

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Dr. Tahar Moulay SAIDA

Faculté de Technologie

Département de Génie des procédés



جامعة د الطاهر مولاي سعيدة

كلية التكنولوجيا

قسم : هندسة الطرائق

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme Master

En Génie des procédés

Option: Génie Pharmaceutique

Présenté par :

BENDDADA HIBA et ARRAR WIEM

Thème :

Synthèses des molécules bioactive dérivés d'acide aminés

Soutenu le 18/09/2023

Devant le jury :

Mr. A. BENHELIMA

Maître de Conférences A

Université de Saida

Président

Mme. M. TOUHAMI

Maître de Conférences B

Université de Saida

Examinatrice

Mr. S. DAOUDI

Maître de Conférences A

Université de Saida

Rapporteur

Promotion : 2022-2023

Dédicace

" Je dédie ce travail à ma précieuse offre du dieu, mes cher parents, pour leur amour inconditionnel et leur soutien constant. Je ne serais pas là sans vous."

A mes sœurs et leurs enfants FARAH RIADH RAHAF ADEM et SOUHAIB et à mon précieux frère AMIR

A ma binôme « WIEM »

"À mes amis DINA MOUNIA MOHAMED ABDELSLEM HADJER WAFAA SETTI MOUKHTARIA ET HADJER, pour les moments de rire, de soutien et de complicité. Merci d'avoir rendu cette expérience inoubliable."

"À ma chère Dr. TOUHAMI Moufida, Merci beaucoup pour ton amour et ton soutien constant.

"À moi-même, pour avoir surmonté les obstacles, persévéré et atteint mes objectifs. Je suis fière de mon parcours."



Hiba

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents qui m'ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long chemin.

Mon cher papa, la source de mon inspiration, la personne qui a su

M'inculquer la bonne éducation, le sens de la responsabilité, le forte

Personnalité, l'optimisme et la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Ma très chère maman, Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout Au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de Mes études, tu as toujours été présente à mes côtés.

Ma merveilleuse Dr. TOUHAMI moufida merci d'être un enseignant vraiment

Exceptionnel, votre passion pour l'enseignant et votre passion dévouement envers vos

Étudiant se manifestent dans tout ce que vous faites.

À ma très chère et unique sœur SABAH et mes frères

Et mont chère binôme Hiba BENDADA et mes amies de mon promo génie

Pharmaceutique et tous ceux qui m'aiment et que j'aime.



wiem

Remerciements

En premier, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la

Santé, le courage et la patience pour terminer ce travail.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à mon promoteur

Mr DAOUDI .S

Nous tenons à remercier également les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en

Acceptant d'examiner et juger ce travail :

Dr. TOUHAMI Moufida et Mr. BENHELIMA A

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à Dr. BENHELIMA. A pour ces

Consignes et sa participation à la réalisation des tests antimicrobiens.

Nous réservons un grand remerciement à Dr. TOUHAMI. Moufida pour son

Encouragement et son soutien durant l'année universitaire.

Je n'oublie pas de remercier l'ingénieur de laboratoire Mme DJELLOULI. Z

Je remercie enfin tous ceux qui n'ont pas été cités dans ces quelques lignes et qui ont contribué de

Près ou de loin par leur aide au bon déroulement de ce travail.

Sommaire

Introduction Générale.....	01
Référence.....	03
Chapitre A-I : Généralité sur les bases de Schiff	
A-1-1 Introduction	05
A-1-2 Généralités sur les bases de Schiff (imine)	05
A-1-3 Historique.....	06
A-1-4 Propriétés physiques des bases de Schiff.....	06
A-1-5 Caractérisation Spectroscopique.....	07
A-1-5-1 UV-Visible.....	07
A-1-5-2 Spectroscopie infrarouge.....	07
A-1-5-3 Spectroscopie RMN.....	07
A-1-6 Propriétés chimiques des bases de Schiff.....	07
A-1-7 Tautomérisme.....	08
A-1-8 Synthèses des bases de schiff	09
A-1-9 Mécanisme réactionnel de synthèse de base de schiff.....	10
A-1-10 Classification des bases de Schiff.....	11
A-1-10-1 Aldimine.....	11
A-1-10-2 Cétimine.....	12
A-1-11 Utilisation des bases de schiff.....	12
A-1-11-1 En catalyse.....	12
A-1-11-2 En biologie	12
A-1-11-3 En polymère.....	12
A-1-11-4 En magnétisme.....	13
A-1-11-5 Applications Industrielles Colorants	13
A-1-11-6 Domaine de la synthèse chimique.....	13
A-1-12 Applications biologiques.....	13
A-1-12-1 Activités antifongiques.....	14
A-1-12-2 Propriétés antibactériennes.....	14
A-1-12-3 Activité antipaludique.....	15
Références.....	16

Chapitre A-2 Les Acides Aminés Et Leurs Dérivés

A-2-1 Introduction.....	18
A-2-2 Les dérivés des acides aminés naturels.....	23
A-2-2-1 Acide Aminés Dérivé du groupement H.....	24
A-2-3-2 Acide Aminés Dérivé du groupement COOH.....	24
Référence.....	28

Chapitre A-3 Chimie des 1,2,4-triazoles et ses dérivés

A-3-1 Introduction.....	30
A-3-2 Tautomères de 1,2,4-triazoles.....	31
A-3-3 Aromaticité et stabilité.....	31
A-3-4 Propriétés physique des triazole.....	31
A-3-5 Propriétés spectroscopique du 1,2,4-triazole.....	32
A-3-5-1 Spectroscopie ultraviolette (UV).....	32
A-3-5-2 Spectroscopie infrarouge (IR)	32
A-3-5-3 Résonance magnétique nucléaire (RMN)	32
A-3-6 Médicaments pharmaceutiques à base de 1, 2, 4-triazole.....	33
A-3-6-1 Agent anxiolytiques.....	33
A-3-6-2 Agent Antidépresseur	33
A-3-6-3 Agent antifongique.....	34
A-3-6-4 Agent antiviral.....	34
A-3-6-5 Agent Herbicide.....	35
A-3-7 Méthodes de synthèse des 1,2,4-triazoles.....	35
A-3-7-1- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction de nitriles avec de l'hydrazine....	35
A-3-7-2- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la cyclisation des acides thiosemicarbazides..	36
A-3-7-3- Synthèse des 1,2,4-triazoles par hydrazinolyse des thiocarbohydrazides.....	38
A-3-7-4- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide.....	39
A-3-7-5- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la transformation des 1,3,4-oxadiazoles.....	40
Référence.....	41

Chapitre B-1 Techniques Et Appareillages Utilisés

B-1-1Généralités.....	44
B-1-1-1-Techniques et appareillages utilisés.....	44
<i>a-i-La pesée</i>	44
<i>a-ii-Chauffage</i>	44
<i>a-iii-Température de fusion</i>	44
<i>a-iv-Titrage ph-métrique</i>	44
<i>a-v-Mesure de température</i>	44
<i>a-vi-Montage a reflux</i>	45
<i>a-vii-Montage de distillation</i>	45
<i>a-viii-Extraction liquide-liquide</i>	46
<i>a-ix-Chromatographie sur couche mince CCM</i>	46
<i>a-x-Spectroscopie infra rouge</i>	48
<i>a-xi-RMN H^1, ^{13}C</i>	49
<i>a-xii-Tests biologiques</i>	49
B-1-1-2-La liste des produits chimiques utilisés.....	50
Référence.....	51

Chapitre B-2 Synthèse Et Caractérisation Des Composés Dérives Du L-Méthionine

B-2-1 Préparation de Méthionine éthyle ester (B-2-2).....	53
B-2-2 Préparation de 2-amino- <i>N'</i> -(hydrazinylcarbonyl)-4-(methylsulfanyl)butanehydrazide (B-2-3).....	56
B-2-3 Synthèse de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (B-2-4).....	60
B-2-4 Synthèse de <i>N,N'</i> -bis{(3 <i>Z</i>)-4-amino-5-[1-amino-3-(methylthio)propyl]-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ylidene}octane-1,8-diamine (B-2-5).....	63

Chapitre B-3 Synthèse Et Caractérisation Des composés Dérivés Du L-Leucine

B-3-1 Préparation de Leucine éthyle ester (B-3-2).....	68
B-3-2 Préparation de 2-amino- <i>N'</i> -(hydrazinylcarbonyl)-4-methylpentanehydrazide (B-3-3).....	71
B-3-3 Synthèse de 4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-	

one (B-3-4).....	74
B-3-4 Synthèse de <i>N,N'</i> -bis[(3 <i>E</i>)-4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ylidene]octane-1,8-diamine (B-3-5).....	78
Chapitre B-4 L'activité antimicrobienne des Composés Testes	
B-4-1 Introduction.....	82
B-4-2 Généralités sur Les microorganismes utilisés.....	82
<i>B-4-2-1 Bacillus subtilis</i>	82
<i>B-4-2-2 Staphylococcus aureus</i>	83
<i>B-4-2-3 Escherichia coli</i>	84
<i>B-4-2-4 Pseudomonas aeruginosa</i>	84
B-4-3 Les levures.....	85
<i>B-4-3-1 Candida albicans</i>	85
B-4-4 Méthodologie de travail.....	85
B-4-4-1 Enrichissement.....	85
B-4-4-2 Milieu culture.....	85
B-4-4-3 Ensemencement.....	86
B-4-4-4 Préparation des disques.....	86
B-4-4-5 Application des disques d'antibiotique.....	86
B-4-4-6 Lecture des résultats.....	87
B-4-5 Résultat de l'activité microbienne.....	89
B-4-5-1 Bactéries à Gram positif.....	91
B-4-5-2 Bactéries à Gram négative.....	92
B-4-5-3 Activités anti fongique.....	92
B-4-5-4 Effet des composés intermédiaire sur les souches <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Candida albicans</i>	92
Référence.....	94
Conclusion Générale.....	95
Annexe	96

Liste des schémas

Chapitre A-I : Généralité sur les bases de Schiff

Schéma A-1-1 : Formation de bases de schiff.....	06
Schéma A-1-2 : Équilibre tautomérique énamine-imine et amide-acide imidique en solution.	08
Schéma A-1-3 : Synthèse d'une base de Schiff.	09
Schéma A-1-4 : Mécanisme réactionnel de formation d'une base de Schiff.	10
Schéma A-1-5 : Réaction déshydratation d'une base de Schiff catalysé par un acide.	11

Chapitre A-2 Les Acides Aminés Et Leurs Dérivés

Schéma A-2-1: Un acide aminé dans sa forme non ionisée (A) et zwitterionique (B).....	19
Schéma A-2-2 : Classification générale des acides aminés.....	20
Schéma A-2-3: Synthèse des diazole dérivés de L-Lysine.....	24
Schéma A-2-4: Synthèse des diazole dérivés de L-Proline.....	25
Schéma A-2-5: Synthétise de 1,3,4 oxadiazole par l'intermédiaire d'acide aminé.....	26
Schéma A-2-6 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles a partir d'acide aminés.....	26
Schéma A-2-7: Formation de 4-amino-5-(pyridin-4- yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol.....	27
Schéma A-2-8: Synthèse de 1,3,4 oxadiazole pyridyl.....	27

Chapitre A-3 Chimie des 1,2,4-triazoles et ses dérivés

Schéma A-3-1 : Régioisomères du triazole.....	30
Schéma A-3-2 : Tautomères de 1,2,4-triazoles.....	31
Schéma A-3-3 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction de nitriles avec de l'hydrazine.....	36
Schéma A-3-4: Synthèse des 1,2,4-triazoles par la cyclisation des acides thiosemicarbazides.....	36
Schéma A-3-5 : Réaction de cyclisation du 4-phénylthiosemicarbazide.....	37
Schéma A-3-6: alkyllation du triazole.....	37
Schéma A-3-7 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par micro onde.....	38
Schéma A-3-8 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par hydrazinolyse des thiocarbohydrazides.....	38
Schéma A-3-9: Synthèse de -amino-5-(3-chlorobenzo[b]thien-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol.....	39
Schéma A-3-10 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques	39

avec le thiocarbohydrazide.....	
Schéma A-3-11 : synthèse du 5-(anilinoéthyl)-4-amino-3- mercapto-4H-1,2,4-triazole.....	40
Schéma A-3-12 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par la transformation des 1,3,4-oxadiazoles.....	40

Généralités

Schéma B : Résumé de synthèse des composés finaux.....	43
--	----

Chapitre B-2 Synthèse Et Caractérisation Des Composés Dérivés Du L-Méthionine

Schéma B-2- Synthèse des composés hétérocycliques à base de schiff dérivés du L-Méthionine.....	52
Schéma B-2-1- Préparation de Méthionine Ethyle ester.....	53
Schéma B-2-2-Préparation de 2-amino-N'-(hydrazinylcarbonyl)-4-(methylsulfanyl)butanehydrazide.....	54
Schéma B-2-3- Synthèse de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.....	60
Schéma B-2-4- Synthèse de N,N'-bis{(3Z)-4-amino-5-[1-amino-3-(methylthio)propyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ylidene} octane-1,8-diamine.....	63

Chapitre B-3 Synthèse Et Caractérisation Des composés Dérivés Du L-Leucine

Schéma B-3- Synthèse des composés hétérocycliques à base de schiff dérivés du L-Leucine.....	67
Schéma B-3-1-Préparation de leucinate d'éthyle.....	68
Schéma B-3-2-Préparation de 2-amino-N'-(hydrazinylcarbonyl)-4-methylpentanehydrazide.....	71
Schéma B-3-3- Synthèse de 4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.....	74
Schéma B-3-4- Synthèse de N,N'-bis[(3E)-4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ylidene]octane-1,8-diamine.....	78

Liste des figures

Chapitre A-I : Généralité sur les bases de Schiff

Figure A-1-1 : formule générale d'une base de Schiff	05
Figure A-1-2 : Polarisation de la liaison azométhine.....	06
Figure A-1-3: Structure des oximes.....	08
Figure A-1-4: Les hydrazones.....	08
Figure A-1-5: Les semicarbazones.....	08
Figure A-1-6 : Aldimine primaire.....	11
Figure A-1-7: Aldimine secondaire.....	11
Figure A-1-8: Cétimine primaire.....	12
Figure A-1-9: Cétimine secondaire.....	12
Figure A-1-10: Structure de pyridoxalphosphate.....	13
Figure A-1-11: Structure de base de Schiff a propriété antifongique.....	14
Figure A-1-12: Structure de la N-(Salicylidene)-2-hydroxyaniline.....	14
Figure A-1-13: Structure de l'Ancistrocladidine.....	15
Figure A-1-14: Structure de la méthisazone.....	15

Chapitre A-2 Les Acides Aminés Et Leurs Dérivés

Figure A-2-1 : Structures des acides α , β , γ , δ -aminé.....	18
Figure A-2-3: Structure de 1,2,4-triazole dérivés d'acide aminés glycine et méthionine.	23
Figure A-2-4: Structure d'acide aminé naturel.....	24
Figure A-2-5 : Structure de 1,2,4-triazole dérivés d'acide aminés.....	25
Figure A-2-6 : Structure de 1,2,4-triazole contenant l'acide aminés Phénylalanine.....	26

Chapitre A-3 Chimie des 1,2,4-triazoles et ses dérivés

Figure A-2-1: Structure de L'étizolam.....	33
Figure A-2-2: Structure d'Alprazolam.....	33
Figure A-2-3 : Structure de Fluconazole.....	34
Figure A-2-4 : Structure de la ribavirine.....	34
Figure A-2-5 : Structure de la sulfentrazone.....	35

Chapitre B-1 Techniques Et Appareillages Utilisés

Figure B.1.1: Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.....	44
Figure B.1.2: Montage a reflux	45
Figure B.1.3: Montage de distillation.....	45

Figure B.1.4: Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.....	46
Figure B-1-5: Chromatographie sur couche mince.....	47
Figure B-1-6: La migration du solvant.....	48
Figure B-1-7: Spectrophotomètre.IR Shimadzu FTIR-8300.....	48

Chapitre B-2 Synthèse Et Caractérisation Des Composés Dérives

Du L-Méthionine

Figure B-2-1 : Spectre infrarouge du composé (B-2-2) dans le KBr.....	53
Figure B-2-2 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-2).....	54
Figure B-2-3 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-2).....	55
Figure B-2-4 : Spectre infrarouge du composé (B-2-3) dans le KBr.....	57
Figure B-2-5 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-3).....	58
Figure B-2-6 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-3).....	59
Figure B-2-7: Spectre infrarouge du composé (B-2-4) dans le KBr.....	60
Figure B-2-8 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-4).....	61
Figure B-2-9 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-4).....	62
Figure B-2-10 : Spectre infrarouge du composé (B-2-5) dans le KBr.....	63
Figure B-2-11 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-5).....	64
Figure B-2-12 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-5).....	65

Chapitre B-3 Synthèse Et Caractérisation Des composés Dérivés

Du L-Leucine

Figure B-3-1 : Spectre infrarouge du composé (B-3-2) dans le KBr.....	68
Figure B-3-2 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-3-2).....	69
Figure B-3-3 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-3-2).....	70
Figure B-3-4 : Spectre infrarouge du composé (B-3-3) dans le KBr.....	71
Figure B-3-5 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-3-3).....	72
Figure B-3-6: Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-3-3).....	73
Figure B-3-7 : Spectre infrarouge du composé (B-3-4) dans le KBr.....	75
Figure B-3-8 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-3-4).....	76
Figure B-3-9 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-3-4).....	77
Figure B-3-10 : Spectre infrarouge du composé (B-3-5) dans le KBr.....	79
Figure B-3-11: Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-3-5).....	80
Figure B-3-12 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-3-5).....	81

Chapitre B-4 L'activité antimicrobienne des Composés Testes

Figure B-4-1: Aspect de <i>Bacillus subtilis</i> aux microscopes.....	83
Figure B-4-2: Aspect de <i>Staphylococcus aureus</i> aux microscopes.	83
Figure B-4-3: Aspect d' <i>Escherichia coli</i> aux microscopes.....	84
Figure B-4-4: Aspect de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux microscopes.....	84
Figure B-4-5: Aspect de <i>Candida albicans</i> aux microscopes.....	85
Figure B-4-6: Préparation de milieu culture.....	86
Figure B-4-7: Méthode d'ensemencement.....	86
Figure B-4-8: Méthode de lecture des résultats.....	87
Figure B-4-9: Activité bactérienne des composés B-2-5 et B-3-5 vis-à-vis la souche <i>Bacillus subtilis</i> après 24 h d'incubation.....	89
Figure B-4-10: Activité bactérienne des composés B-2-5 et B-3-5 vis-à-vis la souche <i>Staphylococcus aureus</i> après 24 h d'incubation.....	89
Figure B-4-11: Activité bactérienne des composés B-2-5 et B-3-5 vis-à-vis la souche <i>Escherichia coli</i> après 24 h d'incubation.....	90
Figure B-4-12: Activité bactérienne des composés B-2-5 et B-3-5 vis-à-vis la souche <i>Pseudomonas aeruginosa</i> après 24 h d'incubation.....	90
Figure B-4-13: Activité antifongique des composés B-2-5 et B-3-5 vis-à-vis la souche fongique <i>Candida albicans</i> après 24 h d'incubation.....	91

Liste des tableaux

Tableau A-2-1: l'acide aminé Natural	20
Tableau A-3-1: Propriété des triazole	30
Tableau B-1-1 : Liste des produits chimiques utilisés	50
Tableau B-4-1: Souches bactériennes testées	82
Tableau B-4-2: Structure des composés testés pour l'étude antimicrobienne dérivés d'acides aminés.	88
Tableau B-4-3: Évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance des bactéries à Gram positif.	91
Tableau B-4-4: Évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance des bactéries à Gram négative.	92
Tableau B-4-5: Évaluation de l'activité antifongique vis-à-vis de la souche fongique <i>Candida albicans</i> .	92
Tableau B-4-6: Évaluation de l'activité antimicrobienne vis-à-vis de la souche <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Candida albicans</i> .	92

Liste des abréviations

g	Gramme.
mol	Mole.
°C	Degrés Celsius.
CCM	Chromatographie sur Couche Mince.
R_f	Rapport frontal.
L₁	Distance entre la ligne de dépôt et le centre de la tache.
L₂	Distance parcourue par l'éluant.
UV-VIS	Ultraviolette-visible.
IR	Infrarouge.
MeOH	Méthanol.
EtOH	Ethanol
T_f	Température de fusion.

Introduction Générale

Au cours des dernières années, l'emploi de ressources naturelles comme matières premières, propose une alternative pour la synthèse de nouveaux composés respectueux de l'environnement [1].

La résistance envers les différents médicaments commercialisés devient rapidement un enjeu de grande importance [2], le besoin de concevoir des nouveaux composés pour lutter contre cette résistance, et devenu une des préoccupations les plus importantes de recherche aujourd'hui [3].

L'un des objectifs clés de la chimie organique et médicinale est de concevoir et de synthétiser des molécules ayant des valeurs thérapeutiques efficaces [4]. Le développement de nouveaux agents chimio thérapeutiques est une tâche importante et difficile pour le chimiste organicien et de nombreux programmes de recherche sont orientés vers la conception et la synthèse de nouveaux composés bioactifs pour leur usage en chimie thérapeutique [5].

Les composés hétérocycliques à cinq chaînons sont des unités structurales indispensables tant pour les chimistes et les biochimistes [6]. 1,2,4 triazole et ses dérivés ont été largement étudiés en raison de leur large spectre d'activités biologiques [7,8]. La combinaison de plusieurs groupements actifs confiés à ce dernier, des propriétés très particulières [9].

C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers la synthèse de nouveaux composés dérivés d'acides aminés contenant en leur sein un hétérocycle de type triazole avec base de schiff.

Les composés de départ ayant servi à la synthèse que nous avons effectuée, constituent les acides aminés, en effet il est connu la place qu'occupe ces composés, et que le but est de modifier leur structure pour leur conférer des propriétés nouvelles.

Les acides aminés présentent un grand intérêt dans le domaine de la recherche sur les nouveaux composés bioactifs [10], principalement en raison de leur caractère respectueux de l'environnement [11]. Par conséquent, ils ont un grand potentiel d'application dans les industries alimentaires [12], pharmaceutiques [13] et cosmétiques [14].

Les bases de Schiff sont parmi les composés organiques les plus largement utilisés. Ils sont utilisés comme colorants [15], catalyseurs [16], intermédiaires en synthèse organique et comme stabilisateurs de polymères [17]. Il a également été démontré que les bases de Schiff présentent un large éventail d'activités biologiques [18], notamment des propriétés antifongiques [19], antibactériennes [20], antipaludiques [21], antiprolifératives [22], anti-inflammatoires [23], et

antivirales [24]. Les groupes imine ou azométhine sont présents dans divers composés naturels, d'origine naturelle et non naturels [25].

Nous avons par la suite fait intervenir des différentes réactions d'addition, de cyclisations,

Les composés synthétisés ont été caractérisés par diverses techniques d'analyse physico-chimique, à savoir: CCM, température de fusion, FTIR et RMN théoriques du ^1H et ^{13}C .

Tous les composés synthétisés ont été testé pour leur activité biologique contre un panel de microorganisme pathogène y compris les bactéries Gram-positives, les bactéries Gram-négatives et champignons pathogènes.

Ce manuscrit est organisé en deux principales parties qui détaillent les différents aspects de notre travail:

- Partie A (Théorie)
- Partie B (Expérimental)

La première partie théorique A s'articule autour de trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous montrerons différents aspects importants de la chimie des acides aminés. Par la suite, nous décrirons la classification pour ce type de composés, nous y développons les différents dérivés et nous donnons quelques exemples compte tenu des châssis moléculaires d'acides aminés sans vouloir être exhaustif.

Dans le deuxième chapitre, nous avons passé en revue, les bases de schiff, les propriétés physiques et chimiques et certaines méthodes de synthèses. Nous avons exploré diverses activités pharmacologiques du type de composés, afin de préparer des composés visant différentes applications.

Dans la troisième chapitre nous montrerons différents aspects importants de la chimie de 1.2.4 triazole. Et ses propriétés biologiques.

La deuxième partie B, rassemble les résultats obtenus sur toutes les différentes méthodes de synthèse que nous avons utilisées pour les préparations qui donnera les détails des techniques et les protocoles expérimentaux utilisés pour réaliser, ainsi que les indexations des spectres IR de RMN ^1H et ^{13}C des produits synthétisés, et enfin nous décrivons les résultats des tests de l'activité biologique.

Finalement, nous concluons sur les résultats obtenus pour les réactions de synthèse que nous avons effectuée, ainsi sur les perspectives engendrées découlant de ces travaux réalisés pour poursuivre cette recherche.

Référence:

- [1]. Cornelia V, Mihaela B, *Polymers*, **2023**, 15, 3177, 1-52.
- [2]. Saha M S, *J. Xenobiot.* **2021**, 11, 197-214.
- [3]. Sebastian W, Joy B, Jake H D, Hegemann, Thomas H, Anna K H H, Peter H, Rolf M, *EMBO reports*, **2023**, 24, e56033, 1-33.
- [4]. Alastair C, *J. Med. Org. Chem*, **2023**, 6, 2, 34–36.
- [5]. Najmi A, Javed, S A, Al Bratty, M, Alhazmi H A. *Molecules*, **2022**, 27, 349.
- [6]. Anton F, Martin B, Franz-Josef M A, *Molecules*, **2023**, 28, 5686, 1-36.
- [7]. Paprocka R, Wiese-Szadkowska M, Kołodziej P, Kutkowska J, Balcerowska S, Bogucka-Kocka A, *Molecules*, **2023**, 29, 28,9, 3808, 1-14.
- [8]. Raghavender M, Jalapathi P, Bala N D, Shankar B, Sampath B, Anjini G A, *BMC Chemistry* ,**2023**, 17, 61, 1-16.
- [9]. Marta S, Elena G.B, Irene I, M. Pilar G-S, *Molecules*, **2020**, 25, 1324, 1-37.
- [10]. Mohsen A, Ali K, Sara E, Vladimir N. U, *Int. J. Mol. Sci*, **2022**, 23, 1445, 1-30.
- [11]. Ruirui X, Chengqian Y, Wei F, Xiaokang R, Xuehai Y, *Sci. Adv*, **2023**, 9, eadd8105, 1-12.
- [12]. Li G, Piao X, Jiaoyan R, *Food Chemistry*, **2023**, 410.
- [13]. Lei W , Nanxi W, Wenping Z, Xurui C, Zhibin Y, Gang S, Xi W , Rui W, Caiyun F, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **2022**, 7, 48, 1-27.
- [14]. Le Thi Nhu N, Ju-Young M, Young-Chul L, *Cosmetics*, **2023**, 10, 111, 1-18.
- [15]. Anu K, Suman B, Sunil K, Neha S, Vipin S, *Journal of Catalysts*, **2013**, 893512, 14, 1-15.
- [16]. Felicia N E, Mujeeb O R, Oluwakemi A, Oloba W, Tolulope M F, *Mater. Adv*, **2023**, 4, 2308–2321.
- [17]. Senthil K R, Archana S, Archana T, Divya R, Praveen S, Shridharshini K, *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, **2022**, 21, 03, 203–215.
- [18]. Ivelina T, Zornica T, Denitsa M, Georgi M, Neli K, *Pharmaceuticals*, **2023**, 16, 938, 1-26.
- [19]. Cristian C L, Ioana B, Brîndușa T, Daniela B, Dan Cristian V, Nicoleta D, Șoimița S, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, 1607903, 11, 1-12.
- [20]. Nair. R, Shah. A, Baluja. S, Chanda S, *J. Serb. Chem. Soc*, **2016**, 71, 7, 733–744.
- [21]. Veeravel C, Rajasekar K, Balasubramaniyan S, Selvarani R, *Egypt. J. Chem*, **2021**, 64, 8, 4191 - 4195.
- [22]. Najiah. MA, *Symmetry*, **2023**, 15, 609.1-14.
- [23]. Shokhan JH, Twana S, *Drug Design, Development and Therapy*, **2022**, 16, 2275–2288.

[24]. Shikha K, Sarvesh K P, Malliga R. Iyer, V, Patil M, *Medicinal Chemistry Research*, **2023**, 32, 1063–1076.

[25]. Maihub A. A, El-ajaily M. M., *Academic Journal of Chemistry*, **2018**, 3, 6, 46-59.

Chapitre A-1 : Généralité sur les bases de Schiff

A-1-1 Introduction :

Les bases de Schiff portent le nom de leur inventeur Hugo Schiff et forment une famille de composés organiques [1]. Le grand intérêt de ces composés est principalement dû à leur procédé de préparation simple, généralement réalisé en une seule étape, ils sont obtenus avec un bon rendement, ils ont une bonne stabilité thermique et photonique et leur résistance en solution et leurs capacité de coordination à l'état solide [2].

En raison de leurs propriétés physiques et chimiques très différentes, ces systèmes sont utilisés dans différents domaines chimiques, à savoir la catalyse [3], l'extraction liquide-liquide [4] et la corrosion où ils sont utilisés comme inhibiteurs [5].

Une base de Schiff est un composé organique contenant une double liaison carboneazote en tant que groupe fonctionnel, où l'atome d'Azote est relié au groupe alkyle mais pas à l'hydrogène. La formule générale d'une base de Schiff [6]:

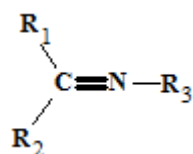


Figure A-1-1 : formule générale d'une base de Schiff

(R₁, R₂ et R₃ sont des groupements alkyles).

Les bases de Schiff qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées les plus stables, compte tenue d'une plus large délocalisation électronique sur la surface de la molécule. Signalons que les bases de Schiff issues de la condensation des aldéhydes aliphatiques sont relativement moins stables et facilement polymérisable.

A-1-2 Généralités sur les bases de Schiff (imine):

Les bases de Schiff sont à l'origine le produit de la réaction entre un composé carbonylé et une amine primaire. Par extension, on appelle base de schiff tout produit comportant une double liaison C=N issue de la réaction entre un azote nucléophile et un composé carbonylé [7].

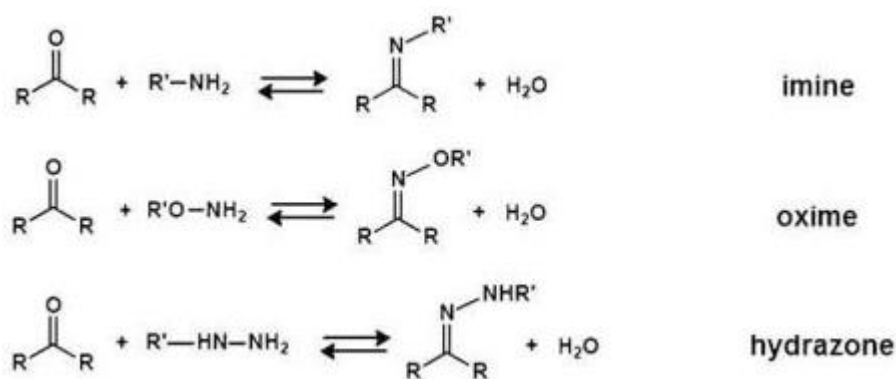


Schéma A-1-1 : Formation de bases de schiff.

