.4 (3)
N3—C2—C6—O3	158.83 (17)	C15—C16—C17—C18	0.3 (3)
C1—C2—C6—O3	−11.1 (2)	C16—C17—C18—C19	−0.9 (3)
N3—C2—C6—O4	−20.2 (2)	C17—C18—C19—C14	0.7 (3)
C1—C2—C6—O4	169.83 (13)	C15—C14—C19—C18	0.0 (3)
C6—O4—C7—C8	−174.17 (17)	C13—C14—C19—C18	−179.03 (17)

Tableau 10. Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °)

D-H•••A	D—H	H•••A	D•••A	D—H•••A
C7—H7B•• •N3**(i)**	0.97	2.59	3.454 (2)	149
C11—H11A•• •O1**(ii)**	0.96	2.56	3.392 (2)	145

Codes de symétrie : (i) x, -y + 5/2, z – 1/2, (ii) x, -y + 3/2, z + ½

II.2.3. Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diméthyle 6

La réaction de l'azide **4** avec le but-2-ynedioate de diméthyle, effectuée à température ambiante durant un temps réactionnel de 12h, conduit à l'obtention du produit de cycloaddition **6** (Schéma 38) avec un rendement de l'ordre de 70% après recristallisation du résidu dans un mélange CH_2Cl_2/hexane.

Le schéma donné ci-après, explicite l'étape suivie lors de nos travaux :

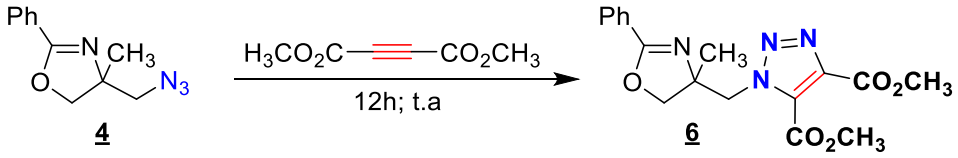


Schéma 38. Stratégie de synthèse de cycloadduit **6**

Le cycloadduit **6** obtenu a été caractérisé par RMN 1D du proton et du carbone 13. Ainsi, par RMN 2D ^{1}H-^{1}H homonucléaire et ^{1}H -^{13}C hétéronucléaire.

Le spectre RMN ^{1}H du composé **6** (figure 35) enregistré dans le $CDCl_3$, présente en particulier les signaux caractéristiques suivants :

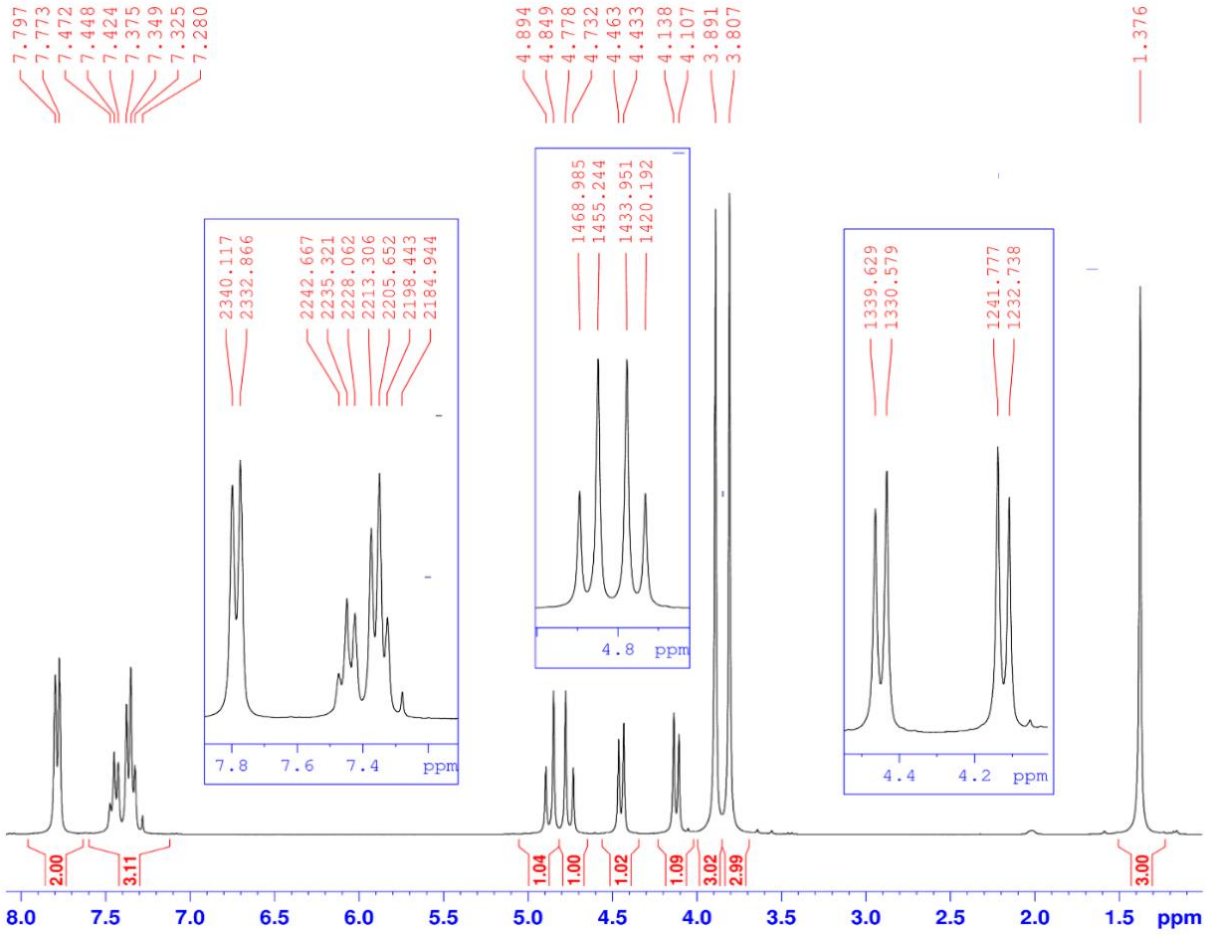


Figure 35. Spectre RMN ^{1}H 1D du composé **6**

- Un singulet à 1.37 ppm attribué aux 3 protons méthyliques -C**H**$_3$.
- Deux singulets à 3.81 et 3.89 ppm attribués aux 6 protons des deux groupes méthoxy 2 × -OC**H**$_3$.
- Un système AB entre 4.11-4.46 ppm attribué aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-(oxaz) (J = 9.0 Hz).
- Un système AB entre 4.73-4.89 ppm attribué aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-triaz (J = 13.75 Hz).
- Un multiplet entre 7.32-7.47 ppm attribué aux 3 protons aromatiques du noyau benzénique.
- Un doublet entre 7.77-7.79 ppm attribué aux 2 protons aromatiques (*en ortho*) du noyau benzénique (J = 7.2 Hz).

Son spectre RMN ^{13}C (figure 36) montre également les signaux suivants :

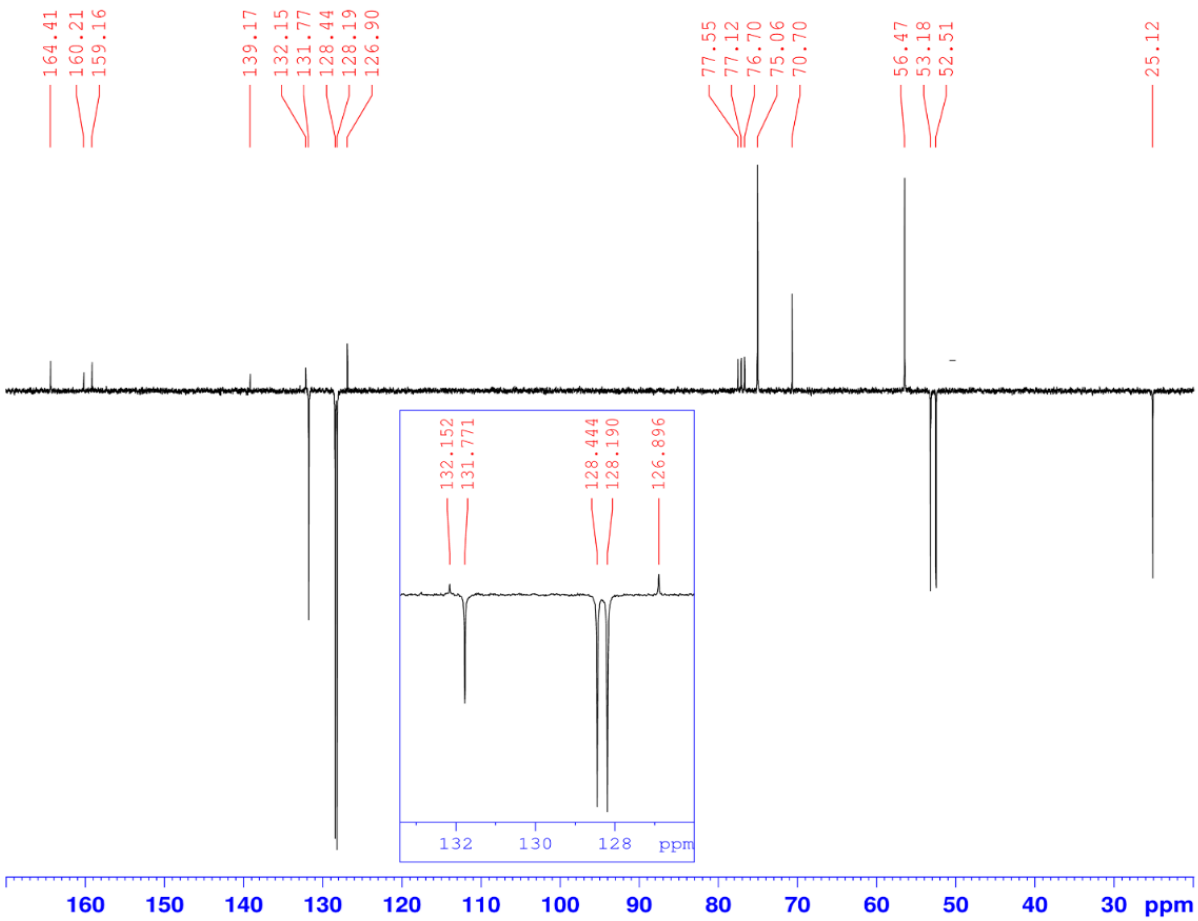


Figure 36. Spectre RMN-^{13}C 1D du composé **6**

- Un signal à 25.1 ppm attribué au carbone méthylique -**C**H$_3$.
- Deux signaux à 52.5 et 53.2 ppm attribués aux carbones des deux groupes méthoxy 2 × -O**C**H$_3$.

- Un signal à 56.5 ppm attribué au carbone méthylénique -**C**H_2-triaz.
- Un signal à 70.7 ppm attribué au carbone quaternaire (1**C**$_{q(sp3)}$, 4,5-dihydrooxazole).
- Un signal à 76.1 ppm correspondant au carbone méthylénique -**C**H_2-O de l'oxazoline.
- Deux signaux intenses à 126.9-131.8 ppm liés aux 6 carbones aromatiques.
- Un signal à 132.1 ppm correspondant au carbone quaternaire -**C**$^{5(triazole)}$.
- Un signal à 139.2 ppm correspondant au carbone quaternaire -**C**$^{4(triazole)}$.
- Deux signaux à 159.2 et 160.2 ppm correspondant à deux carbones du carbonyle (2 × **C**=O).
- Un signal à 164.4 ppm correspondant au carbone **C**=N hybridé sp^2 du cycle oxazoline.

Le spectre RMN 2D du composé **6** (figure 37 et figure 38) indique une corrélation sans défaut entre les protons et les carbones adjacents, ainsi les protons et les carbones voisins. Le tableau 11 résume les déplacements chimiques des protons et des carbones du composé **6**, ainsi que leurs corrélations respectives.

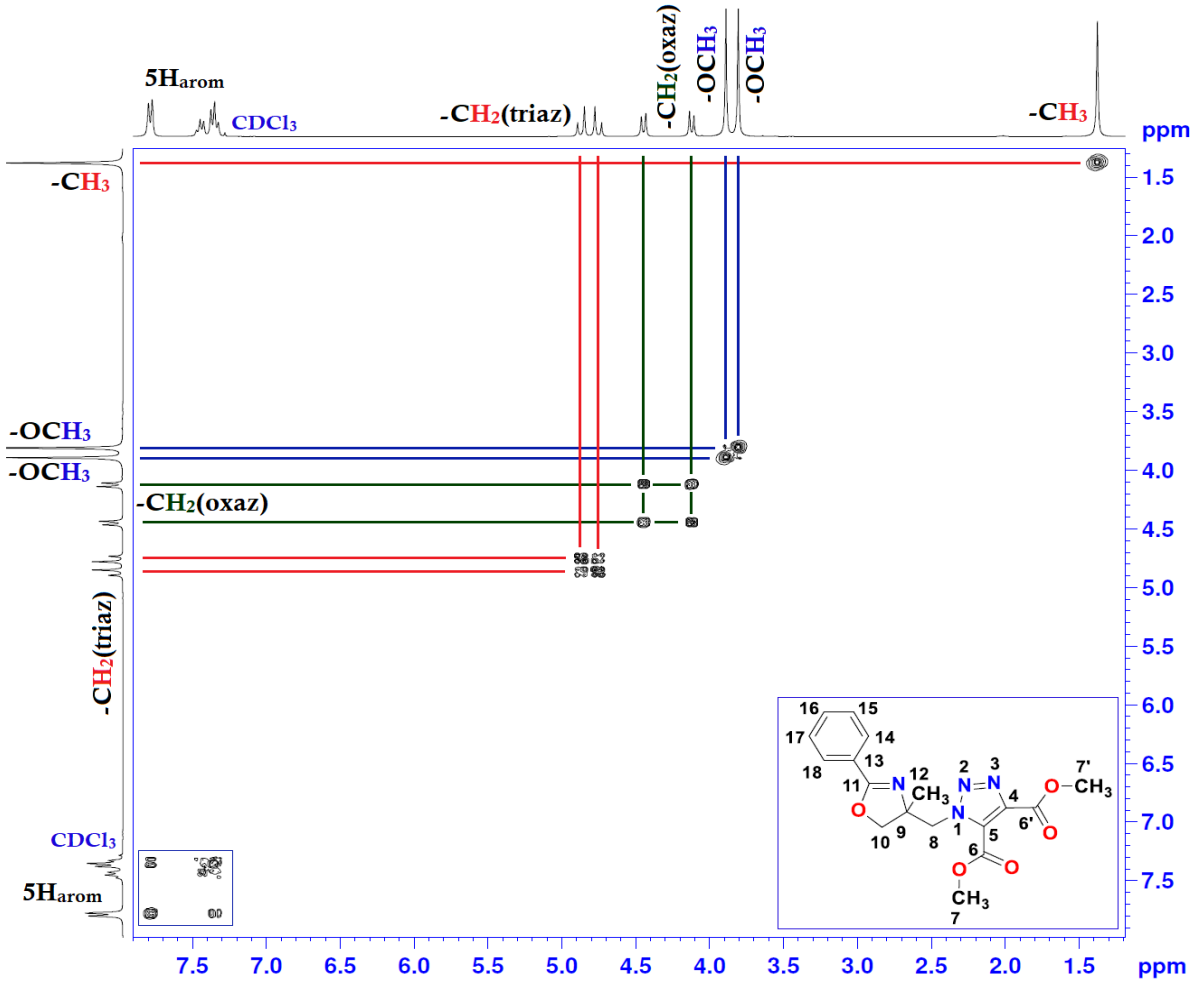


Figure 37. Spectre 2D de la RMN ^{1}H -^{1}H du composé **6**

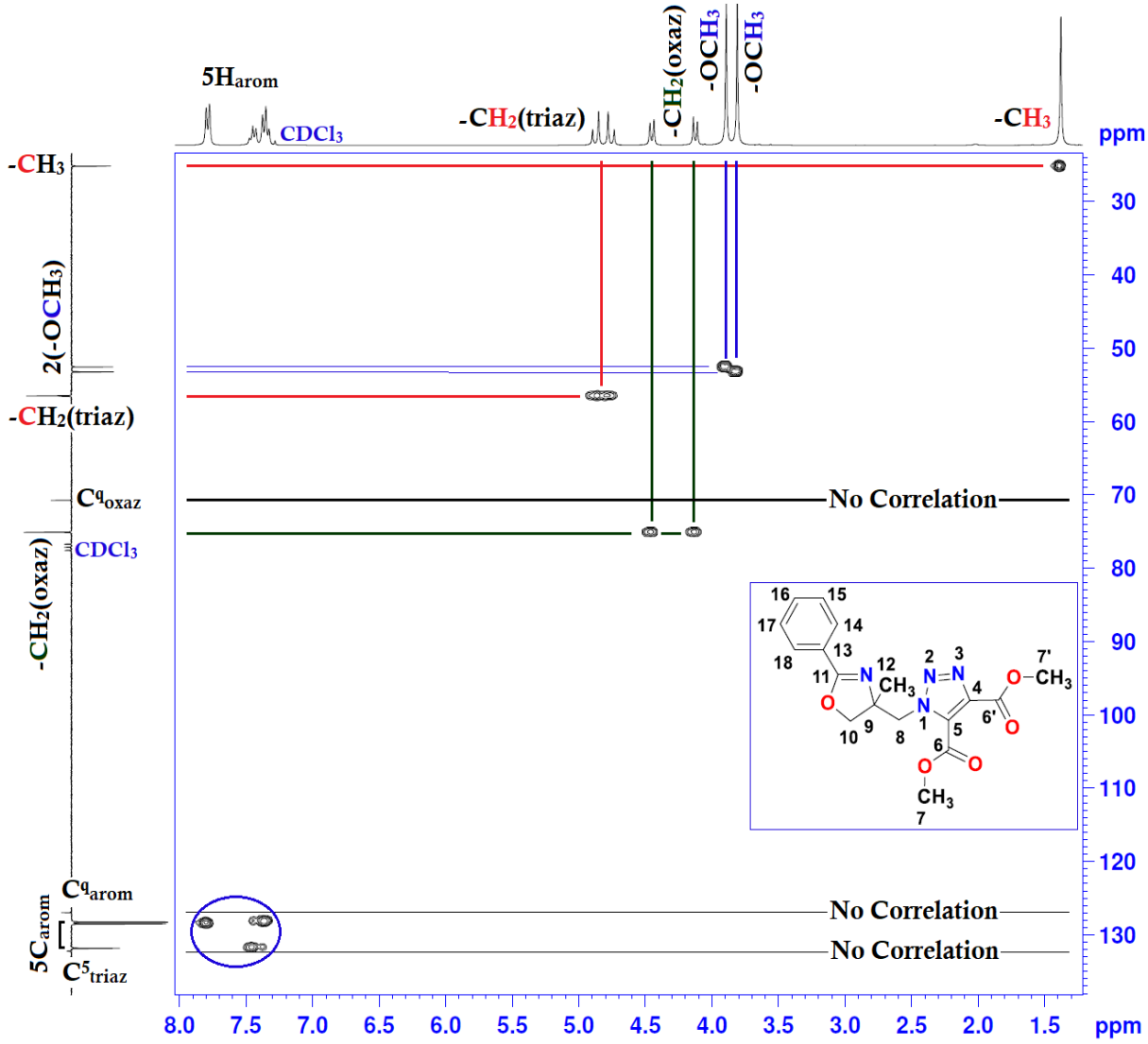


Figure 38. Spectre 2D de la RMN ^{1}H -^{13}C du composé **6**

Tableau 11. Données spectrales de RMN ^{1}H (300 MHz) et ^{13}C (75,47 MHz) dans $CDCl_3$ du composé **6** (δ en ppm et J en Hz).

Position	δ_H	δ_C	Corrélation H-H	Corrélation C-H
4	-	139.2	-	-
5	-	132.1	-	-
6 ; 6’	-	159.2 ; 160.2		
7	3.81 (3H, s)	52.5	$3H^7$-$3H^7$	C^7-$3H^7$
7’	3.89 (3H, s)	53.2	$3H^{7'}$-$3H^{7'}$	$C^{7'}$-$3H^{7'}$
8	4.73-4.89 (2H, AB, *J* = 13.75)	56.5	$2H^8$-$2H^8$	C^8-$2H^8$
9	-	70.7	-	-
10	4.11-4.46 (2H, AB, *J* = 9.0)	76.1	$2H^{10}$-$2H^{10}$	C^{10}-$2H^{10}$
11	-	164.4	-	-
12	1.37 (3H, s)	25.1	$3H^{12}$-$3H^{12}$	C^{12}-$3H^{12}$
13-18	7.32-7.47 (3H, m) 7.77-7.79 (2H, d, *J* = 7.2)	126.9- 131.8	$5H^{arom}$-$5H^{arom}$	$5C^{arom}$-$5H^{arom}$

II.2.4. Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5(dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d’éthyle 7

Selon la méthode d’Huisgen et les travaux précédents de notre laboratoire de recherche [71,72], la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 conduit à la formation des deux régioisomères-1,4 et -1,5 avec une prévalence de l'isomère-1,4. Cependant, dans les conditions de la « *click chemistry* » [73-74], la réaction de cycloaddition conduit sélectivement à un seul régioisomère-1,4 ou -1,5, selon la nature de l’ion métallique utilisé comme catalyseur. Ainsi, en présence des ions de cuivre (I), seul l’isomère-1,4 est obtenu, alors qu’en présence du rhodium (I), seul l’isomère-1,5 est obtenu. Nous nous sommes donc appuyés sur la méthode de cycloaddition dipolaire-1,3 utilisant le cuivre (I). Cette dernière est aujourd’hui considérée comme étant l'une des meilleures méthodes pour obtenir régiosélectivement l'isomère de triazole-1,4 avec d'excellent rendement tout en minimisant les déchets.

Le composé 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate d’éthyle **7** a été ainsi obtenu via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, catalysée par le cuivre(I) (CuAAC), entre l’azide **4** et le propiolate d’éthyle durant un temps réactionnel de 24 heures d’agitation dans un cosolvant éthanol/eau à température ambiante (schéma 39). Un solide blanc est obtenu après recristallisation dans un mélange éther/hexane et avec un rendement de l’ordre de 75 %.

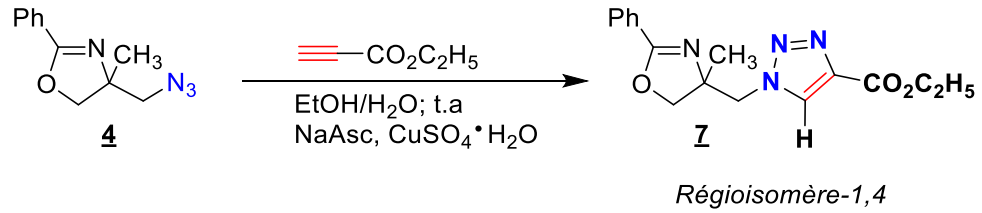


Schéma 39. Stratégie de synthèse de cycloadduit 7

Le cycloadduit 7 a également été caractérisé par la RMN 1D du proton et du carbone 13. Ainsi, son spectre RMN du proton (figure 39) montre les signaux suivants :

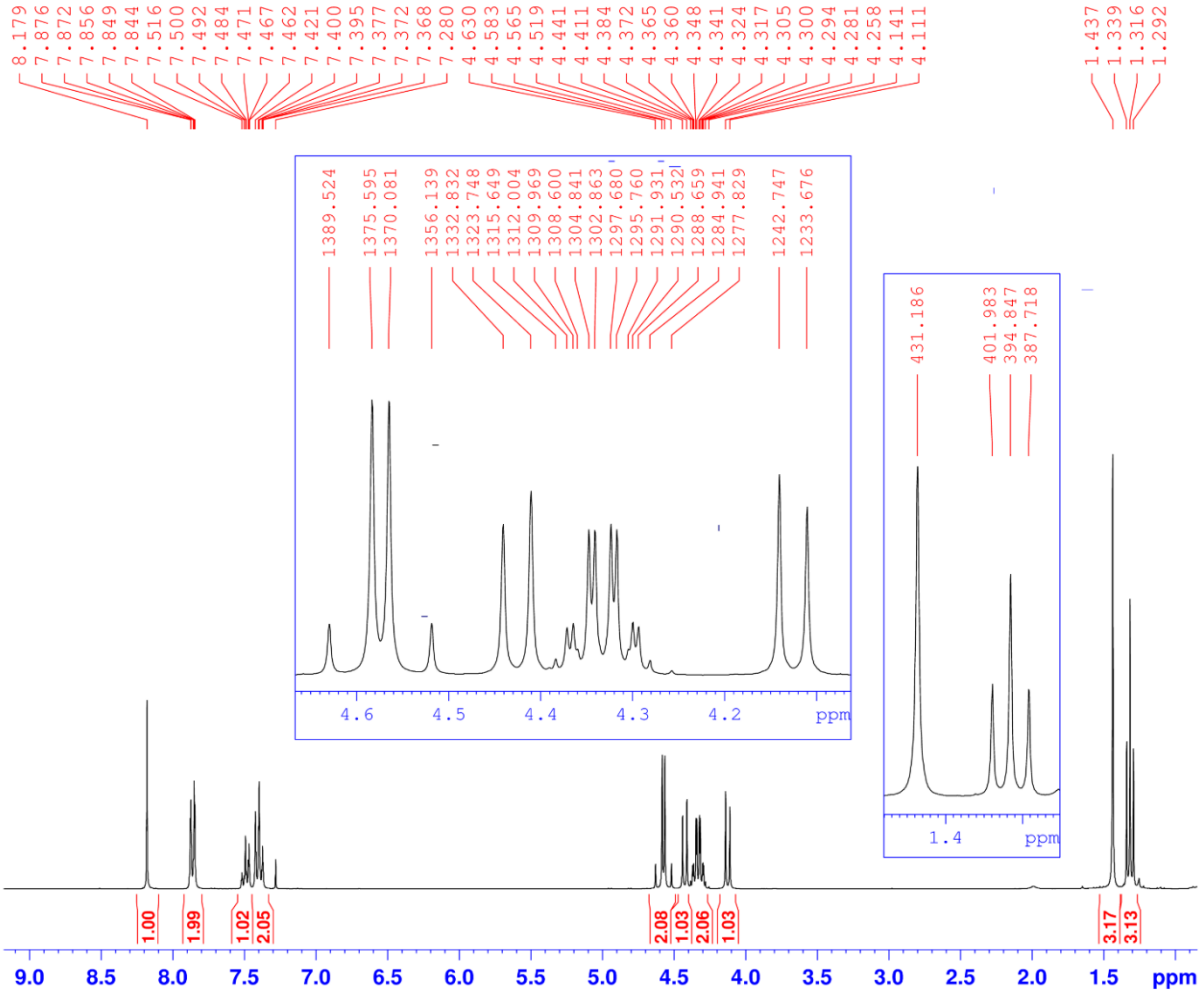


Figure 39. Spectre RMN ^{1}H du composé 7

- Un triplet à 1.31 ppm attribué aux 3 protons méthyliques -CH_2-C**H**$_3$ (J = 7.13 Hz).
- Un singlet à 1.44 ppm attribué aux 3 protons méthyliques -C**H**$_3$.
- Un système AB entre 4.11-4.44 ppm correspondant aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-(oxaz) (J = 9.0 Hz).

- Un quadruplet à 4.26 et 4.38 ppm aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-CH$_3$ (J_1 = 7.11 Hz et J_2 = 10.83 Hz).
- Un système AB vers 4.52-4.63 ppm correspondant aux 2 protons méthyléniques -C**H**$_2$-triaz (J = 13.94 Hz).
- Un multiplet entre 7.36 et 7.51 ppm correspondant aux 3 protons aromatiques du noyau benzénique.
- Un doublet entre 7.84 et 7.87 ppm correspondant aux 2 protons aromatiques du noyau benzénique (J = 7.2 Hz).
- Un singlet à 7.18 ppm correspondant au proton triazolique -C$^{5(\text{triazole})}$-**H**.