A-1-3 Historique :

Hugo Schiff a rapporté la première synthèse d'imines ou azométhine en 1864, introduisant une nouvelle classe de composés. En son honneur, ces groupes de composés, les imines, sont souvent connu sous le nom de bases de Schiff. La simplicité de synthèse et la complexation des bases de Schiff a suscité l'intérêt des chercheurs en raison de leur excellente thermique[8]. Depuis cette découverte, l'application des bases de Schiff en tant que médicaments ou agents biologiques potentiels à des fins biologiques ou même thérapeutiques a été étudiée [9], en particulier les propriétés antibactériennes [10].

A-1-4 Propriétés physiques des bases de Schiff :

Les bases de Schiff sont généralement des solides colorés et transparents. Ils sont utilisés dans la détermination des quantités de métaux et dans l'identification des composés carbonylés en raison de leurs points de fusion précis. La double liaison carbone-azote dans les bases de Schiff tourne plus facilement que la double liaison carbone-carbone, ce qui permet aux stéréoisomères de se transformer les uns dans les autres. La raison en est la polarisation se produit dans la liaison azométhine en raison du fait que l'azote est plus électronégatif que le carbone (*Figure A-1-0*) [11].

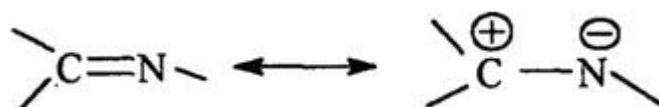


Figure A-1-2 : Polarisation de la liaison azométhine.

A-1-5 Caractérisation Spectroscopique

A-1-5-1 UV-Visible

Les composés de base de schiff contenant des chromophores non conjugués sont caractérisés par des spectres de transition de type $n \rightarrow \pi^*$ dans l'intervalle compris entre 235 et 272 nm [12].

A-1-5-2 Spectroscopie infrarouge

Selon la nature des différentes substitutions sur les atomes de carbone et d'azote, la fréquence de vibration de la fonction imine ($C=N$) des bases schiff est comprise entre 1603 et 1680 cm^{-1} . Cette caractéristique fait de la spectroscopie infrarouge la technique préférée pour identifier ce groupe fonctionnel, L'intensité de la bande sur le spectre IR est remarquée comme intensité forte [13]. La bande de vibration d'élongation de $C-N$ est observée entre 1220 et 1020 cm^{-1} . La fréquence de vibration de la liaison ($C-O$) est aussi importante dans la caractérisation des bases de Schiff contenant un atome d'oxygène, cette dernière se situe dans l'intervalle 1235- 1238 cm^{-1} qui peut subir un faible déplacement suite à une réaction de complexation. Et aux environs de 3400 cm^{-1} , se manifeste la vibration d'élongation du groupement ($O-H$) présent dans les bases de Schiff.

A-1-5-3 Spectroscopie RMN

La RMN du proton H^1 est aussi un moyen puissant pour l'élucidation des caractéristiques structurales des bases de Schiff en solution, particulièrement pour l'étude des tautomérismes céto-énolique [14].

A-1-6 Propriétés chimiques des bases de Schiff :

Les bases de Schiff possèdent de nombreuses propriétés qui varient selon les substituants attachés au groupe azométhine. La stabilité du composé azométhine augmente lorsqu'un groupe électronégatif est attaché à l'atome d'azote [15].

Le meilleur exemple en est que les oximes portant des groupes hydroxyle sur l'atome d'azote ainsi que la phénylhydrazone et les semicarbazones portant des groupes $-NH$ sont beaucoup plus stables à l'hydrolyse que les bases de Schiff portant des substituants alkyle ou aryle sur l'atome d'azote. Bien que les bases de Schiff soient stables contre les alcalis, elles

sont séparées en composés aminés et carbonylés par hydrolyse dans un environnement acide [16].



Figure A-1-3: Structure des oximes.

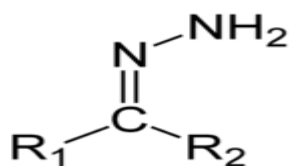


Figure A-1-4: Les hydrazones.

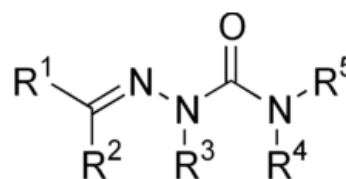


Figure A-1-5: Les semicarbazones.

A-1-7 Tautomérisme :

Les bases de Schiff peuvent présenter des tautoméries à l'état solide ou en solution. Ceci dépend de la liaison hydrogène intramoléculaire. En solution, par exemple, ils donnent souvent lieu à des équilibres tautomériques dont la forme énamine-imine est la prédominante ; comme est montré sur schéma suivant [17] :

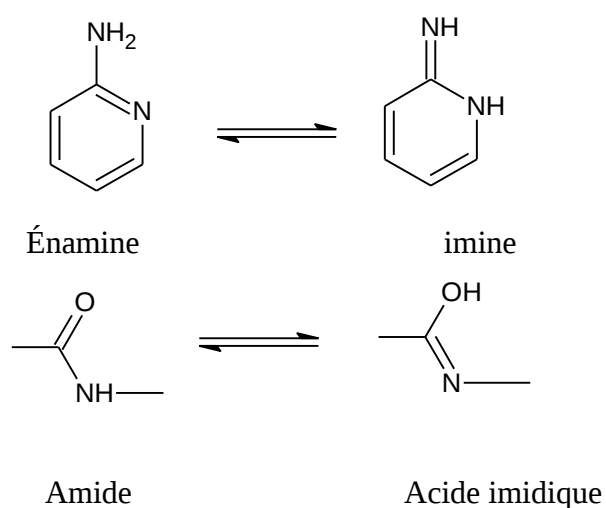


Schéma A-1-2 : Équilibre tautomérique énamine-imine et amide-acide imidique en solution.

A-1-8 Synthèses des bases de schiff :

Les premières synthèses de ce type de composés (imine) ont été réalisées en 1864 par Schiff [18], suivant le schéma réactionnel suivant :

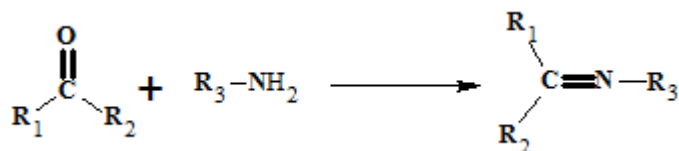


Schéma A-1-3 : Synthèse d'une base de Schiff.

Où R_1 , R_2 , R_3 sont des groupements alkyles.

Les bases de Schiff sont synthétisées par des réactions de condensation entre une amine primaire et un aldéhyde ou une cétone, habituellement dans un milieu alcoolique à reflux. La première étape dans cette réaction est une attaque nucléophile de l'atome d'azote sur le carbone carbonyle, ayant pour résultat un intermédiaire normalement instable de carbinolamine, suivis de l'élimination d'une molécule de H_2O , la liaison $\text{C}=\text{N}$ est formée et le produit final s'appelle une imine [19]. Généralement les aldéhydes réagissent plus rapidement que les cétones dans les réactions de condensation.

Cette réaction nécessite l'élimination d'une molécule d'eau, afin de pouvoir déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction imine, on utilise un solvant (éthanol) qui forme un mélange azéotropique (mélange de deux liquides qui bout à température fixe et ne se distille pas en bouillant) avec la molécule d'eau (H_2O), donc c'est une opération autocatalyse.

La réaction de formation de base de Schiff est réversible. À la suite de la réaction, une mole d'eau se forme et l'eau présente dans l'environnement déplace la direction de la réaction vers la gauche. Par conséquent, la réaction est généralement effectuée dans des solvants où l'eau peut être éliminée de l'environnement par distillation. Si la réaction est effectuée en utilisant des amines contenant un atome électronégatif avec des électrons non appariés dans l'atome d'azote, la réaction est terminée et comme l'hydrolyse ne se produira pas, les bases de Schiff peuvent être isolées avec une grande efficacité.

A-1-9 Mécanisme réactionnel de synthèse de base de schiff :

Le mécanisme réactionnel de base de Schiff est résumé en deux réactions essentielles l'une est la réaction d'addition suivie par une deuxième réaction d'élimination.

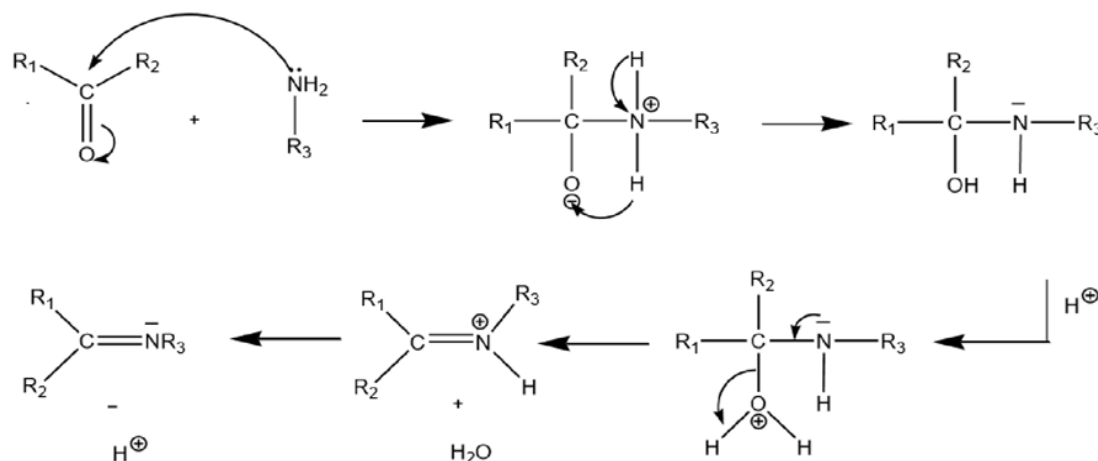


Schéma A-1-4 : Mécanisme réactionnel de formation d'une base de Schiff.

Généralement, la réversibilité de la réaction nécessite habituellement l'élimination de l'eau du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers la droite ou vers la formation d'une base de schiff. La première étape de cette réaction est l'attaque nucléophile de l'atome d'azote de l'amine sur le carbone carbonyle, résultant en un intermédiaire instable, où un atome de carbone a deux fonctions électro attractrices ; le groupe fonctionnel hydroxyle et le groupe fonctionnel amine. Enfin, lorsque le groupe hydroxyle est éliminé, la fonction imine C=N est immédiatement formée, puis la base de Schiff est obtenue. Il convient de noter que dans ce processus de réaction de condensation, de nombreux facteurs auront une incidence, tels que la valeur du pH de la solution, les effets stériques et les effets électroniques. L'amine étant basique, elle va se protoner rapidement en milieu acide, de sorte qu'elle ne peut plus agir comme nucléophile, donc la réaction ne peut pas se produire. De plus, en milieu fortement alcalin, du fait de l'absence de protons dans le milieu réactionnel [2].

La vitesse de réaction des aldéhydes est généralement plus rapide que celle des cétones car la base de Schiff des aldéhydes résultants a moins d'encombrement stérique que les cétones. De plus, la densité électronique sur les atomes de carbone carbonyle des cétones est inférieure à celle des aldéhydes. La réaction de condensation peut prendre le chemin inverse conduisant à la formation du produit de départ. C'est bien le cas. Pour assurer l'attaque

nucléophile de l'amine, il faut utiliser une faible quantité de catalyseur, qu'il s'agisse d'un acide ou d'un solvant organique basique, sinon la base de Schiff ne se formera pas.

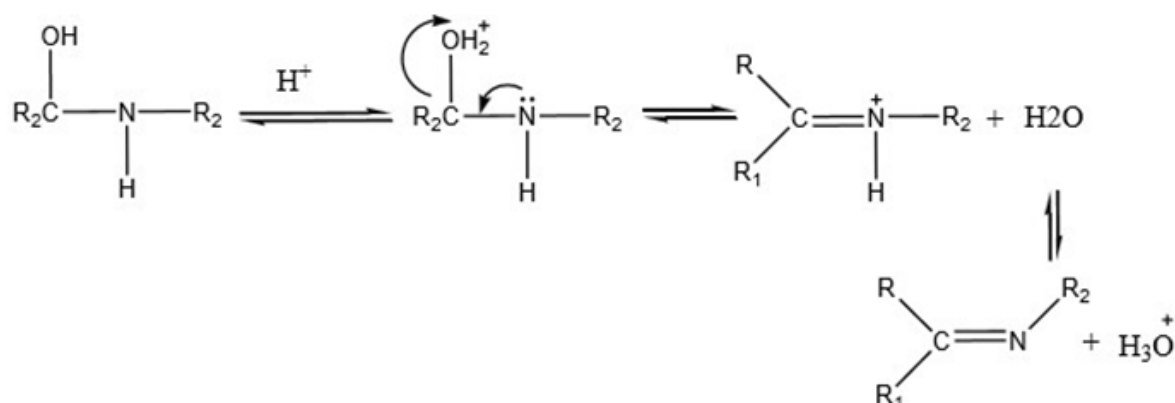


Schéma A-1-5 : Réaction déshydratation d'une base de Schiff catalysée par un acide.

Les bases de Schiff sont généralement des solides, qui précipitent lorsqu'elles se forment dans le milieu réactionnel, facilitant ainsi leur éventuelle séparation, qui peut être facilement réalisée par filtration [21].

A-1-10 Classification des bases de Schiff :

Les bases de Schiff sont classées essentiellement selon deux principaux critères à savoir la denticité et la nature des atomes donneurs. Les imines sont des analogues des composés carbonylés (aldéhydes et cétones), on peut les classer suivant le groupement alkyle porté par l'azote .

A-1-10-1 Aldimine

C'est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote possède un groupe alkyle et un atome d'hydrogène. Lorsqu'un atome d'azote est lié à un atome d'hydrogène ou à un groupe hydrocarboné, il est appelé « aldimine primaire » ou « aldimine secondaire » [22], comme suit :

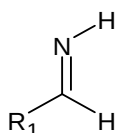


Figure A-1-6 : Aldimine primaire

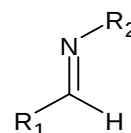


Figure A-1-7: Aldimine secondaire

A-1-10-2 Cétimine :

Une imine dans laquelle un carbone lié à l'azote est lié à deux groupes alkyle est appelée « cétimine ». De même, selon la nature du substituant N, il sera appelé « cétimine primaire » ou « cétimine secondaire » [23].

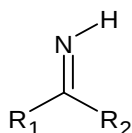


Figure A-1-8: Cétimine primaire

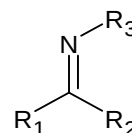


Figure A-1-9: Cétimine secondaire

A-1-11 Utilisation des bases de schiff :

L'importance des bases Schiff réside dans leur utilisation comme applications antibactériennes, antifongiques, antituberculeuses et anti tumorales, et leur capacité à capturer les ions métalliques. Les bases Schiff jouent un rôle important dans l'analyse et la chimie industrielle car elles sont utilisées pour résister à la corrosion des métaux [24].

A-1-11-1 En catalyse :

Les bases de Schiff ou leurs complexes avec des métaux sont utilisées dans de nombreux types de réactions, telles que les réactions d'époxydation, d'hydrolyse et de décomposition. Le complexe de Co (II) et de base SCHIFF est utilisé pour l'époxydation des oléfines. Certains complexes de cuivre liés à des acides aminés augmentent la vitesse d'hydrolyse 10 à 50 fois que les ions cuivre (II) seuls [25].

A-1-11-2 En biologie :

Ils possèdent plusieurs applications, parmi lesquelles, leur application comme antimicrobien; les bases de Schiff d'acide aminé et leurs complexes avec Le Co et Fe montrent une activité bactériostatique vers *B. Sublitis*, *E. Coli* et *S. Aureus*. D'autres applications biologiques peuvent être citées :anti fongique, antiviral, insecticide, anti-inflammatoires, anti-tumeur et cytotoxique [26].

A-1-11-3 En polymère :

Ils sont notamment utilisés pour dégrader les résines naturelles (gomme), comme initiateurs d'émulsions de polymères, et pour la copolymérisation de monomères diéniques et vinyliques [27].

A-1-11-4 En magnétisme :

Ils sont utilisés comme aimants moléculaires de tailles étendues ou molécules à haut spin de tailles nanométriques [28].

A-1-11-5 Applications Industrielles Colorants :

Complexes d'azométhine de chrome (Cr), complexe de cobalt (Co) de base de Schiff sont utilisés comme colorants et donnent des couleurs rapides aux cuirs, emballages alimentaires, laines, etc. [29] sont utilisés pour la teinture des textiles en polyester cellulosique.

A-1-11-6 Domaine de la synthèse chimique

Les bases de Schiff sont souvent employées comme intermédiaires réactionnels et leurs complexes métalliques comme catalyseurs dans plusieurs types de réactions telles les réactions d'oxydation, de réduction, d'époxydation, d'hydrolyse et certaines réactions de décomposition ou de dégradation [30].

A-1-12 Applications biologiques :

Les amines ont un large éventail d'activités biologiques. Une liaison imine entre l'aldéhyde dérivé de la vitamine A et la protéine opsrine de la rétine de l'œil joue un rôle Important dans la chimie de la vision. Un exemple d'aldéhyde biologiquement important est le pyridoxalphosphate qui est une forme active de la vitamine B6.

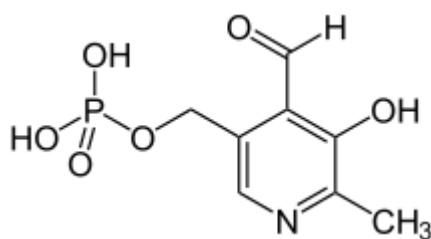


Figure A-1-10: Structure de pyridoxalphosphate.

La vitamine B6 sert de coenzyme en formant une imine avec un acide aminé groupant une enzyme [31].

A-1-12-1 Activités antifongiques :

Les infections fongiques ne se limitent généralement pas à la contamination des tissus de surface. Récemment, l'incidence des infections qui peuvent mettre en danger la vie des patients. La recherche et le développement de médicaments antifongiques plus efficaces sont nécessaires une seule base de Schiff est considérée comme un agent antifongique prometteur. [32].

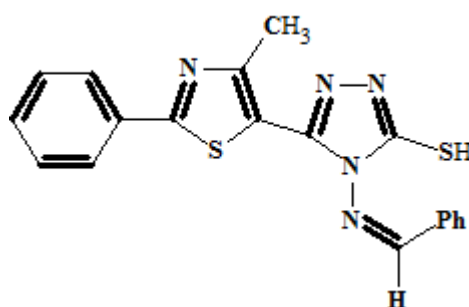


Figure A-1-11: Structure de base de Schiff a propriété antifongique.

A-1-12-2 Propriétés antibactériennes :

L'augmentation de la mortalité causée par les maladies infectieuses est directement liée aux bactéries qui présentent une résistance multiple aux antibiotiques. Le développement de nouveaux médicaments antibactériens dotés de mécanismes d'action innovants et plus efficaces est clairement un besoin médical urgent. Les bases de Schiff sont identifiées des agents antibactériens prometteurs. Par exemple, la N-(Salicylidene)-2-hydroxyaniline (**Figure A-1-12**) est active contre *Mycobacterium tuberculosis* [33].

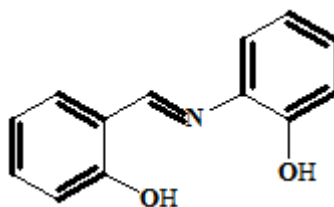


Figure A-1-12: Structure de la N-(Salicylidene)-2-hydroxyaniline.

A-1-12-3 Activité antipaludique :

Les bases de Schiff se sont révélées être des fragments intéressants pour la conception d'agents antipaludiques a titre d'exemple l'Ancistrocladidine[34].

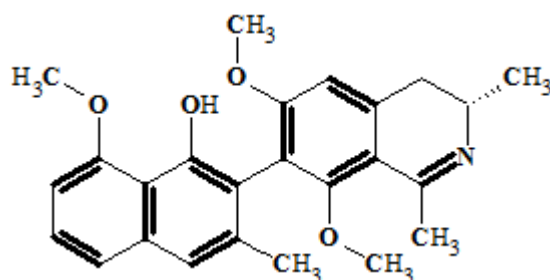


Figure A-1-13: Structure de l'Ancistrocladidine

La méthisazone, est un médicament antiviral, des études ont démontré les propriétés virales inhibitrices contre plusieurs virus tel que le virus respiratoire le virus de la dengue, le virus de l'encéphalite, le virus de l'hépatite C et le virus de la grippe [35]. Des efforts ont été envisagés pour étudier le potentiel inhibiteur viral de ses analogues de base de Schiff.

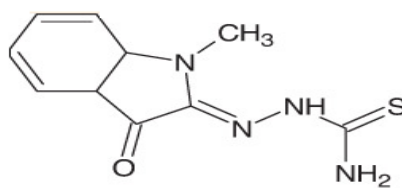


Figure A-1-14: Structure de la méthisazone

Référence:

- [1]. Ivelina T, Zornica T, Denitsa M, Georgi M, Neli K, *Pharmaceuticals*, **2023**, 16, 938, 1-26.
- [2]. Zhiqiang Z, Qingya S, Yubin J, Yashan F, Jingan L, Kun Z, *Metals*, **2023**, 13, 386,1-16.
- [3]. Felicia NE, Mujeeb OR, Oluwakemi AOW, Tolulope MF, *Mater. Adv*, **2023**, 4, 2308–2321.
- [4]. Wail AZ, Farouk K, Mohamad KC, *Arabian Journal of Chemistry*, **2016**, 9, 4, 526-531.
- [5]. Nadia B, Ahmed A, Waleed K, Wan NRWI, *Scientific Reports*, **2023**, 13, 8979, 1-17.
- [6]. Diya EP, Manjima U, Rajimon KJ, Elangovan N, Shadakshara MKR, Renjith T, *Vietnam J. Chem*, **2023**, 61,1-17.
- [7]. Luigi F, *J. Org. Chem*, **2020**, 85, 12212–12226.
- [8]. Wenling Q, Sha L, Mauro P, Stefano B, *Molecules*, **2013**, 18, 12264-12289.
- [9]. Maryam J, Ihsan H, Humaira N, Humaira F, Arif-Ullah K, Nadeem I, *Frontiers in Pharmacology*, **2023**, 14, 1-12.
- [10]. Jessica C, Domenico I, Alessia C, Francesca C, Rosamaria L, Maria SS, *Antibiotics*, **2022**, 11, 191, 1-23.
- [11]. Somasundaram H, Jeyaprakash D, Sutha S, Paramasivam S, Thirugnanasamy E, Natarajan R, *Journal of Saudi Chemical Society*, **2020**, 24, 161-80.
- [12]. Nizam A, El Hassane A, Amalina MT, Kalavathy R, Bohari MY, Hadariah B, *PLOS ONE*, **2020**, 14, 1-17.
- [13]. Adem C, Demet G, Aydin T, Seher B, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2011**, 25, 3, 407-417.
- [14]. Mohammed E, Imdadul H, Amina KR, Dennis W, Christoph J, *Molecules*, **2023**, 28, 172,1-19.
- [15]. Takashiro A, Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry, Books on Demand, **2023** – 208.
- [16]. Wenling Q, Sha L, Mauro P, Stefano B, *Molecules*, **2013**, 18, 12264-12289.
- [17]. Alexandra B, Mirela FZ, Angelica V, Ana-Maria-Corina D, Alina S, Ana-Maria M, Mihaela D, Cristian DV, Maria C, Sergiu S, *Arabian Journal of Chemistry*, **2020**, 13, 1, 3100-3111.
- [18]. Magdalena S, Dimitrios AP, Jakub B, Kinga KL, Anna D, *Crystals*, **2021**, 11, 512, 1-15.

- [19]. Ji HH, Sang ML, Young-Suk K, *Molecules*, **2017**, 22, 618,1-17.
- [20]. Nikam D, Nikam R, Shinde K, Karande S, *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, **2020**, 8,5, 72-74.
- [21]. Amira AM, Abeer AN, Sadeek AS, Nihad GR, Sherif MA, *Compounds*, **2023**, 3, 376–389.
- [22]. Nagham MA, *Journal of Applied, Physical and Biochemistry Research (JAPBR)*, **2015**, 1, 1, 91-100.
- [23]. Chihiro H, Aika T, Taichi K, Keiji M, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 1445-1450.
- [24]. Zhiqiang Z, Qingya S, Yubin J, Yashan F, Jingan L, Kun Z, *Metals*, **2023**, 13, 386, 1-16.
- [25]. Abeer SM , Jassim MA, Khalaf I K, *Iranian Journal of Catalysis*, **2022**, 12, 2, 223-235.
- [26]. Ahmed MA, Ibrahim MAM, Beni S, *University Journal of Basic and Applied Sciences*, **2015**, 4, 2, 119-133.
- [27]. Xiangyu L, Lishuai Z, Weijie L, Yibo W, Jinyan W, Xigao J, *Polymers*, **2022**, 14, 4563,1-14.
- [28]. Guillem GR, Guillem A, Carolina ES, *Coordination Chemistry Reviews*, **2023**, 475, 214858, 1-26.
- [29]. Fatin ME, Ahmed NH, Hamdi AMB, Rashd MELF, Younis OBA, *Materials Sciences and Applications*, **2023**, 14, 53-62.
- [30]. Patil CJ, Sanjiv BS, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, **2022**, 74, 02, 9-22.
- [31]. Gangadhar BG, *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology (IJRASET)*, **2022**, 10, VII, 457-460.
- [32]. Cristian CL, Ioana B, Brîndușa T, Daniela B, Dan CV , Nicoleta D, Șoimița S, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, 1607903, 11,1-12.
- [33]. Aliaksandr D, Anna S, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2018**, 6, 989-1009.
- [34]. Ban HT, *Sci. J. Med. Res*, **2022**, 6, 22, 23-26.
- [35]. Tilal E, Malik SM, Eyman ME, Hatem AA, Abualgasim EA, Muhammad UM, Magdi A M, *Medicinal Chemistry Research*, **2022**, 31, 244–273.

Chapitre A-2 Les Acides Aminés Et Leurs Dérivés

A-2-1 Introduction

Les acides α -aminés ont fait l'objet d'un grand intérêt dans tous les domaines dans la chimie et la biologie et de la vie [1]. Au-delà de ce rôle fondamental, les acides aminés sont utilisés largement comme additifs alimentaires [2], les produits agrochimiques [3], comme enzyme les inhibiteurs [4], les agents antibactériens [5], les composés neuroactifs [6], matières premières pharmaceutiques [7] et fongicides [8], les acides aminés naturels et non naturels ont trouvé de nombreuses applications en chimie organique[9]. Ils peuvent être utilisés comme matériaux de départ chiraux pour la synthèse totale de produits naturels [10], ou des auxiliaires chiraux, en tant que ligands de catalyseurs [11].

Les 20 acides aminés standards constituent une boîte à outils polyvalente pour la synthèse organique des composés ionique [12]. Les matières premières à base des acides aminés naturels ont montré une faible toxicité [13] et une biodégradation rapide [14] dans des études antérieures. Par conséquent, ils ont un grand potentiel d'application dans les industries alimentaires [15], pharmaceutiques [16] et cosmétiques [17]. Ces types de composés montrent des propriétés bactéricides [18] et fongicides [19].

La littérature est pauvre en synthèses et en application des hétérocycles dérivés des acides aminés naturels.

Les acides aminés sont des molécules qui possèdent une fonction acide carboxylique ($R-COOH$) et au moins une seule fonction amine ($-NH_2$) ainsi qu'il soit lié au une des atomes de carbone porteur du groupement carboxylique comme il est indiqué dans la figure A-2-1 ci-dessous :

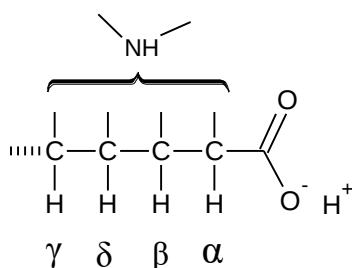


Figure A-2-1 : Structures des acides α , β , γ , δ -aminé.

Les acides aminés sont nommés selon la position du groupement amine dans le carbone exemple acide α aminé, acide β aminé...etc [20].

La chimie des acides aminés est compliquée par le fait que le groupe -NH_2 est une base et le groupe $\text{-CO}_2\text{H}$ est un acide. En solution aqueuse, un ion H^+ est donc transféré d'une extrémité de la molécule à l'autre pour former un zwitterion [21].

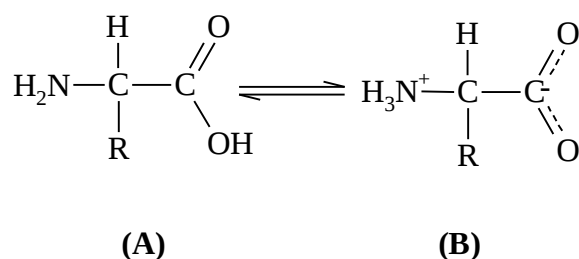


Schéma A-2-1: Un acide aminé dans sa forme non ionisée (A) et zwitterionique (B).