Son spectre RMN ^{13}C (figure 40) montre également les signaux suivants :

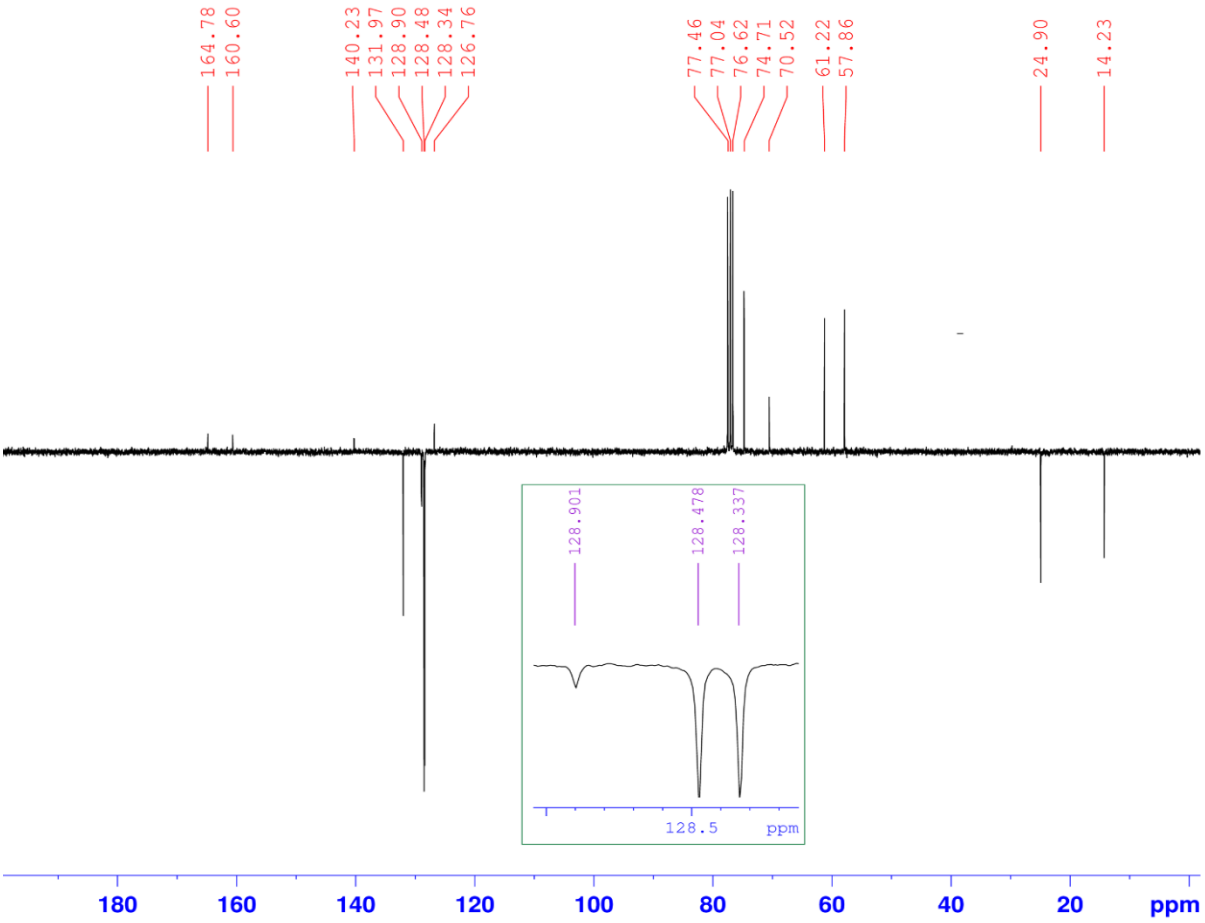


Figure 40. Spectre RMN-^{13}C du composé **7**

- Un signal à 14.2 ppm correspondant au carbone méthyliques -CH$_2$-**C**H$_3$.
- Un signal à 24.9 ppm correspondant au carbone méthyliques -**C**H$_3$.
- Un signal à 57.9 ppm correspondant au carbone méthylénique -**C**H$_2$-triaz.
- Un signal à 61.2 ppm correspondant au carbone méthylénique -**C**H$_2$-CH$_3$.

- Un signal à 70.5 ppm attribué au carbone quaternaire (1**C**$_{q(sp3)}$, 4,5-dihydrooxazole).
- Un signal à 74.7 ppm correspondant au carbone méthylénique -**C**H$_2$-O de l'oxazoline.
- Un signal à 126.8 ppm attribué carbone aromatique quaternaire =**C**$_{q(sp2)}$-oxaz.
- Trois signaux intenses vers 128.3, 128.5 et 132.0 ppm correspondant 5 carbones aromatiques =**C**H.
- Un signal à 128.9 ppm correspondant au carbone tertiaire -**C**$^{5(triazole)}$-H.
- Un signal à 140.2 ppm correspondant au carbone quaternaire -**C**$^{4(triazole)}$.
- Un signal à 160.6 ppm correspondant au carbone du carbonyle **C**=O.
- Un signal à 164.8 ppm correspondant au carbone **C**=N hybridé sp^2 du cycle oxazoline.

De la même manière, l'analyse du spectre RMN 2D du composé **7** (figure 41 et figure 42) indique également une corrélation sans faille entre les protons et les carbones adjacents et les protons et les carbones voisins. Les déplacements chimiques des protons et des carbones du composé **7**, ainsi que leurs corrélations respectives, sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12. Données spectrales de RMN ^{1}H (300 MHz) et ^{13}C (75,47 MHz) dans $CDCl_3$ du composé **7** (δ en ppm et J en Hz)

Position	δ_H	δ_C	Corrélation H-H	Corrélation C-H
4	-	140.2	-	-
5	7.18 (1H, s)	128.9	$1H^5$-$1H^5$	C^5-$1H^5$
6	-	160.6	-	-
7	4.26-4.38 (2H, q, J_1 = 7.11, J_2 = 10.83)	61.2	$2H^7$-$2H^7$; $2H^7$-$3H^8$	C^7-$2H^7$
8	1.31 (3H, t, J = 7.13)	14.2	$3H^8$-$3H^8$; $3H^8$-$2H^7$	C^8-$3H^8$
9	4.52-4.63 (2H, AB, J = 13.94)	57.9	$2H^9$-$2H^9$	C^9-$2H^9$
10	-	70.5	-	-
11	4.11-4.44 (2H, AB, J = 9.0)	74.7	$2H^{11}$-$2H^{11}$	C^{11}-$2H^{11}$
12	-	164.8	-	-
13	1.44 (3H, s)	24.9	$3H^{13}$-$3H^{13}$	C^{13}-$3H^{13}$
14-19	7.36-7.51 (3H, m) 7.84-7.87 (2H, d, J = 7.2)	126.8, 128.3, 128.5, 132.0	$5H_{arom}$-$5H_{arom}$	$5C_{arom}$-$5H_{arom}$

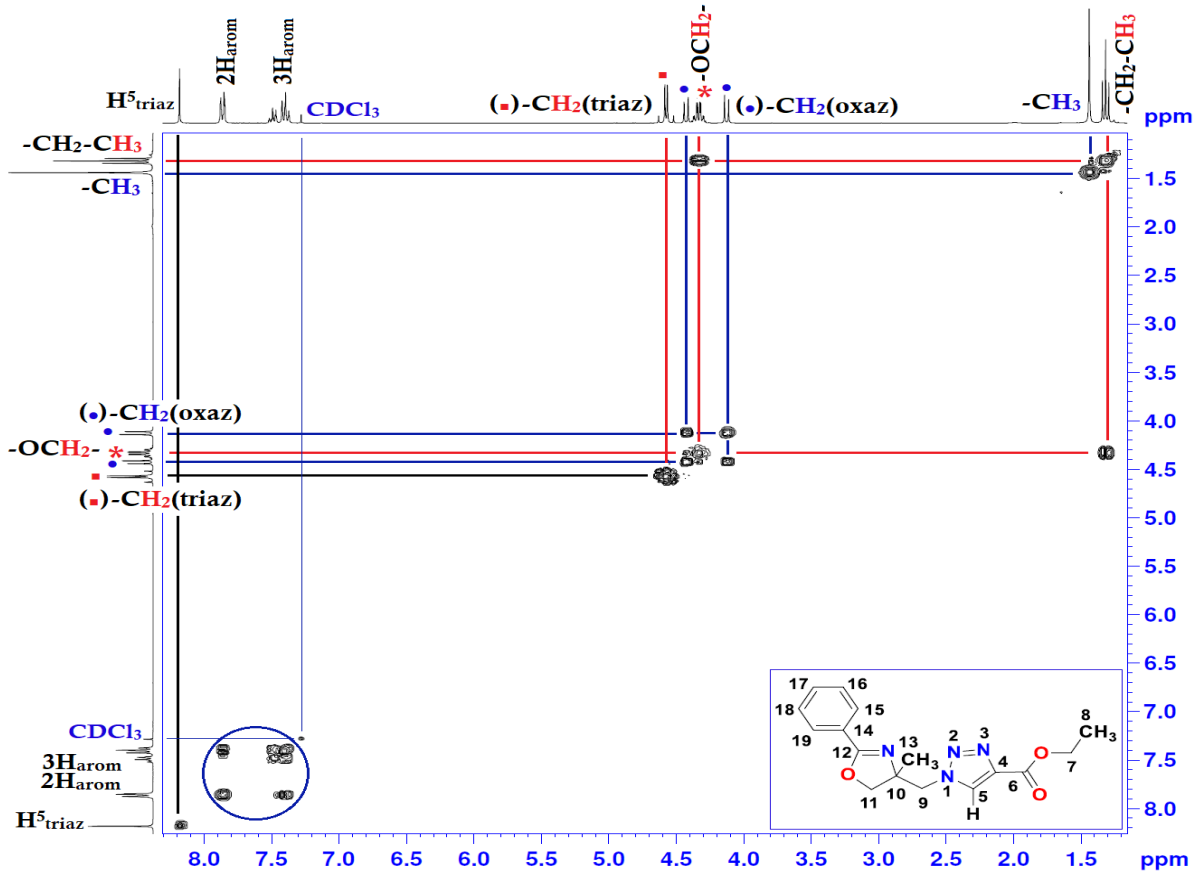


Figure 41. Spectre 2D de la RMN ^{1}H -^{1}H du composé **7**

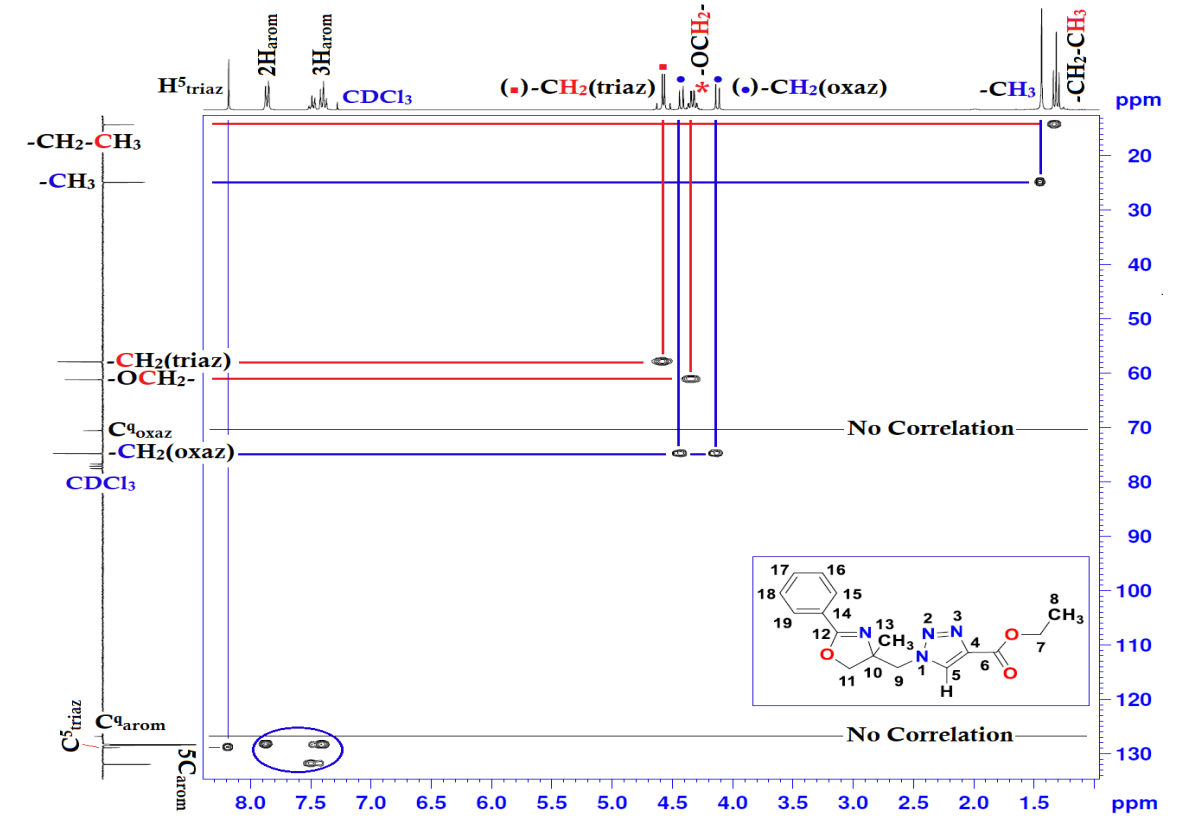


Figure 42. Spectre 2D de la RMN ^{1}H -^{13}C du composé **7**

Partie Expérimentale

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris à l'aide du banc de koffler, les spectres de RMN ^{1}H et ^{13}C disponibles ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AM 300 (fonctionnant à 300.13MHz pour ^{1}H et à 75.47MHz pour ^{13}C) au Centre Universitaire Régional d'Interface, (CURI) de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le TMS étant pris comme référence interne. La multiplicité des signaux observés est indiquée par une lettre minuscule : s (singulet), doublet dédoublé (dd), m (multiplet)…

Les spectres de masse ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre LCQ Advantage, Thermo Electron, mode d'ionisation Electrospray, au Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique / Rabat (CNRST).

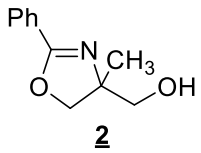
Les chromatographies analytiques ont été faites sur couche mince CCM (gel de silice $60F_{254}$, épaisseur 0,2 mm). Les chromatographies sur colonnes ont été effectuées avec la silice MERCK 60. Les rendements sont en produits purs après purification par chromatographie ou par recristallisation.

Le tétrachlorure de carbone et le dichlorométhane sont préséchés sur chlorure de calcium, neutralisés par le carbone de sodium puis distillés sur P_2O_5. Le méthanol et l'éthanol sont distillés sur magnésium, l'éther est distillé sur le carbonate de sodium.

➢ *Synthèse de l'azido-méthyloxazoline*

❖ Synthèse de la 4-méthyl-4-hydroxyméthyl-2-phényloxazoline 2

A 0,179 moles du 2-amino 2-éthyl propane 1,3-diol et 0,179 moles d'acide benzoïque dans 150 ml de xylène sont portés à reflux pendant 24 heures, avec élimination azéotropique de l'eau formée. Après élimination de 2/3 du xylène et refroidissement, le solide obtenu est filtré sous vide puis recristallisé dans un mélange éthanol/eau avec les proportions 3/5.



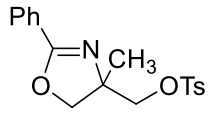
2

4-méthyl-4-hydroxyméthyl-2-phényloxazoline

- **Produit** : solide blanc
- **Rdt.** : 70%
- **F°** : 102-104 °C
- **Spectre RMN ^{1}H**, δppm ($CDCl_3$) : 1.34 (3H, s, -C**H**$_3$) ; 3.48-3.83 (2H, AB, -C**H**$_2$-OH, J = 11.61 Hz) ; 4.11-4.55 (2H, AB, -C**H**$_2$-O(oxaz), J = 8.21 Hz) ; 4.14 (1H, s, -CH_2-O**H**) ; 7.33-7.90 (5H_{arom}, m).
- **Spectre RMN ^{13}C**, δppm ($CDCl_3$) : 23.5 (1C, -**C**H_3) ; 67.7 (1C, -**C**H_2-OH) ; 71.6 (1C, -**C**q(sp3)) ; 75.1 (1C, -**C**H_2-O(oxaz)) ; 126.7-131.8 (6**C**$_{arom}$) ; 164.8 (1C, -C=N).
- **MS (DCI, CH_4):** $[M+H]^+$ = 192.1.

❖ Synthèse de (4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényl-oxazol-4-yl)méthyl-4-méthylbenzènesulfonate 3

A 0,019 mole de **2**, on ajoute 6 mL de pyridine à 0°C et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution complète, puis on ajoute 0,019 mole du chlorure de tosyle par petites portions. Après 4 heures d'agitation, on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau acidifiée (*p*H compris entre 3 et 4). Le solide formé est filtré puis séché sous P_2O_5.



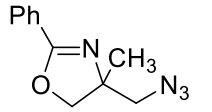
3

(4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényl-oxazol-4-yl)méthyl-4-méthylbenzènesulfonate

- **Produit** : solide blanc
- **Rdt.** : 85%
- **F°** : 104-106°C
- **Spectre RMN ^{1}H**, δppm (CDCl3) : 1.37 (3H, s, -C**H**$_3$) ; 2.43 (3H, s, =C-C**H**$_3$) ; 3.97-4.05 (2H, AB, -C**H**$_2$-OTs, J = 9.67 Hz) ; 4.03-4.46 (2H, AB, -C**H**$_2$-O(oxaz), J = 8.79 Hz) ; 4.14 (1H, s, -CH$_2$-O**H**) ; 7.31-7.88 (9**H**$_{arom}$, m).
- **Spectre RMN ^{13}C**, δppm ($CDCl_3$) : 21.7 (1C, -**C**H$_3$) ; 23.7 (1C, =C-**C**H$_3$) ; 69.8 (1C, -**C**$_q$(sp3)) ; 74.2 (1C, -**C**H$_2$-OTs) ; 75.1 (1C, -**C**H$_2$-O(oxaz)) ; 127.1-145.0 (12**C**$_{arom}$) ; 164.6 (1C, -**C**=N).
- **MS (DCI, CH$_4$):** $[M+H]^+$ = 345.9.

❖ **Synthèse de 4-(azidométhyl)-4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényloxazole 4**

2.0 mmoles du dérivé O-tosylé **3** et 7 mmoles d'azoture de sodium, dans 10 mL d'acétone, sont agités pendant 4 heures à température ambiante. La solution est ensuite filtrée, le solvant évaporé et le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : éther/hexane 1/3).



4

4-(azidométhyl)-4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényloxazole

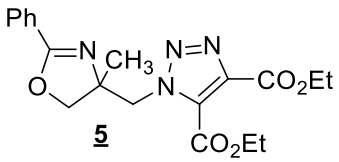
- **Produit** : huile incolore
- **Rdt.** : 92%

- **Spectre RMN ^{1}H**, δppm ($CDCl_3$) : 1.41 (3H, s, -C**H₃**) ; 3.25-3.52 (2H, AB, -C**H₂**-N_3, J = 12.32 Hz) ; 4.05-4.37 (2H, AB, -C**H₂**-O(oxaz), J = 8.54 Hz) ; 7.38-7.97 (5**H$_{arom}$**, m).
- **Spectre RMN ^{13}C**, δppm ($CDCl_3$) : 24.8 (1C, -**C**H_3) ; 59.1 (1C, -**C**H_2-N_3) ; 71.4 (1**C**q(sp3), 4,5-dihydrooxazole) ; 75.4 (1C, -**C**H_2-O(oxaz)) ; 127.4-131.6 (6**C**$_{arom}$) ; 164.2 (1**C**$_q$(sp2), -**C**=N).
- **MS (DCI, CH_4):** $[M+H]^+$ = 217

➢ ***Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3***

❖ **Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle 5**

Un mélange de 0,65 mmole de 4-(azidométhyl)-4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényloxazole **4** et de 0,65 mmole de but-2-ynedioate de diéthyle a été constamment agité à température ambiante pendant 12 heures. Après réaction, le brut réactionnel est recristallisé dans un mélange CH2Cl2/hexane. Le cycloadduit **5** a été obtenu en produit sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 75 %.



5

1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle

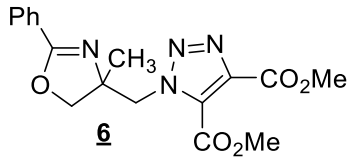
- **Produit** : solide blanc
- **Rdt.** : 75%
- **F** : 92-94°C
- **Spectre RMN ^{1}H**, δppm ($CDCl_3$) : 1.30 (3H, t, -CH_2-C**H₃**, J = 7.15 Hz) ; 1.36 (3H, t, -CH_2-C**H₃**, J = 7.15 Hz) ; 1.41 (3H, s, -C**H₃**) ; 4.13-4.53 (2H, AB, -C**H₂**-O(oxaz), J_{AB} = 9.05 Hz) ; 4.24-4.38 (2H, q, -C**H₂**-CH_3, J = 7.15 Hz) ; 4.27-4.42 (2H, q, -C**H₂**-CH_3, J = 7.15 Hz) ; 4.76-4.93 (2H, AB, -C**H₂**-triazole, J_{AB} = 13.76 Hz) ; 7.35-7.84 (5**H$_{arom}$**, m).
- **Spectre RMN ^{1}H**, δppm ($CDCl_3$) : 13.7 (1C, -CH_2-**C**H_3) ; 14.1 (1C, -CH_2-**C**H_3) ; 25.2 (1C, **C**H_3-Oxaz) ; 56.4 (1C, -**C**H_2-triazole) ; 61.7 (1C, -**C**H_2-CH_3) ; 62.8 (1C, -**C**H_2-CH_3) ; 70.8 (1**C**$_{q(sp3)}$, 4,5-dihydrooxazole) ; 75.1 (1C, -**C**H_2-O(oxaz)) ; 127.0-131.7 (6**C**$_{arom}$) ; 132.1

(1C, -**C**$^{5(triazole)}$) ; 139.6 (1C, -**C**$^{4(triazole)}$) ; 158.7 et 159.9 (2C, 2 × -**C**=O) ; 164.5 (1C$q_{(sp2)}$, -C=N).

- **MS (DCI, CH_4):** $[M+H]^+$ = 387.

❖ **Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle <u>6</u>**

Un mélange de 0,65 mmole de 4-(azidométhyl)-4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényloxazole 4 et de 0,65 mmole de but-2-ynedioate de diméthyle a été constamment agité pendant 12 heures à température ambiante. Après la disparition du produit de départ, on arrête l'agitation. La recristallisation du brut réactionnel dans un mélange CH_2Cl_2/hexane a conduit à l'obtention du cycloadduit **<u>6</u>**.



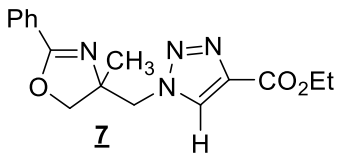
<u>6</u>

1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diméthyle

- **Produit** : solide blanc
- **Rdt.** : 70%
- **F** : 112-114 °C.
- **Spectre RMN ^{1}H**, ($CDCl_3$), δ ppm : 1.37 (3H, s, -C**H**$_3$) ; 3.81 (3H, s, -OC**H**$_3$) ; 3.89 (3H, s, -OC**H**$_3$) ; 4.11-4.46 (2H, AB, -C**H**$_2$-(oxaz), J_{AB} = 9.0 Hz) ; 4.73-4.89 (2H, AB, -C**H**$_2$-triazole , J_{AB} = 13.75 Hz) ; 7.32-7.47 (3H$_{arom}$, m) ; 7.77-7.79 (2H$_{arom}$, d, J = 7.2 Hz).
- **Spectre RMN ^{13}C**, ($CDCl_3$), δ ppm : 25.1 (1C, -**C**H$_3$) ; 52.5 (1C, -O**C**H$_3$) ; 53.2 (1C, -O**C**H$_3$) ; 56.5 (1C, -**C**H$_2$-triazole) ; 70.7 (1**C**$_{q(sp3)}$, 4,5-dihydrooxazole) ; 76.1 (1C, -**C**H$_2$-O) ; 126.9-131.8 (6C$_{arom}$) ; 132.1 (1C, -**C**$^{5(triazole)}$) ; 139.2 (1C, -**C**$^{4(triazole)}$) ; 159.2 et 160.2 (2C, 2 × -**C**=O) ; 164.4 (1**C**$_{q(sp2)}$, -**C**=N).
- **MS (DCI, CH_4):** $[M+H]^+$ = 362.

❖ **Synthèse de 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle 7**

On mélange 5 mmoles de l'azide **4** avec 6 mmoles (1,2 éq.) de propiolate d'éthyle dans 10 mL du cosolvant éthanol-eau (1/1). On utilise 0.05 équivalant de sulfate de cuivre hydraté ($CuSO_4.5H_2O$) comme catalyseur avec 0.1 équivalent d'ascorbate de sodium. Le milieu réactionnel est abandonné sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Après réaction, on filtre le précipité et le filtrat est évaporé sous vide. Le brut obtenu est lavé avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium (Na_2SO_4), puis le solvant est éliminé à l'aide de l'évaporateur rotatif. Le solide obtenu est ensuite recristallisé dans un mélange éther/hexane.



7

1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle

- **Produit** : solide blanc
- **Rdt.** : 75%
- **F** : 124-126 °C.
- **Spectre RMN ^{1}H**, ($CDCl_3$), δ ppm : 1.31 (3H, t, -CH_2-C**H**$_3$, J = 7.13 Hz) ; 1.44 (3H, s, -C**H**$_3$) ; 4,11-4,44 (2H, AB, -C**H**$_2$-(oxaz), J_{AB} = 9.0 Hz) ; 4.26-4.38 (2H, q, J_1 = 7.11 Hz et J_2 = 10.83 Hz) ; 4.52-4.63 (2H, AB, -C**H**$_2$-triazole, J_{AB} = 13.94 Hz) ; 7.36-7.51 (3H$_{arom}$, m) ; 7.84-7.87 (2H$_{arom}$, d, J = 7.2 Hz) ; 7.18 (1H, s, -C$^{5(triazole)}$-**H**).
- **Spectre RMN ^{13}C**, ($CDCl_3$), δ ppm : 14.2 (1C, -CH_2-**C**H_3) ; 24.9 (1C, -**C**H_3) ; 57.9 (1C, -**C**H_2-triazole) ; 61.2 (1C, -**C**H_2-CH_3) ; 70.5 (1**C**$_{q(sp3)}$, 4,5-dihydrooxazole) ; 74.7 (1C, -**C**H_2-O) ; 126.8-132.0 (6Carom) ; 128.9 (1C, -**C**$^{5(triazole)}$-H) ; 140.2 (1C, -**C**$^{4(triazole)}$) ; 160.6 (1C, -**C**=O) ; 164.8 (1**C**$_{q(sp2)}$, -**C**=N).
- **MS (DCI, CH_4):** $[M+H]^+$ = 315.

Références bibliographiques

1. Mustafa, M.; Abdelhamid, D.; Abdelhafez, E.S.M.N.; Ibrahim, M.A.A.; Gamal-Eldeen, A.M.; Aly, O.M. Synthesis, Antiproliferative, Anti-Tubulin Activity, and Docking Study of New 1,2,4-Triazoles as Potential Combretastatin Analogues. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *141*, 293–305, doi:10.1016/j.ejmech.2017.09.063.
2. Dehestani, L.; Ahangar, N.; Hashemi, S.M.; Irannejad, H.; Honarchian Masihi, P.; Shakiba, A.; Emami, S. Design, Synthesis, in Vivo and in Silico Evaluation of Phenacyl Triazole Hydrazones as New Anticonvulsant Agents. *Bioorg. Chem.* **2018**, *78*, 119–129, doi:10.1016/j.bioorg.2018.03.001.
3. Kaushik, C.P.; Pahwa, A. Convenient Synthesis, Antimalarial and Antimicrobial Potential of Thioethereal 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles with Ester Functionality. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 458–469, doi:10.1007/s00044-017-2072-x.
4. Al-Masoudi, N.A.; Al-Soud, Y.A. Synthesis of 1′-β-D-Glucopyranosyl-1,2,3-Triazole-4,5-Dimethanol-4,5-Bis (Isopropylcarbamate) as Potential Antineoplastic Agent. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4021–4022, doi:10.1016/S0040-4039(02)00733-5.
5. Cao, X.; Wang, W.; Wang, S.; Bao, L. Asymmetric Synthesis of Novel Triazole Derivatives and Their in Vitro Antiviral Activity and Mechanism of Action. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 718–725, doi:10.1016/j.ejmech.2017.08.057.
6. Sarigol, D.; Uzgoren-Baran, A.; Tel, B.C.; Somuncuoglu, E.I.; Kazkayasi, I.; Ozadali-Sari, K.; Unsal-Tan, O.; Okay, G.; Ertan, M.; Tozkoparan, B. Novel Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-Triazoles Derived from Naproxen with Analgesic/Anti-Inflammatory Properties: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23*, 2518–2528, doi:10.1016/j.bmc.2015.03.049.
7. Tantray, M.A.; Khan, I.; Hamid, H.; Alam, M.S.; Umar, S.; Ali, Y.; Sharma, K.; Hussain, F. Synthesis of Novel Oxazolo[4,5-b]Pyridine-2-One Based 1,2,3-Triazoles as Glycogen Synthase Kinase-3β Inhibitors with Anti-Inflammatory Potential. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *87*, 918–926, doi:10.1111/cbdd.12724.
8. Safavi, M.; Ashtari, A.; Khalili, F.; Mirfazli, S.S.; Saeedi, M.; Ardestani, S.K.; Rashidi Ranjbar, P.; Barazandeh Tehrani, M.; Larijani, B.; Mahdavi, M. Novel Quinazolin-4(3H)-One Linked to 1,2,3-Triazoles: Synthesis and Anticancer Activity. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92*, 1373–1381, doi:10.1111/cbdd.13203.
9. Thakkar, S.S.; Thakor, P.; Doshi, H.; Ray, A. 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Oxadiazole Analogues: Synthesis, MO Studies, in Silico Molecular Docking Studies, Antimalarial as DHFR Inhibitor and Antimicrobial Activities. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 4064–4075, doi:10.1016/j.bmc.2017.05.054.
10. Nadeem, M.; Yunus, U.; Bhatti, M.H.; Ayub, K.; Mehmood, M.; Saif, M.J. Crystal Structure, Spectroscopic, Electronic, Luminescent and Nonlinear Optical Properties of (S)-4-Amino-5-(1-Hydroxy-Ethyl)-2,4-Dihydro-[1,2,4]Triazole-3-Thione: A Combined Experimental and DFT Study. *J. Phys. Chem. Solids* **2017**, *110*, 218–226, doi:10.1016/j.jpcs.2017.06.011.

11. Hempel, C.; Maichle-Mössmer, C.; Pericàs, M.A.; Nachtsheim, B.J. Modular Synthesis of Triazole-Based Chiral Iodoarenes for Enantioselective Spirocyclizations. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2931–2941, doi:10.1002/adsc.201700246.
12. Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C.; Perego, L.A. Synthesis of Multiply Arylated Heteroarenes, Including Bioactive Derivatives, via Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of Heteroarenes with (Pseudo)Aryl Halides or Aryliodonium Salts. *Synth.* **2014**, *46*, 2833–2883, doi:10.1055/s-0034-1378674.
13. Haldón, E.; Nicasio, M.C.; Pérez, P.J. Copper-Catalysed Azide-Alkyne Cycloadditions (CuAAC): An Update. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528–9550, doi:10.1039/c5ob01457c.
14. H.C.Kolb, K.B.S. The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. *Res. Focus* **2003**, *8*, 1128–1137, doi:10.1016/s1936-7961(08)00219-4.
15. Mohapatra, S.; Bhanja, C.; Jena, S. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry Advances in the Bestmann – Ohira Reagent – Assisted Regioselective Synthesis of Substituted Pyrazoles , Triazoles , and Oxazoles. **2013**, 37–41.
16. Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021, doi:10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.
17. Hacer BAYRAK Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Novel Thiazole Compounds Bazı Yeni Tiyazol Bileşiklerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktiviteleri. **2017**, *48*, 381–387.
18. Karypidou, K.; Ribone, S.R.; Quevedo, M.A.; Pannecouque, C.; Helsen, C.; Claessens, F. Series of Fused 1 , 2 , 3-Triazoles as Potential Anti-Coronavirus Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, doi:10.1016/j.bmcl.2018.09.019.
19. Thiriveedhi, A.; Nadh, R.V.; Srinivasu, N.; Bobde, Y.; Ghosh, B.; Sekhar, K.V.G.C. Design, Synthesis and Anti-Tumour Activity of New Pyrimidine-Pyrrole Appended Triazoles. *Toxicol. Vitr.* **2019**, *60*, 87–96, doi:10.1016/j.tiv.2019.05.009.
20. Gour, J.; Gatadi, S.; Pooladanda, V.; Ghouse, S.M.; Malasala, S.; Madhavi, Y. V.; Godugu, C.; Nanduri, S. Facile Synthesis of 1,2,3-Triazole-Fused Indolo- and Pyrrolo[1,4]Diazepines, DNA-Binding and Evaluation of Their Anticancer Activity. *Bioorg. Chem.* **2019**, *93*, 103306, doi:10.1016/j.bioorg.2019.103306.
21. Panteleev, J.; Geyer, K.; Aguilar-Aguilar, A.; Wang, L.; Lautens, M. C-H Bond Functionalization in the Synthesis of Fused 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5092–5095, doi:10.1021/ol102342y.
22. Ahsanullah; Schmieder, P.; Kühne, R.; Rademann, J. Metal-Free, Regioselective Triazole Ligations That Deliver Locked Cis Peptide Mimetics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 5042–5045, doi:10.1002/anie.200806390.
23. Jalani, H.B. Syn Thesis Synthesis of Substituted 1 , 2 , 3-Triazoles via Metal-Free Click Cyclo- Addition Reactions and Alternative Cyclization Methods Syn Thesis. **2016**, doi:10.1055/s-0036-1588904.
24. Ramachary, D.B.; Shashank, A.B. Organocatalytic Triazole Formation, Followed by Oxidative Aromatization: Regioselective Metal-Free Synthesis of Benzotriazoles. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 13175–13181, doi:10.1002/chem.201301412.

25. W. Li, Q. Jia, Z.D. and J.W. Direct Access to Triazole-Olefins through Catalytic Cycloaddition of Azides to Unsaturated Aldehydes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10187, doi:10.1039/b000000x.
26. Cheng, G.; Zeng, X.; Shen, J.; Wang, X.; Cui, X. A Metal-Free Multicomponent Cascade Reaction for the Regiospecific Synthesis of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 13265–13268, doi:10.1002/anie.201307499.
27. Ding, S.; Jia, G.; Sun, J. Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 1908–1911, doi:10.1002/ange.201309855.
28. Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. Direct Access to 1,2,3-Triazoles through Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Allyl Ketones with Azides. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003–3006, doi:10.1039/c4gc00406j.
29. Ramachary, D.B.; Shashank, A.B.; Karthik, S. An Organocatalytic Azide-Aldehyde [3+2] Cycloaddition: High-Yielding Regioselective Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 10420–10424, doi:10.1002/anie.201406721.
30. Ali, A.; Corrêa, A.G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M.A.B.; Paixão, M.W. An Efficient One-Pot Strategy for the Highly Regioselective Metal-Free Synthesis of 1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazoles. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11926–11929, doi:10.1039/c4cc04678a.
31. Thomas, J.; John, J.; Parekh, N.; Dehaen, W. A Metal-Free Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles. *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 10319–10323, doi:10.1002/ange.201403453.
32. Wan, J.P.; Cao, S.; Liu, Y. A Metal- and Azide-Free Multicomponent Assembly toward Regioselective Construction of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9028–9033, doi:10.1021/acs.joc.5b01121.
33. Saraiva, M.T.; Costa, G.P.; Seus, N.; Schumacher, R.F.; Perin, G.; Paixão, M.W.; Luque, R.; Alves, D. Room-Temperature Organocatalytic Cycloaddition of Azides with β-Keto Sulfones: Toward Sulfonyl-1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6206–6209, doi:10.1021/acs.orglett.5b03196.
34. Bai, H.W.; Cai, Z.J.; Wang, S.Y.; Ji, S.J. Aerobic Oxidative Cycloaddition of α-Chlorotosylhydrazones with Arylamines: General Chemoselective Construction of 1,4-Disubstituted and 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles under Metal-Free and Azide-Free Conditions. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2898–2901, doi:10.1021/acs.orglett.5b01000.
35. Li, W.; Zhou, X.; Luan, Y.; Wang, J. Direct Access to 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles through Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of α,β-Unsaturated Esters with Azides. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 88816–88820, doi:10.1039/c5ra19038j.
36. Yamamoto, K.; Bruun, T.; Kim, J.Y.; Zhang, L.; Lautens, M. A New Multicomponent Multicatalyst Reaction (MC)2R: Chemoselective Cycloaddition and Latent Catalyst Activation for the Synthesis of Fully Substituted 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2644–2647, doi:10.1021/acs.orglett.6b00975.
37. Ahamad, S.; Kant, R.; Mohanan, K. Metal-Free Three-Component Domino Approach to Phosphonylated Triazolines and Triazoles. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 280–283, doi:10.1021/acs.orglett.5b03437.

38. Nagarajan, R.; Jayashankaran, J.; Emmanuvel, L. Transition Metal-Free Steric Controlled One-Pot Synthesis of Highly Substituted N-Amino 1,2,3-Triazole Derivatives via Diazo Transfer Reaction from β-Keto Esters. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2612–2615, doi:10.1016/j.tetlet.2016.04.112.
39. Saraiva, M.T.; Krüger, R.; Baldinotti, R.S.M.; Lenardão, E.J.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Wilhelm, E.A.; Alves, D. 7-Chloroquinoline-1,2,3-Triazoyl Carboxylates: Organocatalytic Synthesis and Antioxidant Properties. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 41–53, doi:10.5935/0103-5053.20150239.
40. Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Fahimi, K.; Karimpour-Razkenari, E.; Safavi, M.; Mahdavi, M.; Saeedi, M.; Akbarzadeh, T. Design, Synthesis and Cytotoxicity of Novel Coumarin-1,2,3-Triazole-1,2,4- Oxadiazole Hybrids as Potent Anti-Breast Cancer Agents. *Lett. Drug Des. Discov.* **2018**, *16*, 818–824, doi:10.2174/1570180815666180627121006.
41. Haider, S.; Alhusban, M.; Chaurasiya, N.D.; Tekwani, B.L.; Amar, G. Isoform Selectivity of Harmine-Conjugated. **2018**.
42. Kashmiri, L.; Yadav, P.; Kumar, A.; Kumar, A.; Paul, A.K. Design, Synthesis, Characterization, Antimicrobial Evaluation and Molecular Modeling Studies of Some Dehydroacetic Acid-Chalcone-1,2,3-Triazole Hybrids. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 236–244, doi:10.1016/j.bioorg.2018.01.016.
43. Jain, R.; Gahlyan, P.; Dwivedi, S.; Konwar, R.; Kumar, S.; Bhandari, M.; Arora, R.; Kakkar, R.; Kumar, R.; Prasad, A.K. Design, Synthesis and Evaluation of 1H-1,2,3-Triazol-4-Yl-Methyl Tethered 3-Pyrrolylisatins as Potent Anti-Breast Cancer Agents. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5263–5268, doi:10.1002/slct.201800420.
44. Nalawade, J.; Shinde, A.; Chavan, A.; Patil, S.; Suryavanshi, M.; Modak, M.; Choudhari, P.; Bobade, V.D.; Mhaske, P.C. *Synthesis of New Thiazolyl-Pyrazolyl-1,2,3-Triazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents*; Elsevier Masson SAS, 2019; Vol. 179; ISBN 9102024332479.
45. Pan, S.; Zhou, Y.; Wang, Q.; Wang, Y.; Tian, C.; Wang, T.; Huang, L.; Nan, J.; Li, L.; Yang, S. Discovery and Structure-Activity Relationship Studies of 1-Aryl-1H-Naphtho[2,3-d][1,2,3]Triazole-4,9-Dione Derivatives as Potent Dual Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) and Trytophan 2,3-Dioxygenase (TDO). *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *207*, 112703, doi:10.1016/j.ejmech.2020.112703.
46. Ashok, D.; Reddy, M.R.; Dharavath, R.; Ramakrishna, K.; Nagaraju, N.; Sarasija, M. Microwave-Assisted Synthesis of Some New 1,2,3-Triazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity. *J. Chem. Sci.* **2020**, *132*, 1–9, doi:10.1007/s12039-020-1748-9.
47. Reddyrajula, R.; Dalimba, U. The Bioisosteric Modification of Pyrazinamide Derivatives Led to Potent Antitubercular Agents: Synthesis via Click Approach and Molecular Docking of Pyrazine-1,2,3-Triazoles. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126846, doi:10.1016/j.bmcl.2019.126846.
48. Phatak, P.S.; Bakale, R.D.; Kulkarni, R.S.; Dhumal, S.T.; Dixit, P.P.; Krishna, V.S.; Sriram, D.; Khedkar, V.M.; Haval, K.P. Design and Synthesis of New Indanol-1,2,3-Triazole Derivatives as Potent Antitubercular and Antimicrobial Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127579, doi:10.1016/j.bmcl.2020.127579.
49. Çelik, F.; Ustabaş, R.; Süleymanoğlu, N.; Direkel, Ş.; Güler, H.İ.; Ünver, Y. 1,2,3-

Triazole Derivative: Synthesis, Characterization, DFT, Molecular Docking Study and Antibacterial-Antileishmanial Activities. *J. Indian Chem. Soc.* **2021**, *98*, 1–12, doi:10.1016/j.jics.2021.100105.

50. Shareghi-Boroujeni, D.; Iraji, A.; Mojtabavi, S.; Faramarzi, M.A.; Akbarzadeh, T.; Saeedi, M. Synthesis, in Vitro Evaluation, and Molecular Docking Studies of Novel Hydrazineylideneindolinone Linked to Phenoxymethyl-1,2,3-Triazole Derivatives as Potential α-Glucosidase Inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2021**, *111*, 104869, doi:10.1016/j.bioorg.2021.104869.
51. E. F. V. Scriven, In Azides & Nitrenes: Reactivity & Utility, Academic Press: Orlando, Florida, **1984**.
52. C. Sander, F. J. Muehlbour, Enviemental Exp. Bot., **1973**, 17, 43.
53. R. A. Nilan, E. G. Sideris, A. Kleinhofs, Mut. Res., **1973**, 17, 142.
54. W. Owais, J. L. Rosichan, R. C. Roland, A. Kleinhofs, R. A. Nilan, Mut. Res., **1983**,118, 299.
55. E. F. V. Scriven, K. Turnbell, Chem. Rev., **1983**, 88, 35.
56. S. Patai, « The Chemistry of Azide Group », InterScience Pub: NY, **1971**, 331.
57. N. A. Ridois, J. Heterocycl. Chem., **1984**, 21, 1169
58. A. E. Wròblewski, I. E. Głowacka, Tetrahedron Asym., **2005**, 16, 4056.
59. D. Arosio, M. Bertolli, L. Manzoni, C. Scolastico, Tetrahedron Lett., **2006**, 22, 3697.
60. F. Lenda, F. Guenoun, J. Martinez, F. Lamaty, Tetrahedron Lett., **2006**, 48, 805.
61. A. Atmani, S. El Hajji, A. El Hallaoui, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, Synth. Comm., 1991, 21, 2383.
62. S. El Hajji, A. El Hallaoui, A. Atmani, A. Kerbal, Heterocycles, **1993**.
63. A. Elachqar, A. El Hallaoui, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, Synthetic Communications, **1994**, 24, 1279.
64. S. Achamlale, A. Elachqar, A. El Hallaoui, S. El Hajji, A. Alami, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, Phosphorus, Sulfur and Silicon, **1998**, 140, 103
65. F. Zaid, S. El Hajji, A. El Hallaoui, A. Elachqar, A. Alami, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, Prep. Biochem. And Biotechnol., **1998**, 28, 155.
66. G. I. Tsypin, T. N. Timofeeva, V. V. Mel'nikov, B. V. Gidaspov, Zh. Org. Khim.,**1975**, 11, 1395.
67. G. Lehetet, Thèse de troisième cycle, Rennes, **1970**.
68. G. I. Tsypin, T. N. Timofeeva, V. V. Mel'nikov, B. V. Gidaspov, Zh. Org. Khim.,**1977**, 13, 2281.
69. S. El Hajji, Thèse de Doctorat d'Etat **1992**, Faculté des Sciences DM Fès.
70. S. El Hajji, A. El Hallaoui, A. Atmani, A. Kerbal, Heterocycles, **1993**.
71. Boukallaba, K.; Elachqar, A.; El Hallaoui, A.; Alami, A.; El Hajji, S.; Labriti, B.; Martinez, J.; Rolland, V.; Synthesis of New α-Heterocyclic α-Amino-phosphonates. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, **2006**. 181(4), 819–823. doi :10.1080/10426500500272046.
72. Boukallaba, K.; Elachqar, A.; El Hallaoui, A.; Alami, A.; El Hajji, S.; Labriti, B.; Atmani, A.; El Bali, B.; Lachkar, M.; Allouchi, H.; Martinez, J.; Rolland, V. (2006). Synthesis of α-Heterocyclic α-Amino-phosphonates, Part II: Morpholine,

Piperidie, Pyrrolidine, Tetrahydrofurylmethylamine, N-Benzyl-N-Methyl and Aniline Derivatives., **2007**. 182(5), 1045–1052.

73. Khadir Fall, S.A.; Achamlale, S.; Aouine, Y.; Nakkabi, A.; Faraj, H.; Alami, A.. Diethyl [(4-{(9H-carbazol-9-yl)methyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)(benzamido) methyl]phosphonate. *Molbank*, **2020** (4), M1167–. doi:10.3390/M1167.
74. Khadir Fall, S.A., Boukhssas, S.; Achamlale, S.; Aouine, Y.; Nakkabi, A.; Faraj, H. and Alami, A.; Synthesis and Characterization of the Structure of Diethyl [(4-{(1H-Benzo[d]Imidazol-1-yl)Methyl}-1H-1,2,3-Triazol-1-yl)(Benzamido)Methyl] Phosphonate Using 1D and 2D NMR Experiments. *Eur. J.Adv. Chem. Res*., **2021** (2), 1, 1-7. doi:10.24018/ejchem.2021.2.1.42.

Chapitre III

Evaluation des activités anticorrosives de quelques dérivés hybrides (oxazoline,1,2,3-triazoliques)

I. Introduction

La définition qui semble mieux décrire le phénomène de corrosion est celle retenue par la norme ISO : L'interaction physico-chimique entre un métal et son milieu environnant entraîne une modification des propriétés du métal, et le plus souvent la dégradation fonctionnelle du métal lui-même, dont l'environnement ou le système technique est déterminé par ces deux facteurs. Cette interaction est généralement de nature électrochimique. De plus, au niveau industriel, la protection contre la corrosion est un élément important des mesures de prévention des dommages. Il est conçu pour prolonger la durée de vie des produits, réduire les travaux de rénovation et la consommation d'énergie, et éviter les interruptions de travail et les pertes de production. Par conséquent, la lutte contre les problèmes de corrosion fait partie de la protection de l'environnement et de la protection du patrimoine national, ce qui représente un coût énorme.

L'acier est un alliage métallique constitué principalement de fer à faible teneur en carbone, principalement issu du charbon, transformé à partir de matières premières naturelles, extrait ou récupéré du sol. Les conditions matérielles de cette transition se traduisent par la présence d'une petite fraction d'autres éléments (phosphore, soufre) qui sont considérés comme des impuretés dans sa composition.

La protection contre la corrosion doit être prise en compte dès la conception de l'installation. En effet, de nombreux problèmes peuvent être évités en prenant des mesures préventives au bon moment pour garantir une certaine durée de vie des équipements, notamment dans des industries comme le nucléaire, la chimie ou l'aéronautique, où les risques d'accidents peuvent être particulièrement graves. Conséquences graves pour les personnes et l'environnement. Il existe plusieurs méthodes de protection dont la technique d'utilisation des inhibiteurs est le plus répondue.

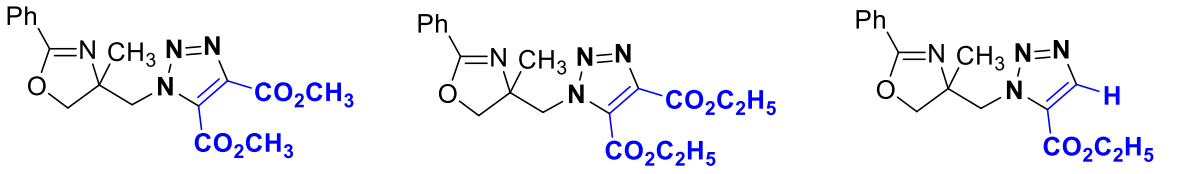
L'utilisation d'inhibiteurs de corrosion est un moyen ingénieux de lutter contre la corrosion ; celle-ci doit être évaluée par rapport aux paramètres spécifiques du système, car les précautions utilisées avec succès dans un environnement donné peuvent être préjudiciables dans d'autres conditions.

Le choix d'un inhibiteur approprié dépend de plusieurs facteurs dont ; la nature de la solution électrolytique (acide, base…), type de l'inhibiteur ainsi sa concentration, la température et surtout du type de matériau métallique exposé au milieu corrosives [1–3]. Les inhibiteurs de corrosion peuvent interférer par adsorption physique ou chimique afin de former une barrière protectrice contre les agents corrosifs sur les surfaces métalliques. Les composés

organiques contenant des liaisons insaturées et/ou des hétéroatomes (par exemple O, N et S) et des groupes fonctionnels (par exemple : -NH, -N = N-, -C = N-, -CHO et R-OH) sont généralement de bons agents inhibiteurs de corrosion en milieu acide [4-7].

Dans cette partie, on s'est intéressé à l'examen du comportement inhibiteur de la corrosion d'un acier doux dans l'acide chlorhydrique une fois molaire en présence des trois composés organiques triazoliques: 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle, dénommé (**5**), 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diméthyle, dénommé (**6**) et 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle dénommé (**7**).

La figure 43 montre la structure moléculaire des composés organiques étudiés **5**, **6** et **7**, obtenus selon une procédure expérimentale bien déterminée. Les techniques électrochimiques sont introduites séquentiellement pour souligner leur intérêt et leur pertinence dans la recherche sur les inhibiteurs. Les informations fournies par les méthodes d'analyse chimique et de topographie de surface utilisées sont souvent complémentaires à l'interprétation des résultats de caractérisation électrochimique.



1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diméthyle

6

1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle

5

1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle

7

Figure 43. Structures moléculaires des composés organiques étudiés

II. Méthode d'étude

II.1. La gravimétrie

Cette méthode présente l'avantage d'être simple à mettre en œuvre et ne nécessite pas de matériel lourd. Le principe repose sur la mesure de la perte de poids Δm (mg) subie par un échantillon de surface S (cm^2) pendant le temps d'immersion t (h) dans une solution corrosive maintenue à température constante. La vitesse de corrosion en $mg.cm^{-2}.h^{-1}$ est donnée par la relation : [8,9]

Où m_1 et m_2 sont les masses de l'échantillon avant et après immersion dans la solution.

$C_R = \frac{\Delta W}{t} = \frac{\Delta m}{S.t} = \frac{m_1 - m_2}{S.t}$ …….. (I.1)

L'efficacité inhibitrice d'un composé organique est donnée par la relation suivante :[10,11]

$E_W = (\frac{C_R^{\circ} - C_R}{C_R^{\circ}}) \times 100$ …….. (I.2)

Où C_R° et C_R sont les vitesses de corrosion après immersion dans la solution sans et avec inhibiteur, respectivement.

II.2. Les courbes de polarisation

Les métaux immergés dans tout milieu électrolytique ont tendance à se charger, formant une double couche électrochimique semblable à un condensateur. Après qu'un temps suffisant s'est écoulé pour établir un état stable, l'électrode métallique adopte un potentiel dans la solution, connu sous le nom de potentiel de corrosion. Ce potentiel ne peut être connu qu'en termes absolus. De ce fait, le métal considéré comme électrode de travail est positionné par rapport à une électrode de référence. Si un générateur externe et une contre-électrode sont utilisés et que le courant passe à travers l'électrode métallique, son état de repos est modifié et sa surface prend une nouvelle valeur de potentiel. Les courbes E=f(I) ou I=f(E) forment la courbe de polarisation. Le tracé de la courbe courant-tension est délicat car, dans la plupart des cas, l'établissement du régime permanent est très lent, en particulier dans la gamme des anodes. Ces tracés sont réalisés point par point en maintenant une tension fixe (traces potentiostatiques) ou un courant fixe (traces galvanostatiques) afin d'obtenir respectivement un courant ou une tension quasi-statique. Cependant, les modes potentiodynamiques avec des vitesses de balayage très faibles permettent également des conditions quasi-stationnaires.

La courbe de polarisation de l'interface métal-solution est une caractéristique essentielle de la cinétique électrochimique, mais elle ne représente que l'étape la plus lente de l'ensemble du processus d'interface électrochimique [12].

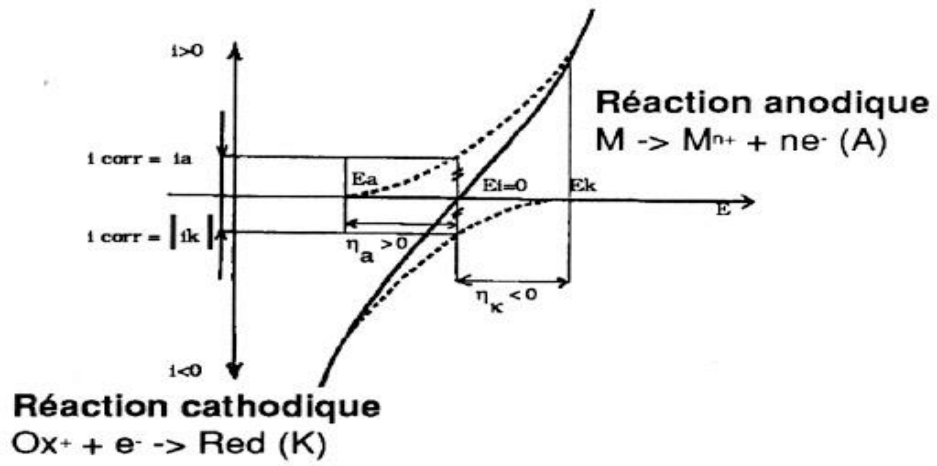


Figure 44. Représentation schématique d'une courbe de polarisation

La méthode de la courbe de polarisation permet de déterminer la vitesse de corrosion en fonction de la cinétique (cinétique d'activation pure, diffusive ou mixte) qui régit le processus électrochimique. La vitesse d'une réaction chimique peut être définie comme le nombre de moles d'atomes réactifs par unité de temps et de surface d'électrode. Cependant, ce montant peut être difficile à évaluer directement. Dans le cas d'une réaction électrochimique impliquant un transfert de charge, la vitesse de corrosion sera exprimée en courant équivalent :

$i = zF\nu$……(I.3)

i : densité de courant de transfert de charges ($A.m^{-2}$)

z : valence du métal

ν : vitesse de réaction ($mol.s^{-1}.m^{-2}$)

En utilisant le modèle du complexe activé, pour la réaction de dissolution réversible, nous dérivons une expression du courant de transfert (courant d'échange à l'équilibre et coefficient de transfert) en fonction de la surtension d'électrode η et des paramètres cinétiques I_0 et α. Cette expression est appelée relation de Butler-Volmer [13-16].

$I = I_0 [\exp \frac{\alpha.z.F.\eta}{RT} - \exp \frac{-(1-\alpha).z.F.\eta}{RT}]$……..(I.4)

$I = I_0 (e^{\frac{\eta}{\beta\alpha}} - e^{\frac{-\eta}{\beta c}})$……..(I.5)

I : intensité globale correspondante à la surtension

η : E- $E_{éq}$ (potentiel appliqué- potentiel d'équilibre rédox)

α : coefficient de transfert

T : température absolue.

I_0 : courant d'échange correspondant à l'équilibre.

β_α : coefficient de Tafel anodique.