Les 20 acides aminés naturels qui constituent les protéines se sont des acides de type α aminés, cependant, l'énorme progrès scientifique dans le domaine de la chimie organique et biochimique s'est avéré la présence d'autres acides hors les 20 acides aminés qui servent à fabriquer les diverses protéines et qui est présenté dans le classement suivant :

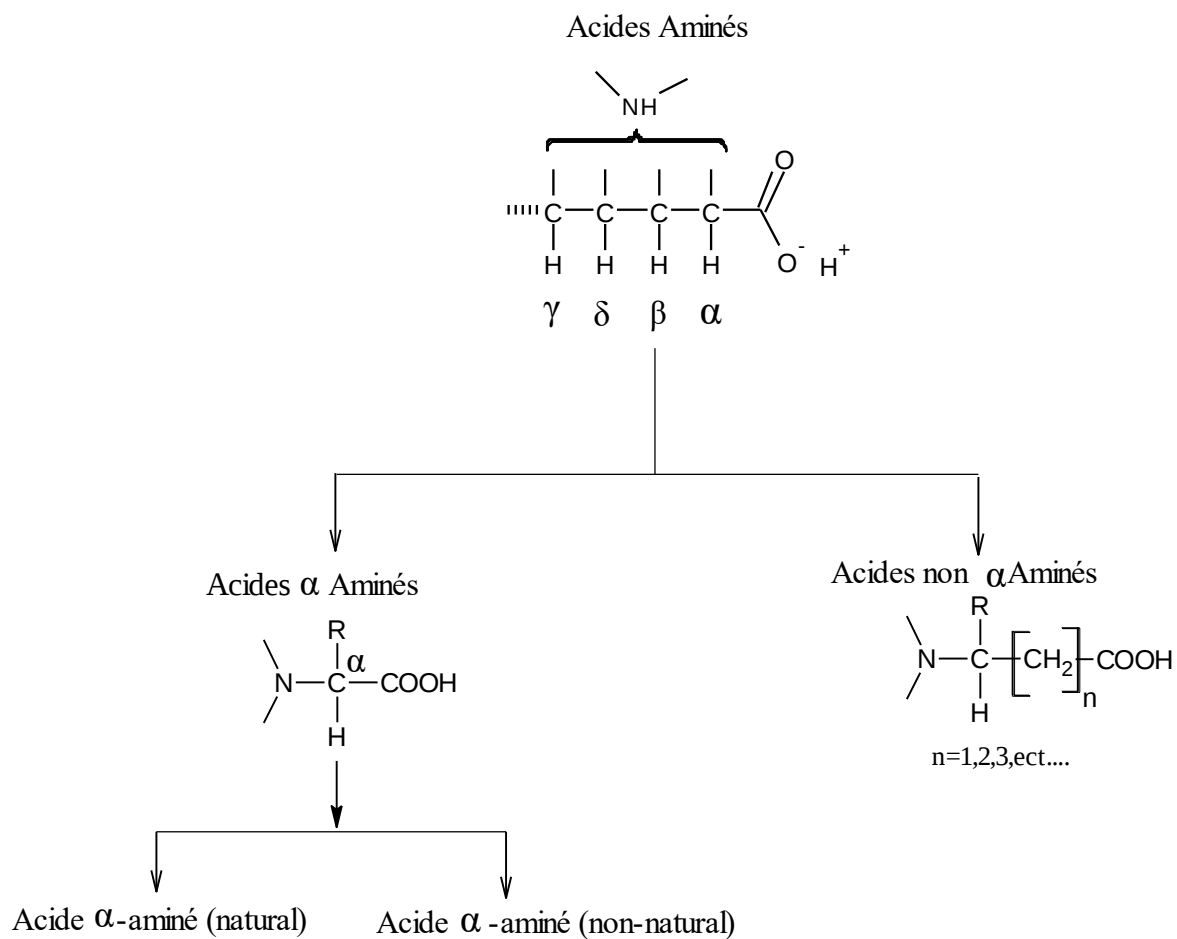
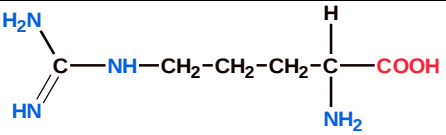
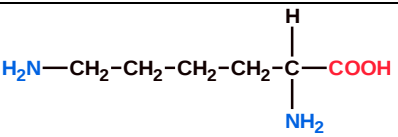
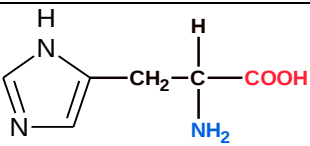
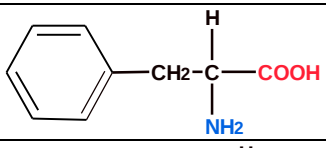
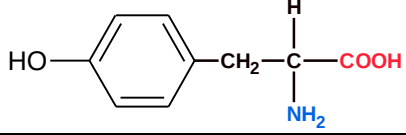
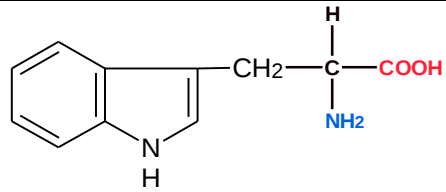
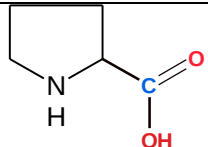


Schéma A-2-2 : Classification générale des acides aminés.

Tableau A-2-1: l'acide aminé Natural

Liste de l'acide aminé Natural	
Structure	Nomenclature
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H} \end{array} $	Glycine
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	Alanine

$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	Valine
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	Leucine
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{C}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Isoleucine
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	Sérine
$ \begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} $	Thréonine
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HS}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	Cystéine
$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} $	Méthionine
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	Acide Aspartique
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	Acide Glutamique
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Asparagique
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Glutamique

	Arginine
	Lysine
	Histidine
	Phénylalanine
	Tyrosine
	Tryptophane
	Proline

En raison de l'importance des acides aminés naturels dans la synthèse des protéines constitutives en tant qu'éléments constitutifs des tissus musculaires de l'organisme, ils sont essentiels pour tous les processus métaboliques comme les enzymes, les vitamines et bien d'autres activités. L'intérêt que porte la communauté scientifique à l'apport en acides aminés n'est pas limité sur les 20 acides aminés naturels mais aussi sur leurs dérivés et analogues, que nous pouvons les regrouper en quatre types différents.

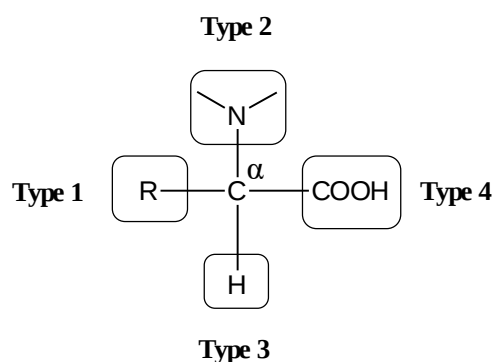


Figure A-2-2: Type d'acide aminés selon les substituant lie à l'atome de carbone α .

- **Type 1:** Acide Aminés Dérivés du groupement R.
- **Type 2:** Acide Aminés Dérivés du groupement NH_2 .
- **Type 3:** Acide Aminés Dérivés du H.
- **Type 4:** Acide Aminés Dérivés du groupement carboxylique COOH.

La plus part des substituant lies aux acides aminés rencontrés dans la nature ou synthétisés sont des dérivés d'une de ses quatre types ou deux type ou bien plus comme ont va le citer dans ce qui suit.

A-2-2 Les dérivés des acides aminés naturels

- Des nouveaux dérivés acides aminés de glycine et méthionine contenant un cycle 1,2,4-triazole [22]. Dérivés du groupement NH_2 sont présentés dans la figure A-2-3.

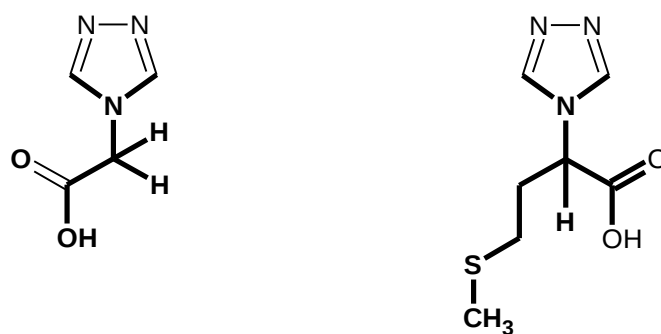


Figure A-2-3: Structure de 1,2,4-triazole dérivés d'acide aminés glycine et méthionine.

A-2-2-1 Acide Aminés Dérivé du groupement H.

Pour les acides aminés naturels substitués à la position H de type 2 ils ne sont pas mentionnés dans la littérature.

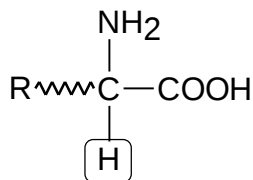


Figure A-2-4: Structure d'acide aminé naturel

A-2-3-2 Acide Aminés Dérivé du groupement COOH.

- Des dérivés de L-Lysine substitués par des hétérocycles à cinq chaînons de type oxadiazole et triazole ont été synthétisés par Chergui et al. Certains des composés synthétisés montrés un bon effet inhibiteur contre les microorganismes testés par rapport aux antibiotiques disponibles dans le commerce Polymyxine et Oxytétracycline [23].

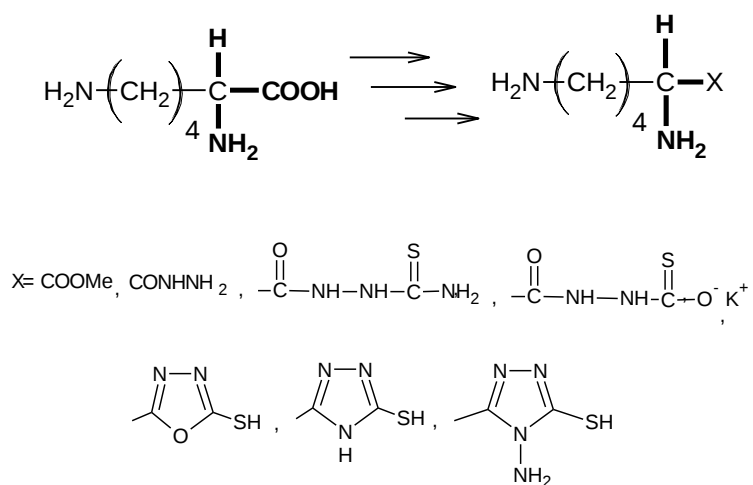


Schéma A-2-3: Synthèse des diazole dérivés de L-Lysine.

- Amarouche et al [24]. Ont synthétisés plusieurs dérivés du diazole de la L-proline via six étapes de synthèse, et ils ont évalué leur activité antibactérienne, certains des composés testés ont montré un effet antibactérien promoteur contre presque tous les types de bactéries testées, en particulier contre *Staphylococcus aureus* à Gram positif et le *Bacillus cereus*.

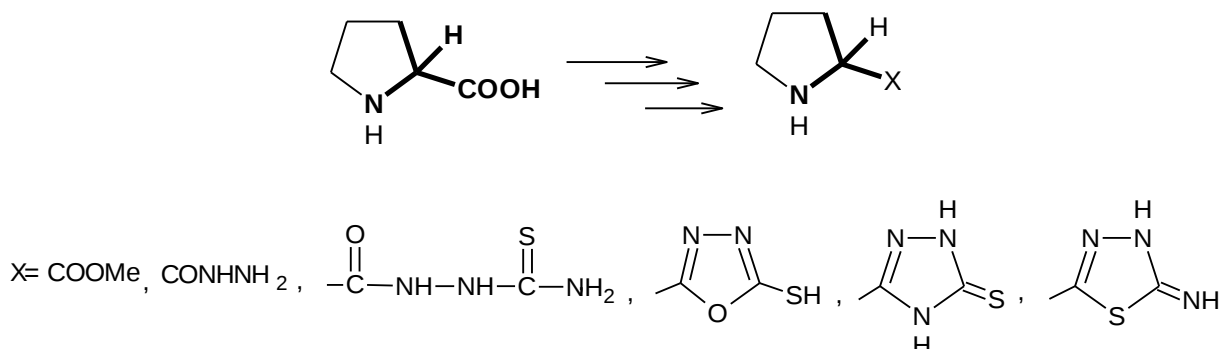


Schéma A-2-4: Synthèse des diazole dérivés de L-Proline.

- une stratégie de synthèse a été établie pour modifier l'amine dans l'acide aminé en 1,2,4-triazoles. L'ensemble de nouveaux acides aminés dérivés de 1,2,4-triazole est introduit comme précurseurs superlatifs dans la conception des polymères de coordination [24].

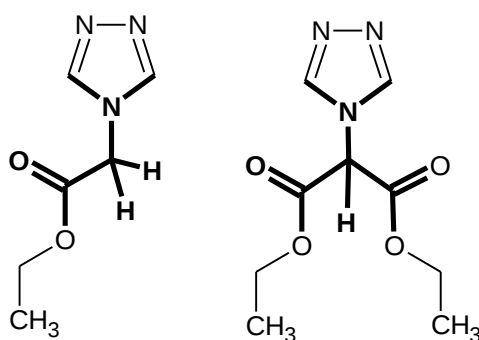


Figure A-2-5 : Structure de 1,2,4-triazole dérivés d'acide aminés.

- Des nouveaux dérivés de 1,2,4-triazole contenant l'acide aminé Phénylalanine ont été synthétisés par cyclisation intramoléculaire de 1,4-Thiosémicarbazides disubstitués en position 4 et 5, en milieu acide et alcalin, respectivement; les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité anti-inflammatoire. Le composé 1,2,4-triazole Figure A-2-6 s'est avéré posséder une activité anti-inflammatoire appréciable comparable à celle d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens [25].

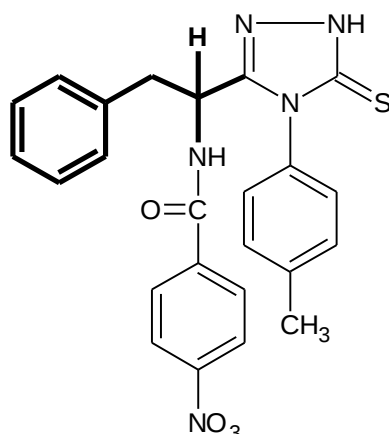


Figure A-2-6 : Structure de 1,2,4-triazole contenant l'acide aminés Phénylalanine.

- Siddiqui Rohi et collaborateurs ont synthétisé une série de molécule de 1.3.4 oxadiazole par l'action de l'acide phtalique anhydride et différent acide aminés [26].

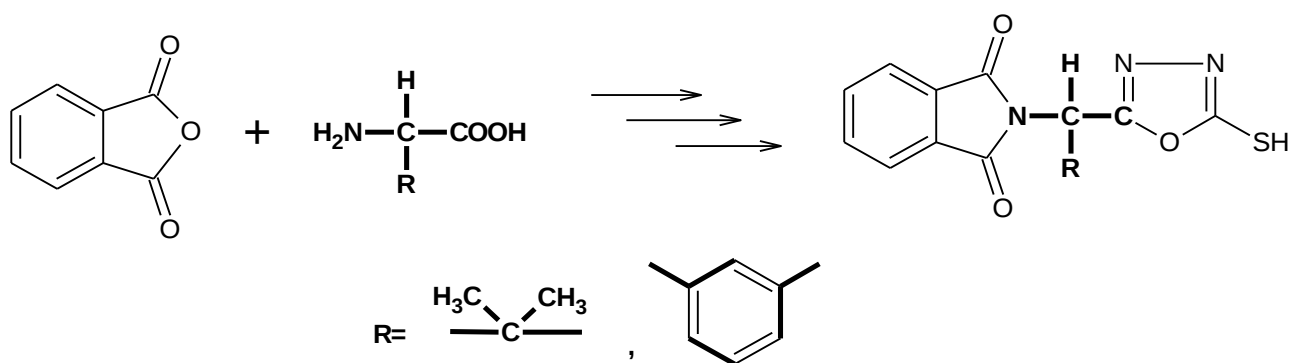


Schéma A-2-5: Synthétise de 1.3.4 oxadiazole par l'intermédiaire d'acide aminé.

- Une série de nouveaux 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués ont été synthétisée sous conditions thermiques classiques de chauffage et d'irradiation par micro-ondes grâce à la réaction d'hydrazides d'acyle avec N-protégé α -aminoacide en présence d'une petite quantité de POCl_3 . Les hétérocycles ont été obtenus avec des rendements modérés à bons et des temps de réaction relativement courts [27].

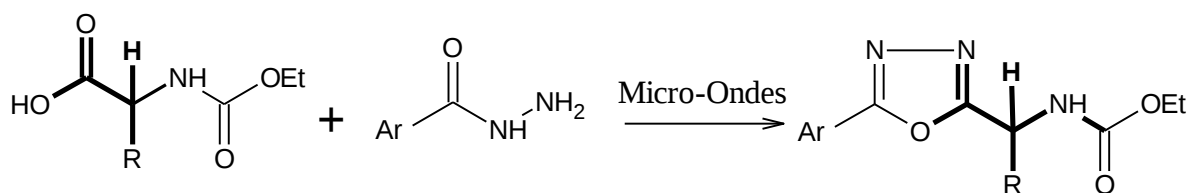


Schéma A-2-6 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles a partir d'acide aminés.

- Une étude a montré que l'introduction d'un cycle triazole dans l'acide pyridine-3-carboxylique confère une très bonne activité antituberculeuse [28].

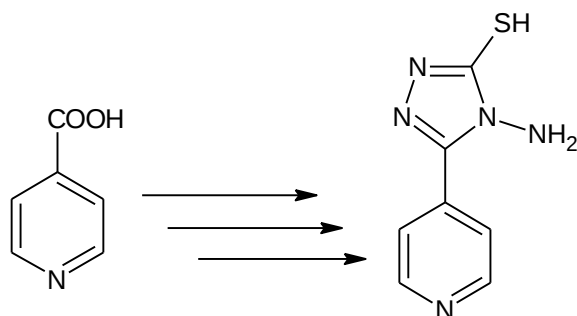


Schéma A-2-7: Formation de 4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol.

- Une série de dérivés de 1,3,4 oxadiazole pyridyl ont été synthétisés par réaction de le chlorure de nicotinoyl avec divers aldéhydes aromatiques et une acétylation ultérieure. les composés synthétisés ont été évalués pour leurs activités antioxydant in vitro et possèdent une activité significative. Les résultats ont révélé que le composé d'essai est un donneur d'électrons et pourrait réagir avec les radicaux libres [29].

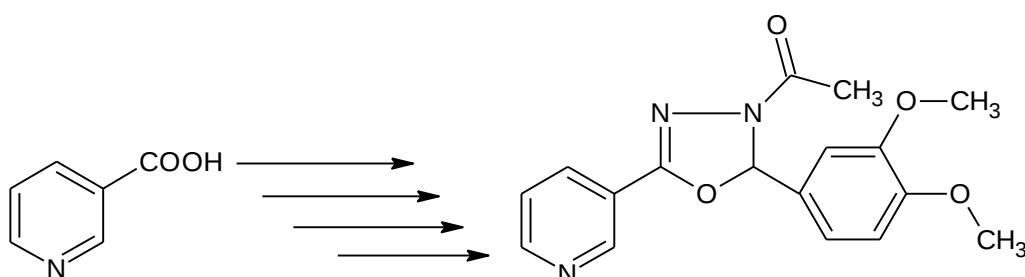


Schéma A-2-8: Synthèse de 1,3,4 oxadiazole pyridyl.

Référence :

- [1].Priyanka S, Srinivas L, Kumar M , Krishnananda S, Gautam P, *Tetrahedron*, **2017**, 73, 15, 1911-2008.
- [2].Belitz HD , Grosch W, Schieberle P, *Food Chem*, **2004**, 434-473.
- [3].Marhadour S, Wu H, Yang W, Marivingt-Mounir C, Bonnemain JL , Chollet JF, *Pest Manag Sci*, **2017**, 73, 9,1972-1982.
- [4].Jun FJ, Juan Q, Xiao YM, Myeong HM, Li Q, *Talanta*, **2017**, 165 ,251-257.
- [5].Kumudini C, Rekha N, Jadhav SK, Kallol KG , Manmohan LS, *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc*, **2017**, 181, 47-54.
- [6].Yun-Rong L, Xin-Yan F, Li-Gen S, Yan J, Juan-Li W, Xiao-Juan W, Zhao-Pin W, Xue-Yan W, Zheng L, Wei-Bo L, Hui-Chun L, Jian-Hong L, Ai-Min B, *BMC Psychiatry*. **2014**, 14, 123.
- [7].Aurora P, Ramon P, Lourdes P, Maria RI, *Ind. Eng. Chem. Res*, **2011**, 50, 9, 4805–4817.
- [8].Curtis TY, Powers SJ, Halford NG , *J Agric Food Chem*, **2016**, 64, 51, 9689-9696.
- [9].Charles RW, *Soil Biol Biochem*, **2017**, 115, 197-212.
- [10].Oliver R, Martin B, Markus G, Dietmar S, Christian D, *Beilstein J Org Chem*. **2014**, 10, 1135–1142.
- [11].Sathishkumar M, Vivek PM, Sathiyarayanan KI, *Sens. Actuator B-Chem*, **2017**, 250, 244-249.
- [12].Benedetto A, Bodo E, Gontrani L, Ballone P, Caminiti R, *J Phys Chem B*, **2014** , 118, 9 ,2471-86.
- [13].Shin-ya F, Gaku H, Shinji S, Noriho K, *RSC Adv*, **2016**, 6, 87753–87755.
- [14].Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, *Biochemistry*, 5th edition. **2002**, New York: W H Freeman.
- [15].Yoshiharu I, Ichiro C, Tamio I, Angew, *Chem. Int. Ed. Engl*, **1978**, 17,176-183
- [16].Viktória T, Tamás G, Zoltán S, Béla N, Árpád N, Miklós Z, *Polym. Bull*, **2007**, 59, 311-318.
- [17].Williams SD, Schmitt WH, *Chemistry and Technology of the Cosmetics and Toiletries Industry*, **2012**, Springer Science & Business Media.
- [18].Irwansyah I, Yong-Qiang L, Wenxiong S, Dianpeng Q, Wan R L, Mark BY,Tang, S L, Xiaodong C, *Adv. Mater*, **2014**, 27, 4, 648-655.
- [19].Daoudi S, Othman A A, Benaissa T, *Chem Sci Rev Lett*, **2016**, 5, 20, 54-58.

- [20].Michel F, Aram MP, *Salts of Amino Acids: Crystallization, Structure and Properties*, **2014**, Springer.
- [21].Shoujun X, Michael JN, Kit HB, *J. Chem. Phys*, **2003**, 119, 20, 10696-10701.
- [22].Forte E, Pizzoferrato M, Lopetuso L, Scaldaferri F, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **2012**, 16, 1, 25-37.
- [23].Yamina C, Adil A O, *Eur. Chem. Bull*, **2016**, 5, 8, 330-334.
- [24].Lemia A, Fawzia T B, Adil A O, *J. Chem. Pharm. Res*, **2016**, 8, 4, 896-900.
- [25].Mihaela M, Valeriu S, Lenuta P, Marcel P, Jacques D, Cristian P, *Molecules*, **2009**, 14, 2621-2631.
- [26].Siddiqui R, Ashvini VS, Mazahar F, Ayesha D, *J. Med. Chem. Drug Disc*, **2016**, 1, 2, 354-360.
- [27].Luciano D, Oscar EDR, Elisiane FH, Caroline RB, Mariane BC, Ricardo SS, Wolmar A Severo F, *Arkivoc*, **2015**, vii, 131-144.
- [28].Farzana A, Raja C, Abhimanyu T, *Inter. J. Pharm. Chem*, **2015**, 05, 10, 343-349.
- [29].Aanandhi V, Vijey M, Mansoori HM, Shanmugapriya S, George S, Shanmugasundaram P, *Res J Pharm Biol Chem Sci*, **2010**, 1, 4, 1083-1090.

Chapitre A-3 Chimie des 1,2,4-triazoles et ses dérivés

A-3-1 Introduction

La chimie des 1,2,4-triazoles et leurs dérivés hétérocycliques ont reçu une attention considérable en raison de leur importance efficacité biologique [01]. Un grand nombre de 1,2,4-triazole système contenant de l'anneau ont été incorporés dans un grande variété de candidats médicaments thérapeutiquement intéressantes[02]. Le système cyclique triazole a suscité un intérêt croissant des chimistes organiques synthétiques et de ceux qui traitent des composés médicinaux en raison de sa polyvalence [03]. Potentiel d'interaction avec les systèmes biologiques [04].

Le triazole les composés possèdent un large éventail d'activités biologiques et sont particulièrement axés sur le comportement antifongique[05].

Triazole il se trouve sous deux formes régioisomères : 1,2,3-triazole et 1,2,4-triazole [06] .



Schéma A-3-1 : Régioisomères du triazole.

Tableau A-3-1: Propriété des triazole.

Propriétés du 1, 2, 3-triazole	Propriétés du 1, 2, 4-triazole
Formule moléculaire $C_2H_3N_3$	Formule moléculaire - $C_2H_3N_3$
Masse molaire 69,0654	Masse molaire 69,0654
Point d'ébullition 203 °C	Point d'ébullition 260
Point de fusion 23-25 °C	Point de fusion 120-121°C
Densité 1,192 g/cm ³	Densité 1,394 g/cm ³
Aspect liquide incolore	Aspect solide blanc
Solubilité dans l'eau très soluble	Solubilité dans l'eau très soluble
Basicité (pK_b) 9,4	Basicité (pK_b) 10,3
Acidité (pK_a) 1,2	Acidité -(pK_a) 2,2
Pression de vapeur 0,4 mmhg (25°C)	Pression de vapeur 0,02 mmhg (25°C)

A-3-2 Tautomères de 1,2,4-triazoles

Les 1,2,4-triazoles existent sous deux formes tautomères de transfert de protons présentées ci-dessous. 1H et 4H-1,2,4- le triazole est considéré comme un noyau pharmacologiquement important[06-07].

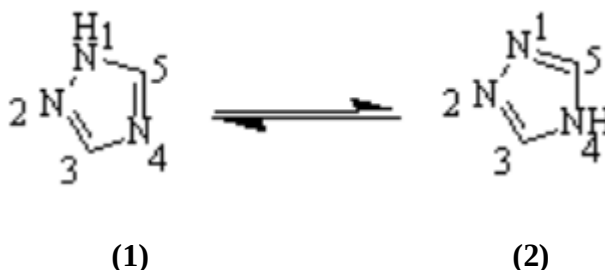


Schéma A-3-2 : Tautomères de 1,2,4-triazoles

Les 1,2,4-triazoles, pour la plupart, existent sous forme 1H-1,2,4-triazole tautomère et 4H-1,2,4-. La forme triazole 2 n'existe ni à l'état solide ni sous forme de solution. En général, amino-substitué. Les 1,2,4-triazoles étaient électroniquement préférés en équilibre tautomère avec le 1H plus préféré formulaire 4

A-3-3 Aromaticité et stabilité :

L'aromaticité est la principale raison de la stabilité du noyau triazole. Un précepte aromatique est formé par le don d'un électron π de chaque atome relié par des doubles liaisons, en plus des électrons restants d'un atome d'azote [08].

A-3-4 Propriétés physique des triazole

Le 1, 2, 4-triazole et ses dérivés existent généralement sous forme solide. 1, 2, 4-triazole et ses dérivés fondent avec la thermolyse à haute température lorsqu'il est chauffé à 316°C pendant 30 minutes [09].

Les dérivés de 1, 2, 4-triazole sont facilement solubles dans les solvants polaires et seulement une légère solubilité dans les solvants non polaires, cependant, la solubilité dans des solvants non polaires peuvent être augmentées par substitution sur l'atome de nitrogène[10].

A-3-5 Propriétés spectroscopique du 1,2,4-triazole

Les études spectroscopiques dans l'ultraviolet (UV), l'infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire (RMN) sont très informatives sur la structure des 1, 2, 4-triazoles et de leurs dérivés.

A-3-5-1 Spectroscopie ultraviolette (UV)

Holam et Straub[11], ont observé que dans le spectre d'absorption (UV), les triazoles non substitués sont plus faciles à identifier que les triazoles substitués d'absorption (UV), le 1,2,4-triazole non substitué présente une très faible absorption à 205 nm.

A-3-5-2 Spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge [12] est très importante pour la caractérisation des composés triazoles. Les bandes d'absorption à $1570-1550\text{ cm}^{-1}$ dues à $\text{N}=\text{N}$ et dans la région de $1600-1411\text{ cm}^{-1}$ dues aux fonctions $\text{C}=\text{N}$ sont les caractéristiques diagnostiques. Les vibrations primaires d'étirement $\text{N}-\text{H}$ ont été observées sous la forme de deux faibles bandes d'absorption proches de 3350 et 3250 cm^{-1} , De même, l'apparition de bandes $\text{N}-\text{H}$ dans les régions de $3200-3100\text{ cm}^{-1}$

A-3-5-3 Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les RMN ^1H et ^{13}C [13] sont importantes pour vérifier la structure des dérivés de 1.2.4 triazole. Les déplacements chimiques des protons iminiques apparaît sous forme d'un singulet à $\delta = 8,95$ et $\delta = 8,97$ et que pour les imines du triazole ce proton apparaît vers $\delta = 8,61$ et $\delta = 8,57$.

La RMN ^{13}C est un outil puissant pour caractériser des triazole. les valeurs de déplacement sont à environ $164-173\text{ ppm}$ pour l'imine ($\text{C}=\text{N}$).

A-3-6 Médicaments pharmaceutiques à base de 1, 2, 4-triazole

Drogues. Bladin fut le premier à synthétiser les 1,2,4-triazoles 1885 [14]. En fait, il existe différents médicaments qui contiennent du 1,2,4-noyau triazole, à savoir :

A-3-6-1 Agent anxiolytiques

L'étizolam est principalement utilisé pour ses propriétés anxiolytiques et sédatives. Soulager l'anxiété et favoriser le sommeil [15].

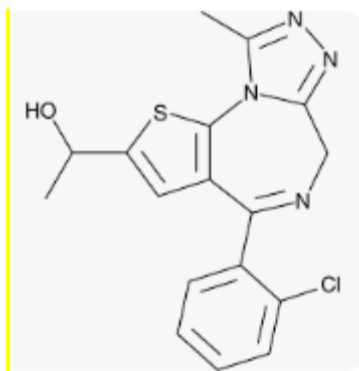


Figure A-2-1 : Structure de L'étizolam.

A-3-6-2 Agent Antidépresseur :

Alprazolam ce médicament est un anxiolytique (tranquillisant) de la famille des benzodiazépines. Il est utilisé dans le traitement de l'anxiété [16].

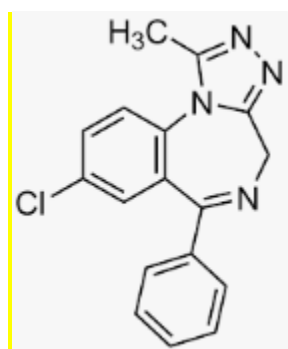


Figure A-2-2 : Structure d'Alprazolam.

A-3-6-3 Agent antifongique :

Fluconazole est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections dues à des champignons. La cause la plus fréquente des infections fongiques est une levure appelée Candida [17].

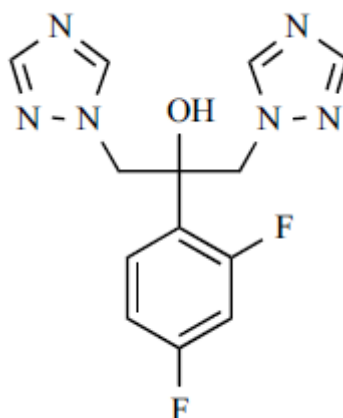


Figure A-2-3 : Structure de Fluconazole

A-3-6-4 Agent antiviral

La ribavirine, ce médicament est un antiviral qui appartient à la famille des analogues nucléosidiques. Il empêche la multiplication de certains virus[18].

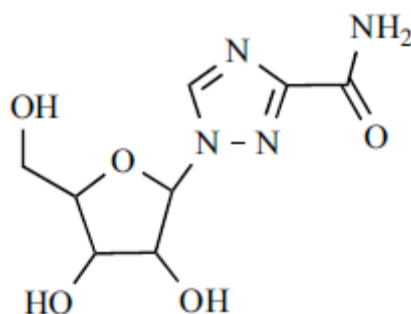


Figure A-2-4 : Structure de la ribavirine

A-3-6-5 Agent Herbicide

La sulfentrazone est un composé organique utilisé comme herbicide à large spectre [19].

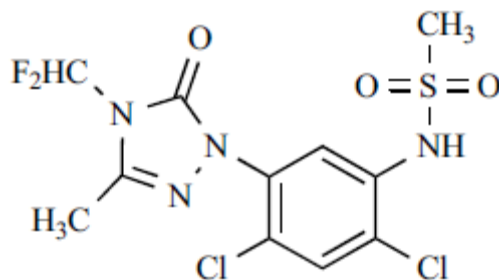


Figure A-2-5 : Structure de la sulfentrazone

A-3-7 Méthodes de synthèse des 1,2,4-triazoles

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse permettant l'obtention des dérivés du 1,2,4-triazole, la plupart se fait en plusieurs étapes [20, 21].

- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction de nitriles avec de l'hydrazine ;
- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la cyclisation des acides thiosemicarbazides ;
- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction d'hydrazinolysis des dithiocarbohydrazides ;
- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide ;
- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la transformation des 1,3,4-oxadiazoles.

A-3-7-1- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction de nitriles avec de l'hydrazine

La méthode la plus simple pour la synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles, peut être réalisée à partir de nitriles. Différents modes opératoires ont été élaborés à partir de ces composés [22-23].

En effet, de nombreux 3,5-diaryl-4-amino-1,2,4-triazoles ont été obtenus en faisant réagir un nitrile avec de l'hydrazine, sans [24] ou avec ajout de composé soufré [25]. Certaines réactions de synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles présentent une première étape au cours de laquelle il se forme une dihydrotétrazine.

Cette dernière se réarrange en triazole soit dans des conditions acides soit à haute température [26] (Schéma A-3-3). Par ailleurs, Koshima et al. ont publié en 2002, la synthèse des mêmes 3,5-diaryl-4-amino-1,2,4-triazoles sous irradiation micro-ondes [27].

L'utilisation des micro-ondes s'avère diminuer fortement les temps réactionnels et augmenter les rendements avec une régiosélectivité analogue à celle obtenue par voie classique.

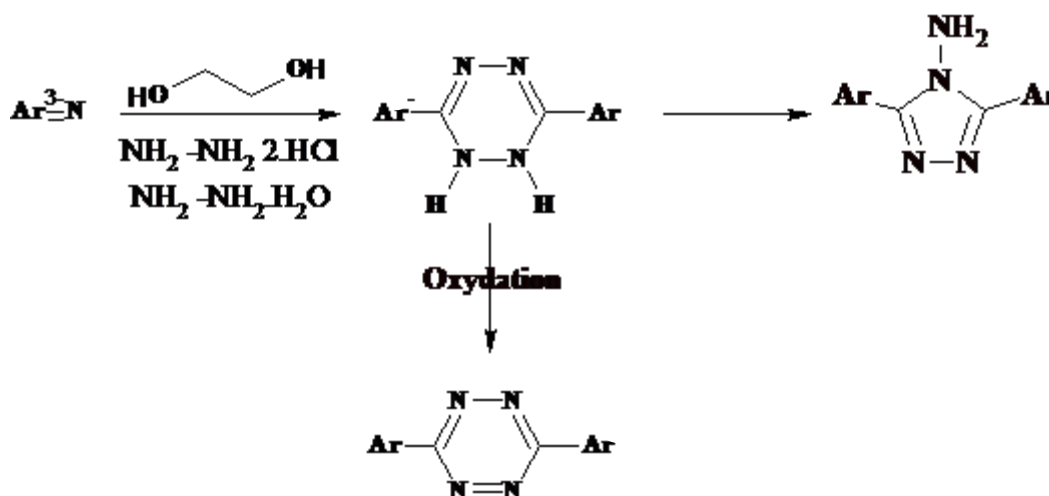


Schéma A-3-3 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction de nitriles avec de l'hydrazine

A-3-7-2- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la cyclisation des acides thiosemicarbazides

Des travaux très intéressants concernant l'utilisation des acides thiosemicarbazides dans la synthèse des 1,2,4-triazole-3-thiols ont été signalés dans la littérature depuis longtemps [28]. Ce type de réaction reste toujours d'actualité vu le nombre d'articles récemment publiés dans ce contexte [29-30].

La cyclisation intramoléculaire déshydratante des acides thiosemicarbazides a été rapportée comme une excellente stratégie pour la synthèse des 3-mercapto-1,2,4-triazoles substitués avec un bon rendement. En effet, le 4-aryl-3-mercapto-4H-1,2,4-triazoles substitué à la position 5 a été obtenu par la cyclisation déshydratante du N-1-[2-(2,6-dichloroanilino)phénylacétyl]-N-4-alkyl/arylthiosemicarbazides en présence de l'hydroxyde de sodium [31] (**Schéma A-3-4**) Il est à signaler que les acides thiosemicarbazides ont été synthétisés par condensation des acides hydrazides correspondants avec les isothiocyanates d'alkyle ou d'aryle [32].

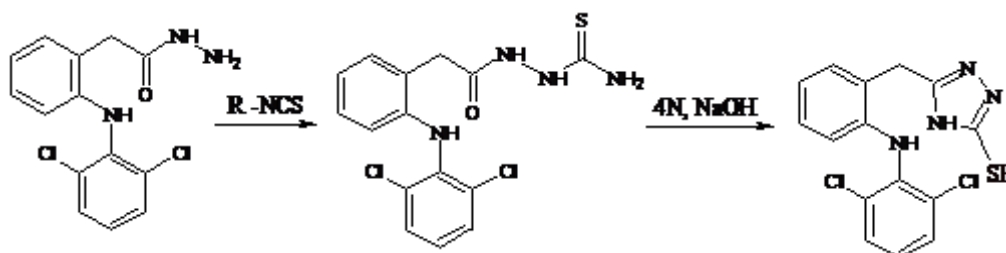


Schéma A-3-4: Synthèse des 1,2,4-triazoles par la cyclisation des acides thiosemicarbazides

Le composé contenant deux cycles 1,2,4-triazole liés l'un avec l'autre par un méthylène a été élaboré par la cyclisation du 4-phénylthiosemicarbazide dans un bain d'huile à 130 °C pendant 2 h ou par le chauffage dans l'éthanol pendant 8 h.

Il est intéressant de noter que le triazole est présent sous la forme thione comme confirmé par les résultats spectroscopiques (IR, RMN) [33] (Schéma A-3-5).

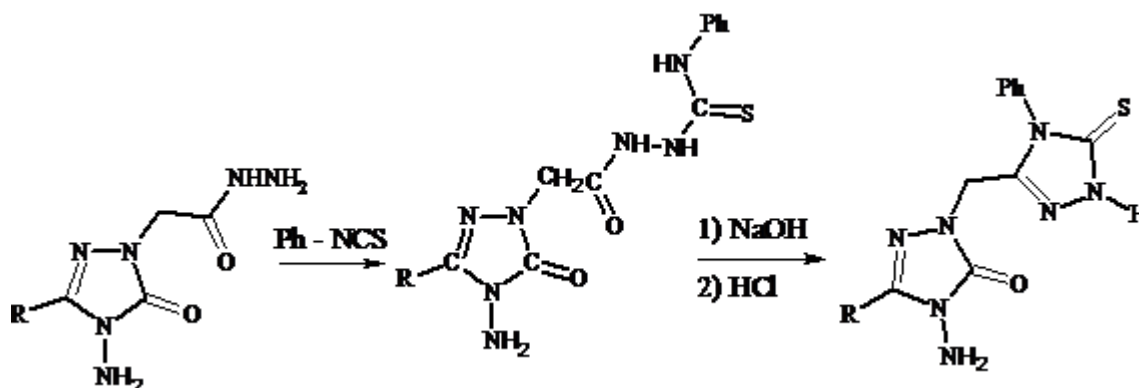


Schéma A-3-5 : Réaction de cyclisation du 4-phénylthiosemicarbazide

Récemment une nouvelle voie de synthèse des 1,2,4-triazole-3-thiols en une seule étape et sans catalyseur basique a été mise au point. En effet, la condensation de l'acide hydrazide avec l'isothiocyanate, effectuée par chauffage à reflux dans le tétrahydrofurane pendant 16 h fournit le triazole correspondant.

L'alkylation du même triazole dans le dichloroéthane donne le thioalkyle correspondant [34] (Schéma A-3-6).

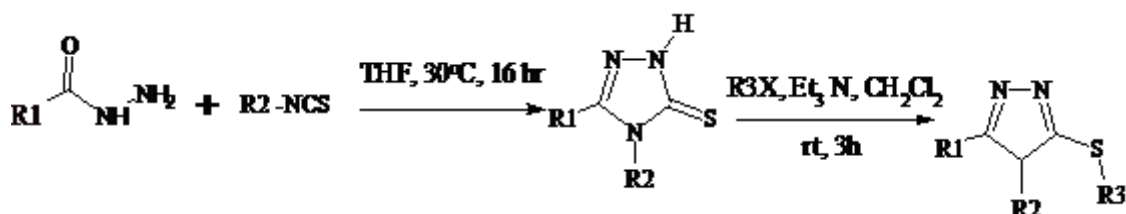


Schéma A-3-6 : alkylation du triazole

El Ashry et coll. ont décrit la synthèse des 1,2,4-triazoles en utilisant la technologie des micro-ondes [35-36]. Le 5-(3-chlorobenzo[b]thien-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol a été préparé avec un rendement de 85% par cyclisation de l'acide thiosemicarbazide correspondant en présence de l'hydroxyde de sodium, après 3 minute d'irradiation micro-ondes (Schéma A-3-7). L'irradiation micro-ondes a permis de réduire considérablement les temps de réaction. En effet, il faut 4 heures par voie classique pour obtenir 54% du même triazole.

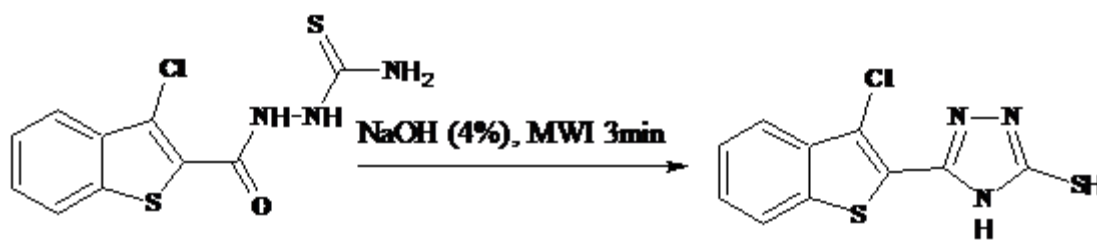


Schéma A-3-7 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par micro onde.

A-3-7-3- Synthèse des 1,2,4-triazoles par hydrazinolyse des thiocarbohydrazides

Différentes méthodes ont été rapportées pour la synthèse des 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols; la plus commune implique l'hydrazinolyse des dithiocarbohydrazides. En effet, la réaction de l'acide furoïquehydrazide avec le sulfure de carbone (CS_2) dans une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium forme le dithiocarbohydrazide, son traitement avec l'hydrazine hydratée conduit à la formation du 5-(2-furanyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3- thiol [37](Schéma A-3-8).

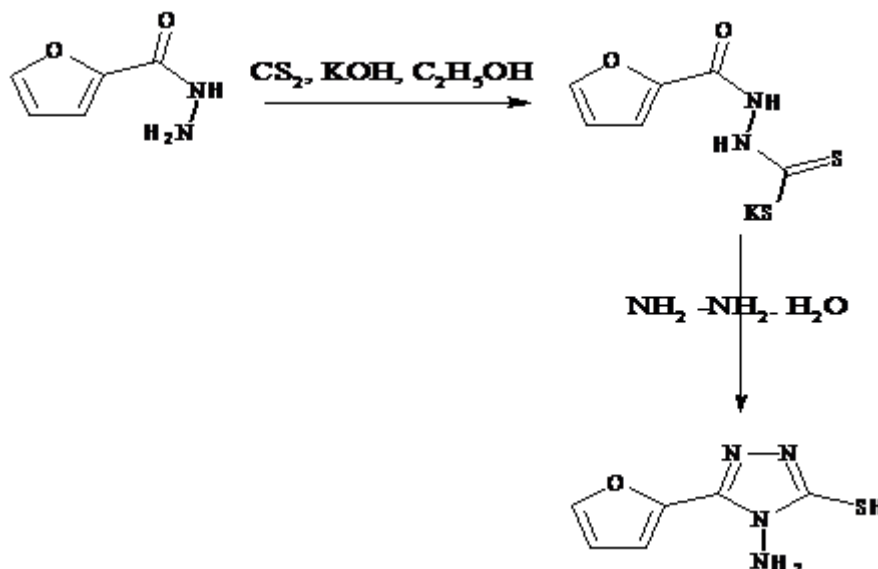


Schéma A-3-8 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par hydrazinolyse des thiocarbohydrazides.

La synthèse des 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols avec de bons rendements en utilisant le chauffage conventionnel, nécessite des temps de chauffage, dans l'hydrazine hydratée, compris entre 4-12 heures [38].

En revanche, l'utilisation des irradiations micro-ondes permet de réduire la durée de synthèse des aminotriazoles d'une façon très significative en suivant le même protocole expérimental que celui utilisé précédemment et d'obtenir ces composés avec des rendements comparables à ceux obtenus par chauffage classique.

A titre comparatif, le 4-amino-5-(3-chlorobenzo[b]thien-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol a été obtenu seulement après 3 min d'irradiation avec un rendement de 86%. Cependant, l'obtention du même triazole avec un rendement d'environ 72% a nécessité 4 heures de chauffage classique (**Schéma A-3-9**).

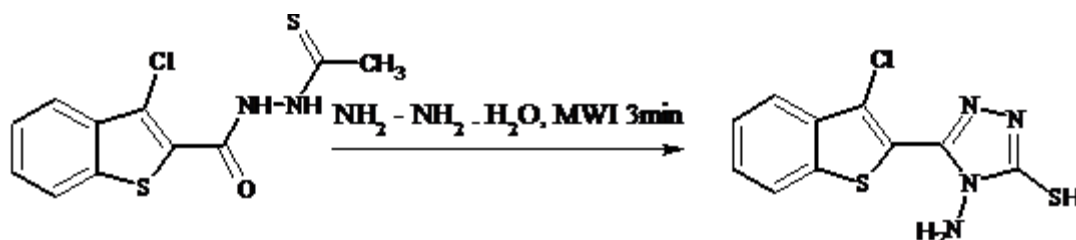


Schéma A-3-9: Synthèse de 4-amino-5-(3-chlorobenzo[b]thien-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol

A-3-7-4- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide

La synthèse des 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols est également signalée dans la littérature par la fusion des acides carboxyliques solides avec le thiocarbohydrazide.

A titre d'exemple, une série de bis [4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-yl] alcanes a été obtenue par fusion des acides maloniques, succiniques ou adipiques 18 avec le thiocarbohydrazide pendant 15-20 minutes [39]. Le benzène 1,4-bis[4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-yl-méthoxy] a été également préparé selon le même protocole [40] (**Schéma A-3-10**).

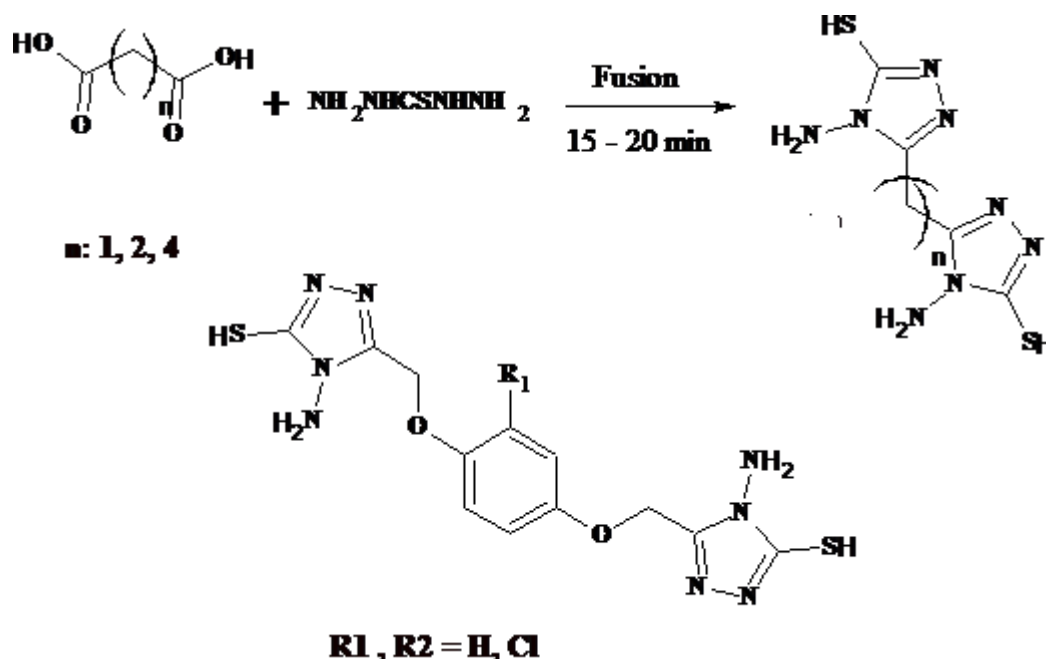


Schéma A-3-10 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide

Une autre méthode qu'a été adoptée pour la synthèse du 5-(anilinoéthyl)-4-amino-3-mercapto-4H-1,2,4-triazole consiste à chauffer sous reflux pendant 4 h les dérivés de l'acide anilinoacétique avec le thiocarbohydrazide[41] (Schéma A-3-11).

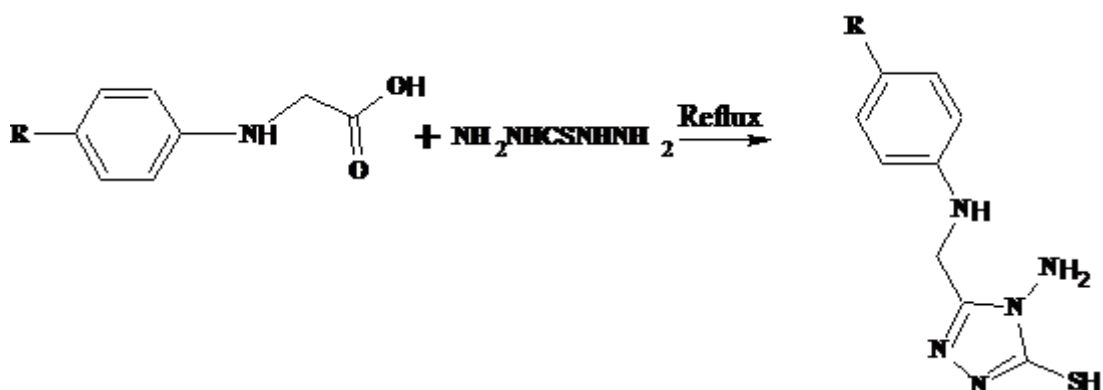


Schéma A-3-11 : synthèse du 5-(anilinoéthyl)-4-amino-3-mercapto-4H-1,2,4-triazole.

A-3-7-5- Synthèse des 1,2,4-triazoles par la transformation des 1,3,4-oxadiazoles

Parmi les divers méthodes de synthèse permettant l'obtention des 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiolune méthode peu commode a été élaborer à partir des 1,3,4-oxadiazoles. Ainsi, le traitement de 5-pyridin-4-yl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol avec l'hydrate d'hydrazine a permis de convertir ce composé en 4-amino-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**Schéma A-3-12**) [42-43].

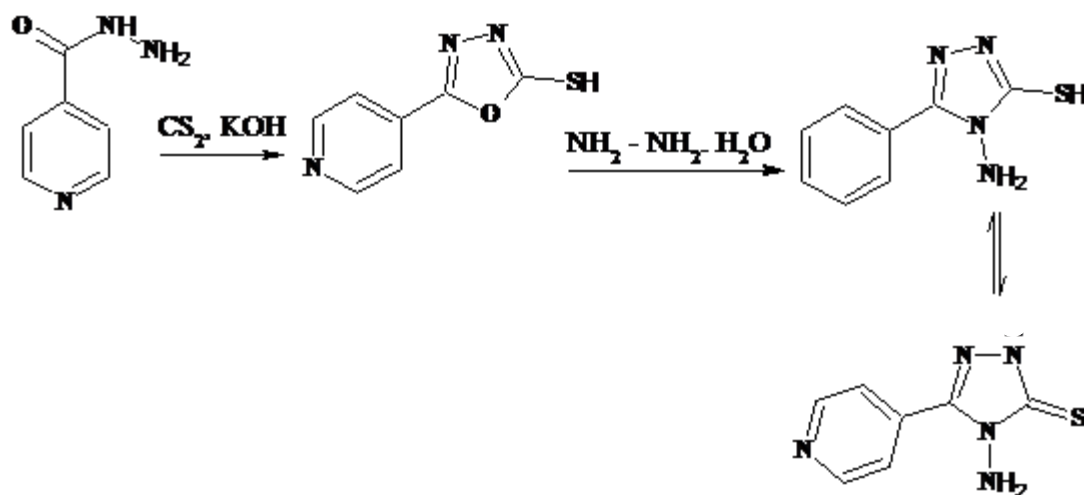


Schéma A-3-12 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par la transformation des 1,3,4-oxadiazoles

Référence :

- [1]. Suman M, Archana S, Bilal A D, *International Journal of Engineering Science and Computing*, **2016**, 6, 8, 2799.
- [2]. Deepa G, Jain D K, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, **2016**, 6, 3, 141-146.
- [3]. Rajeev K, Prabodh C S, Mohammed S Y, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2011**, 26, 1, 1–21.
- [4]. Farooq T, *Advances in Triazole Chemistry*, Amsterdam: Elsevier, **2021**, 21–27.
- [5]. Sahu JK, Ganguly S, Kaushik A, *Chin J Nat Med*, **2013**, 11, 5, 456-65.
- [6]. Houk KN, Reissig HU, *Inside Cosmetics*, **2019**, 5, 10, 2499–2505.
- [7]. Lyudmila I L, *Crystals*, **2019**, 9, 366, 1-12.
- [8]. Maria KA, *Journal of Chemistry*, **2015**, 456961, 11.
- [9]. Gautum OR, Carlsen PHJ, *Acta Chem Scand*, **1992**, 46, 469-473.
- [10]. Alimamad H M, Atul H M, Hetal M, *Mor. J. Chem*, **2017**, 5, 1, 41-58.
- [11]. Holam SC, Straub BF, *New J. Org. Syn*, **2011**, 43, 4, 319-347.
- [12]. Bahgat K, Fraihat S, *Spectrochimica Acta Part A: Mol. Biomol. Spectro*, **2015**, 135, 1145–1155.
- [13]. Ledeti IV, Alexa AA, Bercean VN, *Ser. Chem*, **2011**, 20, 1, 81-86.
- [14]. Bladin JA. Ber. D. *Chem. Ges*, **1885**, 18, 1544–1551.
- [15]. . Marija M, Pharm D, Dania Niwash BCPP, *Ment Health Clin*, **2022**, 12, 6, 356-359.
- [16]. Nassima A-D, Allan Scott Hamby MD, Sana S, Derek B, *J Addict Med*, **2018**, 12, 1, 4–10.
- [17]. Ling J, Shuangxi L, Shiwang T, Yang W, Yumin Z, Shaoqing Y, *BMC Infectious Diseases*, **2022**, 22, 649, 1-10.
- [18]. Zenchenkoa AA, Drenicheva MS, I. Il'ichevaa A, Mikhailova SN, *Molecular Biology*, **2021**, 55, 6, 786–812.
- [19]. Gehrke VR. Camargo, Avila E.R, *Planta Daninha*, **2020**, 38, e020215663, 1-16.
- [20]. Potts KT, *Chemical Reviews*, **1961**, 61.
- [21]. Kotone A, Hoda M, Hori T, Takeshi H, Yoshihiko N, *Japan Patent N° 7616670*, **1976**.
- [22]. Holla BS, Poojary KN, Shivaneta MK, *Eur. J. Med. Chem*, **2002**, 37, 511.
- [23]. Kotone A, Hoda M, Hori T, *Japan Patent N° 7430363*, **1974**.
- [24]. Lin Y, Hlavka JJ, Bitha P, Lang SA, *J. Heterocyclic Chem*, **1983**, 20, 1693.

- [25]. Kotone A, Hoda M, Hori T, Takeshi H, Yoshihiko N, *Japan Patent*, N° 7616670 , 1976.
- [26]. Bowie RA, Gardner MD, Neilson DG, Watson KM, Mahmood S, Ridd V, *J. Chem. Soc*, **1972**, 1, 2395.
- [27]. Koshima H, Hamada M, Tani M, Iwasaki S, Sato F., *Heterocycles*, **2002**, 57, 2145.
- [28]. Johanson T B, Chernoff LH, *J. Am. Chem. Soc*, **1912**, 6, 1156.
- [29]. Agrawal R, Pancholi SS, *Der Pharma Chemica*, **2011**, 3, 32-40.
- [30]. Pitucha M, Wujec M, Dobosz M, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **2007**, 54.
- [31]. Amir M, Shikha K, *Eur. J. Med. Chem*, **2004**, 39, 535.
- [32]. Foroumadi A, Mirzai M, Shafiee A, *Farmaco*, **2001**, 56, 621.
- [33]. Demirbas N, Karaoglu SA, Demirbas A, Sancak K, *Eur. J. Med. Chem*, **2004**, 39, 793.
- [34]. Theoclitou E, Delaet N GJ, Robinson LA, *J. Comb. Chem*, **2002**, 4, 314.
- [35]. Bentiss F, Lagrenée M, Traisnel M, Hornez JC, *Corros. Sci*, **1999**, 41, 789.
- [36]. Bentiss F, Traisnel M, Lagrenée M, *Corros. Sci*, **1991**, 32, 743.
- [37]. Elkadi L, Mernari B, Traisnel M, Bentiss F, Lagrenée M, *Corros. Sci*, **2000**, 42, 703.
- [38]. Tsuru T, Haruyama S, Gijustu B, *J. Jap. Soc. Corros. Engng*, **1978**, 27, 573.
- [39]. Landolt D, *Corrosion et Chimie de Surface des Métaux*, 1st Edn, AldenPress, Oxford, **1993**, 495.
- [40]. Mansfeld F, Kending MW, Lorenz WJ, *Electrochem. Soc*, **1985**, 132, 290.
- [41]. Finger GC, Dickerson DR, Starr LD, Orlopp DE, *J. Med. Chem*, **1965**, 8, 405.
- [42]. Bayrak H, Demirbas A, Demirbas N, Karaoglu SA, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44, 4362–4366.
- [43]. Ramesh S, Rajeswari S, *Electrochimica Acta*, **2004**, 49, 811.

Généralités :

En chimie, un acide aminé est un composé organique qui contient à la fois un groupe fonctionnel amino ($-\text{NH}_2$) et acide carboxylique ($-\text{COOH}$). Les 1,2,4-Triazole sont des hétérocycliques polyvalents ont présenté une large gamme de propriétés biologiques. Dans la conception de nouveaux composés bioactive, la combinaison de différents groupement peut conduire à des composés bioactifs avec des intérêts biologiques très intéressent.

Compte tenu de ce qui précédé, l'objectif de notre travail basés sur la synthétisé des nouveaux composés polyfonctionnels contenant des cycles hétérocycliques à cinq chaînon de type 1,2,4 triazole à partir de deux acides aminés essentiels sont : L-Méthionine et le L-Leucine, selon le schéma B.

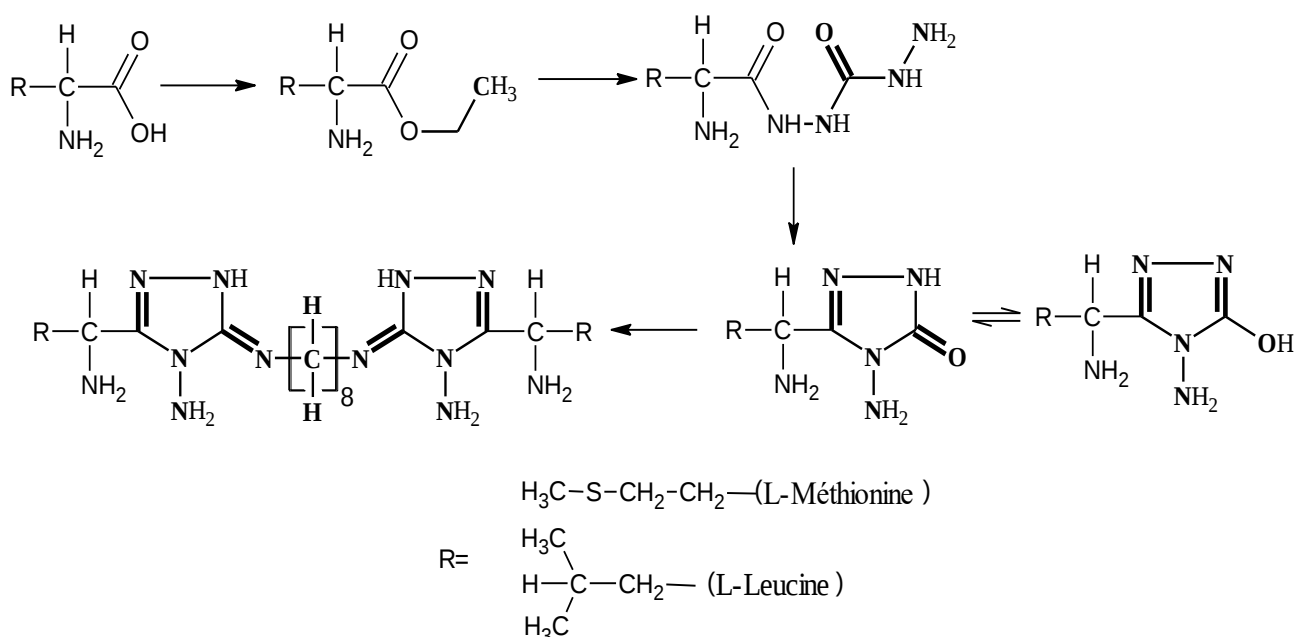


Schéma B : Résumé de synthèse des composés finaux.

La structure de tous les composés synthétisés a été caractérisée par les méthodes d'analyse physico-chimiques à savoir CCM, Tf, IR et spectre théoriques du RMN ^1H et ^{13}C . Ces composés ont fait l'objectif d'une évaluation biologique sur une grande variété de micro-organisme tel que les bactéries et fongiques. Les différentes méthodes de synthèses effectuées dans le présent travail, la caractérisation spectroscopique, et l'interprétation de l'ensemble des résultats de la synthèse, sont exposées et discutés, dans les chapitres suivants :

- **Chapitre B-1 :** Techniques Et Appareillages Utilisés.
- **Chapitre B-2 :** Synthèse et caractérisation des composés dérivés du L-Méthionine.
- **Chapitre B-3 :** Synthèse et caractérisation des composés dérivés du L-Leucine.
- **Chapitre B-4 :** Résultats de l'activité biologique des composés testés.

Chapitre B-1 Techniques Et Appareillages Utilisés

B-1-1 Généralités :

B-1-1-1-Techniques et appareillages utilisés :

a-i-La pesée:

La pesée des réactifs a été effectuée par l'emploi d'une balance électrique analytique précise de type SCALTEC .Sa précision est de 10^{-4} g.

a-ii-Chauffage :

Le mélange réactionnel est porté au reflux sur bain marie, sur un appareil de type HEIDOLOPH.

a-iii-Température de fusion :

Tous les points de fusion des produits synthétisés ont été déterminés sur un appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz (Tmax= 260°C).



Figure B-1-1: Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.

a-iv-Titrage ph-métrique :

Les pH sont mesurés avec du papier pH.

a-v-Mesure de température

Les températures sont mesurés avec du thermomètre.

α -vi-Montage a reflux :

Le montage à chauffage à reflux est un montage expérimental qui permet de chauffer un mélange réactionnel et en accélérer la réaction chimique, la température étant un facteur cinétique. Le reflux empêche la perte de réactif ou de solvant par vaporisation.



Figure B-1-2: Montage a reflux

 α -vii-Montage de distillation :

Pour l'élimination de l'excès de solvant nous avons effectuée le montage de distillation qui consiste à porter le mélange à ébullition et à recueillir, après une succession de vaporisations et de condensations, une fraction dite légère appelée le distillat. Celui-ci correspond au produit le plus volatil qui a le point d'ébullition le plus bas et qui distille en premier.



Figure B-1-3: Montage de distillation.

α-viii-Extraction liquide-liquide :

Pour la purification des produits synthétisés nous avons utilisées l'extraction liquide-liquide c'est est une méthode de purification basée sur la différence de solubilité d'un soluté dans deux phases non miscibles

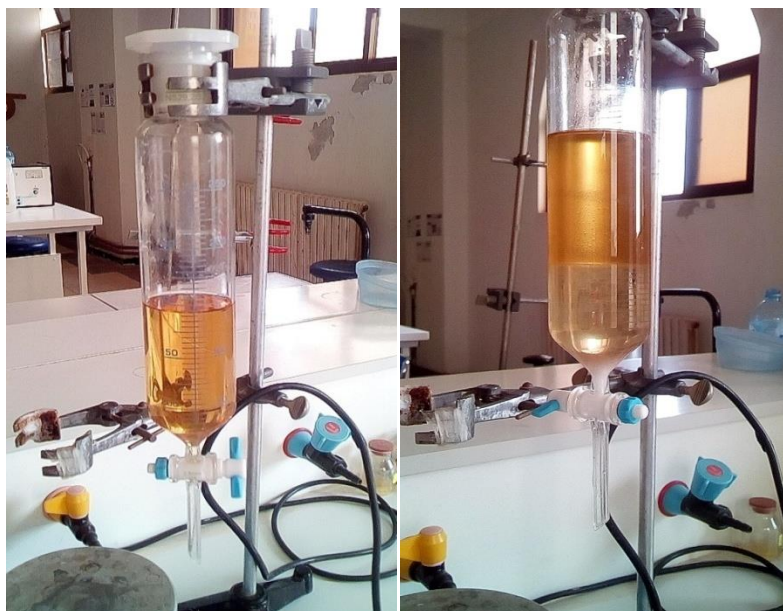


Figure B-1-4: Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.

α-ix-Chromatographie sur couche mince CCM :

La chromatographie est une technique de séparation très puissante, mais aussi considérablement complexe. Les séparations par chromatographie mettent en œuvre des techniques basées sur des propriétés physiques générales des molécules [1].

L'apparition de la chromatographie sur couche mince remonte à 1938 [2]. La CCM (en anglais TLC ou Thin layer chromatography) est une méthode de choix pour suivre l'évolution d'un milieu réactionnel ou de tester la pureté de composés organiques , cette méthode repose principalement sur des phénomènes d'absorption : la phase mobile (est n'importe quel mélange de solvants de développement) qui progresse le long dans une phase stationnaire est constituée d'une poudre, il y a quatre substances les plus utilisées: gel de silice (acide silique), alumine (oxyde d'aluminium), kieselguhr (terre d'infusoire) et cellulose , fixée sur une plaque de verre ou une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium. Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrant à une vitesse qui dépend de leur et de celle du solvant [3].

➤ **Principaux éléments utilisés de la CCM :**

Pour réaliser ce type d'analyse, il nous faut :

- **une cuve chromatographique** : un récipient habituellement en verre, de forme variable, fermé par un couvercle étanche.
- **la phase stationnaire** : une couche d'environ 0,25 mm de gel de silice ou d'un autre adsorbant, fixée sur une plaque de verre, de plastique ou d'aluminium. On préfère alors l'emploi d'alumine neutre. Certaines plaques sont traitées par une substance fluorescente qui permet la révélation aux UV.
- **l'échantillon** : environ un microlitre de solution diluée (de 2 à 5 %) du mélange à analyser, déposé en un point repère situé au-dessus de la surface de l'éluant.
- **l'éluant (phase mobile)** : un solvant pur ou un mélange de solvants qui migre lentement le long de la plaque en entraînant les composants de l'échantillon. Le principe de la chromatographie est schématisé sur la figure suivante :

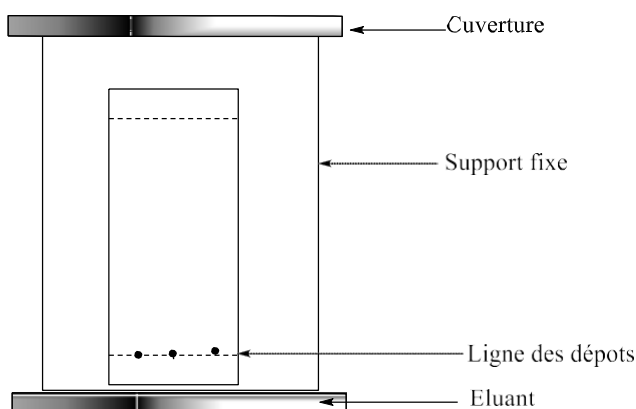


Figure B-1-5: Chromatographie sur couche mince.

➤ **Rapport frontal [4]:**

On détermine le ratio frontal R_f étant le rapport entre la distance parcourue par le soluté divisé par la distance parcourue par le front du solvant.

Le rapport frontal est donc égal à :

$$R_f = L_1/L_2$$

- L_1 : est la distance entre la ligne de dépôt et le centre de la tache même distance parcourue par l'espèce chimique.
- L_2 : est la distance parcourue par l'éluant dans le même temps.

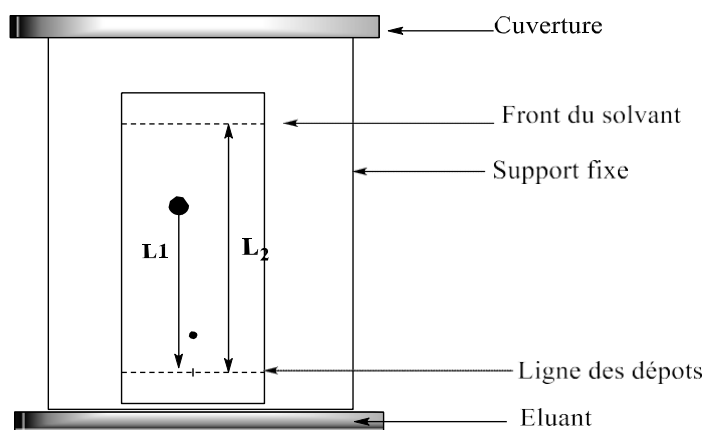


Figure B-1-6: La migration du solvant.

➤ **Application :**

- Utiliser pour l'isolement et la purification des composés obtenus après réaction par synthèse.
- Suivi de l'évolution réaction chimique.
- Vérification de la pureté des produits de départ et des produits finaux.

α -X-Spectroscopie infra rouge

Les principes à la base de la spectroscopie IR sont très proches de ceux qui régissent la spectroscopie UV-visible. La différence provient des niveaux d'énergies sollicités par cette technique : il s'agit des énergies de vibration moléculaire. 0,5 à 2 mg de la substance à analyser sont mélangés avec 100 mg de dispersif (KBr) dans un mortier. Le mélange est broyé très finement.

L'appareil spectrophotométrique IR utilisé dans ce travail pratique est de la référence Shimadzu série FTIR-8300. Le domaine de scanne est entre 400-4000 cm^{-1} .



Figure B-1-7: Spectrophotomètre IR Shimadzu FTIR-8300.

α -xi-RMN H^1 , ^{13}C

Les mesures de RMN H^1 , ^{13}C ont été effectuées à l'aide d'un logiciel spécialisés ACD LABS. Le standard interne pour le spectre est le TMS ($\delta=0.00\text{ppm}$), les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

 α -xii-Tests biologiques

Tous les essais sur les micro-organismes et les tests biologiques ont été effectués aux niveaux de Laboratoire de département génie des procédés, Université du Dr Moulay Taher, Saida.

B-1-1-2-La liste des produits chimiques utilisés :

Tous les solvants et les réactifs chimiques utilisés durant cette thèse sont obtenus de sigma Aldrich et Biochem

Tableau B-1-1 : Liste des produits chimiques utilisés

Produits (pureté%)	Formule brute	Mg/mol	T _f °C	T _{eb} °C	d g/cm ³
Les acides aminés					
L-méthionine	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	149.21	281	-	-
L-leucine	C ₆ H ₁₃ NO ₂	131.17	286	-	-
Les solvants					
Ether di éthylique	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74.12	-116	35	0.715
Chloroforme (99.6)	CHCl ₃	119.38	-63.5	61.2	1.48
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	84.93	-95,1	40	1.33
Méthanol (99%)	CH ₃ OH	32.04	-98	64.5	0.79
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46.07	-117	79	0,78
Réactifs et catalyseur					
Carbohydrazide	CH ₆ N ₄ O	90.08	154	-	1.34
1,8-diaminooctane	C ₈ H ₂₀ N ₂	144.26	52	225	0.83
Hydroxyde de Potassium	KOH	56,10	360	1 327	2,044
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98.07	-15	310	1.84
Bicarbonate de sodium	NaHCO ₃	84,00	50 °C	-	2,22
Iode	I ₂	126.9	113.7	184.3	-

Référence :

- [1]. J.M. Bobbit, A.E. Schwarting, R.G. Gritter, *Introduction à la chromatographie*, **1972**.
- [2]. K. Randerath, G. Villars, *Chromatographie sur couche mince*, **1971**.
- [3]. K. Randerath. *Chimie de Surface*, 2^{ème} édition, Gautier-Villars, **1970**.
- [4]. Gaston Vernin, *La chromatographie en couche mince: techniques et applications en chimie organique*, Dunod, **1970**.

Chapitre B-2 Synthèse Et Caractérisation Des Composés Dérivés Du L-Méthionine

La synthèse des composés hétérocycliques à base de schiff à partir de la L-méthionine a eu lieu selon le schéma réactionnel suivant :

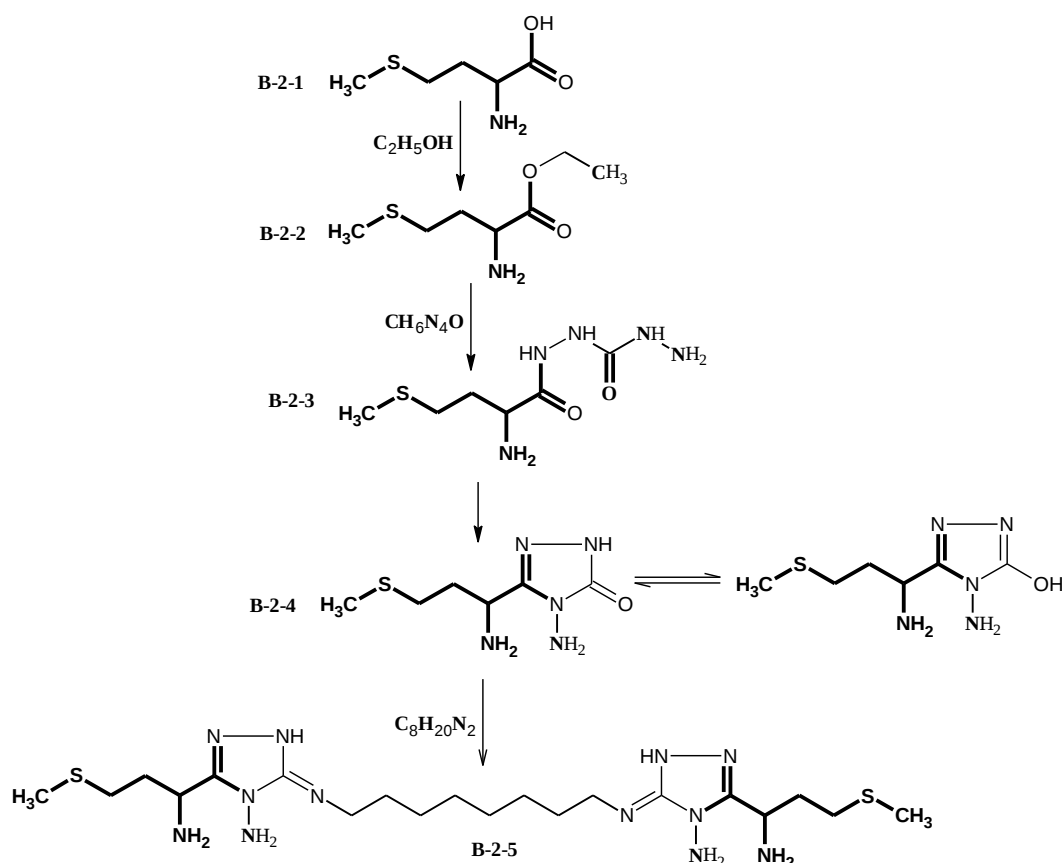


Schéma B-2- Synthèse des composés hétérocycliques à base de schiff dérivés du L-Méthionine.

Nous décrirons les différentes étapes réactionnelles :

B-2-1 Préparation de Méthionine éthyle ester (B-2-2) :

La méthionine éthyle ester (**B-2-2**) est simplement obtenue par la réaction d'estérification du l'acide aminé le L-méthionine (**B-2-1**) (6g, 0.04mol) dans un excès de l'éthanol 50ml avec quelques gouttes d'acide sulfurique comme catalyseur, le mélange et porté à reflux pendant 72 h à une température de 80°C comme il est indiqué dans le schéma réactionnel **B-2-1**.

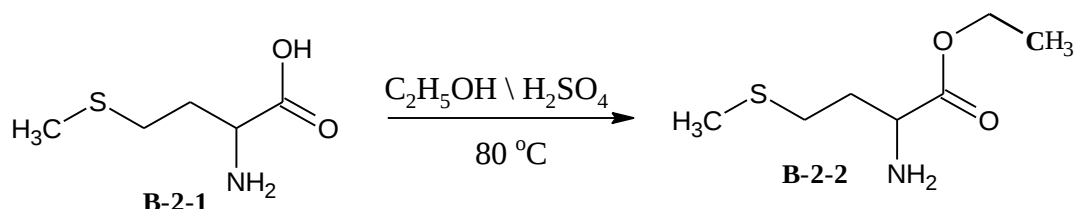


Schéma B-2-1- Préparation de Méthionine Ethyle ester.

L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.42$ dans l'éluant ($CHCl_3/Me$ 1/1), le produit obtenu est obtenu sous forme de solide de couleur blanche avec un rendement de 72% et sa température de fusion est de 234 °C.

B-2-1-1 Caractérisation spectrale

➤ Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

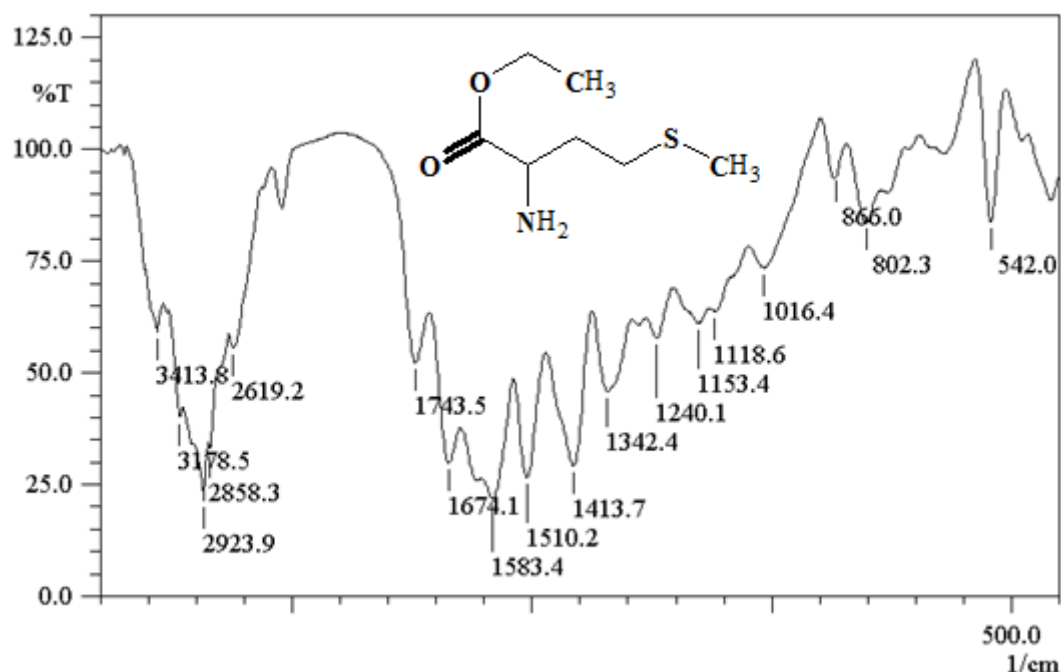


Figure B-2-1 : Spectre infrarouge du composé (B-2-2) dans le KBr.

Le spectre infrarouge de la méthionine éthyle ester (**B-2-2**) montre une bande correspond de la fonction amine située à 3413 cm^{-1} , une forte bande d'absorption d'élongation du groupe (C=O) est situées à 1743 cm^{-1} , ainsi que la présence de la bande du groupe (C-O-C) de l'ester notées à 1016 cm^{-1} , et enfin celle de la fonction thioéther (C-S-C) apparait à 802 cm^{-1} .

➤ **Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H :**

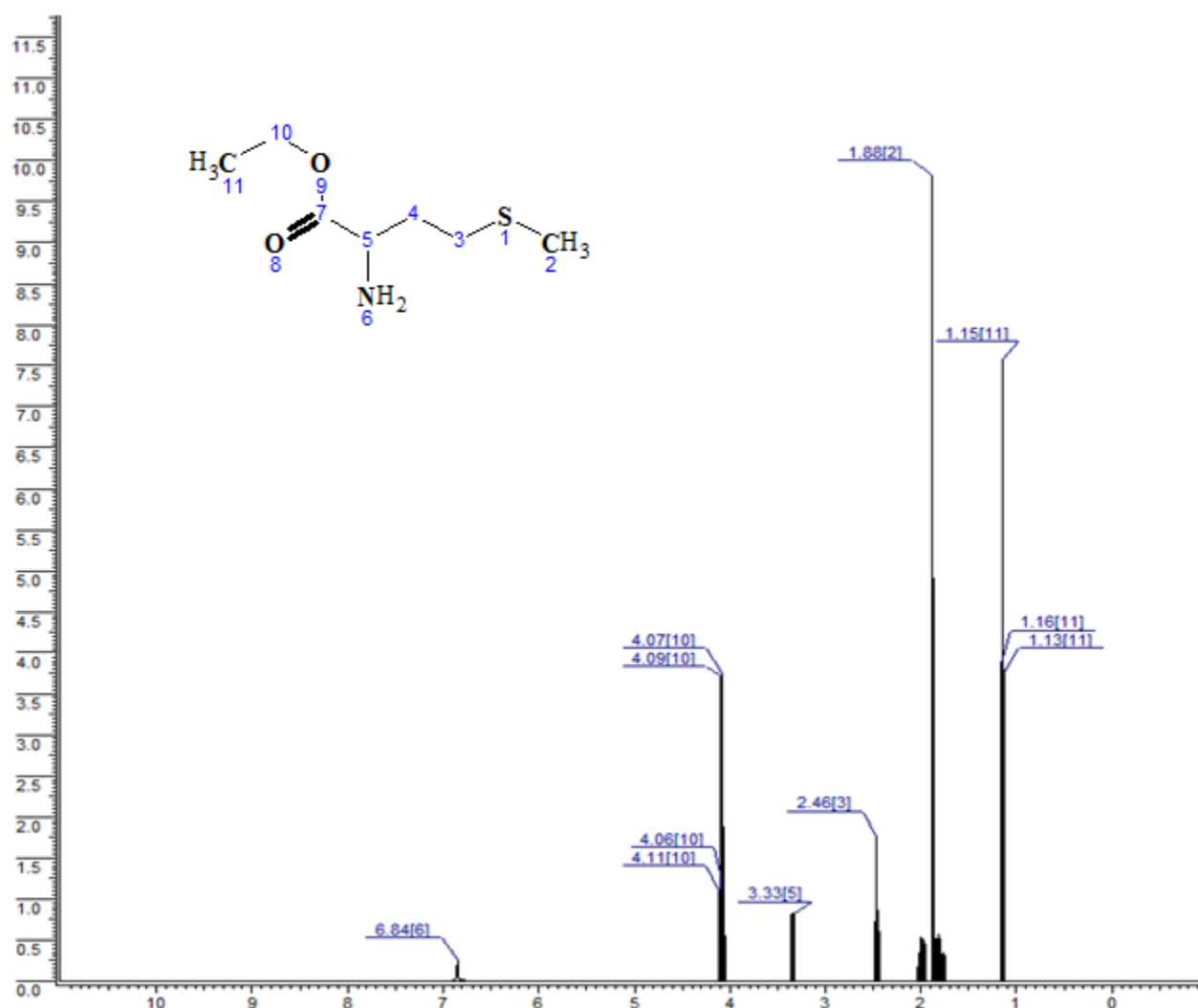


Figure B-2-2 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-2).

le spectroscopie RMN ^1H du composé (**B-2-2**) montre un pics caractéristiques les proton des fonction amine - NH_2 observé à 6.84 ppm, le proton du carbone $\text{CH}_2\text{-O-}$ résonne à 4.09 ppm, le pic à 2.46 ppm correspond aux deux protons du carbone $\text{-CH}_2\text{-S-}$, le déplacement chimique des trois protons du méthyle -S-CH_3 est observé sous forme d'un singulet à 1.88 ppm, et les protons du carbone $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ apparaissent à 1.89 ppm.

➤ Caractérisation par spectroscopie RMN ^{13}C :

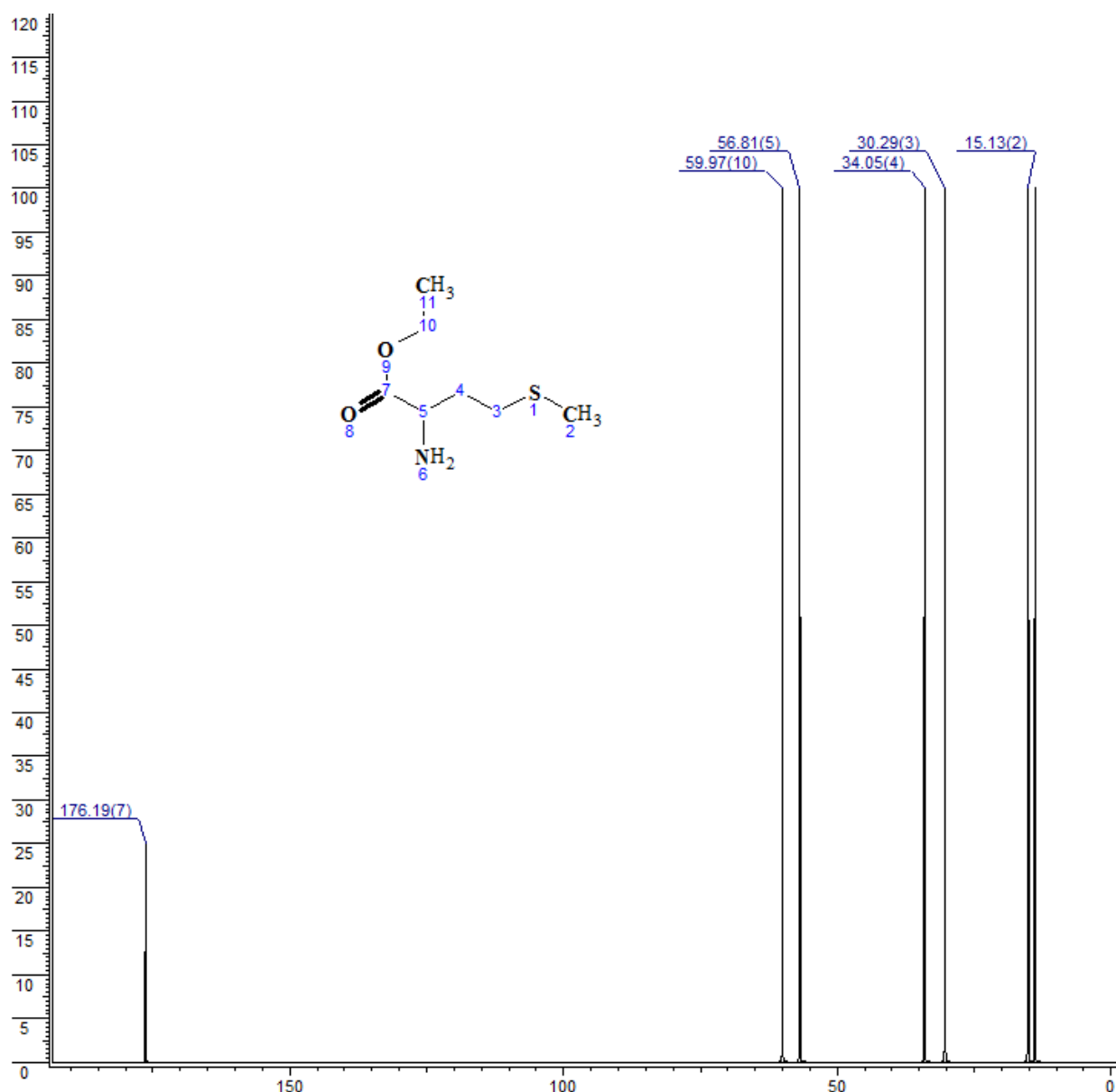


Figure B-2-3 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-2).

Le spectre RMN du carbone du composé (B-2-2) confirme l'existence d'un pic à 176.19 ppm correspondant la résonance du carbone de la fonction carbonyle $\text{C}=\text{O}$, On observe pareillement la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{O}-\text{CH}_2-$ à 59.97 ppm et celui du carbone $-\text{CH}-\text{NH}_2$ à 56.81 ppm, on note également à 30.29 ppm du groupement CH_2-S , le carbone du groupe méthyle de la fonction thioether $-\text{S}-\text{CH}_3$ du méthionine résonne à 15.13 ppm.

B-2-2 Préparation de 2-amino-N'-(hydrazinylcarbonyl)-4-(methylsulfanyl)butanehydrazide (B-2-3) :

La conversion de l'ester de méthionine éthyle ester (**B-2-2**) est réalisée selon le schéma réactionnel **B-2-2**, par un mélange de l'ester de éthyle méthionine (5g, 0.028mol) et carbanohydrazine hydrate (2.54g ,0.028mol) dans 50ml d'éthanol comme suit :

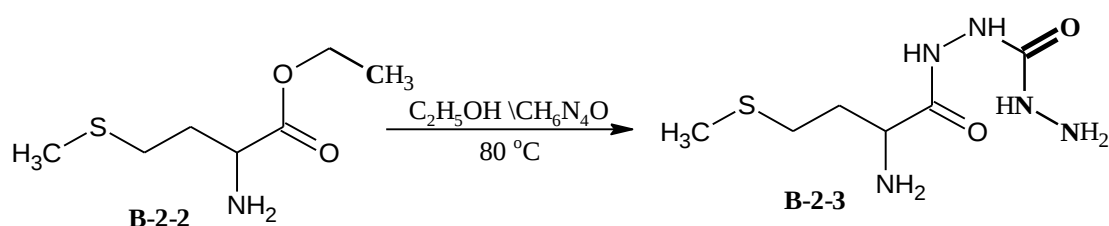


Schéma B-2-2-Préparation de 2-amino-N'-(hydrazinylcarbonyl)-4-(methylsulfanyl)butanehydrazide.

Après 16 h de reflux le produit est obtenu sous forme de poudre jaune avec un rendement de 87%, et il révèle une seule tache de $R_f = 0.63$ par analyse CCM en utilisant comme éluant MeOH, le produit est obtenu sous forme de poudre de couleur jaune de température de fusion de 150°C .

B-2-2-1 Caractérisation spectrale :

Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

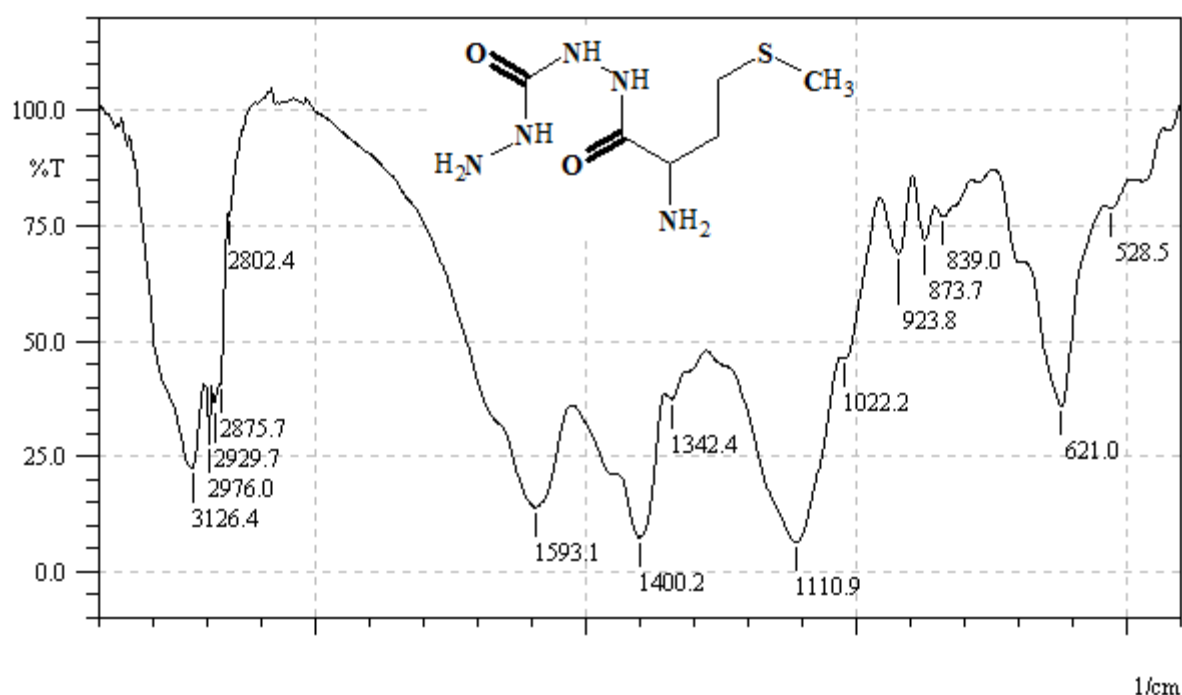


Figure B-2-4 : Spectre infrarouge du composé (B-2-3) dans le KBr.

Les résultats de la caractérisation par spectroscopie infrarouge du composé méthionine carbanohydraside (**B-2-3**) présentent une importante bande qui confirme la formation de l'acide hydrazide située à 3126.4 cm^{-1} correspondant au groupement (NH-NH₂), concernant la bande carbonyle (C=O) ; elle est déplacée vers 1593.1 cm^{-1} .