β_c : coefficient de Tafel cathodique

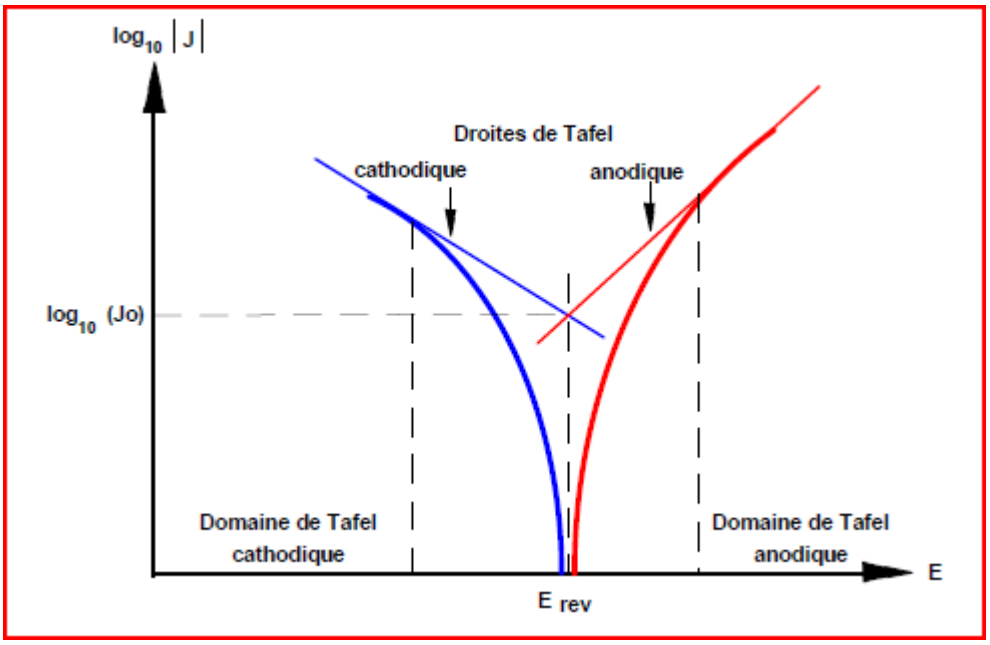


Figure 45. Représentation schématique linéaire et semi-logarithmique des courbes courant - tension caractéristique d'une cinétique d'activation pure pour un processus de corrosion

La méthode des droites de Tafel permet des mesures rapides et sa mise en œuvre est relativement simple.

L'efficacité inhibitrice dans le domaine de corrosion est définie par l'équation suivante [17]:

$$E_P\% = \frac{i^{\circ}_{corr} - i_{corr}}{i^{\circ}_{corr}} \times 100$$

Où i°_{corr} et i_{corr} sont les densités de courant de corrosion du métal dans la solution corrosive sans et avec addition de l'inhibiteur, respectivement.

II.3. La spectroscopie d'impédance électrochimique

II.3.1. Principe

La spectroscopie d'impédance est une technique utilisée pour mesurer la fonction de transfert d'un système électrochimique, généralement non linéaire et non stationnaire, suite à une perturbation sinusoïdale de tension ou de courant. La spectroscopie d'impédance électrochimique SIE est susceptible d'identifier les étapes fondamentales du processus global qui se déroule à l'interface métal/solution, et elle est aujourd'hui utilisée dans plusieurs domaines (photoélectrochimie, semi-conducteur/électrolyte, électrochimie organique et recherche des phénomènes d'adsorption, bioélectrochimie, corrosion et son inhibition). Dans le domaine de la corrosion, le SIE permet d'évaluer les taux d'inhibition et d'étudier les

mécanismes réactionnels électrochimiques observés à l'interface métal/électrolyte, tels que : le transfert de charge et /ou le transport de matière qui se produit à l'interface (figure 46).

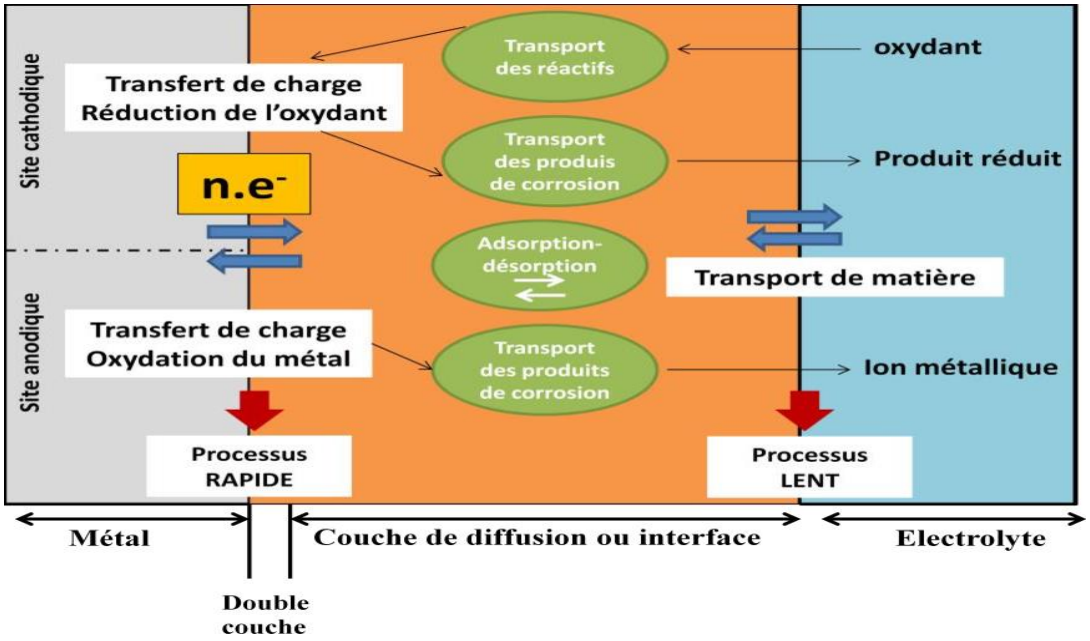


Figure 46. Différents processus électrochimiques à l'interface métal/électrolyte.

La SIE consiste à mesurer la réponse de l'électrode à une modulation sinusoïdale à faible potentiel (ou courant) en fonction de la fréquence. En pratique, il s'agit d'une perturbation sinusoïdale de quelques millivolts d'amplitude autour du potentiel d'équilibre du système, représentée par la relation :

Signal d'entrée : $E(t) = E_0 + |\Delta E| \sin(\omega t)$……..(I.7)

La réponse sinusoïdale en sortie sera obtenue dans le courant après le temps de relaxation, puis superposée au courant continu de polarisation I_0, qui définit le régime permanent étudié, accompagné d'un déphasage R du courant par rapport à la tension, tel que donné par la relation suivante :

Signal de sortie : $I(t) = I_0 + |\Delta E| \sin(\omega t + \varphi)$……..(I.8)

Où ω : pulsation, $\omega = 2\pi f$, avec f la fréquence de perturbation en Hz.

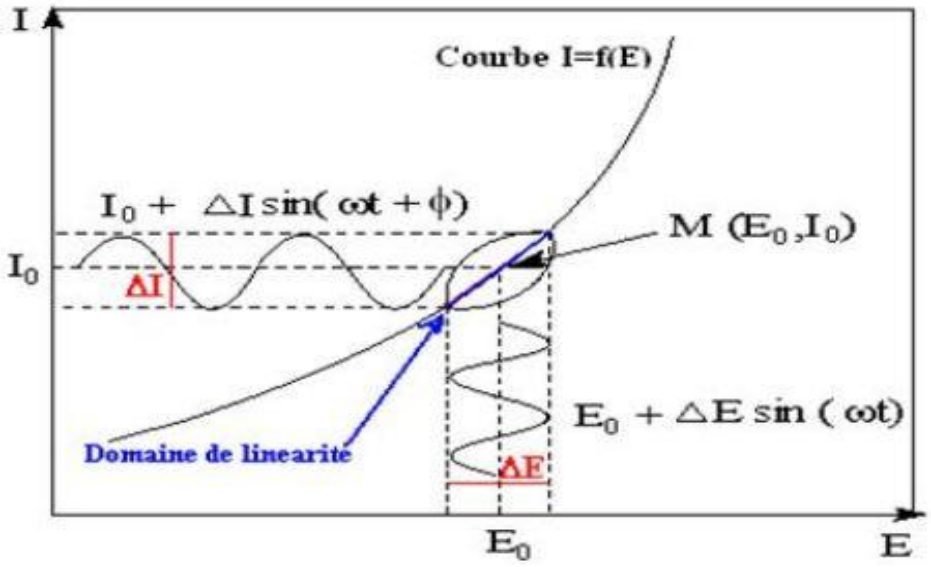


Figure 47. Système électrochimique non linéaire soumis à une perturbation sinusoïdale.

Lorsque les électrodes et les électrolytes entrent en contact, différents phénomènes physiques et physico-chimiques se déclenchent, chacun suivant sa propre cinétique et conduisant le système à l'équilibre thermodynamique. Ces phénomènes vont dépendre en partie du potentiel de surface des électrodes et du potentiel présent dans la solution.

Pour chaque fréquence d'excitation autour du point de fonctionnement I_0, E_0, l'impédance électrochimique Z(ω) du système est définie comme le rapport entre le signal de perturbation et la réponse :

$$Z(\omega) = \frac{E(t)}{I(t)} = |Z_0| (\cos \varphi + j \sin \varphi) \text{……..(I.9)}$$

L'impédance Z(ω) est un nombre complexe caractérisé par son module |Z| et sa phase φ qui peut s'écrire sous la forme :

$Z(\omega) = |Z_0| \cos \varphi + j |Z_0| \sin \varphi$……...(I.10)

$Z(\omega) = Z_{re} + j Z_{im}$……..(I.11) avec $j = \sqrt{-1}$

$|Z(\omega)| = \sqrt{Z_{re}^2 + Z_{im}^2}$……..(I.12)

$\text{Tan } \varphi = Z_{im} / Z_{re}$ ……..(I.13)

Avec : Z_{re}: impédance réelle et Z_{im} : impédance imaginaire.

L'impédance peut être représentée en deux manières : en coordonnées cartésiennes avec ses parties réelles et imaginaires appelées représentation de Nyquist, ou en coordonnées polaires. La phase et module |Z| en fonction de la fréquence ; constituant la représentation de Bode.

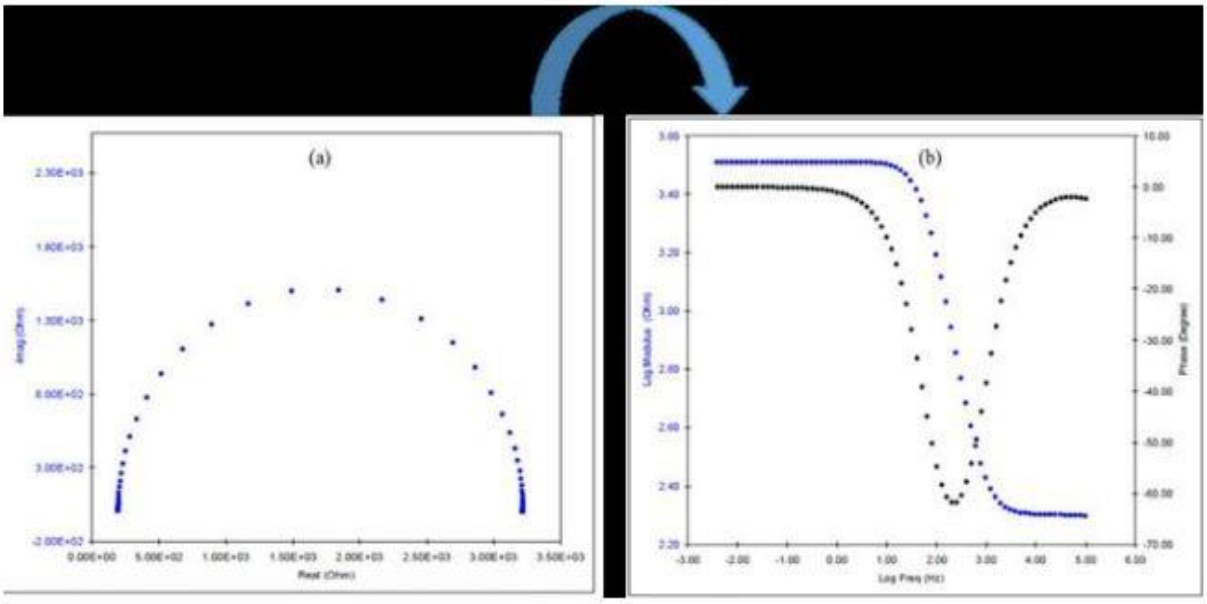


Figure 48. Représentation d'impédance électrochimique, (a): Nyquist, et (b): Bode

II.3.2. Circuit électrique équivalent

Les différents processus qui se déroulent à l'interface électrode/électrolyte peuvent être simulés en construisant un circuit équivalent (EEC) qui simule le comportement de l'interface électrochimique. Chaque réponse de l'interface peut être assimilé à un élément purement physique. Les éléments physiques les plus utilisés pour modéliser une réponse électrochimique sont les suivants :

❖ **Résistance d'électrolyte R_s**

La résistance de l'électrolyte (solution ionique) doit être prise en compte lors du tracé du CEE. Elle dépend des types d'ions présents dans la solution, de leur concentration, de la température et de la géométrie de l'espace dans lequel se produit la conduction ionique.

❖ **Résistance de transfert de charge R_{ct}**

Il faut considérer le cas où l'électrode métallique est immergée dans un électrolyte contenant des espèces Ox et Red. Une réaction de transfert de charge entre ces espèces a été observée lorsqu'un potentiel E_{app} a été appliqué aux électrodes.

❖ **La capacité de double couche C_{dl}**

La bicouche correspond à la région d'interface métal-électrolyte. Cette double couche est formée d'ions de la solution qui s'adsorbent à la surface de l'électrode, et ces charges sont séparées de quelques angströms de la charge à l'intérieur de l'électrode, formant des armatures d'un pseudo-condensateur très mince.

La valeur de la capacité de la double couche peut être exprimée par la relation [18]:

$C_{dl} = (Q. R_{ct}^{n-1})^{\frac{1}{n}}$……..(I.14)

Cela dépend du potentiel de l'électrode, de la température, des types d'ions présents, de leur concentration, de la couche d'oxyde à la surface de l'électrode, de la porosité, des impuretés, etc…

❖ **Elément de phase constante (CPE)**

L'éléments à phase constante CPE sont décrits comme une dispersion capacitive en fonction de la fréquence. L'interface métal /solution présente certaines hétérogénéités. De ce fait, sa réponse vis-à-vis d'une perturbation ne serait plus parfait, alors la modélisation de la double couche avec un CPE au lieu d'un condensateur idéal est devenue indispensable pour améliorer la qualité de l'ajustement.

L'impédance associée au CPE a une expression mathématique [9,19,20].

$Z_{CPE} = Q^{-1} (j\omega)^{-\alpha}$……..…..(I.15)

Où Q est l'amplitude du CPE prenant en compte une dispersion des constantes de temps autour d'une valeur moyenne, avec un coefficient de dispersion α où ($0 < \alpha < 1$).

Pour le cas où $\alpha = 1$, il n'y a pas de dispersion de la constante de temps et Q est purement capacitive.

ω est la fréquence angulaire ($\omega = 2\pi f_{max}$) , f_{max} est la fréquence maximale.

II.3.3. Relation entre mécanisme électrochimique et modèle électrique

Chaque composant utilisé dans un circuit, qu'il soit en série ou en parallèle, est associé à des phénomènes spécifiques, au premier rang desquels les phénomènes de transfert de charge et de transfert de masse ou de diffusion [21].

❖ **Transfert de charges**

La capacité électrique de la double couche C_{dl} et la résistance de transfert de charge R_{ct} sont introduites en parallèle pour illustrer que le courant total à travers l'interface est la somme des différentes contributions du processus faradique et de la charge électrique de la double couche. Comme le courant total traverse également la résistance non compensée de la solution électrolytique, un terme Rs est introduit en série dans le circuit (figure 49).

En pratique, les valeurs de C_{dl} et R_{ct} dépendent du potentiel appliqué à l'interface, il faut donc une perturbation sinusoïdale de faible amplitude pour déterminer la variation d'impédance avec la fréquence dans le plan complexe.

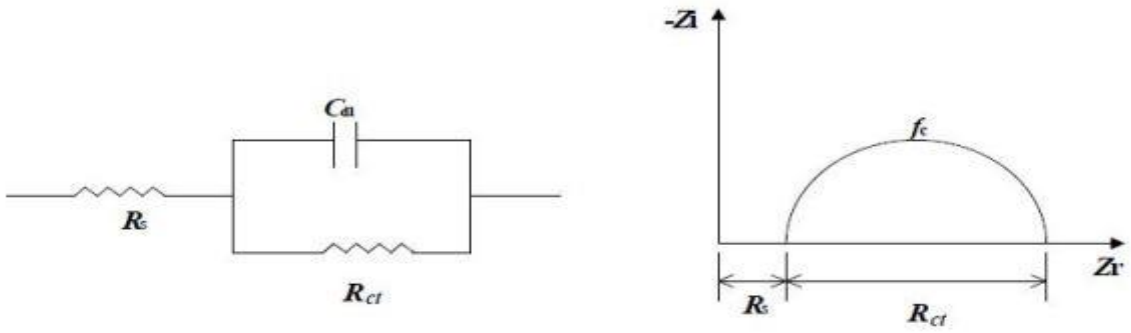


Figure 49. Représentation simplifiée d'une interface électrochimique pour une réaction

❖ **Diffusion**

La diffusion d'espèces dans une solution d'électrolyte est un phénomène lent et peut donc être mesuré à basse fréquence. Pour des perturbations sinusoïdales du potentiel, le phénomène de diffusion fait intervenir l'impédance complexe Z_w, dite impédance de Warburg, qui exprime en quelque sorte la résistance au transfert de masse, qui s'exprime en termes d'angle de fréquence comme :

$Z_w = (1\text{-}j)\ \sigma 2\pi f^{-1/2}$……(I.16)

Où σ est le coefficient de Warburg. Cette relation signifie qu'à chaque fréquence, les parties réelle et imaginaire de l'impédance de Warburg sont égales. Dans le plan complexe, l'impédance de Warburg est représentée par une droite à 45° de l'axe (figure 50).

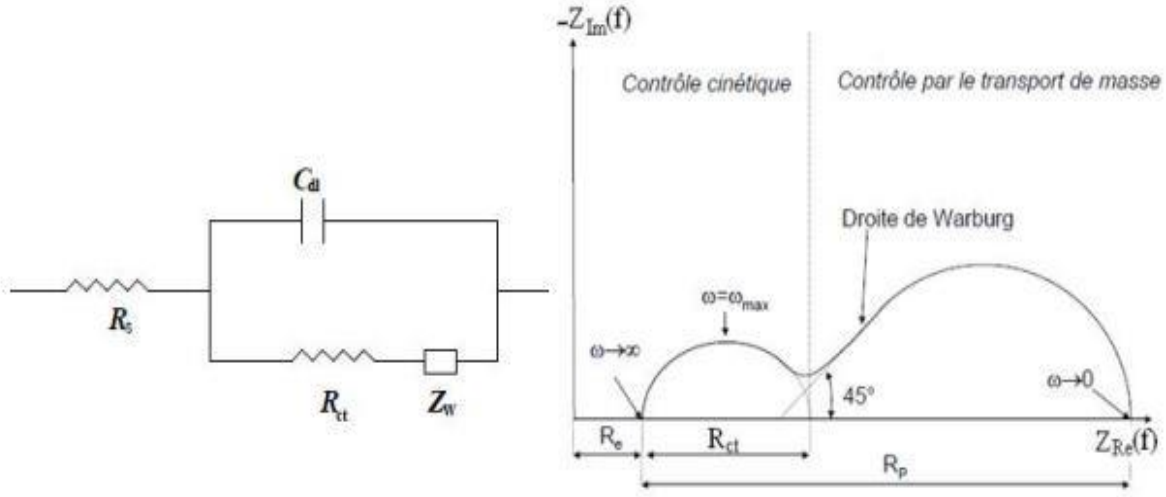


Figure 50. Représentation simplifiée d'une interface électrochimique pour un système mixte

❖ **Adsorption**

Des réactifs, des produits de réaction et des inhibiteurs de corrosion peuvent être attirés vers les électrodes ou former des complexes chimiques sur celles-ci. D'un point de vue électrique, la possibilité de récupération est décrite par la capacité. Le phénomène d'adsorption est à l'origine de la présence d'un deuxième demi-cercle aux basses fréquences (figure 51). La

résistance de transfert de charge est donnée par le diamètre du demi-cercle observé aux hautes fréquences [9].

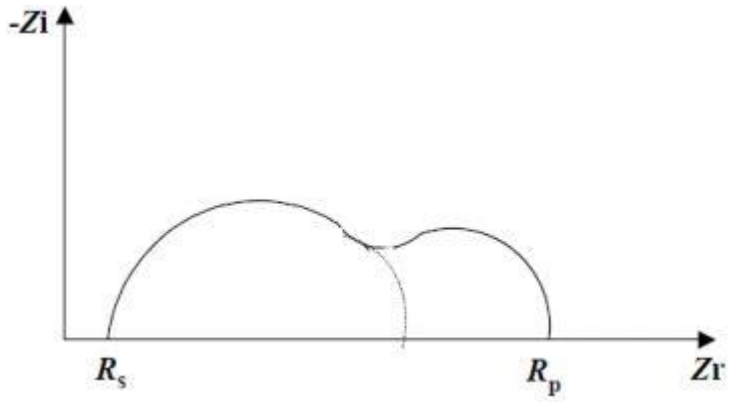


Figure 51. Influence des effets de l'adsorption sur le diagramme d'impédance

L'effet d'inhibition de la corrosion de l'acier est calculé en utilisant la résistance au transfert de charge selon la formule suivante : [22,23].

$E_{SIE}(\%) = \left(\frac{R_{ct} - R_{ct}^{\circ}}{R_{ct}}\right) \times 100$.....(I.17)

Où R_{ct}° et R_{ct} sont les résistances de transfert de charges dans la solution corrosive sans et avec addition de l'inhibiteur, respectivement.

III. Conditions expérimentales

III.1. Matériau

Les métaux ferreux sont des matériaux largement utilisés dans l'industrie; leurs applications s'étendent de la construction à la conserve alimentaire, en passant par les composants électroniques et les coques de certains bateaux. Les outils de coupe et les pièces couramment usinées sont majoritairement constitués de métaux ferreux. Dans ce cas, ces matériaux sont soumis à de nombreuses contraintes externes agressives, en effet, ils sont sensibles à la corrosion (échauffement, dynamique des fluides, etc.).

Le matériau testé dans cette étude est l'acier au carbone C48. La lettre C indique qu'il s'agit d'un acier non allié avec d'excellentes propriétés et est largement utilisé dans les machines générales, en plus d'avoir une bonne usinabilité (arbres, roulements, pignons, boulons, pièces forgées) et des propriétés mécaniques, il convient également au traitement thermique : Par exemple huile 820-860°C.

La composition massique de l'acier C48 est donnée dans le tableau 13.

Tableau 13. Composition massique de l'acier C 48

Eléments (autres que Fe)	C	S	Mn	P	Si
Teneur en wt %	0.52-0.50	≤0.035	0.50-0.80	≤0.035	0.40 max

III.2. Préparation de l'échantillon

Pour des résultats fiables et reproductibles, l'électrode de travail est prétraitée avant chaque essai, notamment en polissant la surface de l'électrode avec du papier de verre de grain SiC de plus en plus fin (grade 500-800-1200-2400-4000), Elle est ensuite rincée à l'eau distillée, puis dégraissés à l'acétone, et enfin séchée sous flux d'air.

III.3. Milieu d'étude

Une solution molaire de HCl a été préparée à partir d'une solution commerciale de HCl (37%) diluée avec de l'eau distillée.

Les gammes de concentrations utilisées pour la série d'inhibiteur sont de (10^{-3} M- 10^{-6} M) pour (**5**, **6** et **7**).

III.4. Analyse gravimétrique

Les échantillons en acier dont la composition est illustrée dans le tableau 13, de forme cylindrique (d = 2cm, h = 2cm) sont utilisés pour l'analyse pondérale.

III.5. Analyse électrochimique

Des mesures électrochimiques ont été réalisées à l'aide d'un composant comprenant un potentiostat {"Gamry 3000" piloté par le logiciel d'analyse "Gamry Framework and Gamry Echem Analyst" ///"Voltalab 40-PGZ 301" piloté par le logiciel d'analyse "Voltamaster" 4}. Équipé d'une cellule à trois électrodes. L'électrode de travail ET se présente sous la forme d'un disque en acier dont la composition est indiquée dans le tableau 13, recouvert de Téflon, et la surface en contact avec la solution n'est que de 1 cm^2. Cette dernière a été placée en face de la contre-électrode en platine CE (5,4 cm^2) et de l'électrode au calomel saturé $Hg/Hg_2Cl_2/KCl$ comme électrode de référence ER.

Pour obtenir des courbes de polarisation, le potentiel appliqué à l'échantillon a été varié sur une plage d'environ ±250 mV/SCE à une vitesse de balayage égale à 0,5 $mV.s^{-1}$. Le potentiel de l'électrode de travail s'est stabilisé après 60 minutes d'attente.

Dans notre étude les courbes d'impédance sont mesurées dans un domaine allant de 100 kHz jusqu'à 30 mHz avec une amplitude 10 mV et enregistrement avec cinq points par décade.

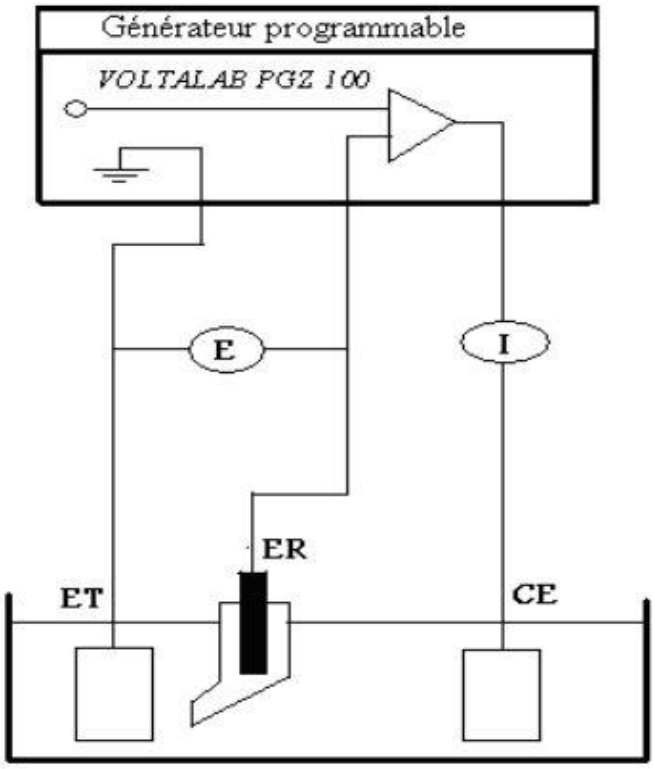


Figure 52. Appareillage de mesure de l'impédance électrochimique

L'effet de température sur le comportement inhibiteur a été contrôlé par un bain thermostat. L'étude hydrodynamique est réalisée en utilisant une électrode de travail à disque tournant EDT reliée à un contrôleur de vitesse de type « Radiometer CTV101T ». La vitesse de rotation appliquée varie entre 0 et 2000 tours par minute.

IV. Résultats et discussion

IV.1. Mesures électrochimiques stationnaires

Pour tous les tests électrochimiques, les composants conventionnels décrits ci-dessus ont été utilisés, y compris une cellule en verre Pyrex® avec trois électrodes, une électrode de travail, une contre-électrode en platine et une électrode de référence au calomel saturé (SCE).

La tige cylindrique en acier doux constituant l'électrode de travail a été insérée dans un support de polytétrafluoroéthylène (PTFE) de façon à exposer seulement $1cm^2$ de surface à la solution. La température de solution d'essai a été contrôlée par thermostat à 25°C dans l'atmosphère sans barbotage de l'azote. Tous les potentiels sont mesurés par rapport à ECS.