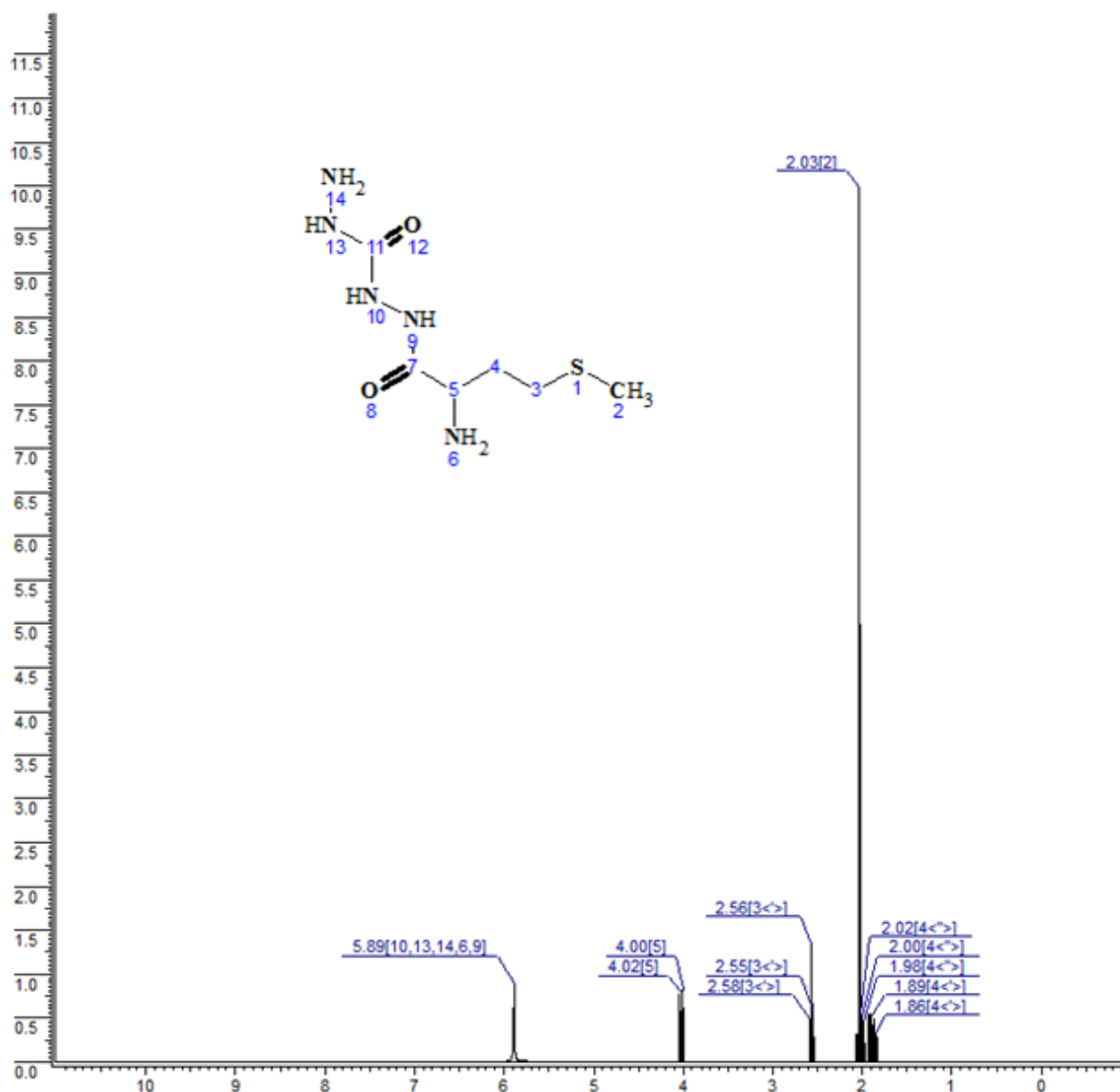
Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H :


Figure B-2-5 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-3).

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé **(B-2-3)** montre un pics caractéristiques : le proton des fonction amine -NH₂ , NH-NH₂ sont observé à 5.89 ppm, le proton du carbone CH-NH₂ résonne à 4.02 ppm, le pic à 2.56 ppm correspond aux deux protons du carbone -CH₂-S, le déplacement chimique des trois protons du méthyle -S-CH₃ est observé sous forme d'un singulet à 2.03 ppm, et les protons du carbone CH-CH₂ apparaissent à 1.89 ppm.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^{13}C :

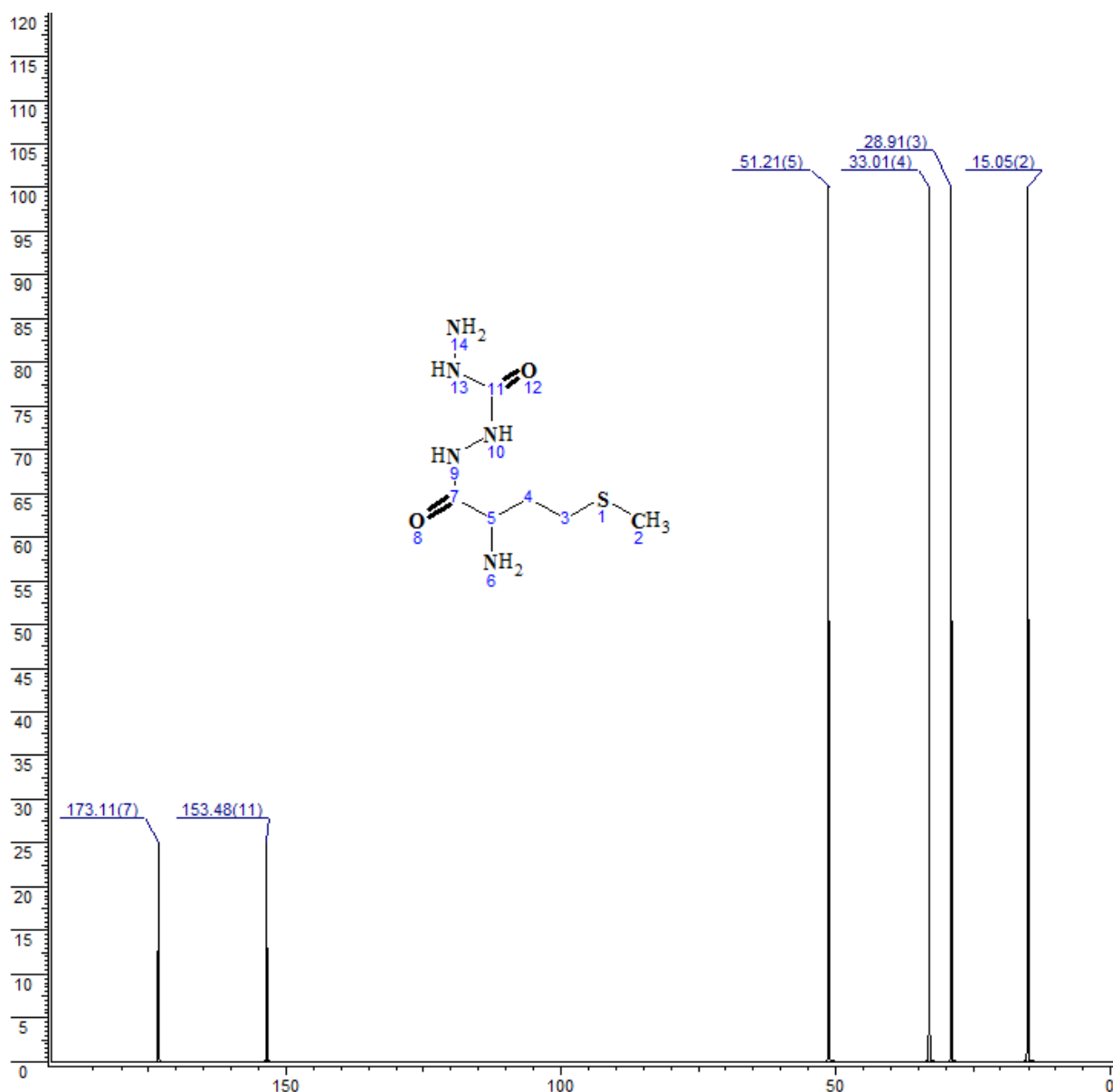


Figure B-2-6 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-3).

Le spectre RMN du carbone du composé (B-2-3) confirme la présence de deux pics à 173.11 et 153.48 ppm correspondants respectivement la résonance du carbone carbonyle $\text{C}=\text{O}$. On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}-\text{NH}_2$ à 51.21 ppm et celui du carbone $\text{CH}-\text{CH}_2$ à 33.01 ppm, on note un déplacement chimique à 28.81 ppm du groupement CH_2-S , le carbone du groupe méthyle de la fonction thioether $-\text{S}-\text{CH}_3$ du méthionine résonne à 15.05 ppm.

B-2-3 Synthèse de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (B-2-4) :

Le composé (B-2-4) est obtenu par l'action de méthionine carbonohydrasid (9g, 0.04mol) dans un milieu alcalin en présence de L'hydroxyde de potassium KOH (2.42g, 0.042mol) en utilisant comme solvant l'éthanol 50ml selon le schéma réactionnel B-2-3, ensuite le mélange et porté sous reflux pendant 32h

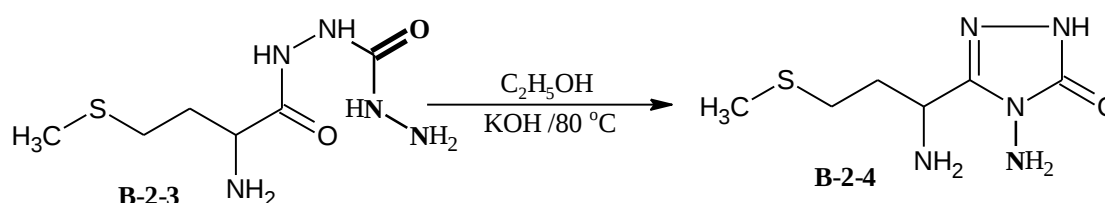


Schéma B-2-3- Synthèse de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

L'achèvement de la réaction détecté, par la CCM montre l'apparition d'une tache de $R_f=0.72$ dans l'éluant MeOH, le produit est obtenu sous forme de gel de couleur Jaune avec un rendement de 91%.

B-2-3-1 Caractérisation spectrale

Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

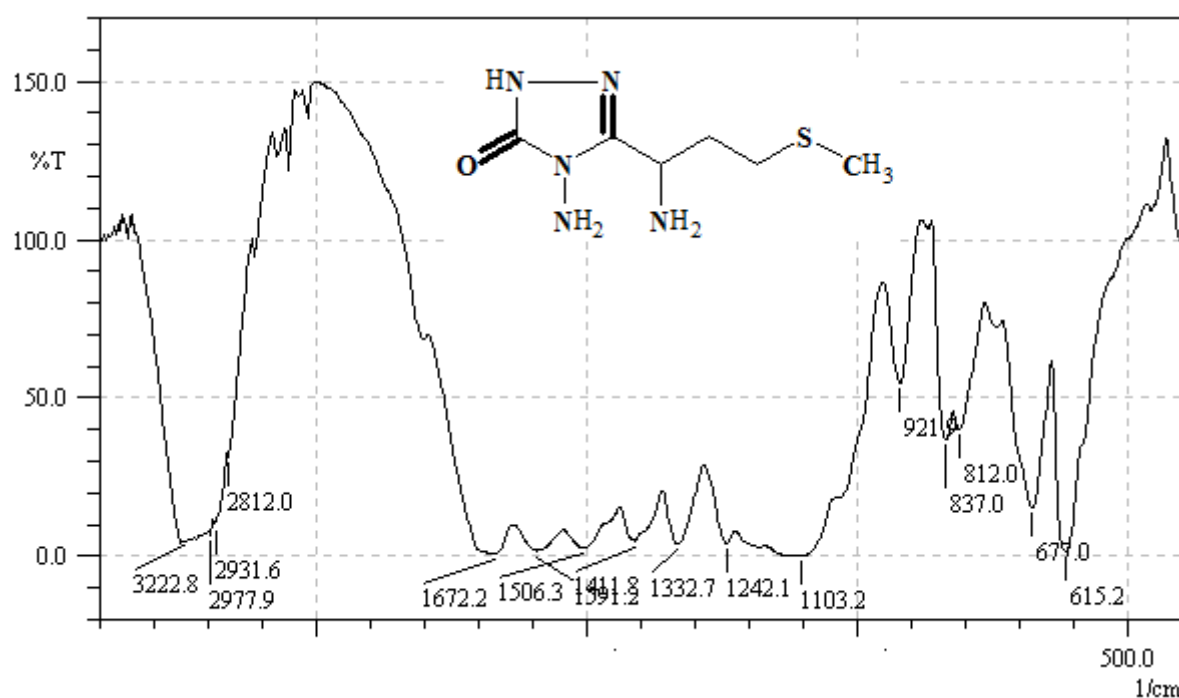


Figure B-2-7: Spectre infrarouge du composé (B-2-4) dans le KBr.

Le spectre IR du composé de 4-amino-5-[1-amino-3-(methylsulfanyl)propyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**B-2-4**) présente une bande d'absorption située à 3222 cm^{-1} du groupement (NH), une bande située à 1506 cm^{-1} du groupement (C=N), une bande située à 1672 cm^{-1} du groupement (C=O), ainsi que la présence de la bande de la fonction éther (C-N-C) du cycle 1.2.4 Triazole située à 1103 cm^{-1} , ce qui confirme la formation du cycle.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H :

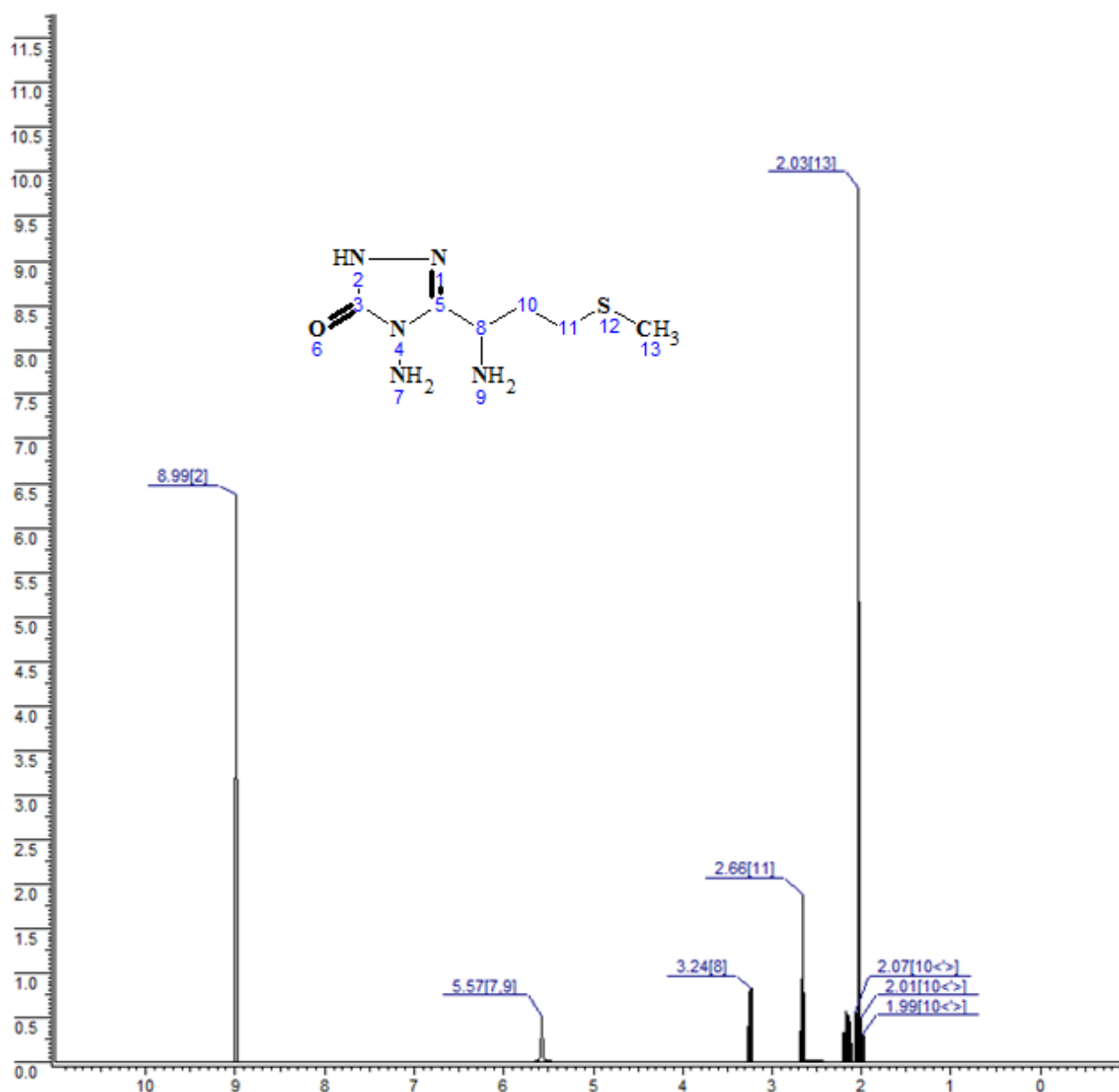


Figure B-2-8 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-4).

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé **(B-2-4)** montre quelques signaux caractéristiques: le proton $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ du cycle 1.2.4 triazole et observé à 8.99 ppm et les deux protons de la fonction amine $-\text{NH}_2$ sont observé à 5.57 ppm, le proton du carbone $\text{CH}-\text{NH}_2$ résonne à 3.24 ppm, le pic à 2.66 ppm correspond aux deux protons du carbone $-\text{CH}_2-\text{S}$, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $-\text{S}-\text{CH}_3$ est observé sous forme d'un singulet à 2.03 ppm, et les protons du carbone $\text{CH}-\text{CH}_2$ apparaissent à 2.07 ppm.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^{13}C :

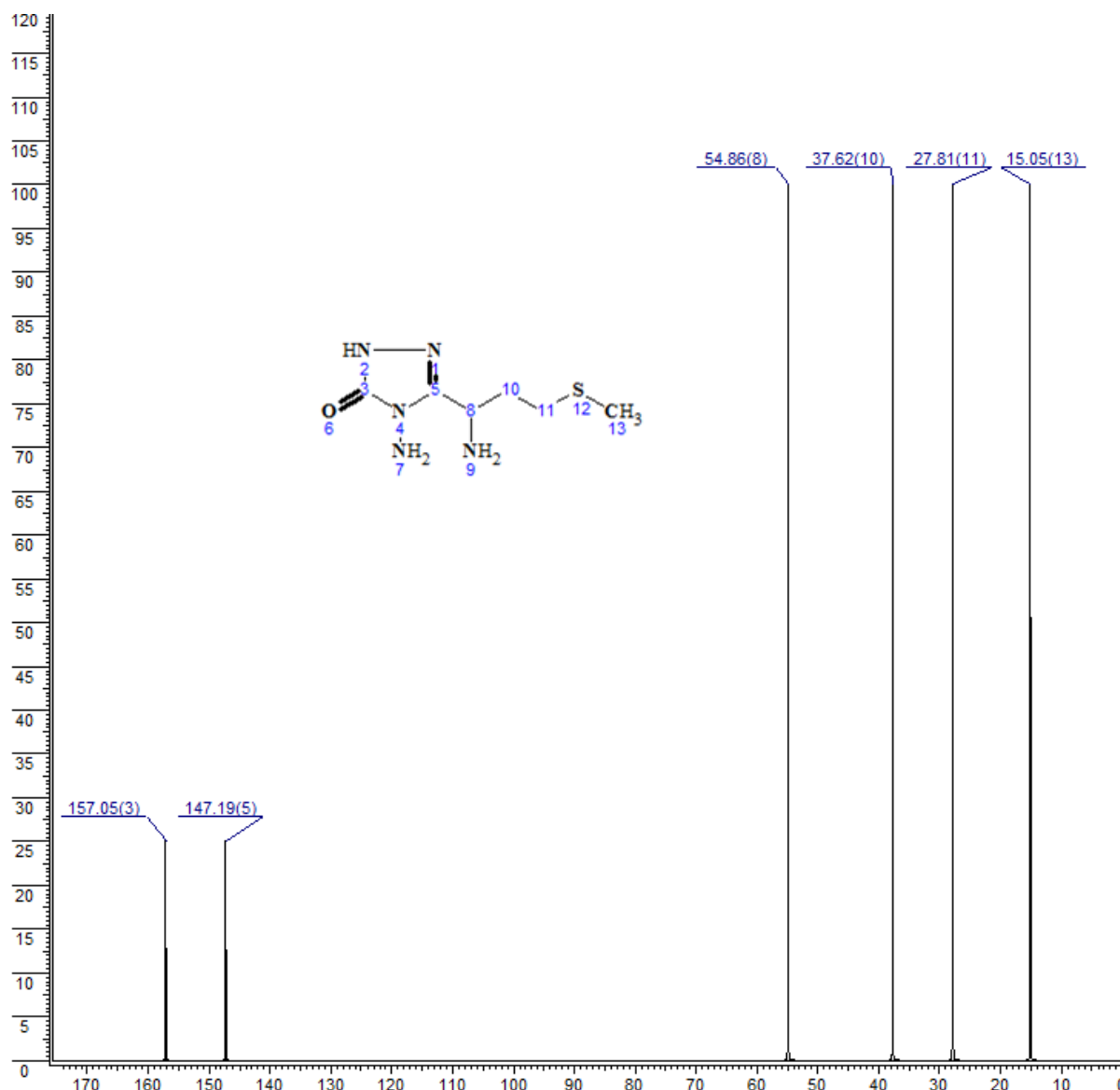


Figure B-2-9 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-4).

Le spectre RMN du carbone du composé (B-2-4) confirme la formation du cycle 1.2.4 triazole par la présence de deux pics à 157.05 et 147.19 ppm correspondants respectivement la résonance du carbone du l'hétérocycle $\underline{\text{C}}=\text{O}$ et $\underline{\text{C}}=\text{N}$, On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\underline{\text{CH}}-\text{NH}_2$ à 54.86 ppm et celui du carbone $\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2$ à 37.62 ppm, on note un déplacement chimique à 27.81 ppm du groupement $\underline{\text{CH}}_2-\text{S}$, le carbone du groupe méthyle de la fonction thioether $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_3$ du méthionine résonne à 15.05 ppm.

B-2-4 Synthèse de *N,N'*-bis{(3*Z*)-4-amino-5-[1-amino-3-(methylthio)propyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ylidene}octane-1,8-diamine (B-2-5) :

La réaction de formation de la fonction imine du composé (B-2-5) et faite par l'action du 1,8 diamine octane (1.01g,0.007mol) avec le composés (B-2-4) (3g,0.014mol) dans l'éthanol 50ml, le mélange est porté à reflux à une température de 80°C, pendant 32 h pour conduire au composé B-2-5 le *N,N'*-bis{(3*Z*)-4-amino-5-[1-amino-3-(methylthio)propyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ylidene}octane-1,8-diamine (B-2-5), selon le schéma réactionnel B-2-4.

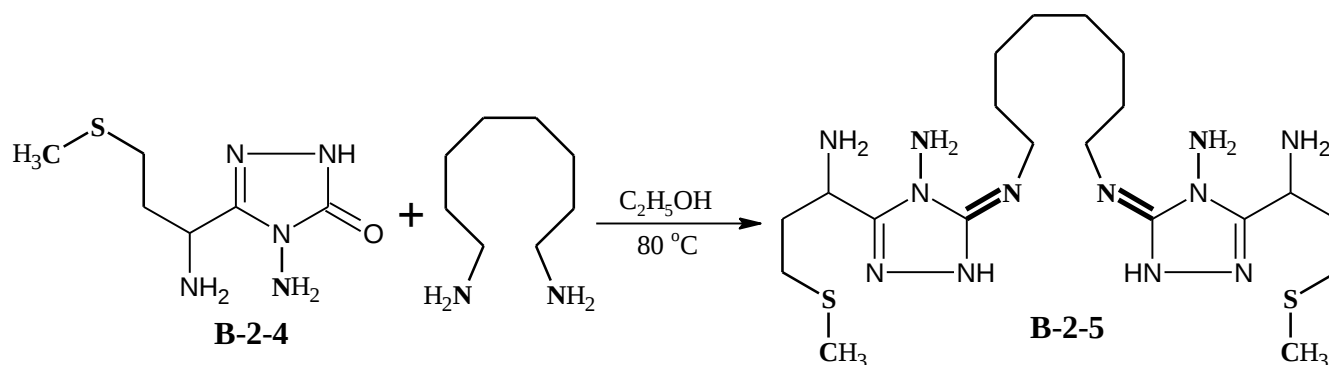


Schéma B-2-4- Synthèse de *N,N'*-bis{(3*Z*)-4-amino-5-[1-amino-3-(methylthio)propyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ylidene}octane-1,8-diamine.

L'analyse par CCM montre la disparition complète du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit de $R_f=0.41$ dans l'éluant MeOH avec un rendement de 82%, l'aspect de produit est un gel de couleur jaune.

B-2-4-1 Caractérisation spectrale

Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

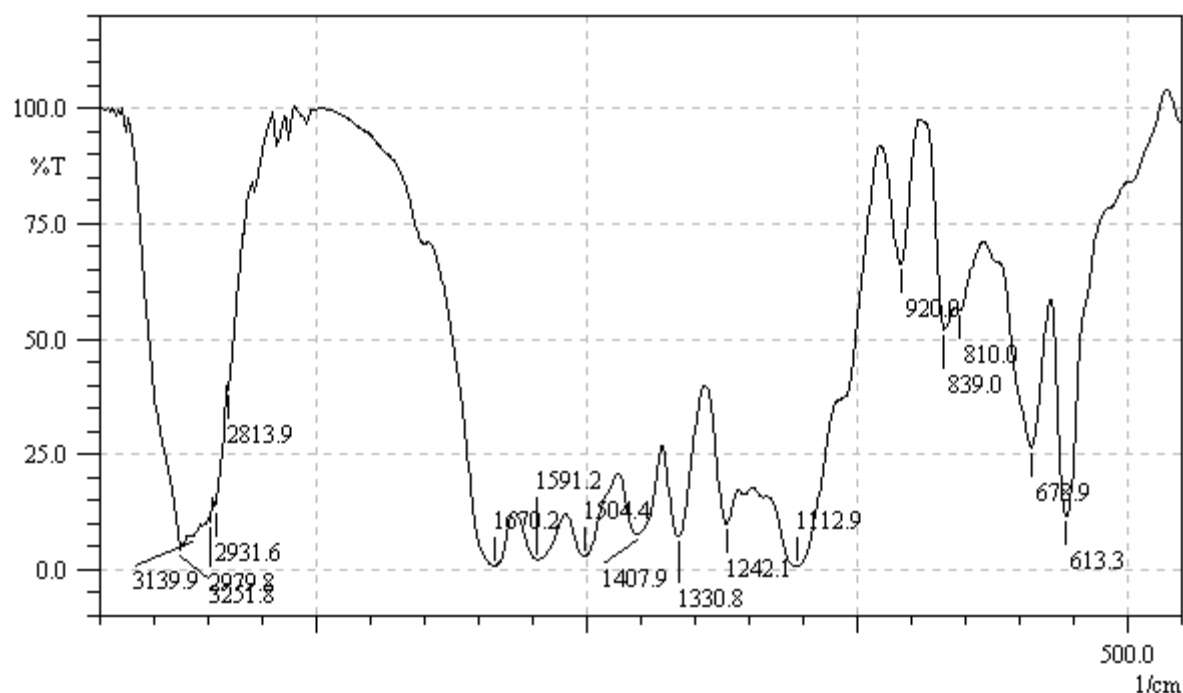


Figure B-2-10 : Spectre infrarouge du composé (B-2-5) dans le KBr.

Parmi les bandes caractérisant le composé (**B-2-5**), nous remarquons la présence d'une bande d'absorption importante à environ 3251 cm^{-1} est due à la fonction amine (NH) de l'acide aminé et du cycle triazole, le groupement (C=N) apparaît vers 1670 cm^{-1} et le groupement thioether (C-S-C) apparaît vers 839 cm^{-1} .

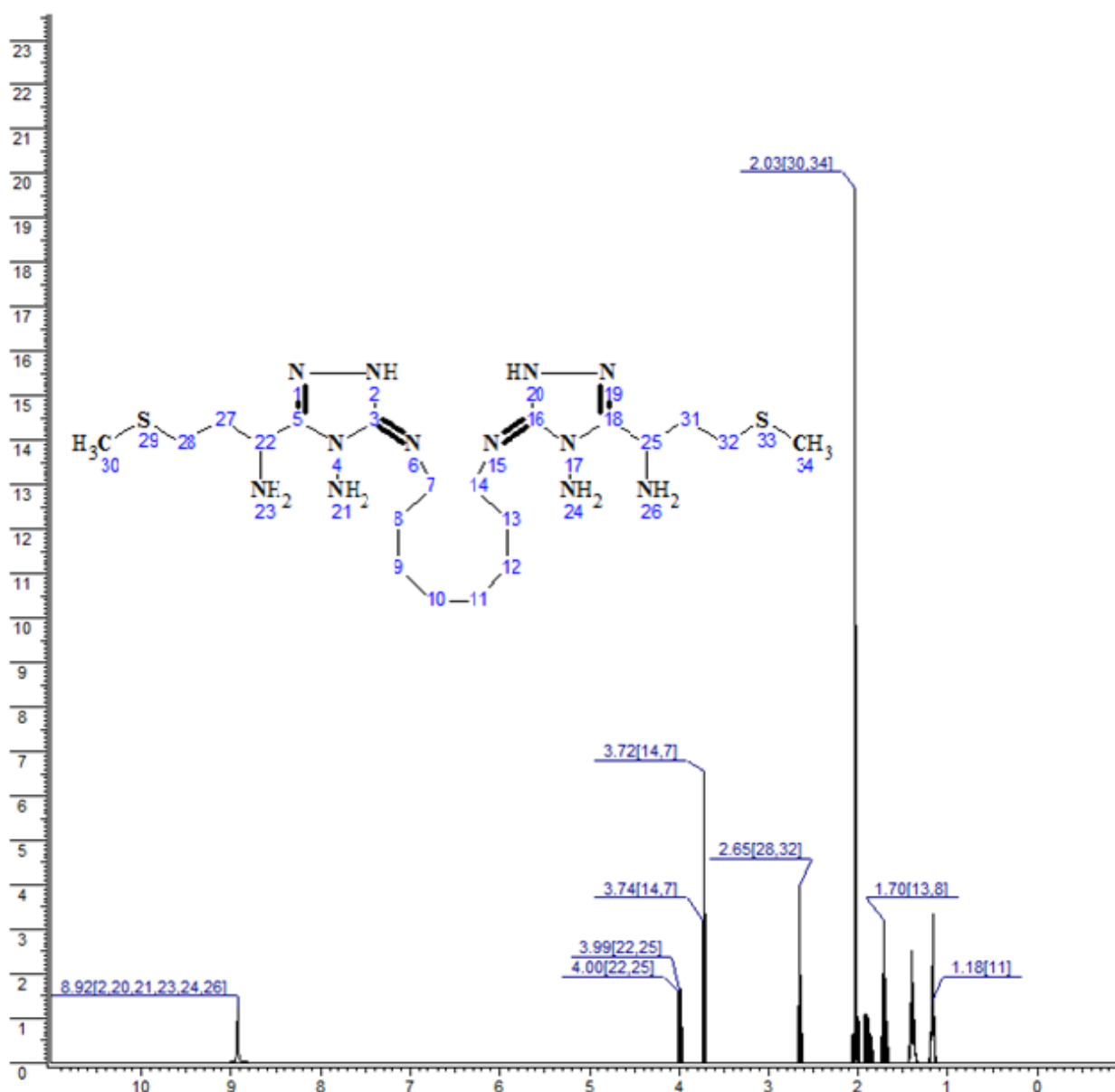
Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H :


Figure B-2-11 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-2-5).