Avant chaque expérience, l'électrode de travail a été immergée dans la cellule d'essai pendant une heure jusqu'à atteindre l'état stationnaire. Les droites de Tafel linéaires des courbes

cathodiques ont été extrapolées au potentiel de corrosion pour obtenir les valeurs de courant de corrosion.

Les valeurs des taux de recouvrement θ de surface ont été obtenues à partir des courbes de polarisation à différentes concentrations d'inhibiteurs et elles peuvent être exprimées selon l'équation (I.18) [24]:

$$\theta = 1 - \frac{i_{corr}}{i^{\circ}_{corr}} \quad \text{……..……..(I.18)}$$

Avec i°_{corr} et i_{corr} sont les valeurs de densité de courant de corrosion sans et avec inhibiteurs, respectivement.

IV.2. Courbes de polarisation

Les courbes de polarisation obtenues en présence et en absence de **5**, **6** et **7**, après polarisation de l'électrode à son potentiel de corrosion E_{corr} pendant une heure, sont respectivement représentées sur les figures 53-55. Le potentiel a été balayé de puis un potentiel plus cathodique vers les potentiels anodiques.

Les différents paramètres de corrosion, tels que la densité de courant de corrosion i_{corr}, le potentiel de corrosion E_{corr}, la pente de la ligne cathodique Tafel β_c, le taux de recouvrement θ et l'efficacité d'inhibition $\eta_{PP,}$ déterminés par des courbes de polarisation sont présentés dans le tableau 14.

D'après les résultats enregistrés, il ressort que dans tous les cas, l'ajout des composés étudiés ont provoqué une diminution significative de la densité de courant cathodique et anodique. On peut également voir que les réactions anodiques et cathodiques de la corrosion de l'acier doux peuvent être inhibées en augmentant les concentrations de **5**, **6** et **7** dans un milieu HCl 1M. En plus, ces trois inhibiteurs ralentissent la réaction cathodique de manière plus étendue et par rapport au diminution marquée dans les régions anodique. Ces résultats suggèrent que l'addition des inhibiteurs réduit la dissolution anodique ainsi que la réaction de décharge du proton H^+. En outre, les figures 53-55 montrent que les courbes de polarisation cathodiques se présentent sous forme de droites de Tafel, indiquant que la réaction de dégagement d'hydrogène est contrôlée par une cinétique d'activation pure [25,26].

Cependant la différence $\left|\Delta E\right| = \left|E_{corr}\text{ (Blanc)} - E_{corr}\text{ (inh)}\right|$ est inférieur à 85 mV, ce qui indique qu'il s'agit d'inhibiteurs à caractère mixte [27].

Les pentes cathodiques de Tafel β_c ne sont pas constantes, ce qui suggère que l'action inhibitrice de ces molécules a eu lieu par un simple blocage de la surface disponible, c'est-à-dire que ces inhibiteurs ont diminué la surface du dégagement d'hydrogène tout en affectant le mécanisme de réaction [28].

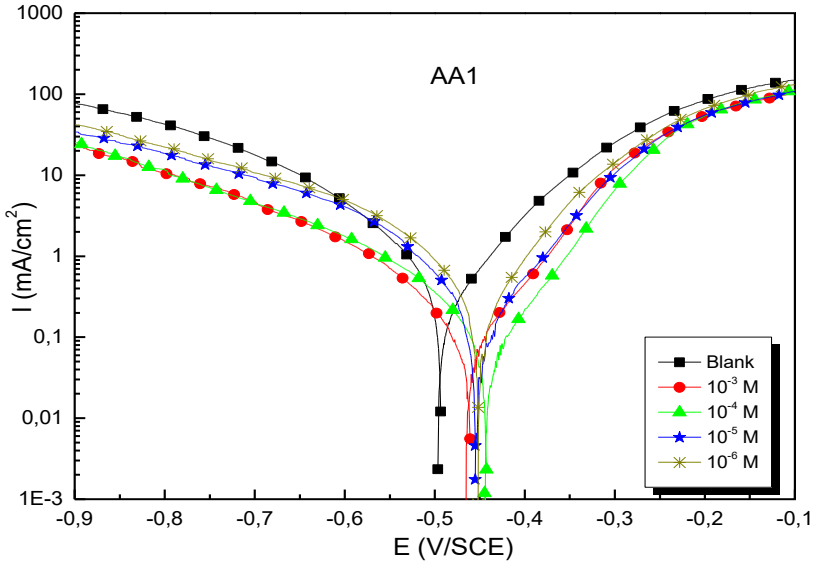


Figure 53. Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de l'inhibiteur **5** à différentes concentrations

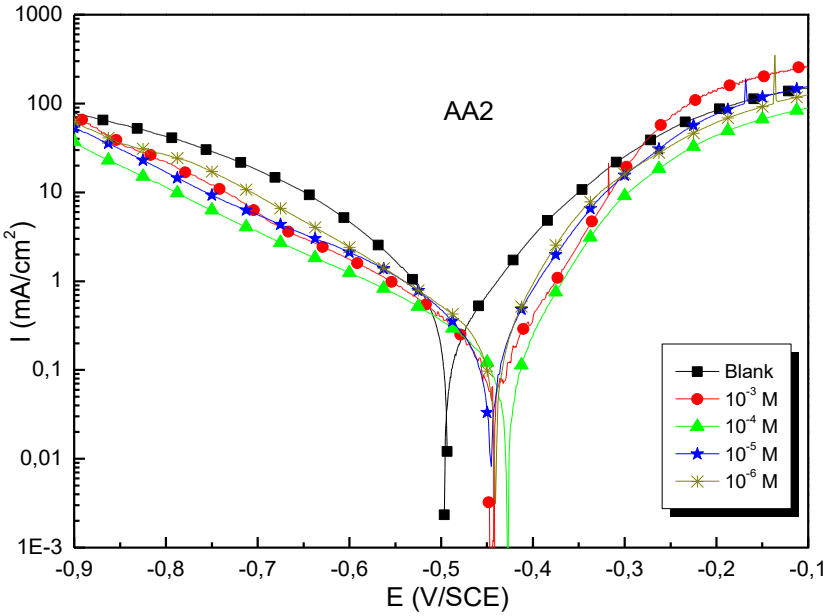


Figure 54. Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de l'inhibiteur **6** à différentes concentrations

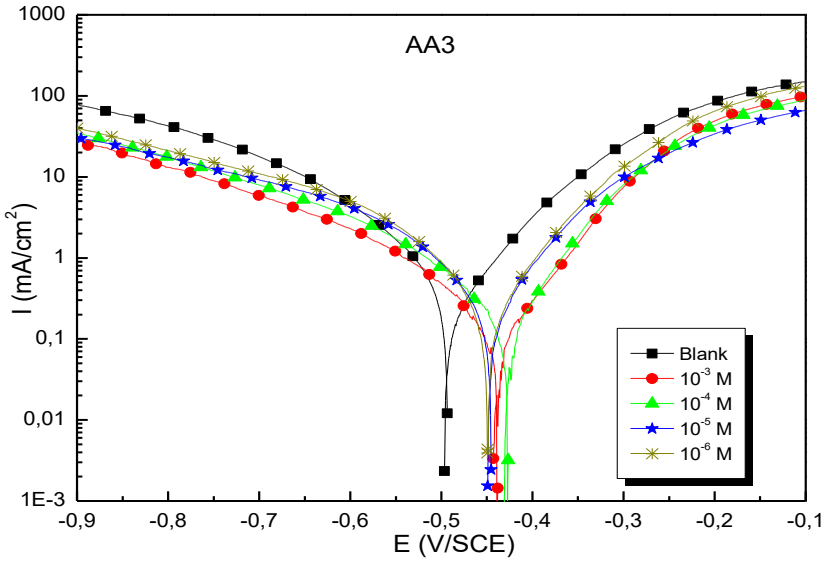


Figure 55. Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de l'inhibiteur **7** à différentes concentrations

Tableau 14. Paramètres électrochimiques et efficacité inhibitrice de la corrosion de l'acier dans l'acide chlorhydrique HCl 1M sans et avec addition de **5**, **6** et **7** à différentes concentrations

Milieu	Conc. M	E_{corr} mV/SCE	i_{corr} µA cm^{-2}	$-\beta_c$ mV dec^{-1}	Θ	η_{PP} %
HCl	1	-498	983	140	-	-
5	10^{-3}	-455	146	172	0.851	85,1
	10^{-4}	-439	203	179	0.793	79,3
	10^{-5}	-450	369	195	0.625	62,5
	10^{-6}	-449	565	199	0.425	42,5
6	10^{-3}	-440	214	181	0.782	78,2
	10^{-4}	-427	265	199	0.731	73,1
	10^{-5}	-446	432	197	0.561	56,1
	10^{-6}	-441	596	158	0.394	39,4
7	10^{-3}	-435	230	176	0.766	76,6
	10^{-4}	-424	349	172	0.645	64,5
	10^{-5}	-442	506	197	0.485	48,5
	10^{-6}	-445	527	189	0.464	46,4

D'après le tableau 14, on remarque que la valeur de la densité de courant diminue considérablement avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs, est atteint une valeur de 146 µA.cm^{-2} à une concentration de 10^{-3} pour l'inhibiteur **5**. Cette valeur conduit à une efficacité inhibitrice de 85 %, ce qui confirme que le composé **5** est un bon inhibiteur contre la corrosion de l'acier dans l'acide chlorhydrique HCl 1M.

L'étude comparative des inhibiteurs **5**, **6** et **7** par polarisation nous a permis de les classer selon l'ordre suivant :

5 (85%) > **6** (78%) > **7** (76%)

IV.3. Etude par spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

Les résultats obtenus confirment avec ceux des méthodes gravimétriques, des courbes de polarisation et avec les mécanismes de corrosion. La spectroscopie d'impédance électrochimique est largement utilisée pour caractériser le comportement des métaux dans des solutions acides [29–31].

L'impédance électrochimique de l'électrode d'acier a été relevée au potentiel de corrosion, après une heure d'immersion dans une solution de HCl 1M seul et à différentes concentrations des trois inhibiteurs étudiés. L'effet de l'addition de ces inhibiteurs à des concentrations croissantes est représenté sur les figures 53-55.

Les diagrammes de la spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) enregistrés en milieu HCl sans et avec l'addition de différentes concentrations se présentent sous forme d'un demi-cercle. Cette représentation non centrée sur l'axe des réels peut être imputée à la dispersion de fréquence due à la non-homogénéité ou à la rugosité de l'état de la surface métallique [32].

Selon Bentiss et al. [33], la présence d'une seule boucle capacitive pour toutes les cartes d'impédance indique la formation d'une couche protectrice sur la surface métallique, conduisant au processus d'inhibition de la corrosion. Cette boucle capacitive est souvent attribuée au processus de transfert de charge sur des surfaces inégales.

Cependant, certains auteurs ont prouvé que la boucle capacitive éventuellement apparente à haute fréquence peut être attribuée au processus de relaxation dans l'oxyde naturel présent à la surface de l'échantillon et à ces propriétés diélectriques [34,35]. Le motif d'impédance obtenu consiste en une seule boucle capacitive qui n'est pas un demi-cercle parfait en raison de la dispersion de fréquence de l'impédance d'interface. Le diamètre du demi-cercle de capacité augmente avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur.

Le circuit équivalent de l'interface électrochimique (R_e – (R_t – C_{dc})), reflète une seule constante de temps. A partir de cette inspection juste visuelle des diagrammes d'impédances le modèle du circuit électrique équivalent le plus adéquate est celle présenté dans la figure 56.

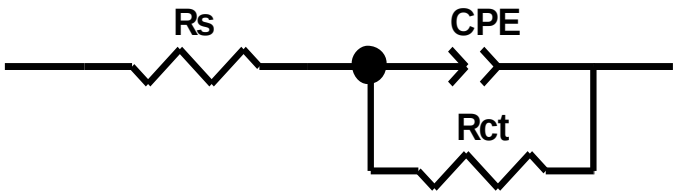


Figure 56. Modèle du circuit électrique équivalent à l'interface métal/électrolyte

L'intersection de la boucle capacitive avec l'axe des réels à très basses fréquences représente la résistance de transfert de charges R_t, et la résistance électrolytique R_e entre l'électrode de travail et celle de référence, obtenue à très haute fréquence.

Les paramètres électrochimiques dérivés de ce modèle sont répertoriés dans le tableau 15. La capacité de double couche C_{dc} est déterminée par la partie imaginaire de l'impédance – la fréquence à laquelle $-Z_{im}$ est maximale, en utilisant la relation donnée par l'équation (I.19) :

$$f(-Z_{im}) = \frac{1}{2\pi C_{dc} R_t} \quad \text{.....(I.19)}$$

Les efficacités inhibitrices des trois composés étudiés, pour chaque concentration, ont été calculées à partir de la capacité de la double couche C_{dc}, en utilisant l'équation (I.20) {Formatting Citation} :

$$\eta_{PP}\,\% = \frac{C_{dc} - C_{dc(inh)}}{C_{dc}} \times 100 \quad \text{.....(I.20)}$$

Où C_{dc} et $C_{ds(inh)}$ sont respectivement les valeurs de la capacité de la double couche en l'absence et en la présence des inhibiteurs.

L'analyse du tableau 15 et les figures 57 à 59 montrent que la valeur de R_t devient plus importante au fur et à mesure que la concentration d'inhibiteur augmente. Il est important de noter que le diamètre de la boucle capacitive dans le plan de Nyquist augmente avec l'augmentation de la concentration en inhibiteur sans affecter ses propriétés. Ce comportement implique que l'effet inhibiteur de ces trois inhibiteurs est dû à leur adsorption sur la surface métallique sans altérer le mécanisme de corrosion. L'efficacité inhibitrice η_{PP} % de **5**, **6** et **7** a évolué de la même manière que R_t, atteignant une valeur maximale de 84%, 77% et 75% à 10^{-3} M, respectivement.

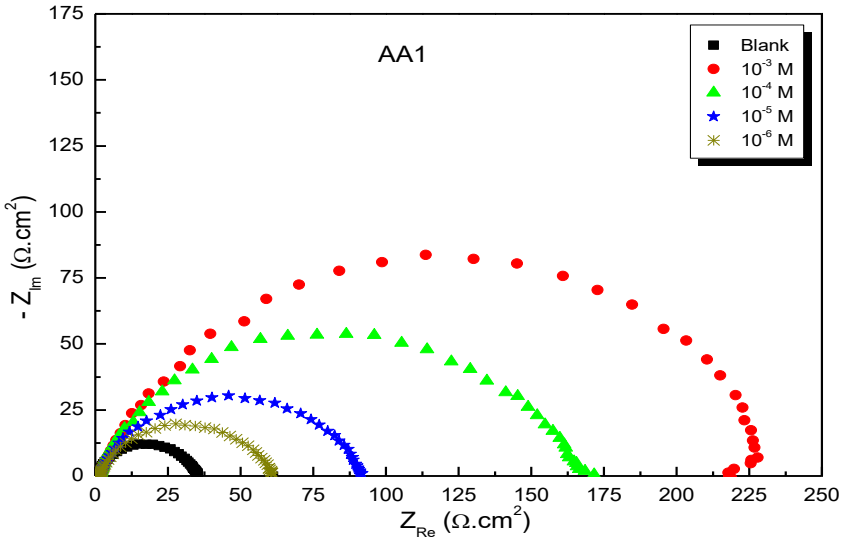


Figure 57. Diagramme de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs à différentes concentrations de **5**

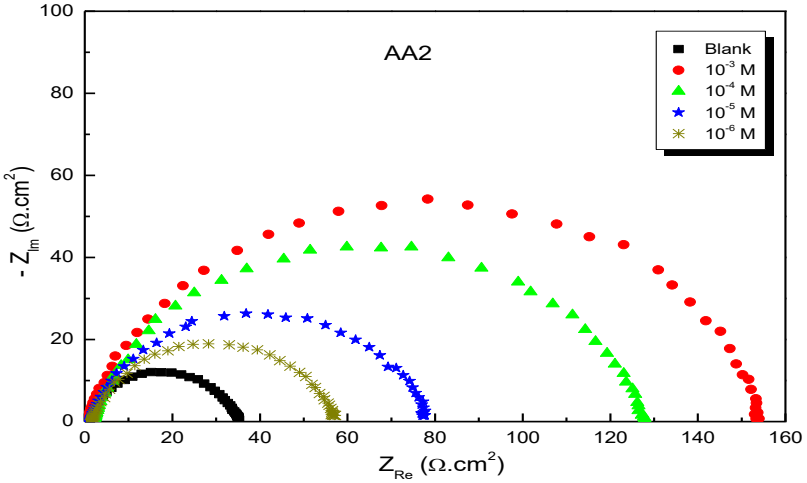


Figure 58. Diagramme de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs à différentes concentrations de **6**

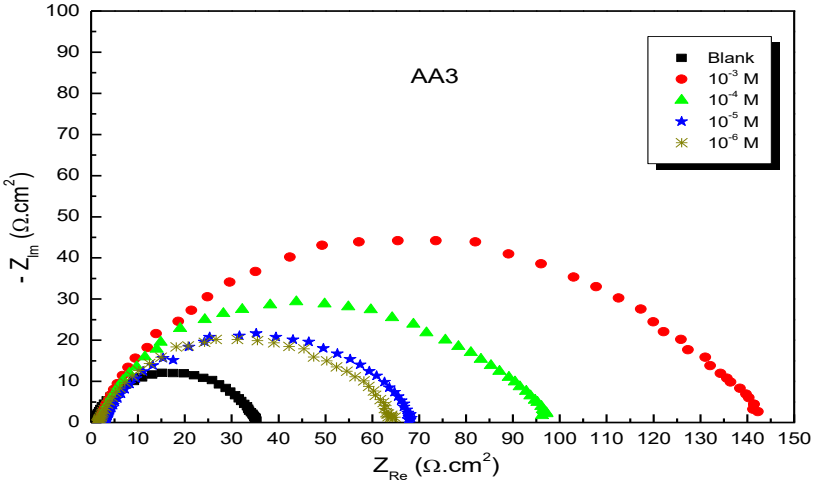


Figure 59. Diagramme de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs à différentes concentrations de **7**

Tableau 15. Paramètres électrochimiques et efficacité inhibitrices de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition des inhibiteurs étudiés à différentes concentrations.

Milieu	Conc. M	R_s (Ω cm^2)	R_{tc} (Ω cm^2)	C_{dc} ($\mu F.cm^{-2}$)	n_{dl}	Q ($\mu F.S^{n-1}$)	Θ	η_{imp} %
HCl	1	1.12	34.7	121.0	0.773	419.0	-	-
5	10^{-3}	1.77	228.1	42.64	0.806	104.6	0.848	84,8
	10^{-4}	0.74	165.9	45.72	0.742	161.1	0.791	79,1
	10^{-5}	1.39	90.57	58.22	0.750	215.6	0.617	61,7
	10^{-6}	1.08	59.95	85.44	0.738	338.8	0.421	42,1
6	10^{-3}	0.56	155.2	64.47	0.776	180.5	0.776	77,6
	10^{-4}	1.67	126.4	59.08	0.778	174.8	0.725	72,5
	10^{-5}	0.93	77.67	77.08	0.759	264.1	0.553	55,3
	10^{-6}	1.31	56.03	92.96	0.768	313.8	0.381	38,1
7	10^{-3}	0.81	140.7	54.8	0.712	222.5	0.753	75,3
	10^{-4}	1.18	95.4	67.77	0.711	289.9	0.636	63,6
	10^{-5}	2.59	66.15	78.88	0.734	318.4	0.475	47,5
	10^{-6}	1.13	63.38	70.18	0.729	303.5	0.452	45,2

La variation de la résistance de transfert de charge (R_{tc}), la capacité de la double couche (C_{dc}) et de l'efficacité inhibitrice η_{imp} avec la concentration en **5**, **6** et **7** sont représentées au niveau du tableau 15. Nous remarquons que l'augmentation de la concentration est accompagnée d'une augmentation de R_{tc} et de η_{imp} et d'une diminution de $C_{dc.}$

Par ailleurs, les résultats de l'étude électrochimique stationnaire et transitoire sont en accord. L'inhibiteur 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle, dénommé **5** est le plus performant dans HCl 1M.

Références bibliographiques

1. Behpour, M.; Ghoreishi, S.M.; Soltani, N.; Salavati-Niasari, M.; Hamadanian, M.; Gandomi, A. Electrochemical and Theoretical Investigation on the Corrosion Inhibition of Mild Steel by Thiosalicylaldehyde Derivatives in Hydrochloric Acid Solution. *Corros. Sci.* **2008**, *50*, 2172–2181, doi:10.1016/j.corsci.2008.06.020.
2. Bahrami, M.J.; Hosseini, S.M.A.; Pilvar, P. Experimental and Theoretical Investigation of Organic Compounds as Inhibitors for Mild Steel Corrosion in Sulfuric Acid Medium. *Corros. Sci.* **2010**, *52*, 2793–2803, doi:10.1016/j.corsci.2010.04.024.
3. Muralisankar, M.; Sreedharan, R.; Sujith, S.; Bhuvanesh, N.S.P.; Sreekanth, A. N(1)-Pentyl Isatin-N(4)-Methyl-N(4)-Phenyl Thiosemicarbazone (PITSc) as a Corrosion Inhibitor on Mild Steel in HCl. *J. Alloys Compd.* **2017**, *695*, 171–182, doi:10.1016/j.jallcom.2016.10.173.
4. Issaadi, S.; Douadi, T.; Chafaa, S. Adsorption and Inhibitive Properties of a New Heterocyclic Furan Schiff Base on Corrosion of Copper in HCL 1 M: Experimental and Theoretical Investigation. *Appl. Surf. Sci.* **2014**, *316*, 582–589, doi:10.1016/j.apsusc.2014.08.050.
5. Daoud, D.; Douadi, T.; Issaadi, S.; Chafaa, S. Adsorption and Corrosion Inhibition of New Synthesized Thiophene Schiff Base on Mild Steel X52 in HCl and H2SO4 Solutions. *Corros. Sci.* **2014**, *79*, 50–58, doi:10.1016/j.corsci.2013.10.025.
6. Arslan, T.; Kandemirli, F.; Ebenso, E.E.; Love, I.; Alemu, H. Quantum Chemical Studies on the Corrosion Inhibition of Some Sulphonamides on Mild Steel in Acidic Medium. *Corros. Sci.* **2009**, *51*, 35–47, doi:10.1016/j.corsci.2008.10.016.
7. Yildiz, R.; Döner, A.; Doğan, T.; Dehri, I. Experimental Studies of 2-Pyridinecarbonitrile as Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution. *Corros. Sci.* **2014**, *82*, 125–132, doi:10.1016/j.corsci.2014.01.008.
8. Verma, C.; Olasunkanmi, L.O.; Obot, I.B.; Ebenso, E.E.; Quraishi, M.A. 2,4-Diamino-5-(Phenylthio)-5: H -Chromeno [2,3- b] Pyridine-3-Carbonitriles as Green and Effective Corrosion Inhibitors: Gravimetric, Electrochemical, Surface Morphology and Theoretical Studies. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 53933–53948, doi:10.1039/c6ra04900a.
9. Prabhu, R.A.; Venkatesha, T. V.; Shanbhag, A. V.; Kulkarni, G.M.; Kalkhambkar, R.G. Inhibition Effects of Some Schiff's Bases on the Corrosion of Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution. *Corros. Sci.* **2008**, *50*, 3356–3362, doi:10.1016/j.corsci.2008.09.009.
10. Mishra, A.; Verma, C.; Lgaz, H.; Srivastava, V.; Quraishi, M.A.; Ebenso, E.E. Synthesis, Characterization and Corrosion Inhibition Studies of N-Phenyl-Benzamides on the Acidic Corrosion of Mild Steel: Experimental and Computational Studies. *J. Mol. Liq.* **2018**, *251*, 317–332, doi:10.1016/j.molliq.2017.12.011.
11. Verma, C.; Quraishi, M.A.; Singh, A. 2-Amino-5-Nitro-4,6-Diarylcyclohex-1-Ene-1,3,3-Tricarbonitriles as New and Effective Corrosion Inhibitors for Mild Steel in 1 M HCl: Experimental and Theoretical Studies. *J. Mol. Liq.* **2015**, *212*, 804–812, doi:10.1016/j.molliq.2015.10.026.
12. Neil, W.; Garrard, C. The Corrosion Behaviour of Aluminium-Silicon Carbide Composites in Aerated 3.5% Sodium Chloride. *Corros. Sci.* **1994**, *36*, 837–851,

doi:10.1016/0010-938X(94)90174-0.
13. Stack, M.M.; Abdelrahman, S.M. A CFD Model of Particle Concentration Effects on Erosion-Corrosion of Fe in Aqueous Conditions. *Wear* **2011**, *273*, 38–42, doi:10.1016/j.wear.2011.06.024.
14. Flitt, H.J.; Schweinsberg, D.P. Evaluation of Corrosion Rate from Polarisation Curves Not Exhibiting a Tafel Region. *Corros. Sci.* **2005**, *47*, 3034–3052, doi:10.1016/j.corsci.2005.06.014.
15. Wu, X.; Ma, H.; Chen, S.; Xu, Z.; Sui, A. General Equivalent Circuits for Faradaic Electrode Processes under Electrochemical Reaction Control. *J. Electrochem. Soc.* **1999**, *146*, 1847–1853, doi:10.1149/1.1391854.
16. Benali, O.; Larabi, L.; Traisnel, M.; Gengembre, L.; Harek, Y. Electrochemical, Theoretical and XPS Studies of 2-Mercapto-1-Methylimidazole Adsorption on Carbon Steel in 1 M HClO 4. *Appl. Surf. Sci.* **2007**, *253*, 6130–6139, doi:10.1016/j.apsusc.2007.01.075.
17. Rbaa, M.; Lgaz, H.; El Kacimi, Y.; Lakhrissi, B.; Bentiss, F.; Zarrouk, A. Synthesis, Characterization and Corrosion Inhibition Studies of Novel 8-Hydroxyquinoline Derivatives on the Acidic Corrosion of Mild Steel: Experimental and Computational Studies. *Mater. Discov.* **2018**, *12*, 43–54, doi:10.1016/j.md.2018.11.003.
18. Singh, A.; Lin, Y.; Quraishi, M.A.; Olasunkanmi, L.O.; Fayemi, O.E.; Sasikumar, Y.; Ramaganthan, B.; Bahadur, I.; Obot, I.B.; Adekunle, A.S.; et al. Porphyrins as Corrosion Inhibitors for N80 Steel in 3.5% NaCl Solution: Electrochemical, Quantum Chemical, QSAR and Monte Carlo Simulations Studies. *Molecules* **2015**, *20*, 15122–15146, doi:10.3390/molecules200815122.
19. Singh, A.K.; Shukla, S.K.; Singh, M.; Quraishi, M.A. Inhibitive Effect of Ceftazidime on Corrosion of Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution. *Mater. Chem. Phys.* **2011**, *129*, 68–76, doi:10.1016/j.matchemphys.2011.03.054.
20. Yıldız, R. Adsorption and Inhibition Effect of 2,4-Diamino-6-Hydroxypyrimidine for Mild Steel Corrosion in HCl Medium: Experimental and Theoretical Investigation. *Ionics (Kiel).* **2019**, *25*, 859–870, doi:10.1007/s11581-018-2649-5.
21. Cesiulis, H.; Tsyntsaru, N.; Ramanavicius, A.; Ragoisha, G. *Nanostructures and Thin Films for Multifunctional Applications*; **2016**; ISBN 978-3-319-30197-6.
22. Singh, S.K.; Tambe, S.P.; Gunasekaran, G.; Raja, V.S.; Kumar, D. Electrochemical Impedance Study of Thermally Sprayable Polyethylene Coatings. *Corros. Sci.* **2009**, *51*, 595–601, doi:10.1016/j.corsci.2008.11.025.
23. Cordeiro, R.F.B.; Belati, A.J.S.; Perrone, D.; D'Elia, E. Coffee Husk as Corrosion Inhibitor for Mild Steel in HCl Media. *Int. J. Electrochem. Sci.* **2018**, *13*, 12188–12207, doi:10.20964/2018.12.29.
24. Mayanna, S.M. Brief Communication Adsorption Isotherm of Iodide Ions on Copper Single Crystal Planes in Sulfuric Acid The Direct Radiometric Study of Electrosorption of Tritium Labeled Compounds. 251–252.
25. Ahamad, I.; Quraishi, M.A. Mebendazole: New and Efficient Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Acid Medium. *Corros. Sci.* **2010**, *52*, 651–656, doi:10.1016/j.corsci.2009.10.012.
26. Li, W.H.; He, Q.; Zhang, S.T.; Pei, C.L.; Hou, B.R. Some New Triazole Derivatives as

Inhibitors for Mild Steel Corrosion in Acidic Medium. *J. Appl. Electrochem.* **2008**, *38*, 289–295, doi:10.1007/s10800-007-9437-7.

27. Khiati, Z.; Mrah, L. Inhibition de la corrosion du cuivre dans le milieu marin. **2022**, *53*, 3099.
28. Hari Kumar, S.; Karthikeyan, S. Inhibition of Mild Steel Corrosion in Hydrochloric Acid Solution by Cloxacillin Drug. *J. Mater. Environ. Sci.* **2012**, *3*, 925–934.
29. Popova, A.; Christov, M. Evaluation of Impedance Measurements on Mild Steel Corrosion in Acid Media in the Presence of Heterocyclic Compounds. *Corros. Sci.* **2006**, *48*, 3208–3221, doi:10.1016/j.corsci.2005.11.001.
30. Ismail, K.M.; Fathi, A.M.; Badawy, W.A. Electrochemical Behavior of Copper-Nickel Alloys in Acidic Chloride Solutions. *Corros. Sci.* **2006**, *48*, 1912–1925, doi:10.1016/j.corsci.2005.07.004.
31. Zhang, D.Q.; Gao, L.X.; Zhou, G.D. Inhibition of Copper Corrosion by Bis-(1,1′-Benzotriazoly)-α,ω-Diamide Compounds in Aerated Sulfuric Acid Solution. *Appl. Surf. Sci.* **2006**, *252*, 4975–4981, doi:10.1016/j.apsusc.2005.07.010.
32. Chang, B.Y.; Park, S.M. Electrochemical Impedance Spectroscopy. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 207–229, doi:10.1146/annurev.anchem.012809.102211.
33. Bentiss, F.; Traisnel, M.; Gengembre, L.; Lagrenée, M. New Triazole Derivative as Inhibitor of the Acid Corrosion of Mild Steel: Electrochemical Studies, Weight Loss Determination, SEM and XPS. *Appl. Surf. Sci.* **1999**, *152*, 237–249, doi:10.1016/S0169-4332(99)00322-0.
34. MacDonald, D.D. Reflections on the History of Electrochemical Impedance Spectroscopy. *Electrochim. Acta* **2006**, *51*, 1376–1388, doi:10.1016/j.electacta.2005.02.107.
35. Mansfeld, F.; Lin, S.; Kim, S.; Shih, H. Electrochemical Impedance Spectroscopy as a Monitoring Tool for Passivation and Localized Corrosion of Aluminum Alloys. *Mater. Corros.* **1988**, *39*, 487–492, doi:10.1002/maco.19880391102.
36. Bentiss, F.; Bouanis, M.; Mernari, B.; Traisnel, M.; Vezin, H.; Lagrenée, M. Understanding the Adsorption of 4H-1,2,4-Triazole Derivatives on Mild Steel Surface in Molar Hydrochloric Acid. *Appl. Surf. Sci.* **2007**, *253*, 3696–3704, doi:10.1016/j.apsusc.2006.08.001.

Chapitre IV

Analyse de surface Hirshfeld et calculs DFT du 1-phényl-N-(benzométhyl)-N-({1-[(2-benzo-4-méthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)méthyl]-méthanamine

I. Introduction

Ce chapitre est un acte à un rappel de la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique afin de souligner des points communs entre cette théorie très connue des chimistes théoriciens avec son analogue classique. Par conséquent, pour comprendre les différentes interactions et contacts dans les cristaux, il est nécessaire de représenter la surface de Hirshfeld (SH). Celles-ci se sont récemment révélées être une méthode très efficace pour caractériser les interactions intramoléculaires et intermoléculaires.

Rappelons que les 1,2,3-triazoles sont une grande catégorie d'hétérocycles ayant une vaste gamme d'activités biologiques et sont largement utilisés comme produits pharmaceutiques et agrochimiques. Les composés contenant la fraction 1,2,3-triazole sont connus pour leur activité antibactérienne [1–3], antifongique [4,5], anticancéreuse [6,7] et antivirale [8,9]. De plus, cette famille de composés présente des propriétés intéressantes pour une application dans la science des peptides, car ils ressemblent beaucoup aux liaisons amides tout en étant stables à la dégradation enzymatique. Les fragments de 1,2,3-triazole sont des unités de liaison attrayantes, en raison de leur stabilité à la dégradation métabolique et capables de se lier à l'hydrogène, ce qui peut être favorable à la liaison de cibles biomoléculaires et à la solubilité. Ce système cyclique a fait l'objet de nombreuses recherches, principalement en raison de son utilité en chimie organique synthétique et également en raison des propriétés pharmacologiques de certains de ses dérivés. Ils sont issus principalement de la réaction de cycloaddition azide-alcyne [10,11].

L'étude de la nature des interactions intermoléculaires et de leur contrôle est extrêmement importante dans le domaine de l'ingénierie cristalline afin de concevoir un nouveau matériau aux propriétés souhaitables [12,13] et aussi pour prédire la structure cristalline d'un ensemble donné de molécules [14–16]. La formation d'un cristal d'où l'agrégat moléculaire d'un composé dépend d'un phénomène complexe connu sous le nom de reconnaissance moléculaire qui est obtenu par des liaisons hydrogène ou d'autres interactions faibles non covalentes [17,18]. À cet égard, la force de la liaison hydrogène, par exemple N-H...O/N, O-H...O/N, est maintenant bien comprise et semble plus fiable dans les processus de reconnaissance moléculaire, ce qui permet d'orienter l'assembllage du cristal [19,20]. L'accent récemment mis sur la chimie supramoléculaire s'oriente vers la compréhension de la nature et des capacités des interactions faibles telles que C-H...O/N, C-H...π, π...π, etc... dans la formation des assemblages supramoléculaires et enfin sa corrélation avec les propriétés des matériaux [21]. Etant donné

que la nature des faibles interactions intermoléculaires et leurs influences dans l'emballage des cristaux semblaient imprévisibles par nature, l'étude minutieuse mais systématique de leur nature est devenue une condition préalable importante dans le domaine de l'ingénierie cristalline. Ceci peut être réalisé de préférence soit en changeant systématiquement la position des groupes fonctionnels (isomères positionnels) dans le composé désiré [22,23] soit en remplaçant systématiquement le groupe fonctionnel par d'autres [24]. Pour mieux comprendre la contribution des interactions intermoléculaires à la formation des cristaux, il est important d'obtenir une évaluation quantitative de ces interactions [25,26]. Le calcul théorique de l'énergie réseau d'un cristal permet d'avoir une meilleure idée de la nature de l'assemblage du cristal qui correspond à l'énergie de sublimation du composé calculée expérimentalement [27–29]. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode computationnelle qui dérive des propriétés de la molécule sur la base d'une détermination de la densité d'électrons de la molécule. Elle est donc basée sur une partition empirique de l'énergie d'interaction ou de l'énergie cohésive dans leurs contributions coulombiques, de polarisation, de dispersion et de répulsion et fournit un aperçu important pour une compréhension du remplissage du cristal.

Dans la présente étude, le composé 1- phényl-N- (benzométhyl)-N- ({1-[(2-benzo-4-méthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl) méthyl] -1H-1,2,3-triazol-4-yl} méthyl)méthanamine a été synthétisé et la présence de fortes liaisons hydrogène, de faibles interactions intermoléculaires et d'empilement a été mesurée. Les groupes chimiques qui constituent cette molécule sont le cycle triazole substitué et le cycle oxazole. Compte tenu des applications mentionnées, une exploration et une quantification systématique de la géométrie moléculaire et les interactions intermoléculaires devraient conduire à une meilleure compréhension des forces qui sous-tendent la formation des cristaux dans cette classe de molécules. Les paramètres géométriques, fréquences fondamentales du nouveau dérivé des 1,2,3-triazoles à l'état fondamental ont été calculés à l'aide des méthodes DFT, B3LYP, MP2 et HF avec une base 3-31G définie. Ce calcul est utile pour comprendre les paramètres moléculaires et le spectre des vibrations. L'objectif de ce travail consistait à explorer les paramètres structurels moléculaires qui régissent le comportement chimique et de comparer les prévisions établies en fonction de la théorie avec les observations expérimentales.

II. Etude bibliographique sur la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique (DFT)

Pour apprécier la place particulière de la DFT dans l'arsenal moderne des méthodes de chimie quantique, il est utile de se pencher d'abord sur les approches plus traditionnelles basées

sur la fonction d'onde. Ceux-ci tentent de fournir des solutions approximatives à l'équation de Schrödinger, l'équation fondamentale de la mécanique quantique qui décrit tout système chimique donné. La plus fondamentale de ces approches trouve son origine dans les travaux pionniers de Hartree et Fock dans les années 1920 [30]. La méthode HF suppose que la fonction d'onde exacte à *N* corps du système peut être approximée par un seul déterminant de Slater de N spin-orbitales. En invoquant le principe variationnel, on peut dériver un ensemble de *N* - équations couplées pour les *N*-orbitales de spin. La solution de ces équations donne la fonction d'onde Hartree - Fock et l'énergie du système, qui sont des approximations de la limite supérieure des approximations exactes. Le principal défaut de la méthode HF est qu'elle traite les électrons comme s'ils se déplacent indépendamment les uns des autres ; en d'autres termes, il néglige la corrélation électronique. Pour cette raison, l'efficacité et la simplicité de la méthode HF sont compensées par de mauvaises performances pour les systèmes pertinents pour la chimie bioinorganique. Ainsi, HF est maintenant principalement utilisé simplement comme point de départ pour des approches de chimie quantique ab initio "post-HF" plus élaborées, telles que les méthodes d'interaction couplée de cluster ou de configuration, qui fournissent différentes façons de récupérer la corrélation manquante de HF et d'approximer la corrélation exacte -fonction d'onde-.

Malheureusement, la théorie de la fonctionnelle de la densité tente de remédier à la fois à l'imprécision de HF et aux exigences de calcul élevées des méthodes post-HF, en remplaçant la fonction d'onde électronique à plusieurs corps par la densité électronique comme quantité de base [31,32]. Alors que la fonction d'onde d'un système à *N* électrons dépend de 3 *N* variables (trois variables spatiales pour chacun des *N* électrons), la densité est une fonction de seulement trois variables et une quantité plus simple à traiter à la fois conceptuellement et pratiquement, tandis que l'électron de corrélation est inclus de manière indirecte dès le départ.

La DFT moderne repose sur deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [33]. Le premier théorème stipule que la densité électronique de l'état fondamental détermine de manière unique la fonction d'onde électronique et donc toutes les propriétés de l'état fondamental d'un système électronique. Le deuxième théorème établit que l'énergie d'une distribution électronique peut être décrite comme une fonctionnelle de la densité électronique, et cette fonctionnelle est un minimum pour la densité de l'état fondamental. Ainsi, le problème de résolution de l'équation de Schrödinger à plusieurs corps est contourné, et maintenant l'objectif devient de minimiser une fonctionnelle de densité. Cependant, même-si que les théorèmes de Hohenberg-Kohn nous assurent que la densité fonctionnelle est une quantité universelle ; ils ne précisent pas sa forme.

En pratique, la réalisation actuelle courante de la DFT se fait par l'approche Kohn-Sham (KS) [34]. La méthode KS est opérationnellement une variante de l'approche HF, basée sur la construction d'un système sans interaction donnant la même densité que le problème original. Les systèmes sans interaction sont relativement faciles à résoudre car la fonction d'onde peut être représentée exactement comme un déterminant de Slater des orbitales, dans ce cadre souvent appelé déterminant de Kohn-Sham. La forme de la fonctionnelle de l'énergie cinétique d'un tel système est connue avec précision et le seul terme inconnu est la fonctionnelle d'échange-corrélation. C'est là que réside le problème majeur de la DFT : les fonctionnelles exactes d'échange et de corrélation ne sont connues que pour le gaz d'électrons libres. Cependant, de nombreuses approximations existent qui permettent le calcul des propriétés moléculaires à différents niveaux de précision.

L'approximation la plus fondamentale et la plus simple est l'approximation de la densité locale (LDA), dans laquelle l'énergie ne dépend que de la densité au point où la fonctionnelle est évaluée [35] LDA, qui suppose essentiellement que cette densité correspond à celle d'un gaz d'électrons homogène, s'est avéré être une amélioration par rapport à HF. Alors que LDA reste un cheval de bataille majeur en physique du solide, son succès en chimie est au mieux modéré en raison de sa forte tendance à la liaison. La première véritable percée est venue avec la création de fonctionnelles appartenant à l'approximation dite généralisée du gradient (GGA) qui intègre une dépendance non seulement à la densité électronique mais aussi à son gradient, permettant ainsi de mieux décrire la nature inhomogène des densités moléculaires. Les Fonctionnelles GGA telles que BP86 [36] ou PBE [37] peuvent être mises en œuvre efficacement et donner de bons résultats, en particulier pour les paramètres structurels, mais sont souvent moins précises pour d'autres propriétés. La prochaine étape majeure dans le développement de la DFT a été l'introduction de fonctionnelles hybrides, qui mélangent GGA avec l'échange Hartree-Fock exact [38]. De nos jours, la DFT hybride avec l'utilisation de la fonction B3LYP [36,39] est le choix dominant pour le traitement des molécules contenant des métaux de transition [40]. Cette méthode a montré de bonnes performances pour une très grande variété de systèmes chimiques et de propriétés, bien que des limitations et des échecs spécifiques aient également été identifiés.

Les développements théoriques et méthodologiques plus récents incluent les fonctionnelles "méta-GGA", qui étendent les corrections GGA aux dérivées supérieures, et les fonctionnelles "double hybride" [41,42], qui contiennent non seulement une fraction d'échange exact mais aussi une fraction de l'énergie de corrélation non locale dépendante de l'orbite estimée au niveau de la théorie des perturbations à plusieurs corps du second ordre. Les

nouvelles fonctionnalités, telles que TPSSh [43] et B2PLYP [41] respectivement, produisent des propriétés énergétiques et spectroscopiques améliorées, et seront probablement plus utilisées à l'avenir à mesure que leurs performances et leur gamme d'applicabilité seront établies.

III. Etude bibliographique sur la surface de Hirshfeld (SH)

La surface de Hirshfeld résulte d'une tentative de définition de l'espace occupé par une molécule dans un cristal afin de diviser la densité électronique du cristal en fragments moléculaires [44]. A l'époque, la théorie quantique des atomes moléculaires (QTAM) [45] apportait une solution bien définie à ce problème. Les surfaces limites à flux nul sont lisses par morceaux, avec des discontinuités abruptes qui rendent l'intégration numérique loin d'être triviale.

L'exploitation d'un partitionnement basé sur une généralisation de la cellule de Wigner-Seitz, mais ces surfaces consistaient en une union de sections planes ou hyperboliques présentant des irrégularités bizarres. Ils ont réalisé qu'elles possédaient un certain nombre d'attributs qui les rendent très intéressantes pour l'exploration des interactions intermoléculaires dans les cristaux.

La surface Hirshfeld a été nommée d'après F.L Hirshfeld, dont le schéma de "partage des actionnaires" pour définir les atomes dans les molécules et ils ont suggéré une extension de la définition d'une molécule dans un cristal. Les travaux originaux de Hirshfeld [46] a été fait l'objet de près de 800 citations à ce jour. La plupart de ces travaux récents exploitent la définition d'une molécule atomique dans une molécule et donc des charges atomiques et d'autres propriétés obtenues par intégration numérique. Hirshfeld a défini une fonction de poids pour chaque atome dans une molécule :

$$W_a(\mathrm{r}) = \rho_a^{at}(\mathrm{r}) / \sum_{i \in molécule} \rho_i^{at}(\mathrm{r}) \quad \text{(II.1)}$$

Avec $\rho_i^{at}(\mathrm{r})$ sont les densités d'électrons moyennes sphériques des divers atomes.

De cette manière, la densité électronique d'un fragment atomique peut être définie comme :

$$\rho_a(\mathrm{r}) = W_a(\mathrm{r})\, \rho^{mol}(\mathrm{r}) \quad \text{(II.2)}$$

Où $\rho^{mol}(\mathrm{r})$: est la densité électronique moléculaire.

Ces équations simples se sont révélées étonnamment difficiles à interpréter pour ceux qui ne connaissent pas les densités d'électrons. Les densités d'électrons atomiques sont très élevées à proximité des noyaux et se désintègrent de manière exponentielle, la fonction de pondération de l'atome a, W_a (r) dans (II.1), est une fonction scalaire continue en trois dimensions, limité par les valeurs 1,0 au noyau a, et zéro aux distances éloignées du noyau.

Par analogie avec l'idée de Hirshfeld, une fonction de pondération peut être définie pour une molécule dans un cristal :

$$W_a(\mathrm{r}) = \sum_{i \in molécule} \rho_i^{at}(\mathrm{r}) \,/\, \sum_{i \in cristal} \rho_i^{at}(\mathrm{r}) = \rho_{promolécule}(\mathrm{r}) \,/\, \rho_{procristal}(\mathrm{r}) \quad \text{(II.3)}$$

La surface de Hirshfeld d 'une molécule (la *promolécule*) résulte d'une partition de l'espace séparant les atomes constituants cette molécule de ceux composants, le reste du cristal (le procrystal). Comme pour le partitionnement initial, W_a (r) est une fonction continue avec $0 < W_a(\mathrm{r}) < 1$. Bien que les propriétés moléculaires obtenues par intégration sur la densité électronique pondérée W_a (r) .

En définissant ρ_a (r) comme étant la densité électronique moyenne d'une noyau atomique centré sur ce noyau [47]. La nature précise de la fonction de poids moléculaire W_a (r) n'avait pas été étudiée auparavant, bien qu'elle dépende clairement de la densité électronique atomique spécifique (par exemple, le carbone est un atome beaucoup plus diffus que le fluor) et de la proximité et l'identité des atomes voisins.

En prenant comme exemple la figure 60 qui illustre les contours de W_a (r) entourant une molécule de benzène dans le cristal. Les contours sont très rapprochés et entourent la molécule à proximité de la surface de van der Waals. Ainsi, la fonction de poids est extrêmement plate sur la molécule elle-même, avec $W_a(\mathrm{r}) > 0{,}9$, se dégradant rapidement pour atteindre des valeurs inférieures à 0,1. Ce comportement a étayé la décision d'examiner les isosurfaces de W_a (r) , et il s'est avéré que l'isosurface définie par $W_a(\mathrm{r}) = 0{,}5$ était plutôt spéciale. Cette isosurface (la surface de Hirshfeld) enveloppe la molécule et définit le volume de l'espace où la densité électronique de la promolécule dépasse celle de toutes les molécules voisines. Elle garantit une proximité maximale des volumes moléculaires voisins, mais les volumes ne se chevauchent jamais en raison de la nature de la fonction de pondération. La surface de Hirshfeld pour le benzène est visualisée sur la figure (60b) à la même taille et orientation que le contour 0,5 de la figure (60a), et entourée par les [48] molécules les plus proches dans le cristal. Des

détails pratiques concernant le calcul de la surface de Hirshfeld ont été rapportés ailleurs [48,49], et la suite d'outils pour l'analyse de surface Hirshfeld décrite dans ce point fort sont disponibles dans CrystalExplorer 2.1. [50].

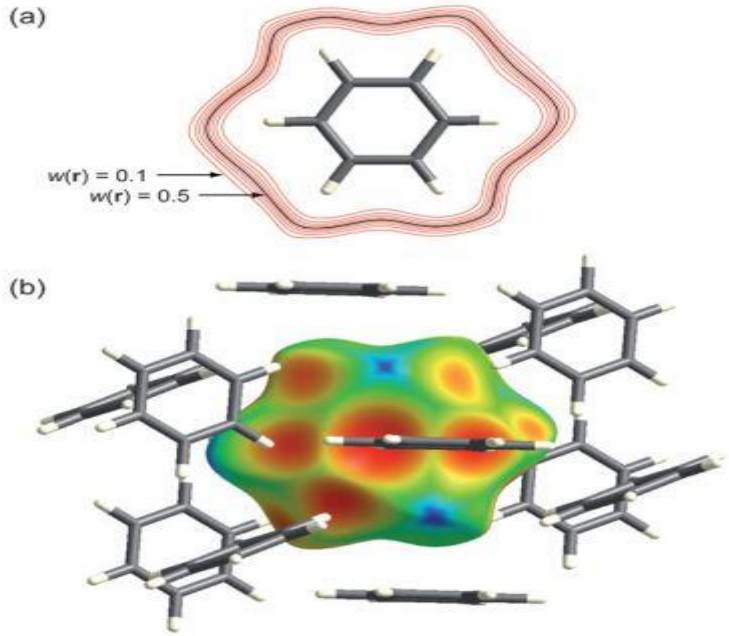


Figure 60. (a) Contours de Wa(r) entourant une molécule de benzène dans le cristal; (b) le Hirshfeld pour le benzène cartographié du benzène

Les chimistes utilisent les surfaces moléculaires pour tenter de visualiser et de quantifier la taille et la forme des molécules et ont examiné en détail un certain nombre de définitions les plus courantes et leurs mérites relatifs [51]. Celles-ci vont de la sphère fusionnée commune de van der Waals (ou CPK) et des surfaces lisses de Connolly, qui reposent toutes deux sur la définition d'un ensemble de rayons atomiques appropriés, aux isosurfaces définies par la distribution promoléculaire ou moléculaire des électrons.

Dans le même sens, ces chimistes ont comparé les volumes et les surfaces des surfaces CPK et promoléculaires avec ceux obtenus à partir d'une densité d'électrons ab initio, et ils ont conclu que la surface promoléculaire avec des atomes d'hydrogène contractés, donne des résultats qui sont remarquablement cohérents avec les valeurs ab initio. L'utilisation d'une densité électronique des atomes d'hydrogène contractés (c'est-à-dire avec un exposant orbital de 1,24 au, plutôt que 1,00 au pour l'atome isolé) est essentielle à cette fin, et elle reflète la contraction connue de l'hydrogène lors de la liaison chimique [52]. Ils ont utilisé la même définition de la promolécule pour calculer les surfaces de Hirshfeld via (II.3).

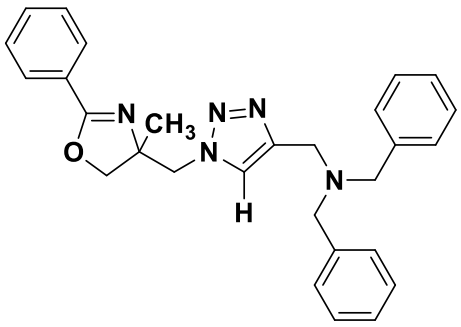
IV. Etude expérimentale

Tous les produits chimiques étaient de qualités réactives analytiques et utilisés sans purification supplémentaire.

IV.1. Synthèse de N,N-dibenzyl(1-((4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényloxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanamine

Un mélange de 0.65 mmol de 4-(azidométhyl)-4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazole et de 0.65 mmol de *N*,*N*-dibenzylprop-2-yn-1-amine dans un minimum de toluène, est chauffé au reflux sous agitation constante pendant 72 heures. Après réaction, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est extrait à l'éther. La purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther/hexane 3/2) nous a permis d'isoler deux isomères avec un rendement global de l'ordre de 84% et avec une forte proportion du ledit isomère.

La structure du produit obtenu est bien établie sur la base des données spectrales (RMN ^{1}H, ^{13}C et MS), ainsi que celles de l'analyse élémentaire.



N,N-dibenzyl(1-((4,5-dihydro-4-méthyl-2-phényloxazol-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanamine

- **Rdt. =** 84% (solide blanc).
- **F°** = 100-102°C.
- **R_f** = 0.51 (éther).
- **Spectre RMN ^{1}H**, ($CDCl_3$), δ ppm : 1.42 (3H, s, -C**H**$_3$) ; 3.37-3.47 (4H, AB, 2 × -C**H**$_2$-Ph, J_{AB} = 13.47 Hz) ; 3.66-3.73 (2H, AB, -C**H**$_2$-N(Bn)$_2$, J_{AB} = 14.64 Hz) ; 4.06-4.52 (2H, AB, -C**H**$_2$-(oxaz), J_{AB} = 8.92 Hz) ; 4.45-4.53 (2H, AB, -C**H**$_2$-triazole, J_{AB} = 14.10 Hz) ; 7.18-7.91 (15H$_{arom}$, massif) ; 7.61 (1H, s, -C$^{5(triazole)}$-**H**).

- **Spectre RMN ^{13}C**, ($CDCl_3$), δ ppm : 25.1 (1C, -**C**H_3) ; 47.6 (1C, -**C**H_2-N(Bn)$_2$) ; 57.3 (2C, 2 × -**C**H_2-Ph) ; 57.4 (1C, -**C**H_2-triazole) ; 70.7 (1**C**$_{q(sp3)}$, 4,5-dihydrooxazole) ; 74.7 (1C, -**C**H_2-O) ; 124.6 (1C, -**C**$^{5(triazole)}$-H) ; 124.6-139.5 (18C$_{arom}$) ; 150.3 (1C, -**C**$^{4(triazole)}$) ; 164.6 (1**C**$_{q(sp2)}$, -**C**=N).
- **MS (EI)** : m/z (rel. int. %) = 451 (100%) [M]+.
- **Analyse élémentaire** : calculée (trouvée) C 74.47 (74.87) ; H 6.47 (6.18) ; N 15.51 (15.11).

IV.2. Collecte des données, affinement et résolution de la structure

Les données de diffraction des rayons X monocristallins ont été recueillies sur un diffractomètre Bruker X8 Apex II équipé d'un CCD Kappa à l'aide d'un monochromateur en graphite utilisant le rayonnement Mo-K$_\lambda$ (λ = 0,71073 A°) à 173(2)°K. Les paramètres des cellules ont été déterminés au moyen du logiciel SMART. La réduction et la correction des données ont été effectuées à l'aide du SAINT. La structure a été résolue par des méthodes directes avec le programme SHELXS-97 et affinée par des méthodes des moindres carrés à matrice intégrale sur toutes les données F2 avec SHELXL-97. Tous les atomes non-H ont été raffinés anisotropiquement. Les atomes H ont été positionnés géométriquement et contraints de chevaucher leurs atomes parents avec C-H = 0,93Å à 0,97Å et U_{iso}(H) = 1,2 $U_{éq}$(C)... Le cycle final d'affinement des moindres carrés de la matrice complète a été basé sur les réflexions observées et les paramètres variables. Les données cristallographiques du composé, telles que les plages h, k, l, 2θ et les facteurs R, ont été présentées au tableau 16. Les longueurs et les angles de liaison choisis ont été donnés dans le tableau 17 et les interactions intermoléculaires sont énumérées dans le tableau 18. Les calculs géométriques finaux et les représentations cristallographiques de ce composé ont été réalisé avec les programmes L'ORTEP et PLATON.