Le spectre RMN ^1H du composé (B-2-5) présente un singulet le signal du proton $\text{NH}-\text{C}=\text{N}$ du cycle 1.2.4 triazole et celui des deux protons de la fonction amine $-\text{NH}_2$ sont observés à 8.92 ppm, concernant le proton du carbone $\text{CH}-\text{NH}_2$, il résonne à 4.0 ppm, le pic à 2.65 ppm est attribué aux deux protons du carbone $-\text{CH}_2-\text{S}$, le déplacement chimique du trois proton du méthyle $-\text{S}-\text{CH}_3$ et observé à 2.03 ppm.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^{13}C :

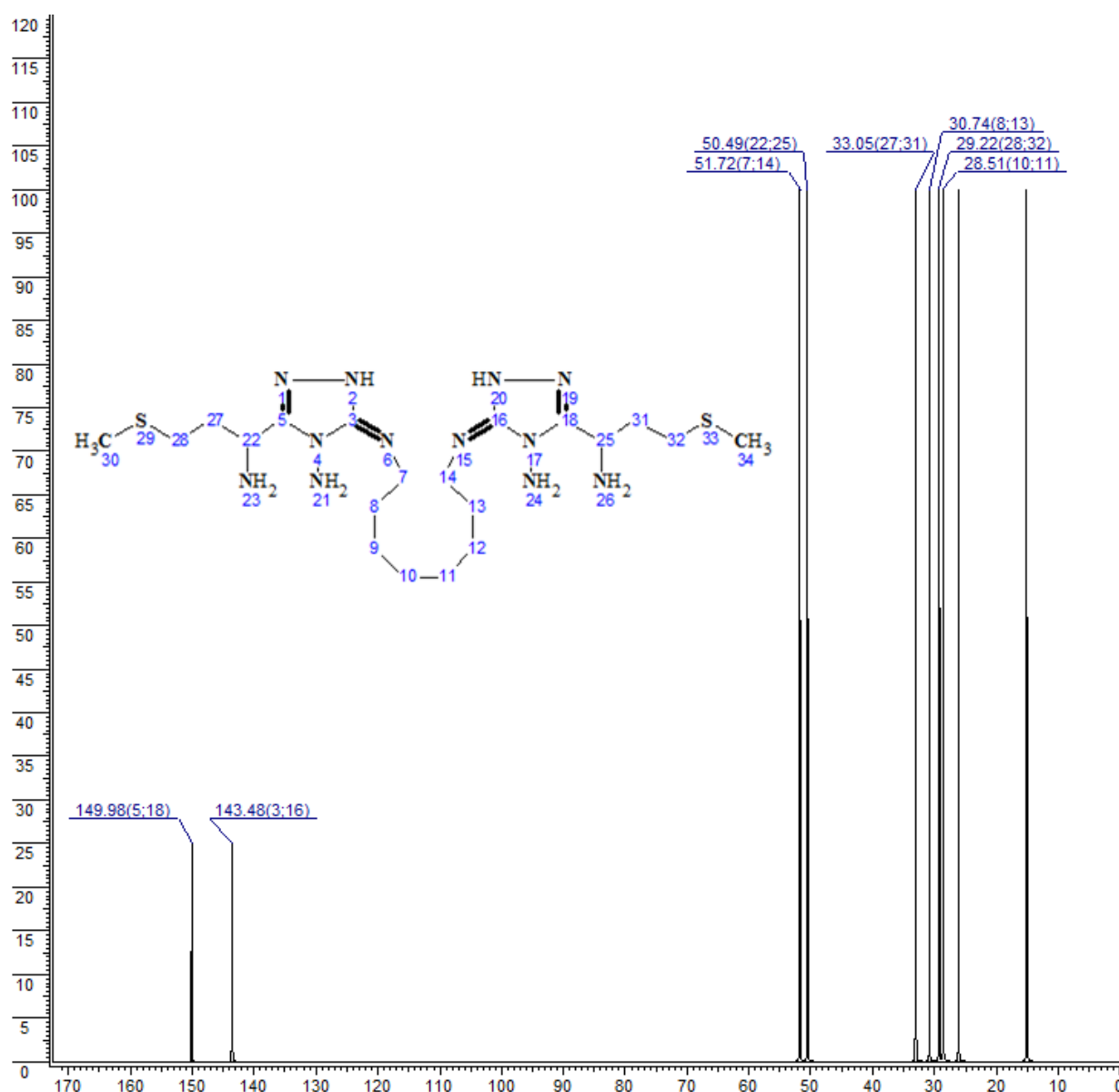


Figure B-2-12 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-2-5).

Le spectre RMN du carbone du composé (B-2-5) montre la présence de deux pics à 149.98 et 143.48 ppm caractéristiques de la résonance des deux carbones imine de l'hétérocycle $\underline{\text{C}}=\text{N}$ indiquant la formation du cycle 1.2.4 triazole, les carbone $-\underline{\text{C}}=\text{N}-\text{NH}$ résonne envers ppm, le pic caractéristique du carbone $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{NH}_2$ se situe à 50.49 ppm et celui du carbone $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ à 33.05 ppm. Le déplacement chimique à 29.22 ppm correspond au groupement $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{S}$ et le carbone du méthyle de la fonction thioéther $-\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ de la méthionine résonne à 15.02 ppm.

Chapitre B-3 Synthèse Et Caractérisation Des composés Dérivés Du L-Leucine

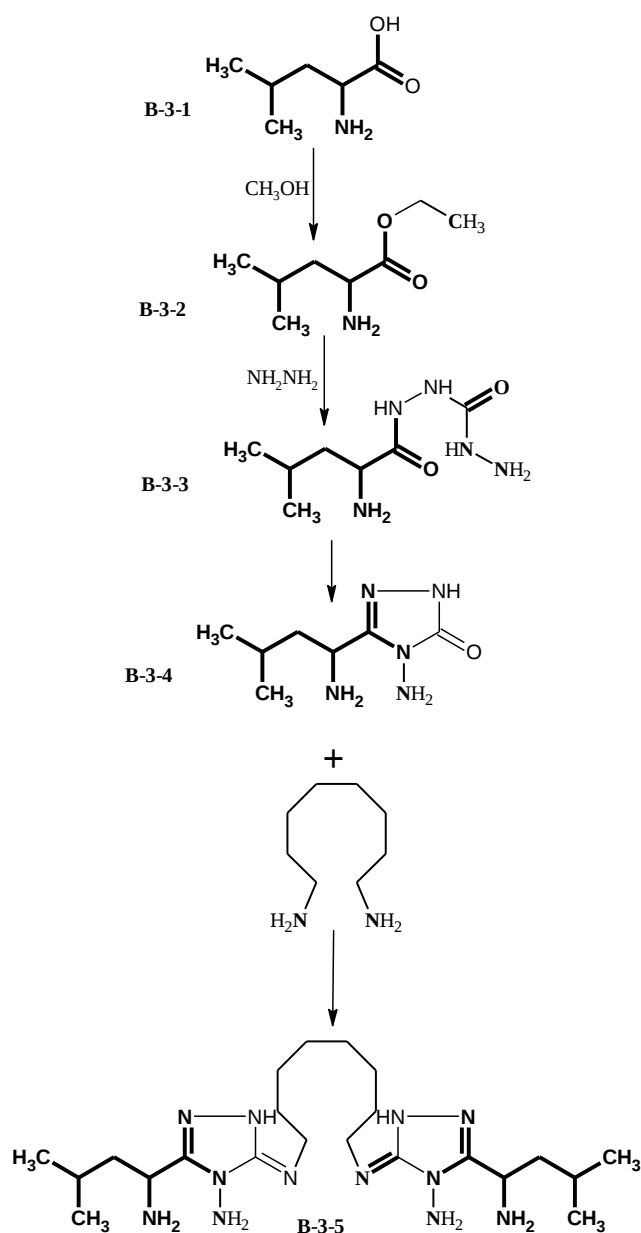


Schéma B-3- Synthèse des composés hétérocycliques à base de schiff dérivés du L-Leucine.

B-3-1 Préparation de Leucine éthyle ester (B-3-2) :

Le leucinate d'éthyle (**B-3-2**) a été préparé par la réaction de l'acide aminé L-leucine (6g, 0.46 mol) dans 50ml d'éthanol, en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur, selon le schéma réactionnel **B-3-1** ci dessous :

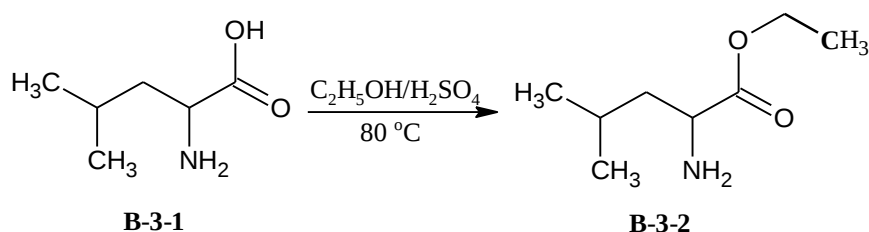


Schéma B-3-1-Préparation de leucinate d'éthyle.

Le mélange est porté à reflux pendant 72h dans un bain d'huile, l'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.73$ dans l'éluant $CHCl_3$, le rendement de la réaction est de 69 %, l'aspect du produit obtenu est un solide de couleur blanche avec une température de fusion comprise entre $270^\circ C$

B-3-1-1Caractérisation spectrale :

Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

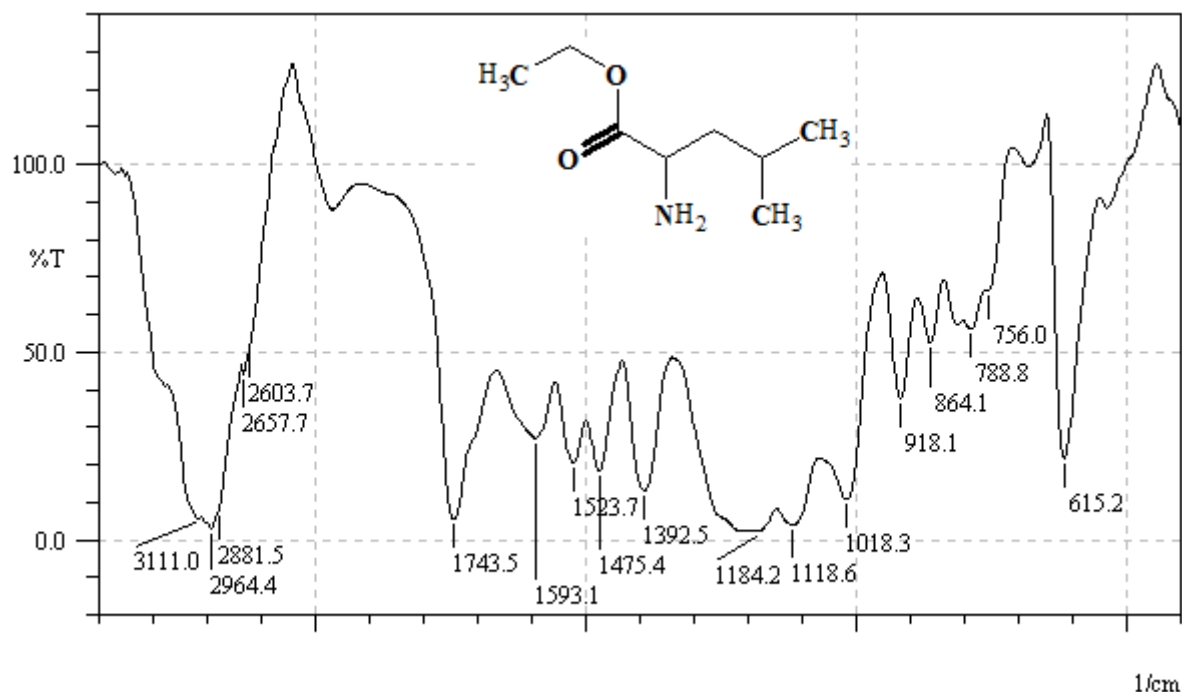


Figure B-3-1 : Spectre infrarouge du composé (B-3-2) dans le KBr.

Le spectre IR du leucinate d'éthyle (**B-3-2**) présente trois importantes bandes, la première est située à 3111 cm^{-1} caractérise le groupement amine de l'acide aminé (N-H), la bande située à 1743 cm^{-1} , correspond au groupement carbonyle (C=O) tandis que la troisième est située à 1018 cm^{-1} et qui caractérise le groupement (C-O-C) et qui confirme la formation du ester.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H :

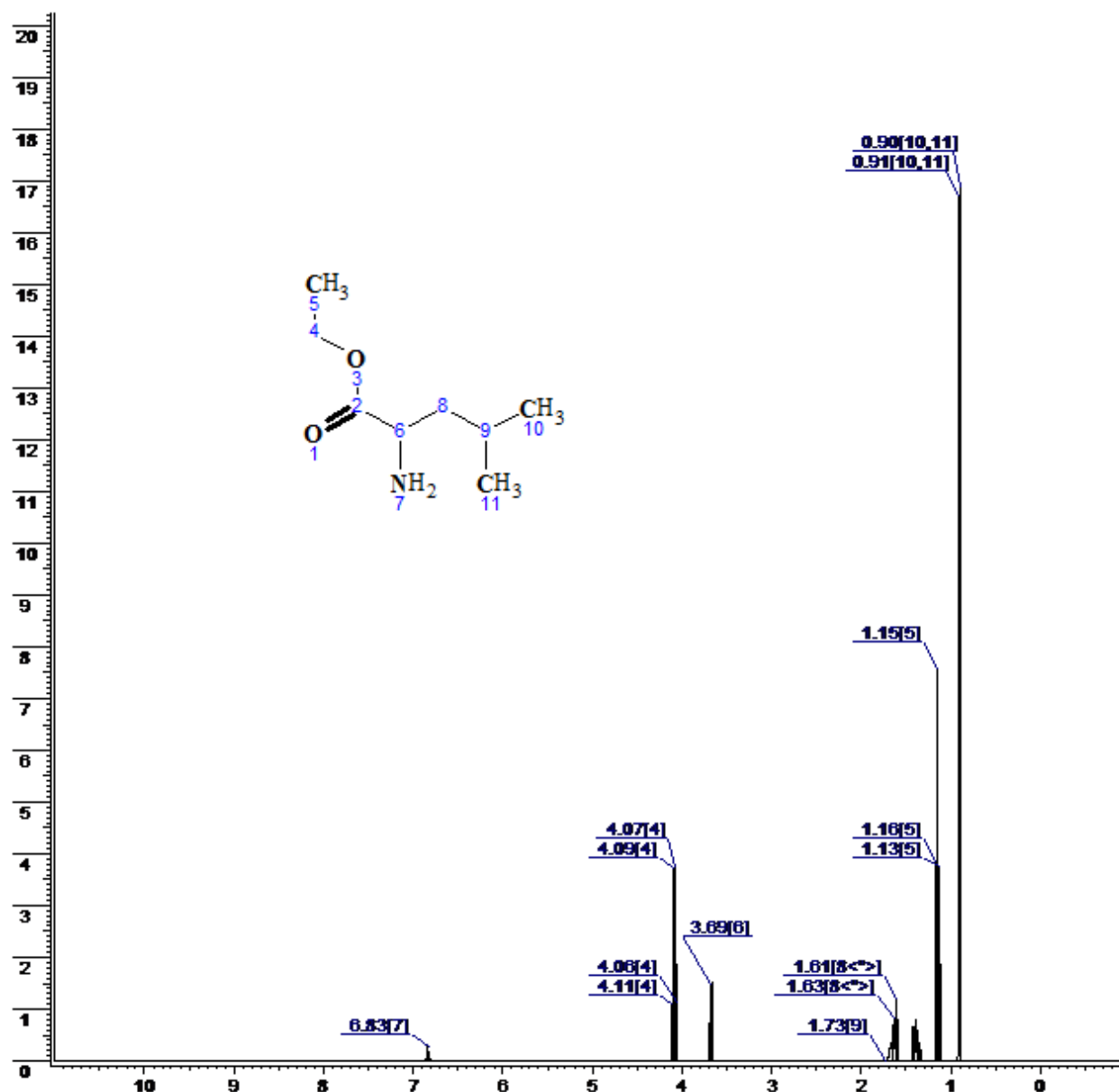


Figure B-3-2 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (**B-3-2**).

L'observation du spectre RMN ^1H du composé (**B-3-2**) montre la présence des pics des protons du groupement NH_2 de la fonction amine à 6.83 ppm. On constate aussi un déplacement à 4.07 ppm qui est attribué au proton du carbone $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, La résonance du proton de $\text{CH}-$

NH₂ a lieu vers 3.69 ppm. Les deux protons du carbone CH-CH₂ apparaissent à 1.61 ppm, les proton du méthyle O-CH₂-CH₃ apparaissent à 1.15 ppm et enfin les deux méthyles de l'acide aminé CH-(CH₃)₂ se situent à 0.91 ppm.

Caractérisation par spectroscopie RMN ¹³C :

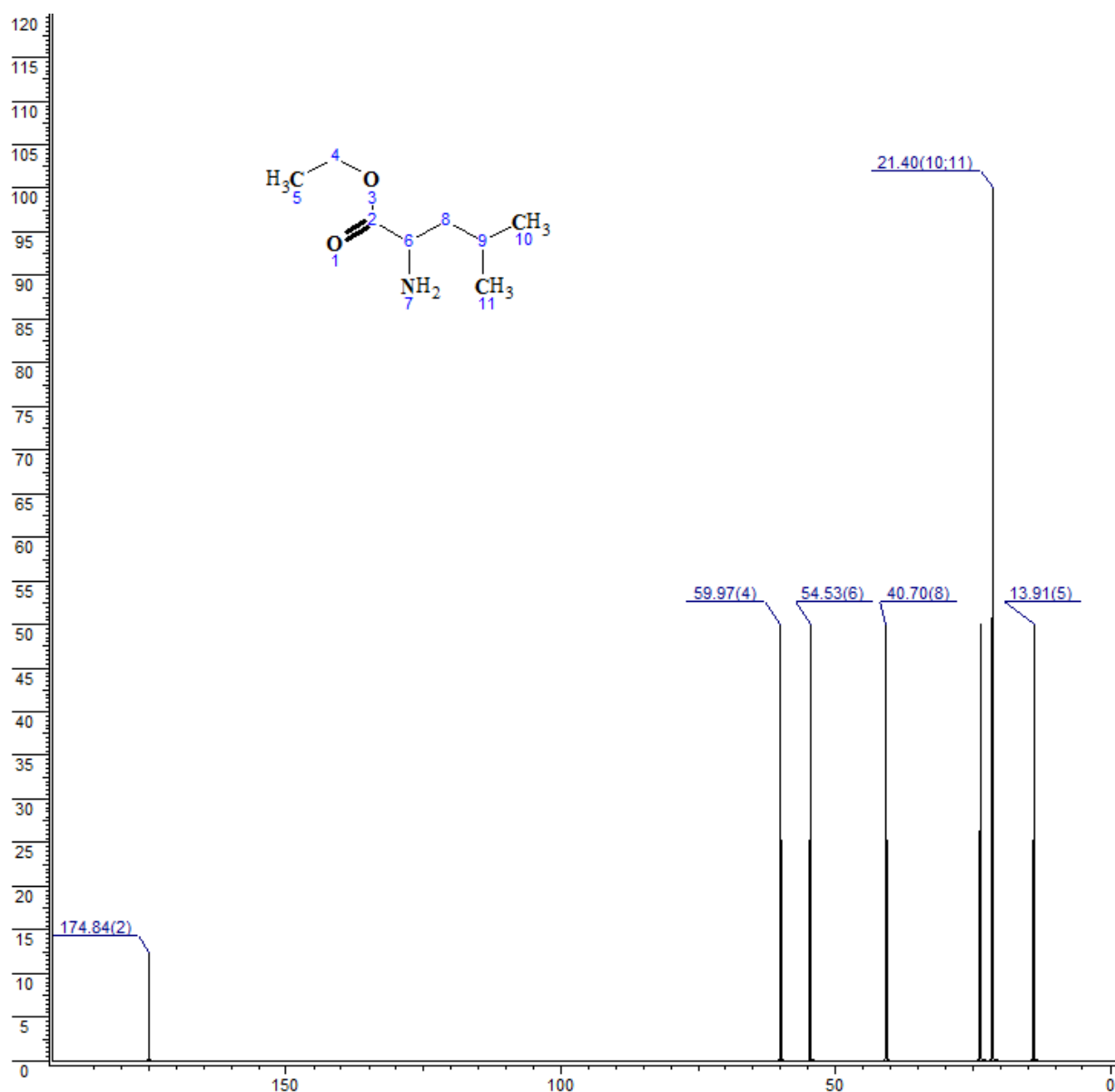


Figure B-3-3 : Spectre RMN ¹³C théoriques du composé (B-3-2).

B-3-2 Préparation de 2-amino-N'-(hydrazinylcarbonyl)-4-methylpentanehydrazide (B-3-3) :

Le carbonohydrasidate de l'acide aminé leucine (**B-3-2**) est obtenu par l'action de carbonohydrasine hydratée (4.8g, 0.052mol) sur l'ester leucinate d'éthyle (8g, 0.052mol) dans 50 ml d'éthanol, après 24h de reflux dans un bain d'huile à une température de 80°C, selon le schéma réactionnel **B-3-2**.

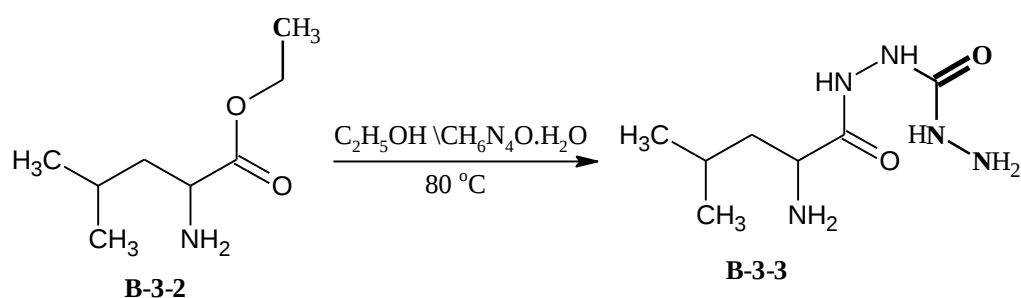


Schéma B-3-2-Préparation de 2-amino-N'-(hydrazinylcarbonyl)-4-methylpentanehydrazide.

L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.84$ dans l'éluant MeOH qui indique la formation du composé **B-3-3**, le produit est obtenu avec un rendement de 84% sous forme de solide de couleur blanche avec température de fusion = 152°C.

B-3-2-1 Caractérisation spectrale :

Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

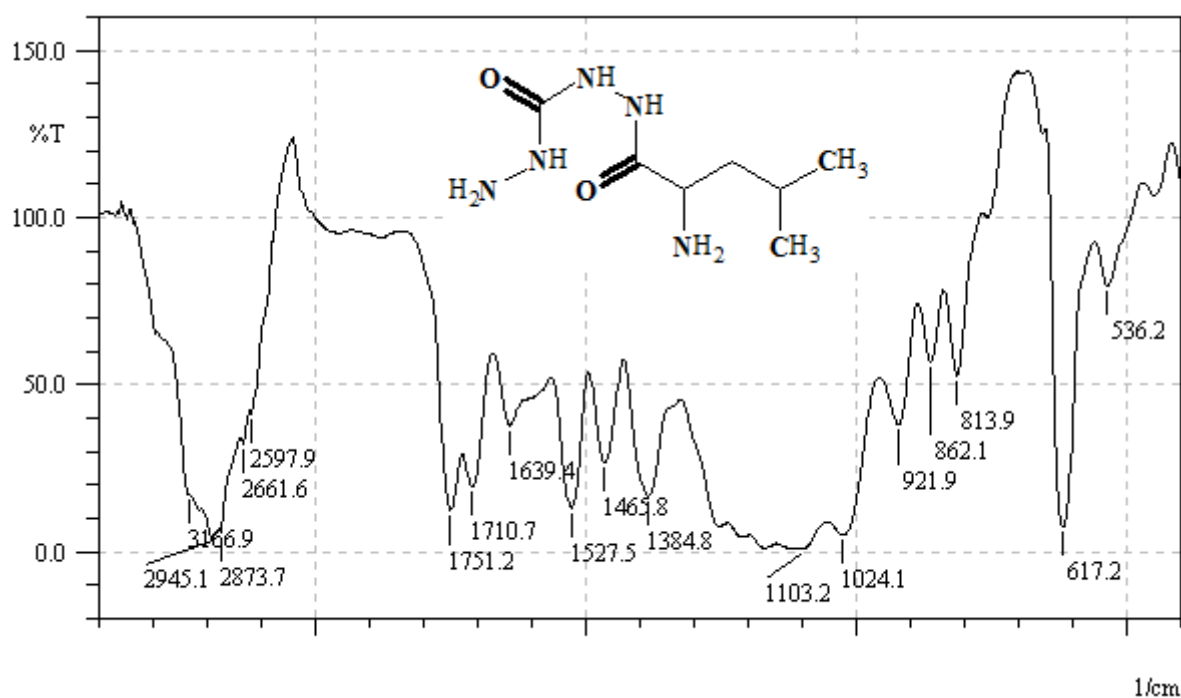


Figure B-3-4 : Spectre infrarouge du composé (B-3-3) dans le KBr.

Les données spectrales IR de l'acide leucine carbanohydrazide (**B-3-3**), révèle une importante bande située à 3166.9 du groupement (NH-NH₂), et une autre située à 1751 du groupement (C=O), qui confirme la formation de ce composé.

Caractérisation par spectroscopie RMN ¹H :

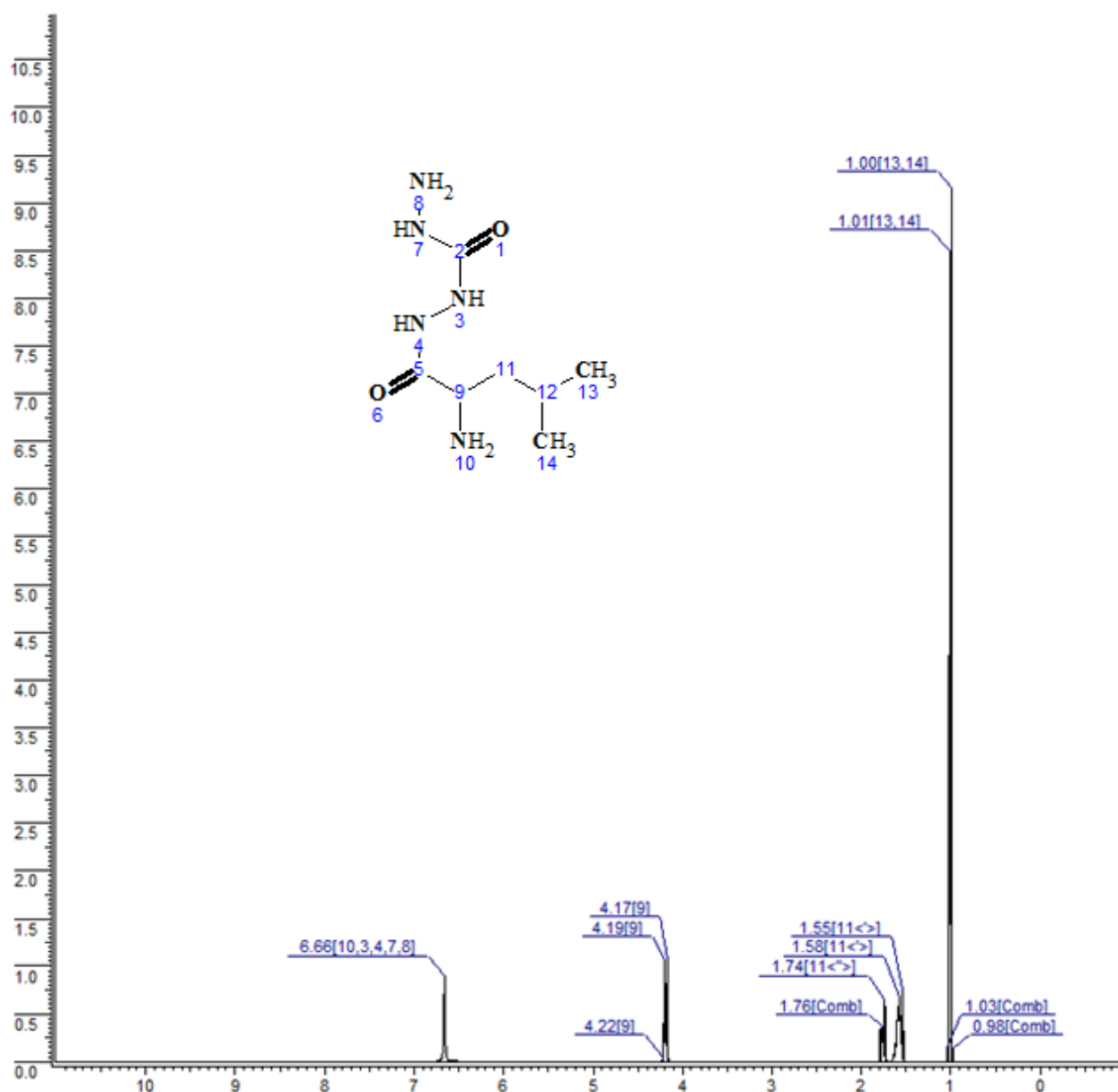


Figure B-3-5 : Spectre RMN ¹H théoriques du composé (B-3-3).

Les données de RMN ¹H du composé (**B-3-3**) affirment que les protons du groupement amine CH-NH₂ et NH-NH₂ apparaissent vers 6.66 ppm, le signal présent à 4.17 ppm correspond au proton CH-NH₂. Un signal à 1.76 est attribué au proton du carbone CH(CH₃)₂, et pour les protons des deux méthyles CH(CH₃)₂ de l'acide aminé ils sont observés à 1.01 ppm.