Tableau 16. Données d'affinement du cristal et de la structure pour $C_{28}H_{29}N_5O$

Formule moléculaire	**$C_{28}H_{29}N_5O$**
Masse molaire (g/mol)	451.56
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	$P2_1/c$
Symbole du hall	-P 2ybc
Nombre du groupement formulaire (Z)	4
Paramètres linéaires :	
a (Å)	9.8940 (3)
b (Å)	10.1125 (2)
c (Å)	24.8655 (7)

Paramètres angulaires :	
α (°)	90.00
β (°)	95.096 (1)
γ (°)	90.00
Volume (Å^3)	2478.04 (11)
Densité calculé (g.cm^{-3})	1.210
Coefficient d'absorption (μ mm^{-1})	0.08
Température (K)	173
Radiation, monochromateur	Mo Kα radiation, λ = 0.7107, Graphite
Forme du cristal, couleur	Prism, incolore
Taille du cristal (mm)	0.41 × 0.37 × 0.21
Domaine angulaire: θ_{min} - θ_{max} (°)	θ = 1.9 – 26.4°
Nombre total de réflexions observées	14413
Nombre de réflexions uniques	4557
Nombre de réflexion avec I > 2σ(I)	3909
Indices limites	h = −11→11 k = −12→11 l = −30→30
Nombre de paramètres	308
Nombre de contentions	0
F (000)	960
R [F^2> 2σ(F^2)], wR(F^2)	0.036, 0.097
R_{int}	0.022
GooF	1.07
Pics résiduels (trou) (eÅ^3)	$\Delta\rho_{max}$: 0.17 $\Delta\rho_{min}$: −0.19
CCDC	1471894
R_1 = Σ||Fo|-|Fc||/P|Fo| wR_2={Σw((Fo)^2 -(Fc)^2)^2]/Σw(Fo^2)^2]}$^{1/2}$, w = 1/[σ^2(Fo^2) + (0.0468P)^2 + 0.520P] où P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3	

Tableau 17. Longueurs de liaison sélectionnées de la structure cristalline de $C_{28}H_{29}N_5O$

N1—C19	1.4630 (14)	C3—C2	1.377 (2)	C13—C14	1.3891 (18)
N1—C20	1.4663 (15)	C4—C3	1.382 (2)	C14—C15	1.381 (2)
N1—C21	1.4728 (14)	C5—C4	1.3851 (18)	C16—C17	1.377 (2)
N2—N3	1.3140 (16)	C6—C1	1.3883 (17)	C16—C15	1.382 (2)
N2—C22	1.3663 (15)	C6—C5	1.3900 (18)	C18—C17	1.386 (2)
N4—C23	1.3454 (16)	C7—C12	1.3836 (18)	C19—C6	1.5064 (17)
N4—N3	1.3469 (15)	C7—C8	1.3918 (19)	C22—C23	1.3682 (17)
N4—C24	1.4543 (16)	C7—C20	1.5071 (17)	C22—C21	1.4987 (17)

N5—C28	1.2652 (15)	C8—C9	1.3831 (18)	C26—C25	1.5236 (19)
N5—C26	1.4753 (16)	C10—C11	1.376 (2)	C26—C24	1.5337 (17)
O1—C28	1.3626 (15)	C10—C9	1.377 (2)	C26—C27	1.5408 (17)
O1—C27	1.4430 (16)	C11—C12	1.386 (2)	C28—C13	1.4709 (18)
C1—C2	1.380 (2)	C13—C18	1.3905 (17)		

Tableau 18. Angles de liaison sélectionnés de la structure cristalline de $C_{28}H_{29}N_5O$

C20—N1—C21	112.22 (9)	C1—C6—C19	120.12 (11)
C23—C22—C21	130.08 (11)	C1—C6—C5	118.17 (12)
C23—N4—C24	128.76 (11)	C2—C3—C4	119.63 (13)
C23—N4—N3	110.81 (10)	C2—C1—C6	121.34 (13)
C24—C26—C27	113.79 (11)	C3—C2—C1	119.95 (13)
C25—C26—C27	112.65 (11)	C3—C4—C5	120.37 (13)
C25—C26—C24	107.84 (10)	C4—C5—C6	120.53 (12)
C28—O1—C27	105.69 (9)	C5—C6—C19	121.44 (10)
C28—N5—C26	107.27 (10)	C7—C12—C11	120.40 (14)
O1—C27—C26	104.30 (10)	C8—C7—C20	120.53 (11)
O1—C28—C13	116.18 (10)	C9—C8—C7	120.71 (12)
N1—C20—C7	110.91 (10)	C10—C9—C8	120.16 (14)
N1—C21—C22	116.31 (9)	C10—C11—C12	120.55 (13)
N1—C19—C6	113.40 (9)	C11—C10—C9	119.56 (13)
N2—C22—C21	122.16 (11)	C12—C7—C20	120.85 (12)
N2—C22—C23	107.76 (11)	C12—C7—C8	118.60 (12)
N2—N3—N4	106.99 (10)	C14—C15—C16	119.86 (14)
N3—N2—C22	109.18 (10)	C14—C13—C28	118.98 (11)
N3—N4—C24	120.42 (10)	C14—C13—C18	119.08 (12)
N4—C24—C26	113.76 (10)	C15—C14—C13	120.76 (12)
N4—C23—C22	105.26 (11)	C16—C17—C18	120.69 (13)
N5—C26—C27	103.50 (10)	C17—C16—C15	119.82 (14)
N5—C26—C24	109.72 (10)	C17—C18—C13	119.77 (13)
N5—C26—C25	109.21 (11)	C18—C13—C28	121.90 (12)
N5—C28—C13	125.57 (11)	C19—N1—C21	111.92 (9)
N5—C28—O1	118.20 (11)	C19—N1—C20	111.55 (9)

Tableau 19. Interactions intermoléculaires dans la structure cristalline du $C_{28}H_{29}N_5O$

D—H···A	**D—H**	**D···A**	**H···A**	**D—H···A**
C19—H19A···N2	0.97	3.2757 (16)	2.58	129
C23—H23···N2^{i}	0.93	3.3607 (16)	2.45	166
C27—H27B···N3	0.97	3.3456 (17)	2.60	134

C(2)—H(2)···Cg(4)^{ii}	0.93	3.56	2.63	154
C(12)—H(12)···Cg(5)	0.93	3.7081 (15)	2.92	143
C(17)—H(17)···Cg(3)^{iii}	0.93	3.7046 (16)	2.84	154
C(24)—H(24B)···Cg(3)^{i}	0.93	3.8795 (14)	2.93	165
Cg(1)—Cg(2)	3.65 (1)			66 (1)
Cg(2)—Cg(1)	3.65 (1)			66 (1)
Symétries codes : (i) : −x, y+1/2, −z+1/2 ; **(ii) :** x, y−1, z ; **(iii) :** −x, −y+1, −z.				

V. Description structurale du composé $C_{28}H_{29}N_5O$

L'analyse par diffraction des rayons X du composé $C_{28}H_{29}N_5O$ a démontré qu'il se cristallise dans le système monoclinique de groupe d'espace $P2_1/c$. La représentation de l'unité asymétrique de ce composé montre (figure 61) qu'elle est constituée de deux groupement de benzène, un phényl, triazole, oxazole et méthylamine.

Toutes les longueurs de liaison du composé se situent dans la gamme normale. Toutes les longueurs de liaison C-C (avec une distance moyenne de 1,4175 Å), C-N (avec une distance moyenne de 1,4135 Å) et C-O (avec une distance moyenne de 1,4028 Å) sont comparables à avec la littérature. Les angles dièdres entre les trois cycles benzéniques (A, B et C) et les groupes oxazole et triazole (D et E) sont respectivement : 83,50 (7)°, 68,37 (7)°, 11,74 (7)°, 17,46 (6)°, 86,69 (7)° et 77,16 (7)° (figure 61). Au sein de la structure cristalline, il existe un réseau de liaisons hydrogène constituées par 7 donneurs et 6 accepteurs. Ces liaisons hydrogènes sont stabilisés la structure cristalline dans le réseau unidimensionnelle (figure 62). Les principales interactions entre les liaisons hydrogènes de la structure sont stabiliseés en réseau tridimensionnel par des interactions supplémentaires C-H---N H-bonds, C-H---π et π---π (figure 63).

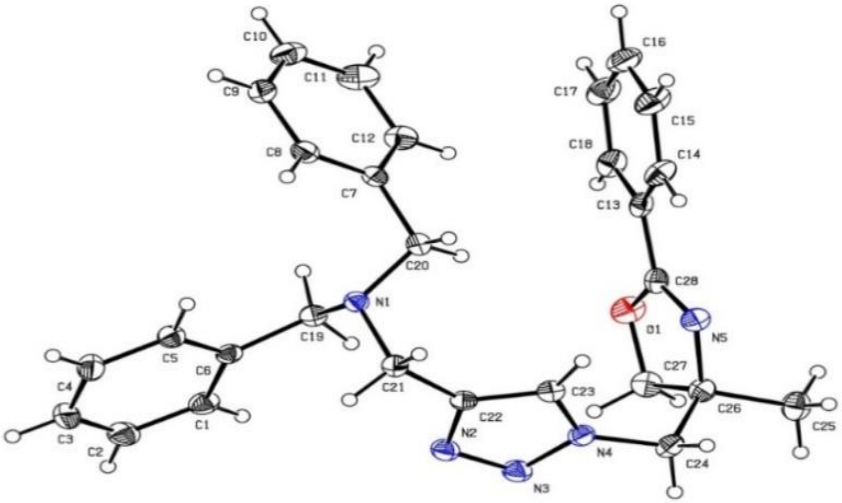


Figure 61. Vue moléculaire du composé $C_{28}H_{29}N_5O$ montrant le schéma d'étiquetage des atomes. Les ellipsoïdes de déplacement sont dessinés au niveau de probabilité de 50%. Les atomes de H sont représentés par de petites sphères de rayon arbitraire.

L'assemblage cristallin est stabilisé par les interactions C-H---N H-bonds, C-H---π et π---π (figure 62).

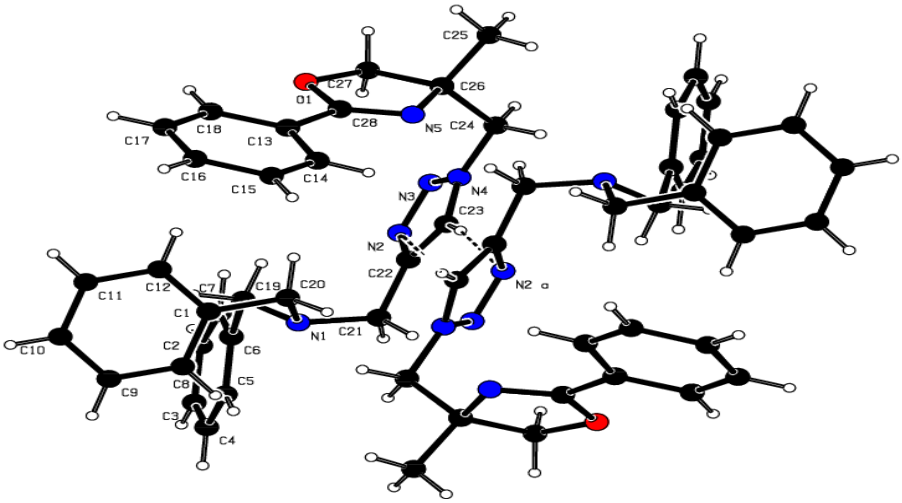


Figure 62. Vue des interactions C-H--N présentes dans l'assemblage cristallin du composé $C_{28}H_{29}N_5O$

Une vue de la couche supramoléculaire dans ce composé étudié est montrée en projection vers le bas de l'axe a. Les liaisons hydrogène C-H...N sont représentées par des lignes pointillées (figure 63).

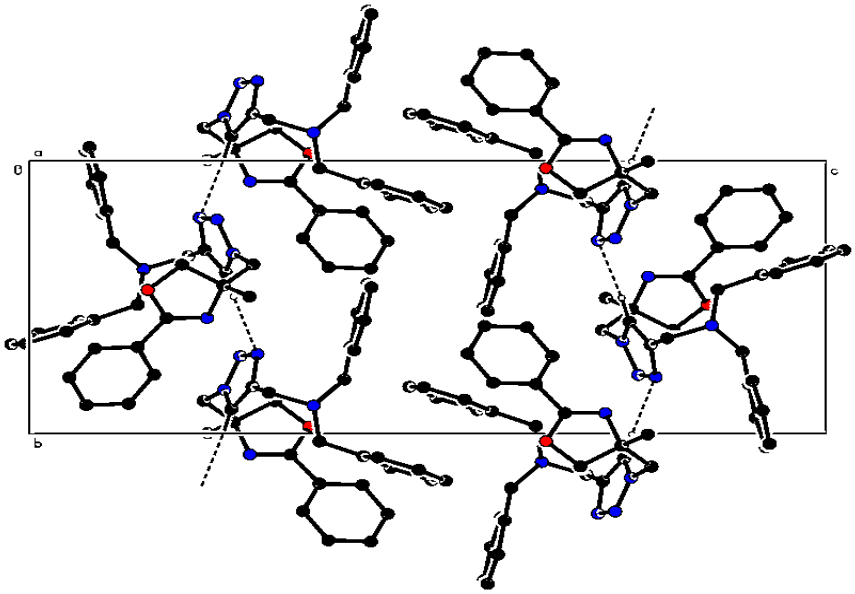


Figure 63. Une vue de l'empilement des cristaux le long de l'axe a pour le composé $C_{28}H_{29}N_5O$

V.1. Calcul théorique

La géométrie du composé a été optimisée en utilisant la DFT (théorie de la fonctionelle de la densité) avec la méthode B3LYP (Becke three-parameter LeeYang-Parr), PBE (théories hybrides de la fonction de densité), méthode HF (Hartree-Fock) et MP2 (théorie de Møller-Plesset du second ordre), toutes avec la base 3-21G. Il a été rapporté que l'utilisation de cet ensemble de base (3-21G) et de plusieurs méthodes de structure électronique permet de prédire les décalages chimiques avec une précision acceptable, et les résultats obtenus sont bien corrélés entre les valeurs expérimentales et théoriques. Les calculs ont été effectués en prenant les coordonnées de la structure cristalline comme géométrie initiale et en utilisant le logiciel Gaussian 03, tous les paramètres géométriques ont été visualisés avec le logiciel GaussView 5.0. Les géométries calculées du composé du titre ont été comparées aux valeurs expérimentales rapportées à partir de données cristallographiques. Ce test a permis de sélectionner la meilleure méthode pour optimiser la géométrie.

L'écart énergétique entre HOMO et LUMO a été calculé, selon la théorie des orbitales moléculaires frontières. HOMO et LUMO sont les principales orbitales responsables de la réactivité des molécules. HOMO a la priorité de fournir des électrons, tandis que LUMO peut accepter les électrons en premier.

V.1.1. Géométrie optimisée

Les calculs DFT (PBEPBE//3-21G, B3LYP//3-21G), MP2//3-21G et Hartree-Fock (HF//3-21G) ont été effectués pour prédire la géométrie de la molécule titre. Les longueurs et angles de liaison réels et optimisés qui ont été obtenus par étude cristallographique aux rayons X ainsi que par des optimisations géométriques sont rapportés dans la figure 64.

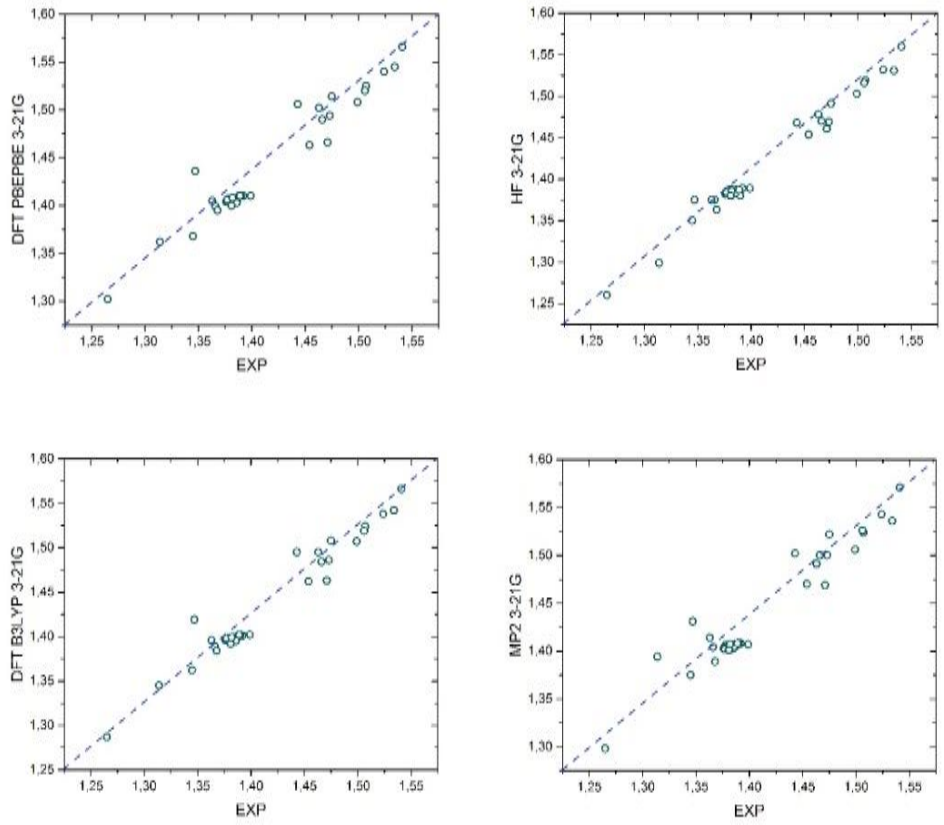


Figure 64. Corrélation graphique entre les valeurs expérimentales et théoriques des distances et angles de liaison obtenues par PBEPBE//3-21G, HF//3-21G, B3LYP//3-21G et MP2//3-21G

Si l'on considère les données des graphiques ci-dessus, certains paramètres structurels principaux diffèrent légèrement entre la structure théorique et la structure radiologique. De toutes les méthodes HF, MP2 et DFT avec une base de calcul 3-21G, la méthode HF//3-21G était la méthode la plus précise utilisée afin d'optimaliser la géométrie de la molécule étudiée. Il convient de souligner que les paramètres de couplage sont légèrement différents et ils sont attribués au fait que les résultats de l'expérience appartiennent à la phase solide tandis que les calculs théoriques appartiennent à la phase gazeuse.

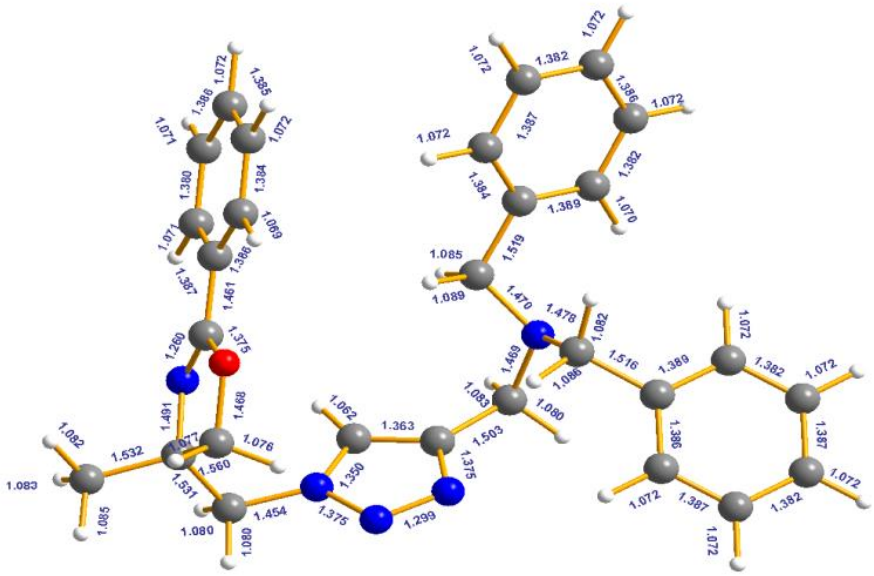


Figure 65. La géométrie optimisée HF//3-21G du composé $C_{28}H_{29}N_5O$

Les énergies des orbitales moléculaires, le plus haut occupé (HOMO) et le plus basse vacante (LUMO), [53] ainsi que l'écart énergétique ($\Delta E_{LUMO-HOMO}$) pour la molécule ci-dessus été calculés au niveau DFT//B3LYP, DFT//PBEPBE, HF//3-21G et MP2//3-21G. Les résultats sont mentionnés dans le tableau 20.

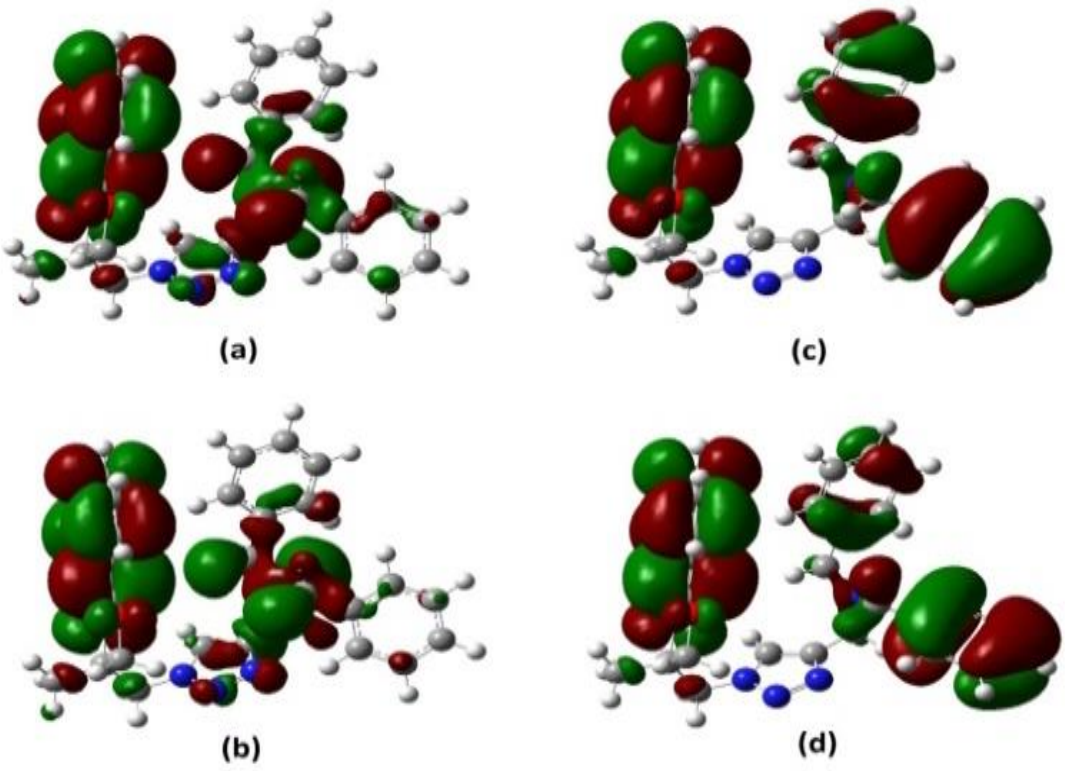


Figure 66. Diagramme moléculaire orbital HOMO-LUMO du composé $C_{28}H_{29}N_5O$

Tableau 20. Les énergies moléculaires HOMO et LUMO obtenues par différentes méthodes de calculs

	E_{HOMO} (a.u)	E_{LUMO} (a.u)	ΔE (a.u)
(a) DFT//B3LYP	-0,04712	-0,19799	-0,15087
(b) DFT//PBEPBE	-0,07537	-0,15974	-0,0841
(c) HF//3-21G	-0,09169	-0,31379	-0,2221
(d) MP2//3-21G	-0,08263	-0,30646	-0,22383

V.2. Analyse de surface Hirshfeld

Bien que les densités expérimentales d'électrons puissent être déterminées, elles offrent un aperçu incomplet de l'empilement moléculaire dû à un manque de connaissance de la surface à laquelle une molécule " se termine " et une autre " commence ". Les surfaces Hirshfeld surmontent ce problème en remplaçant chaque atome par son équivalent de densité d'électrons théorique à moyenne sphérique. L'origine de chaque contribution à la densité électronique totale est ainsi connue. La surface générée par les points où la densité d'électrons calculée à partir de la molécule choisie est égale à celle des molécules environnantes définit la surface Hirshfeld. A l'intérieur de cette surface, la densité électronique est dominée par la densité électronique appartenant à la molécule choisie. Les interactions de liaison sont ignorées, mais cela ne devrait pas être important dans les régions extérieures de l'espace.

Les surfaces Hirshfeld [54] et les tracés d'empreintes 2D associés [55] ont été générés avec CrystalExplorer 3.0 [56]. Les surfaces Hirshfeld cartographiées avec différentes propriétés, par exemple de, dnorm, indice de forme, courbe, etc., se sont avérées être un outil de visualisation utile pour l'analyse des interactions intermoléculaires et du comportement de compactage des cristaux des molécules [49]. Les figures 67 et 68 présentent les surfaces Hirshfeld de toutes les molécules dans cette étude avec les propriétés ci-dessus mentionnées.

Les potentiels électrostatiques cartographiés sur les surfaces de Hirshfeld fournissent un aperçu direct des interactions intermoléculaires dans les cristaux. La cartographie de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) affiche les régions de potentiel électrostatique des molécules à l'aide d'un simple codage couleur. Le MEP est utilisé pour déterminer les attaques

électrophiles et nucléophiles pendant les réactions ainsi que les interactions de liaison hydrogène. La carte est obtenue au niveau théorique HF/3-21G. De plus, les couleurs bleu et rouge indiquent respectivement les potentiels positif et négatif. Le potentiel électrostatique négatif est généralement associé à la paire unique d'atomes électronégatifs.

L'empreinte 2D permet de décomposer les surfaces de Hirshfeld en contributions des différentes interactions intermoléculaires présentes dans la structure cristalline. Ainsi, les surfaces Hirshfeld et les tracés d'empreintes digitales facilitent la comparaison des interactions intermoléculaires dans la construction de différents motifs supramoléculaires dans la structure cristalline. Les potentiels électrostatiques ont également été cartographiés sur les surfaces Hirshfeld pour permettre l'étude visuelle des complémentarités électrostatiques dans l'analyse de l'emballage des cristaux.

V.2.1. Analyse de la surface de Hirshfeld et les réseaux énergétiques

Les interactions intermoléculaires du composé titre sont quantifiées à l'aide de l'analyse de surface Hirshfeld. Cette approche est utilisée pour estimer les contacts intermoléculaires, comme le montre la figure 67. Ces inter-contacts sont mis en évidence par la cartographie conventionnelle du dnorm sur les surfaces moléculaires de Hirshfeld (Figure 67 b). Les points rouges sur la surface indiquent les intercontacts impliqués dans les liaisons hydrogène.

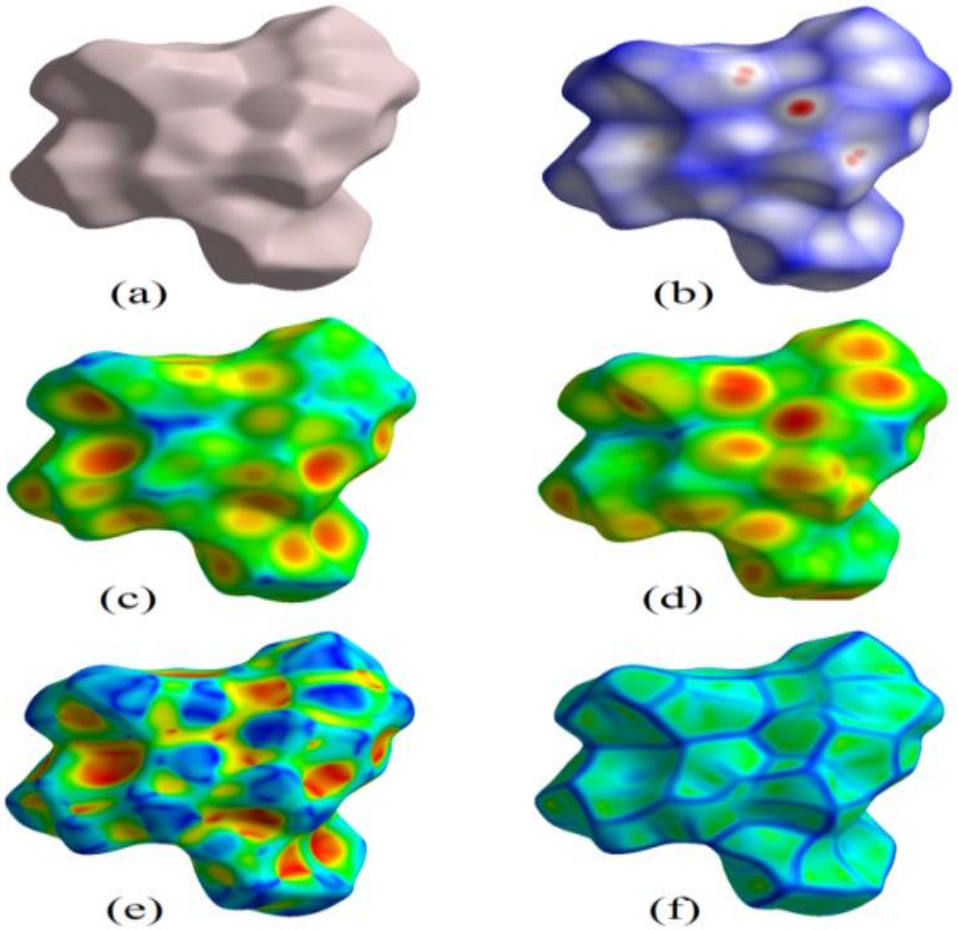


Figure 67. Surfaces Hirshfeld de la molécule de $C_{28}H_{29}N_5O$ (b) dnorm, (c) de, (d) di, (c) Shape index et (d) Curvedness

De plus, les interconnexions ont été tracées à l'aide de tracés d'empreintes digitales (figure 68). Les intercontacts H...H, (figure 68 c) montrent de grandes surfaces, tandis que la courbe O...H (interactions réciproques incluses) (Figure 68 f) montre la présence de contact O...H avec les deux ailes caractéristiques. Les intercontacts N...H (figure 68 e), qui montrent deux ailes pointues étroites, indiquent la présence de liaisons hydrogène classiques C-H....N ; l'empreinte digitale complète apparaît sous forme d'ombre grise (figure 68 a). Le graphique indique que la contribution des intercontacts aux surfaces Hirshfeld, H...H (61,6 %), C...H (24,3 %), N...H (10,5 %) et O...H (3,5 %), la figure 68 représente les résultats quantitatifs de l'analyse Hirshfeld.

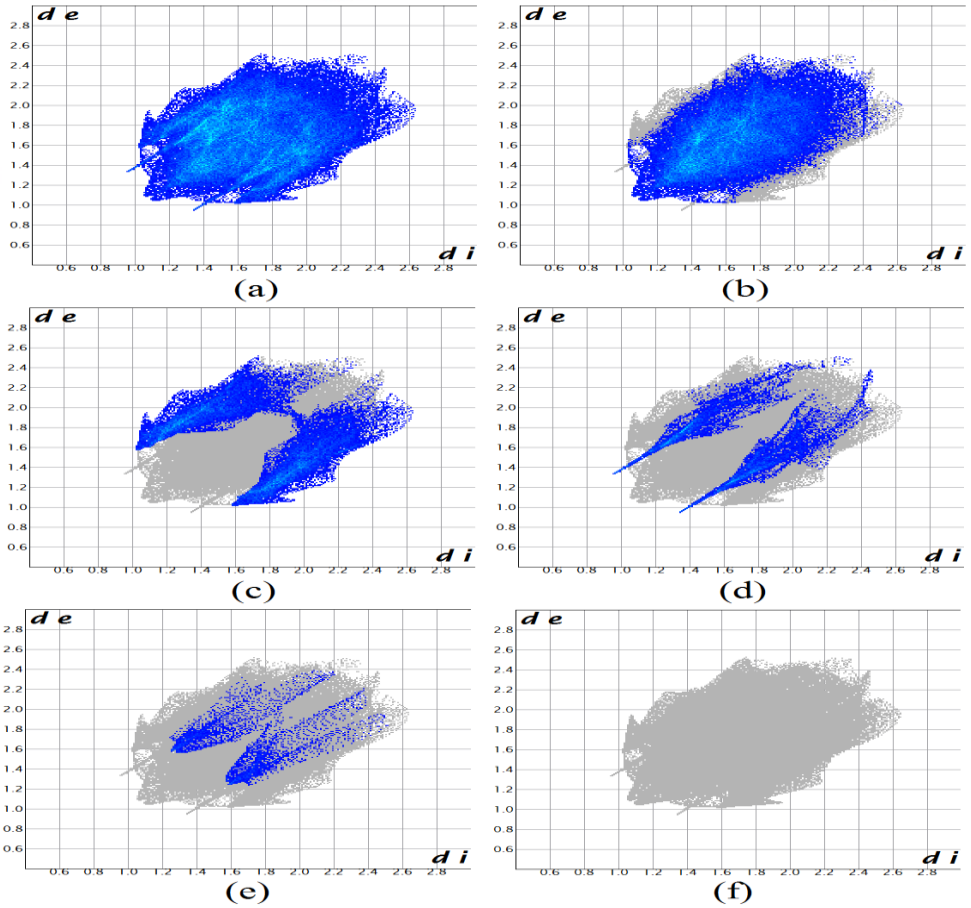


Figure 68. Empreinte digitale du composé du $C_{28}H_{29}N_5O$,(b) H...H, (c) C...H, (c) C...H, (c) N...H et (d) O...H.

Le contour de l'empreinte complète est représenté en gris. (di) est la distance interne la plus proche d'un point donné sur la surface Hirshfeld et (de) est le contact externe le plus proche.

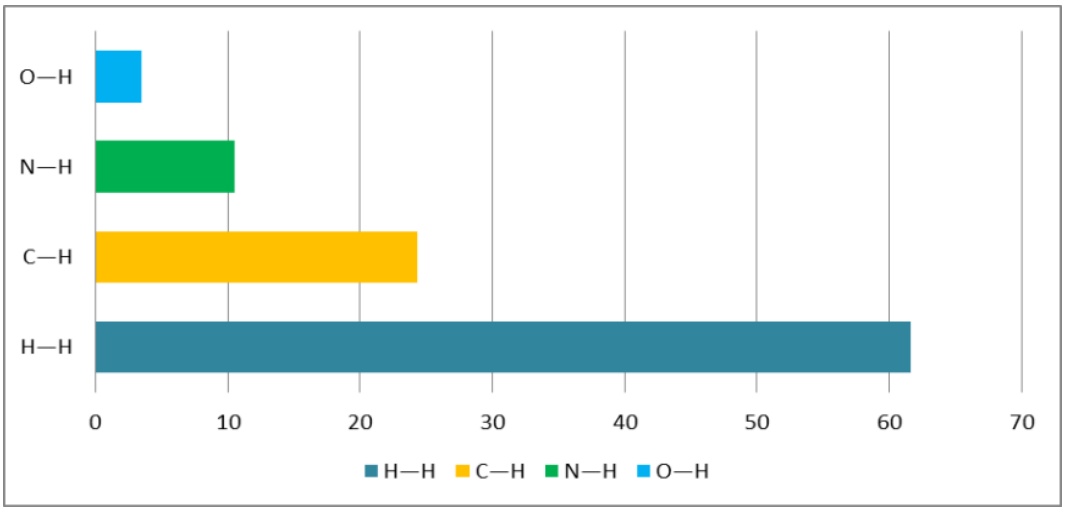


Figure 69. Contribution en pourcentage des interactions intermoléculaires individuelles aux surfaces Hirshfeld du composé $C_{28}H_{29}N_5O$

Le potentiel électrostatique est cartographié sur la surface de Hirshfeld à l'aide de la base STO-3G établie selon la théorie de Hartree-Fock sur une plage de ± 0,025 a montré clairement les positions des contacts intermoléculaires proches dans le composé (figure 70 b). Le potentiel électrostatique positif (région bleue) sur la surface indique un potentiel donneur d'hydrogène, tandis que les accepteurs de liaison hydrogène sont représentés par un potentiel électrostatique négatif (région rouge) [57].

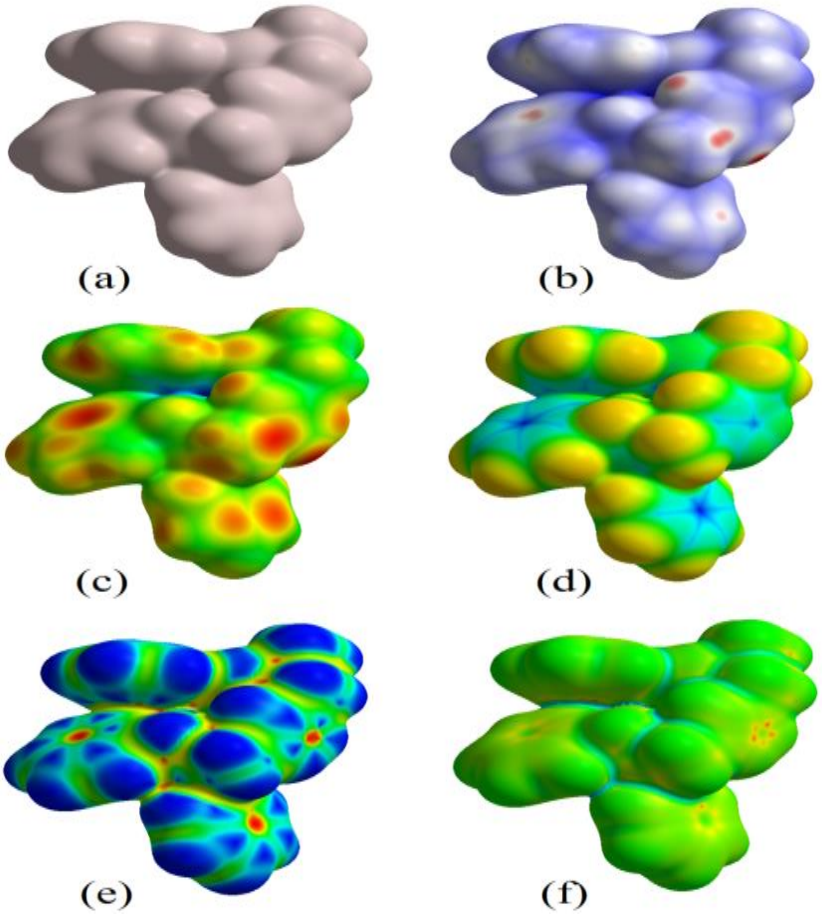


Figure 70. Potentiel électrostatique (PE) cartographié sur la surface Hirshfeld de la molécule de $C_{28}H_{29}N_5O$: (b) dnorm, (c) de, (d) di, (e) Indice de forme et (f) Courbure

VI. Conclusion

Pour résumer, nous avons rapporté dans ce travail la synthèse, l'analyse par diffraction des rayons X de la structure cristalline et les analyses de surface Hirshfeld du 1-phényl-N-(benzométhyl)-N-({1-[(2-benzo-4-méthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl]méthanamine. La formation du composé moléculaire a été caractérisée et confirmée par une analyse spectroscopique RMN. La structure cristalline du nouveau dérivé du 1,2,3-triazole est principalement stabilisée par les interactions C-H---N-H-bonds, C-H---π et π-

--π. L'analyse de la surface de Hirshfeld en 3D et l'analyse des cartes d'empreintes digitales en 2D ont révélé que les interactions H...H et C...H sont plus dominantes dans le composé cible. L'analyse des ESP cartographiées sur la surface de Hirshfeld complète l'importance de la complémentarité électrostatique dans l'assemblage cristallin.

Pour une explication détaillée de la structure, des calculs chimiques quantiques ont été effectués avec plusieurs méthodes HF, MP2 et DFT. La comparaison des résultats théoriques avec les données expérimentales de diffraction des rayons X pour des composés similaires, a montré que parmi toutes les méthodes testées, la meilleure performance pour les paramètres géométriques était pour HF (en considérant la base 3-21G).

Considérant toutes les méthodes HF, MP2 et DFT avec une base de calcul 3-21G, la méthode HF//3-21G était la méthode la plus précise utilisée pour l'optimisation de la géométrie de la molécule titre. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian 03. Des calculs théoriques peuvent être utilisés pour prédire et confirmer la structure du nouveau 1,2,3-triazole substitué avec les résultats expérimentaux et avec une bonne corrélation.

Pour améliorer les calculs on peut se faire tous les calcules avec une base plus étendu tel que : 6-31G, 6-31G (d,p) ab diffuse et polarisé, 6-311G…, ou bien substituer le composé synthétisé soit dérivé triazole ou tétrazole par le groupement SH mercapto.

Références bibliographiques

1. Głowacka, I.E. Tetrahedron : Asymmetry Synthesis of Enantiomerically Pure Diethyl (R) - And. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2270–2278, doi:10.1016/j.tetasy.2009.09.005.
2. Aufort, M.; Herscovici, J.; Bouhours, P.; Moreau, N.; Girard, C. Synthesis and Antibiotic Activity of a Small Molecules Library of 1 , 2 , 3-Triazole Derivatives. **2008**, *18*, 1195–1198, doi:10.1016/j.bmcl.2007.11.111.
3. Demaray, J.A.; Thuener, J.E.; Dawson, M.N.; Sucheck, S.J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Synthesis of Triazole-Oxazolidinones via a One-Pot Reaction and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. **2008**, *18*, 4868–4871, doi:10.1016/j.bmcl.2008.07.087.
4. Chan, D.C.M.; Laughton, C.A.; Queener, S.F.; Stevens, M.F.G. Structural Studies on Bioactive Compounds . Part 36 : Design , Synthesis and Biological Evaluation of Pyrimethamine-Based Antifolates Against. **2002**, *10*, 3001–3010, doi:10.1016/S0968-0896(02)00128-1.
5. Jordan, D.B.; Basarab, G.S.; Liao, D.I.; Johnson, W.M.P.; Winzenberg, K.N.; Winkler, D.A. Structure-Based Design of Inhibitors of the Rice Blast Fungal Enzyme Trihydroxynaphthalene Reductase. *J. Mol. Graph. Model.* **2001**, *19*, 434–447, doi:10.1016/S1093-3263(00)00103-0.
6. Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Reddy, K.L.; Juvekar, A.; Sen, S.; Zingde, S. Conjugates Employing ' Click ' Chemistry : DNA-Binding Affinity and Anticancer Activity. **2008**, *18*, 1468–1473, doi:10.1016/j.bmcl.2007.12.063.
7. Chen, Y.; Lopez-sanchez, M.; Savoy, D.N.; Billadeau, D.D.; Dow, G.S.; Kozikowski, A.P. A Series of Potent and Selective , Triazolylphenyl-Based Histone Deacetylases Inhibitors with Activity against Pancreatic Cancer Cells and Plasmodium Falciparum. **2008**, 3437–3448, doi:10.1021/jm701606b.
8. Zhou, L.; Amer, A.; Korn, M.; Burda, R.; Balzarini, J.; Clercq, E. De; Kern, E.R.; Torrence, P.F. Synthesis and Antiviral Activities of 1 , 2 , 3-Triazole Functionalized Thymidines : 1 , 3-Dipolar Cycloaddition for Efficient Regioselective Diversity Generation. **2005**, 375–383, doi:10.1177/095632020501600604.
9. Lazrek, H.B.; Taourirte, M.; Oulih, T.; Barascut, J.L.; Imbach, J.L.; Pannecouque, C.; Witrouw, M.; De Clercq, E. Synthesis and Anti-HIV Activity of New Modified 1,2,3-Triazole Acyclonucleosides. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1949–1960, doi:10.1081/NCN-100108325.
10. Oliva, A.I.; Christmann, U.; Font, D.; Ballester, P.; Buschmann, H.; Torrens, A.; Yenes, S.; Perica, M.A. Intramolecular Azide − Alkyne Cycloaddition for the Fast Assembly of Structurally Diverse , Tricyclic. **2008**, 1617–1619, doi:10.1021/ol800291t.
11. Lorand Kiss, Eniko Forro , Reijo Sillanpaa, F.F. Multifunctionalized Alicyclic Amino Esters. **2010**, *66*, 3599–3607, doi:10.1016/j.tet.2010.03.030.

12. Nangia, A.; Desiraju, G.R. Supramolecular Synthons and Pattern Recognition. **1998**, *198*, doi:10.1007/3-540-69178-2_2.
13. C.B.Aakeroy, N.R.C. and C.J. Recent Advances in Crystal Engineering. **2010**, *12*, 22–43, doi:10.1039/b919819a.
14. Vangala, V.R.; Bhogala, B.R.; Dey, A.; Desiraju, G.R.; Broder, C.K.; Smith, P.S.; Mondal, R.; Howard, J.A.K.; Wilson, C.C.; Facility, I.; et al. Correspondence between Molecular Functionality and Crystal Structures . Supramolecular Chemistry of a Family of Homologated Aminophenols. *J. AM. CHEM. SOC* **2003**, *125*, 14495–14509, doi:10.1021/ja037227p.
15. Tremayne, M.; Grice, L.; Pyatt, J.C.; Seaton, C.C.; Kariuki, B.M.; Tsui, H.H.Y.; Price, S.L.; Cherryman, J.C. Characterization of Complicated New Polymorphs of Chlorothalonil by X-Ray Diffraction and Computer Crystal Structure Prediction. **2004**, *126*, 7071–7081, doi:10.1021/ja0498235.
16. Dey, A.; Kirchner, M.T.; Vangala, V.R.; Desiraju, G.R.; Mondal, R.; Howard, J.A.K. Crystal Structure Prediction of Aminols : Advantages of a Supramolecular Synthon Approach with Experimental Structures. **2005**, *127*, 10545–10559, doi:10.1021/ja042738c.
17. G.A.Jeffrey An Introduction to Hydrogen Bonding. *Oxford Univ. Press. Oxford* **1998**, 168.
18. G.R.Desiraju, T.S. Weak Hydrogen Bonds. *Implic. Mol. Mater. Struct. New Technol.* **1999**, 185–196, doi:10.1007/978-94-011-4653-1_13.
19. Desiraju, G.R. A Bond by Any Other Name. **2011**, 52–59, doi:10.1002/anie.201002960.
20. Arunan, E.; Desiraju, G.R.; Klein, R.A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D.C.; Crabtree, R.H.; Dannenberg, J.J.; Hobza, P.; et al. Definition of the Hydrogen Bond (IUPAC Recommendations 2011)*. **2011**, *83*, 1637–1641, doi:10.1351/PAC-REC-10-01-02.
21. C. Malla Reddy, G.R.K. and S.G. Mechanical Properties of Molecular Crystals — Applications to Crystal Engineering. **2010**, doi:10.1039/c001020k.
22. Chopra, D.; Row, T.N.G. Evaluation of the Interchangeability of C – H and C – F Groups : Insights from Crystal Packing in a Series of Isomeric Fluorinated Benzanilides { {. **2008**, 54–67, doi:10.1039/b709938j.
23. Chopra, Piyush Panini and Deepak, D.A. CrystEngComm Role of Intermolecular Interactions Involving Organic Fluorine In. **2012**, 1972–1989, doi:10.1039/c2ce06254b.
24. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Pete, C.G. and J.A.P. Gaussian 03, Revision E.01. *Gaussian, Wallingford, CT* **2004**, doi:10.1021/cg0604881.
25. Kaur, G.; Panini, P.; Chopra, D.; Choudhury, A.R. Structural Investigation of Weak Intermolecular Interactions in Fluorine Substituted Isomeric N - Benzylideneanilines. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5096, doi:org/10.1021/cg3010294.
26. Online, V.A.; Panini, P.; Chopra, D. Intermolecular Interactions in Fluorine And. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 3711–3733, doi:10.1039/c3ce40111a.
27. B.Civalleri, C.M.Zicovich-Wilson, L.V. and P.U. B3LYP Augmented with an Empirical

Dispersion Term (B3LYP-D *) as Applied to Molecular Crystals †. **2008**, *10*, 405, doi:10.1039/b715018k.

28. Dunitz, J.D.; Gavezzotti, A. How Molecules Stick Together in Organic Crystals : Weak Intermolecular Interactions. **2009**, *38*, 2622–2633, doi:10.1039/b822963p.
29. Maschio, L.; Civalleri, B.; Ugliengo, P.; Gavezzotti, A. Intermolecular Interaction Energies in Molecular Crystals : Comparison and Agreement of Localized Møller À Plesset 2 , Dispersion-Corrected Density Functional , and Classical Empirical Two-Body Calculations. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 11179–11186, doi:org/10.1021/jp203132k.
30. Szabo A, O.N. Szabo A, Ostlund NS. *Chim. quantique Mod. McGraw Hill, New York* **1989**.
31. Koch W, H.M. Guide Du Chimiste Sur La Théorie Fonctionnelle de La Densité. *Wiley-VCH, WeinheimReturn* **2000**, 2022.
32. Parr RG, Y.W. Théorie Fonctionnelle de La Densité Des Atomes et Des Molécules. *Press. Univ. d'Oxford, OxfordReturn* **1989**.
33. P.Hohenberg and W.Kohn The Convolution Equation of Choquet and Deny on [IN]-Groups. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864, doi:10.1007/BF01198136.
34. Sham, W.K. and L.J. Quantum Density Oscillations in an Inhomogeneous Electron Gas~. *Phys. Rev.* **1964**.
35. W.Kohn and L.J.Sham Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133, doi:10.1103/PhysRev.140.A1133.
36. Becke, A.D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymtotic Behavior. *Rev. Phys.* **1988**, *38*, 3098–3100.
37. Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **1996**, 3865–3868.
38. Becke, A.D.; Becke, A.D. A New Mixing of Hartree–Fock and Local Densityfunctional Theories. **1993**, *1372*, doi:10.1063/1.464304.
39. Lee, C.; Hill, C.; Carolina, N. Into a Functional of the Electron Density f F. *Phys. Rev.* **1988**, *37*.
40. Siegbahn, P.E.M. Mechanisms of Metalloenzymes Studied by Quantum Chemical Methods. *Rev Biophys* **2003**, *1*, 91–145, doi:10.1017/S0033583502003827.
41. Grimme, S.; Chemie, T.O.; Münster, O.I.D.U. Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction. *interscience* **2006**, *16*, doi:10.1002/jcc.
42. Neese, F.; Schwabe, T.; Grimme, S. Analytic Derivatives for Perturbatively Corrected " Double Hybrid " Density Functionals : Theory , Implementation , and Applications Analytic Derivatives for Perturbatively Corrected " Double Hybrid " Density Functionals : Theory , Implementation , and Ap. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *124115*, doi:10.1063/1.2712433.
43. Staroverov, V.N.; Scuseria, G.E.; Tao, J.; Perdew, J.P.; Staroverov, V.N.; Scuseria, G.E. Comparative Assessment of a New Nonempirical Density Functional : Molecules and Hydrogen-Bonded Complexes Comparative Assessment of a New Nonempirical Density Functional : Molecules and Hydrogen-Bonded Complexes. *J. Phys. Chem.* **2003**, *12129*, doi:10.1063/1.1626543.

44. Spackman, M.A.; Byrom, P.G. A Novel Definition of a Molecule in a Crystal. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *267*, 215–220.
45. Laidig, K.E.; Bader, R.F.W.; Laidig, K.E.; Bader, R.F.W. Properties of Atoms in Molecules : Atomic Polarizabilities Properties of Atoms in Molecules : Atomic Polarizabilities. **1990**, *7213*, doi:10.1063/1.459444.
46. Hirshfeld, F.L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. **1977**, *138*, 129–138.
47. G.Moss and P.Coppens C-J. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *75*, 298–302, doi:10.1016/0009-2614(80)80518-5.
48. Mckinnon, J.J.; Mitchell, A.S.; Spackman, M.A. Acid. **1998**, 2071–2072.
49. Mckinnon, J.J.; Mark, A.; Anthony, S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermol- Ecular Interactions in Molecular Crystals. **2004**, *60*, 627–668, doi:10.1107/S0108768104020300.
50. S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, D.J. and M.A.S. CrystalExplorer 2.1. *Univ. West. Aust.* **2007**.
51. Comparison, A.; Fock, H.; Initio, A.; Mitchell, A.S.; Spackman, M.A. Molecular Surfaces from the Promolecule: A Comparison with Hartree–Fock. **2000**, *21*, 933–942.
52. W.J.Hehre and J.A.Pople Physical and Inorganic Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2191–2197, doi:10.1126/science.61.1590.637.
53. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Pete, C.G. and J.A.P. Gaussian 03, Revision E.01. *Gaussian, Wallingford, CT* **2004**, doi:10.5772/46244.
54. Spackman, M.A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld Surface Analysis. **2009**, 19–32, doi:10.1039/b818330a.
55. Mckinnon, J.J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces. **2007**, 3814–3816, doi:10.1039/b704980c.
56. S.K.Wolff, D.J.Grimwood, J.J.Mckinnon, M.J.Turner, D.J. and M.A.S. Crystal Explorer (Version 3.0). *Univ. West. Aust.* **2012**, doi:10.1134/s0132665118070065.
57. M.A.Spackman, J.J.M. and J.J. Electrostatic Potentials Mapped on Hirshfeld Surfaces Provide Direct Insight into Intermolecular Interactions in Crystals. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 377–388, doi:10.1039/b715494a.

Conclusion générale

Le travail que nous avons présenté dans ce mémoire avait pour but principal, la synthèse et la caractérisation de quelques dérivés bihétérocycliques hybrides (oxazoline-1,2,3-triazole), via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le dipôle azide oxazolinique et trois alcynes, à savoir le but-2-ynedioate de diéthyle, le but-2-ynedioate de diméthyle, et le propiolate d'éthyle. Les composés synthétisés ont été testés pour leurs activités anticorrosives, au sein du Laboratoire d'Ingénierie, d'Electrochimie, de Modélisation et d'Environnement (LIEME) (FSDM – Fès).

Afin de situer notre thème dans le contexte actuel de la recherche, nous avons décrit dans le premier chapitre de cette thèse, une revue bibliographique sous forme d'une mise au point impliquant les différentes voies de synthèse de tétrazoles. Nous avons ainsi présenté la synthèse d'un nouveau dérivé tétrazolique, le *N*-((tétrazol-5-yl)méthyl)cyclohexanamine en mettant l'accent sur sa caractérisation à l'aide des différentes méthodes spectroscopiques et d'analyse : RMN 1D (^{1}H, ^{13}C), RMN 2D (^{1}H-^{1}H et ^{1}H-^{13}C) et MS-ESI.

Le deuxième chapitre a été consacré dans un premier temps, à la présentation d'un rappel bibliographique sur quelques réactions récentes décrites dans la littérature concernant la synthèse de dérivés 1,2,3-triazoliques, illustré par des exemples de synthèse adoptant plusieurs stratégies de synthèse, et dans un second temps, à la description de nos propres travaux relatifs à la préparation d'une série de composés bihétérocycliques hybrides (oxazoline 1,2,3-triazole), à savoir le 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle, le 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diméthyle, et le 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen dans le cas d'un alcyne disubstitué symétrique, ainsi que celle catalysée par Cuivre I (CuAAC) dans le cas d'un alcyne disubstitué asymétrique. Tous les composés obtenus ont été caractérisés par des méthodes spectroscopiques et d'analyse : RMN 1D (^{1}H, ^{13}C), RMN 2D (^{1}H-^{1}H et ^{1}H-^{13}C) et spectrométrie de masse (MS-ESI). Le composé portant deux groupes esters éthyliques en positions 4 et 5 du noyau triazolique a été isolé sous forme de monocristal dont sa structure chimique a été bien confirmée par diffraction aux rayons X.

Au niveau du troisième chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les méthodes d'études de l'activité anticorrosive de l'acier doux dans un milieu acide chlorhydrique molaire. Une étude comparative de l'effet inhibiteur contre la corrosion d'un acier doux en milieu HCl 1M de ces trois composés synthétisés a été également réalisée, montrant que le

composé 1-((4-méthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate de diéthyle est un bon inhibiteur contre la corrosion de l'acier doux en milieu HCl 1M.

Dans le dernier chapitre, nous avons rapporté la synthèse, l'analyse du rayonnement X de la structure cristalline, le calcul DFT et les analyses de surface Hirshfeld du 1-phényl-*N*-(benzométhyl)-*N*-({1-[(2-benzo-4-méthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)méthyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}méthyl)-méthanamine. Ainsi, l'analyse de la surface de Hirshfeld en 3D et l'analyse des cartes d'empreintes digitales en 2D ont révélé que les interactions H...H et C...H sont plus dominantes dans le composé titre et la méthode HF//3-21G était la méthode la plus précise utilisée pour l'optimisation de la géométrie de ce composé.

En perspective d'avenir, nos travaux ultérieurs porteront sur la préparation d'une série d'aminoalcools 1,2,3-triazoliques par ouverture du cycle oxazolinique. Une oxydation de ces derniers nous conduira aux aminoaldéhydes et aux aminoacides correspondants. Par la suite, nous souhaiterons évaluer l'activité de nos produits vis-à-vis de diverses activités biologiques et électrochimiques.