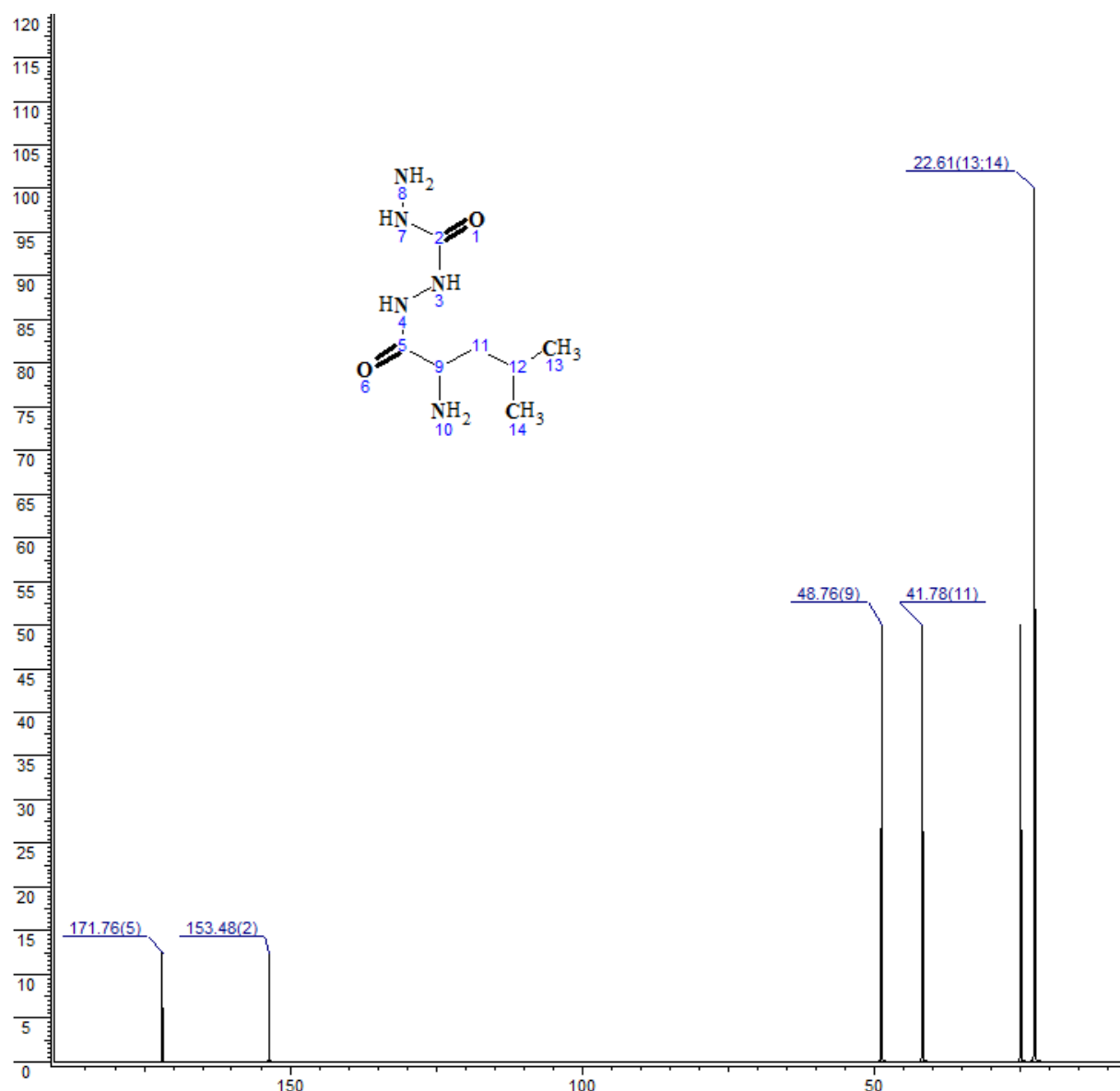
Caractérisation par spectroscopie RMN ^{13}C :

Figure B-3-6: Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-3-3).

Le spectre RMN ^{13}C du composé (B-3-3) certifie la présence du signal correspondant au carbone sp^2 de la fonction carbonyle $\text{C}=\text{O}$ à 171.76 et 153.48 ppm. Le carbone de la fonction amine $\text{CH}-\text{NH}_2$ résonne à 48.76 ppm, le pic à 41.78 ppm caractérise le carbone $\text{CH}-\text{CH}_2-$. Les carbones des deux méthyles de l'acide aminé $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ résonnent à 22.61 ppm.

B-3-3 Synthèse de 4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (B-3-4) :

Par la même méthode utilisée pour la formation du cycle 1,2,4-triazole, nous avons mélangé l'acide leucine carbanohydrazide (0.069mol, 14g) en milieu basique par l'action de KOH (0.069mol, 3.89g) dans l'éthanol 50 ml comme solvant, comme c'est indiqué dans le schéma réactionnel suivant **B-3-3**.

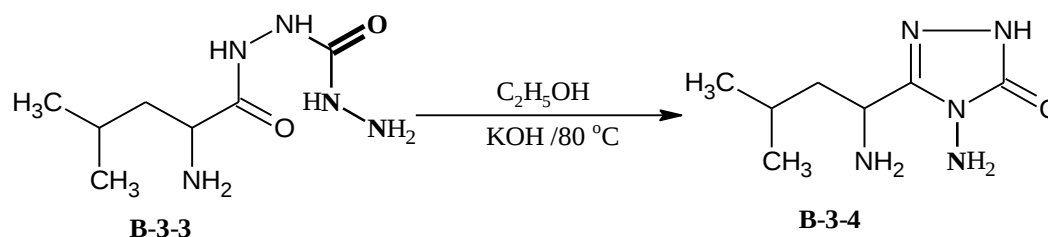


Schéma B-3-3- Synthèse de 4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

Ce mélange est porté à reflux à une température de 80°C , après 40h, l'analyse par CCM révèle l'apparition d'une seule tache de $R_f=0.77$ dans l'éluant MeOH, le produit est obtenu avec un rendement de 88 % et il est sous forme gel de couleur blanche.

B-3-3-1 Caractérisation spectrale

Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

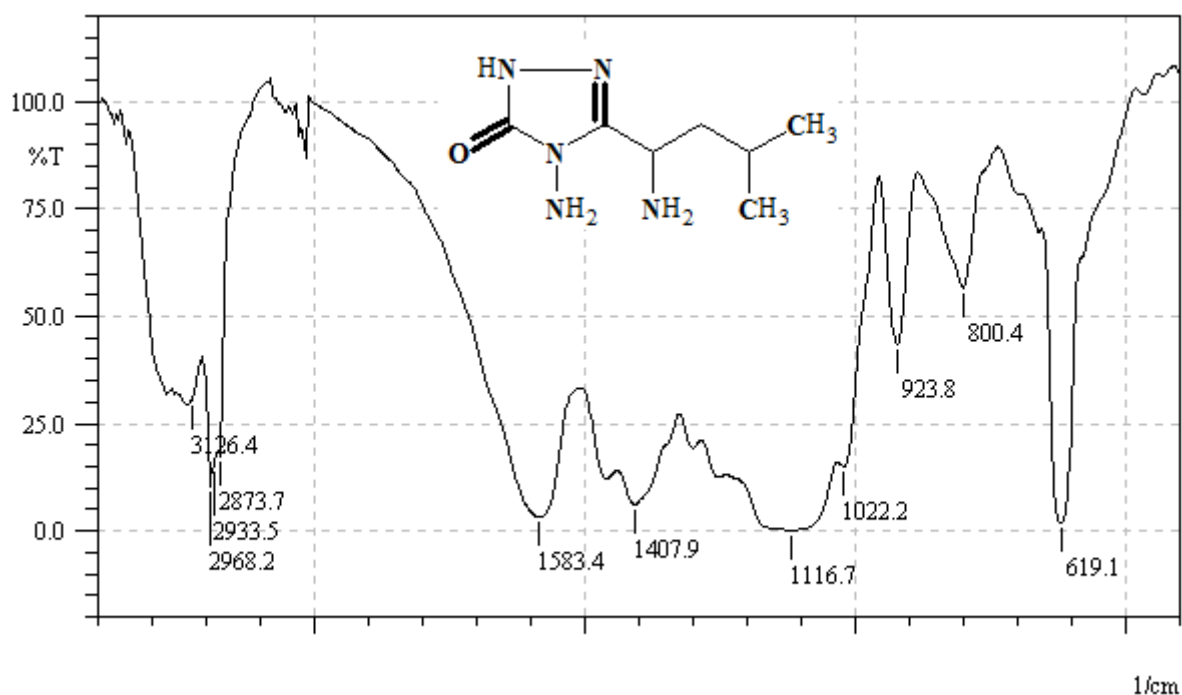
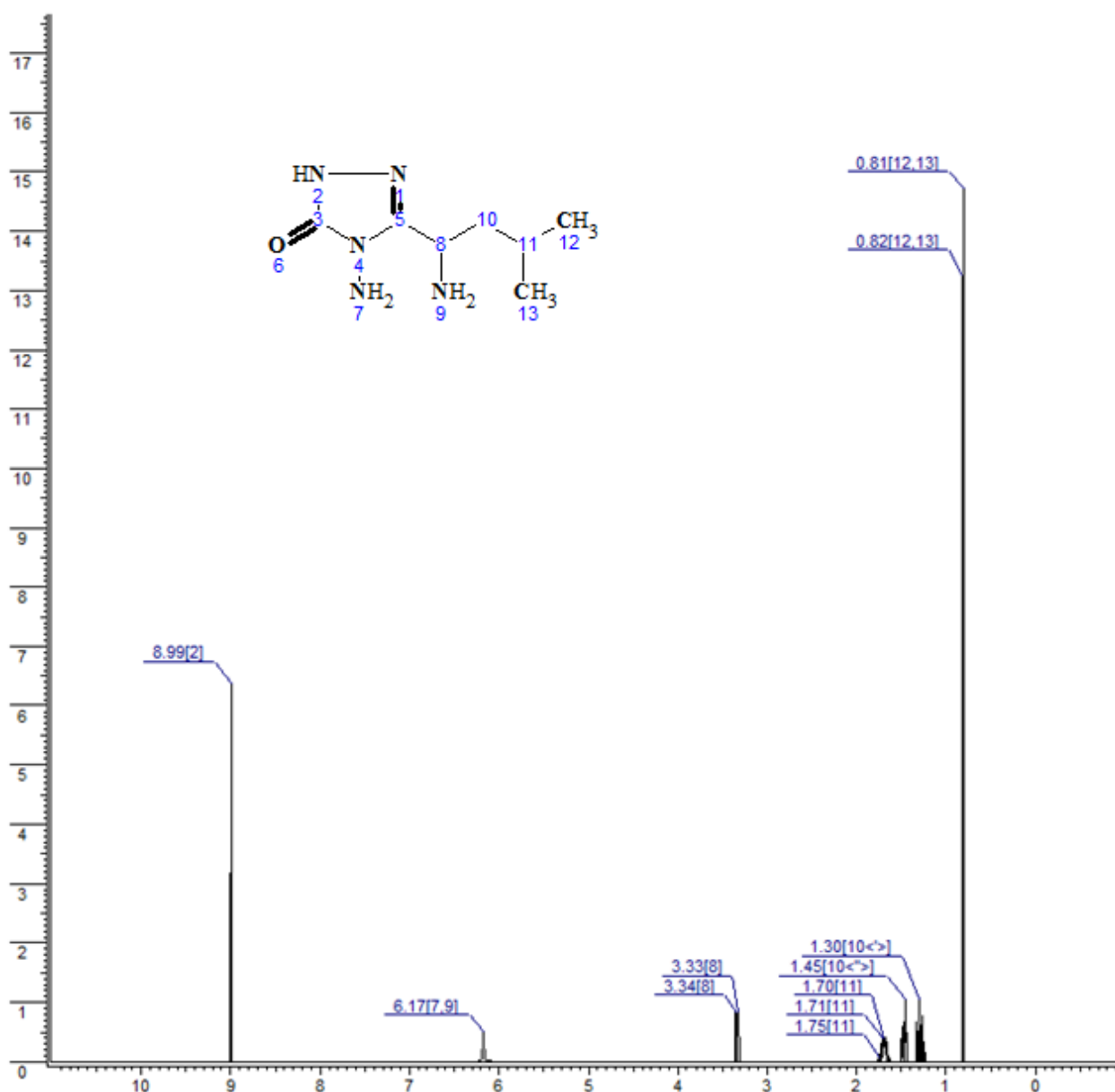
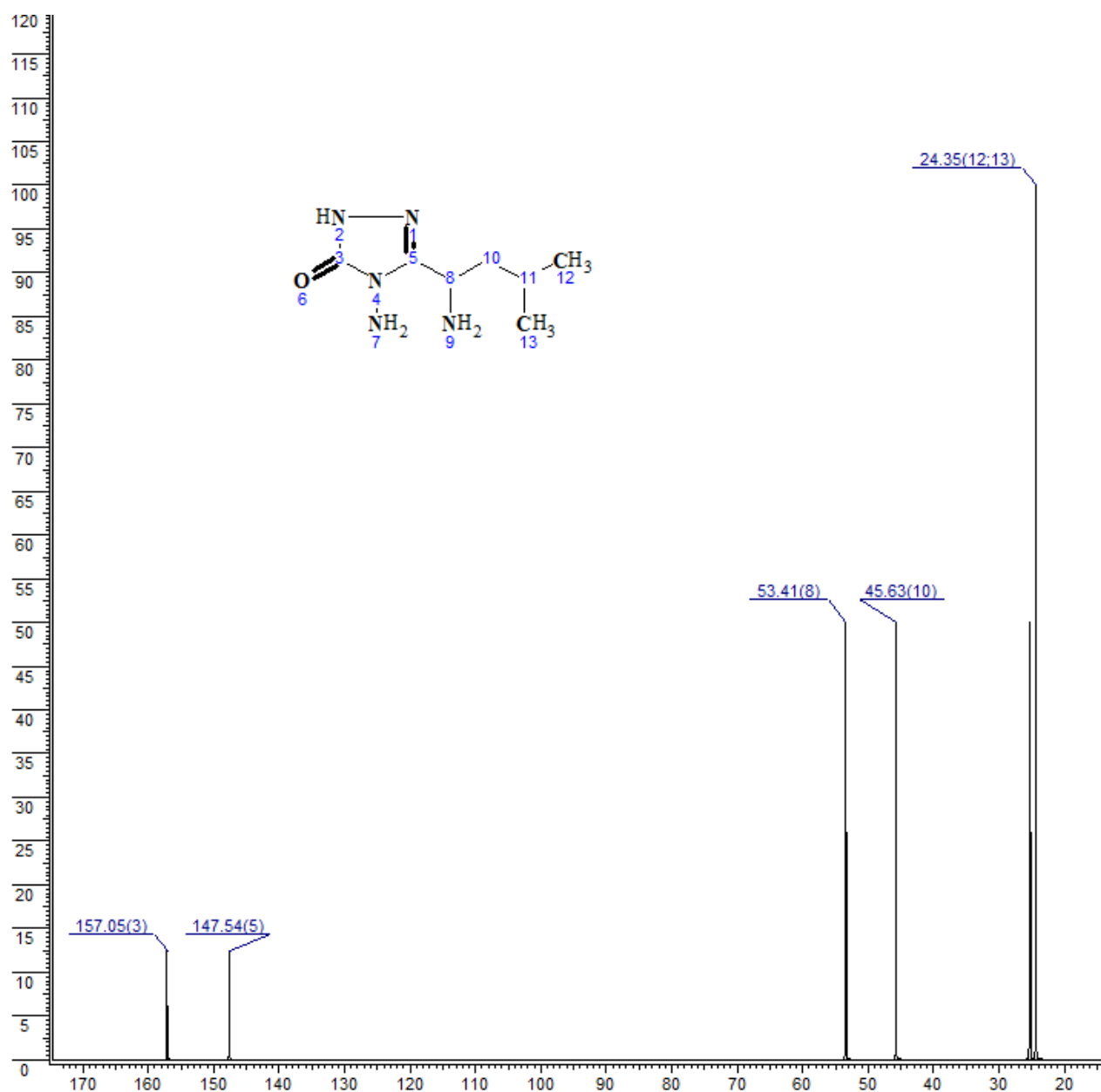


Figure B-3-7 : Spectre infrarouge du composé (B-3-4) dans le KBr.

Parmi les principales bandes qui confirment la formation du cycle 1,2,4-triazole tirées du spectre infrarouge (IR) du composé **(B-3-4)** la bande d'absorption caractérisant le groupement (N-H) se situe à 3126.4 cm^{-1} , nous notons également la présence des bandes d'absorption à 1583 cm^{-1} correspondantes aux groupements (C=O) amide. La présence d'une bande à 1407 cm^{-1} est attribuée au groupement (C=N) du cycle.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H :Figure B-3-8 : Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-3-4).

Les données de RMN ^1H du composé (**B-3-4**) affirment que les protons du groupement amine secondaire du cycle triazole NH apparaît vers 8.99 ppm, les amines primaire CH-NH_2 et N-NH_2 de l'acide aminé et cycle hétérocyclique apparaissent vers 6.17 ppm, le signal présent à 3.33 ppm correspond au proton CH-NH_2 . Un signal à 1.71 est attribué au proton du carbone $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, et pour les protons des deux méthyles $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de l'acide aminé ils sont observés à 1.30 ppm.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^{13}C :Figure B-3-9 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-3-4).

Le spectre RMN ^{13}C du composé (B-3-4) confirme la présence du signal correspondant au carbone sp^2 de la fonction imine $\text{C}=\text{N}$ à 147.54 et 157.05 ppm du carbonyle $\text{C}=\text{O}$. Le carbone de la fonction amine $\text{CH}-\text{NH}_2$ résonne à 53.41 ppm, le pic à 45.63 ppm caractérise le carbone $\text{CH}-\text{CH}_2$. Les carbones des deux méthyles de l'acide aminé $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ résonnent à 24.35 ppm.

B-3-4 Synthèse de *N,N'*-bis[(3*E*)-4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ylidene]octane-1,8-diamine (B-3-5) :

Le composé **B-3-5** a été obtenu à partir de la réaction de formation de base de schiff par l'action de deux équivalents du composé **B-3-3** de l'hétérocycle 1,2,4-triazole (0.016mol, 3g) avec le 1,8 diamine octane (0.08mol, 1.18g) dans 50ml d'éthanol, comme indiqué dans le schéma **B-3-4**

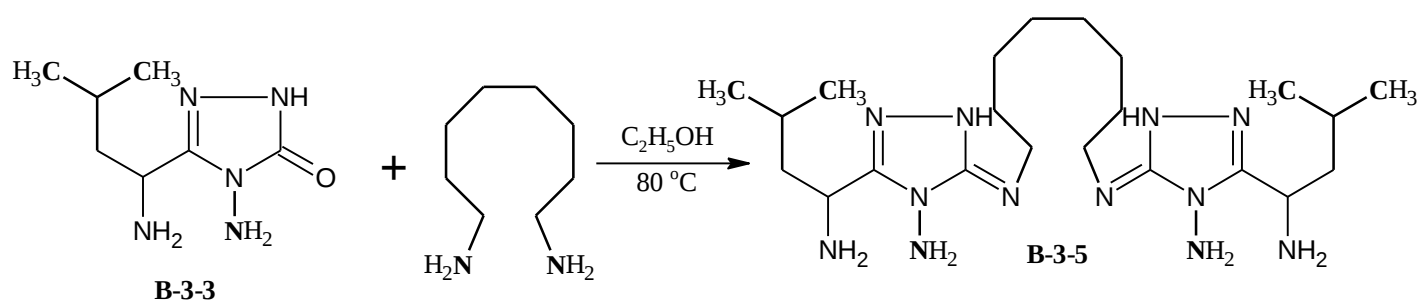


Schéma B-3-4- Synthèse de *N,N'*-bis[(3*E*)-4-amino-5-(1-amino-3-methylbutyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ylidene]octane-1,8-diamine.

L'analyse par CCM, indique l'apparition d'une seule tache de $R_f=0.62$ dans l'éluant MeOH, le produit est obtenu sous forme de solide de couleur blanche, avec un rendement de 87 % et une température de fusion de 270°C .

B-3-4-1 Caractérisation spectrale

Caractérisation par spectroscopie infrarouge :

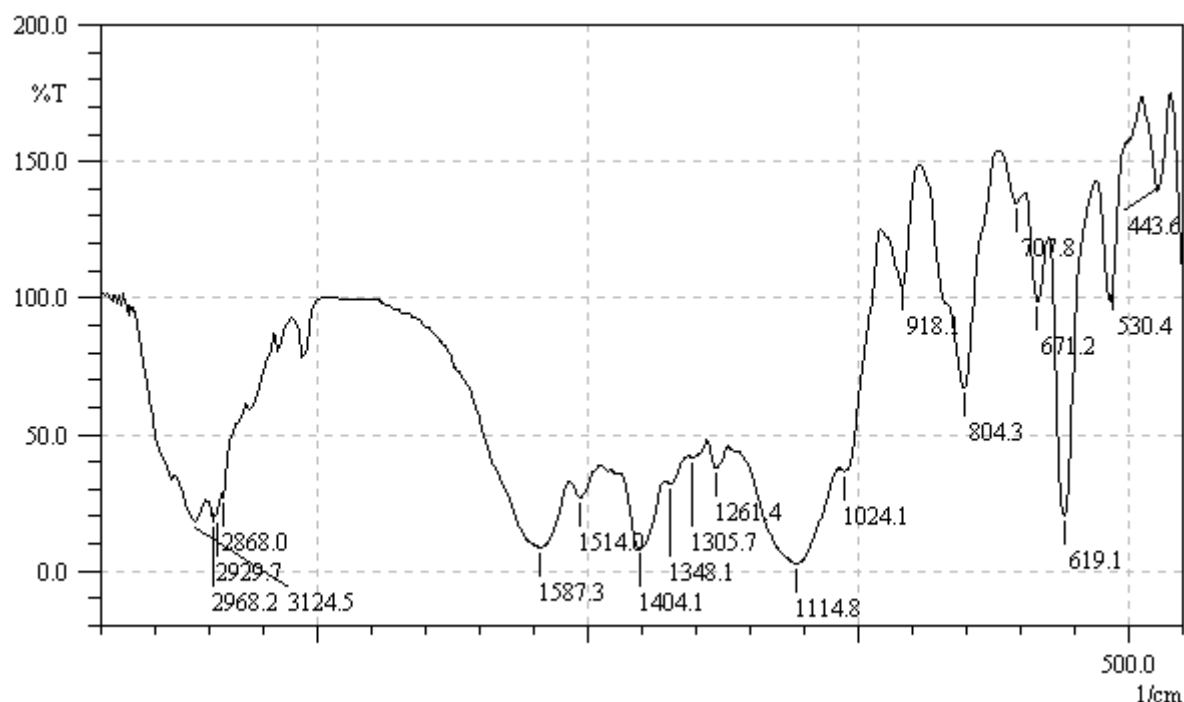


Figure B-3-10 : Spectre infrarouge du composé (B-3-5) dans le KBr.

Le spectre IR du composé (**B-3-5**) est caractérisé par une large bande d'absorption située au voisinage de 3124 cm^{-1} , est attribuée au groupement (N-H). La bande d'absorption observée à 1587 cm^{-1} , caractérise le groupement (C=N) du noyau 1,2,4-triazole et imine, Par ailleurs, la présence de la bande d'absorption située à 1114 cm^{-1} correspond aux groupements (C-N).

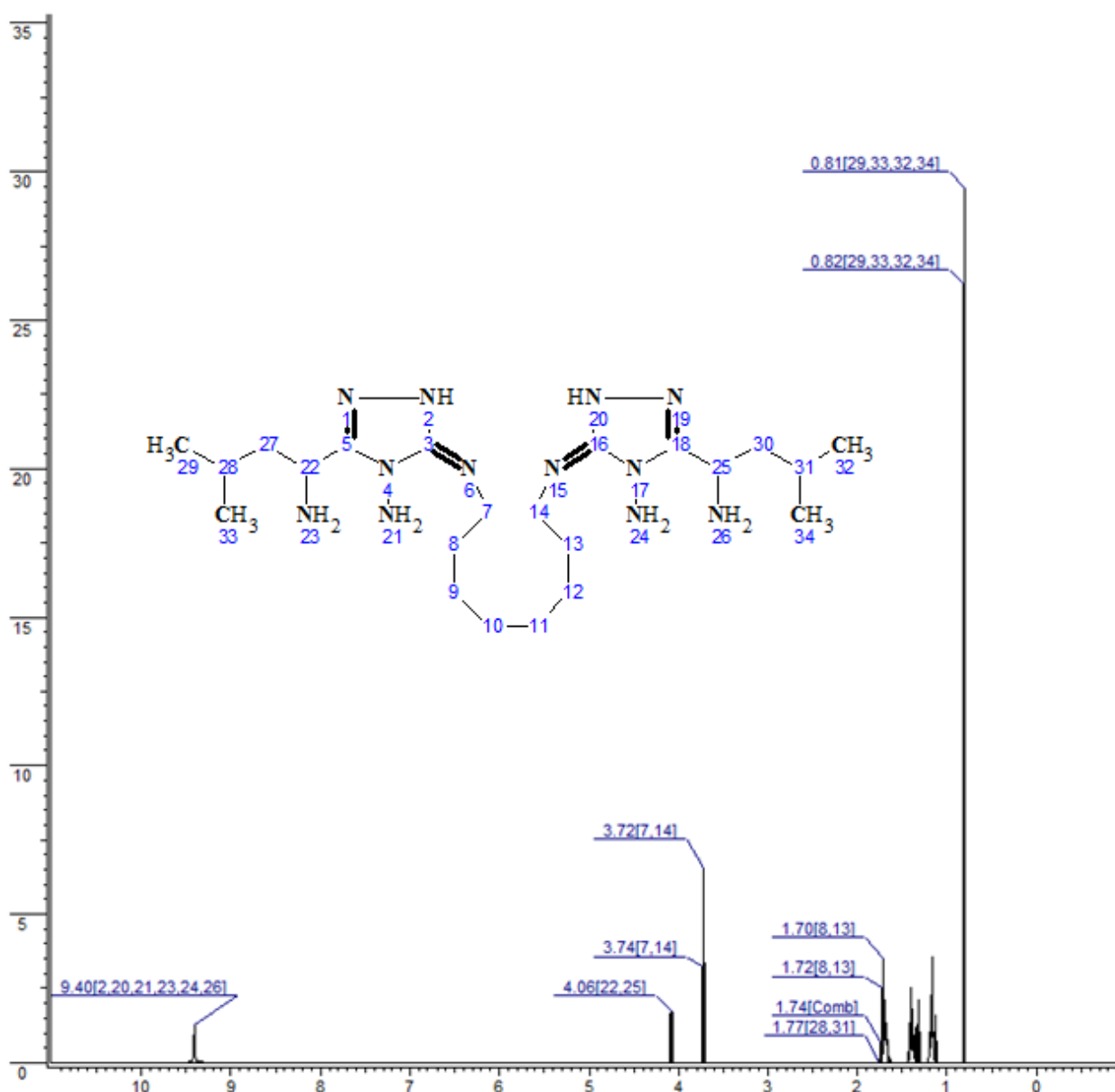
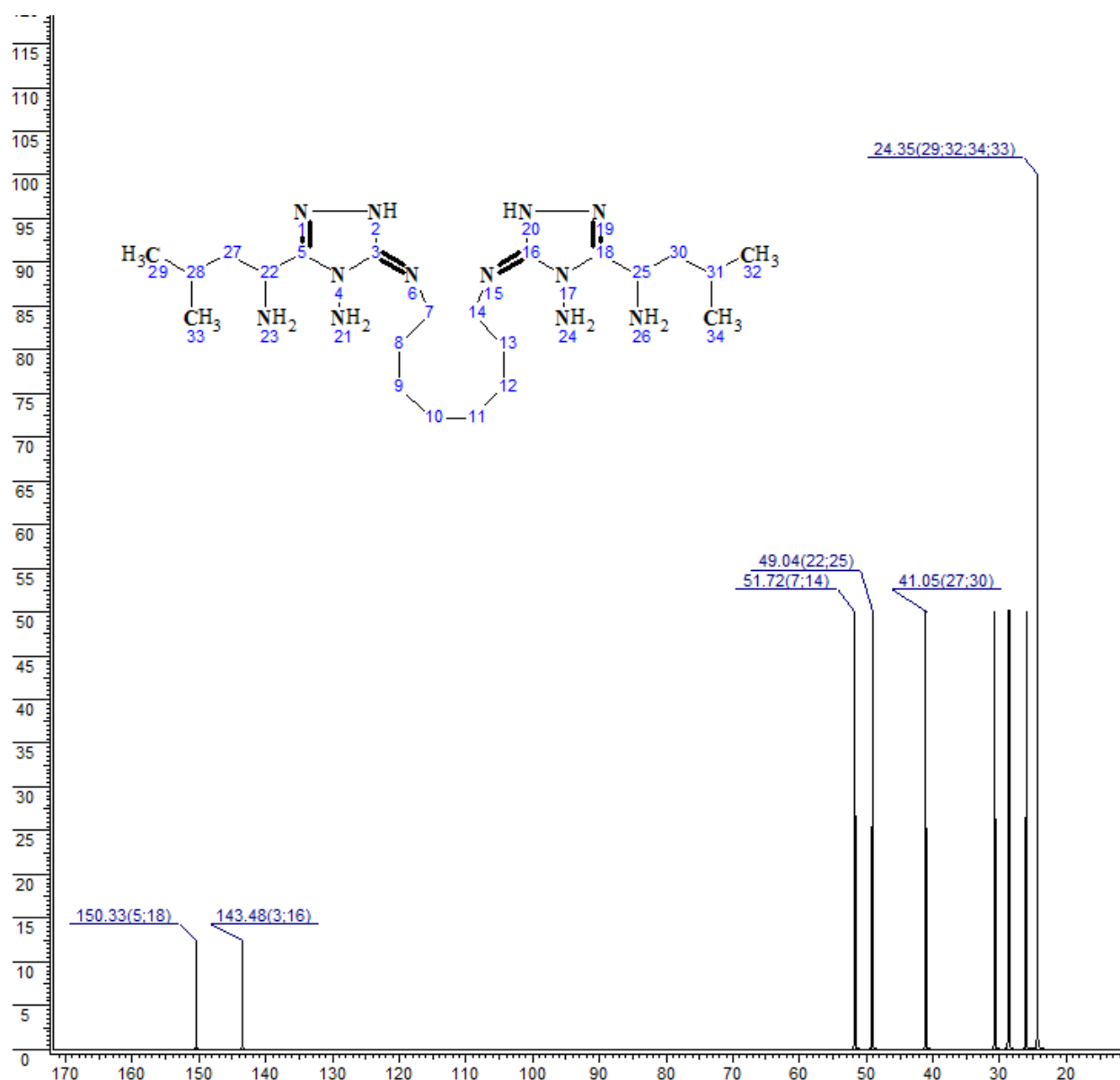
Caractérisation par spectroscopie RMN ^1H :

Figure B-3-11: Spectre RMN ^1H théoriques du composé (B-3-5).

Le spectre RMN ^1H de composé (B-3-5) est caractérisé par un singulet à 9.40 ppm et est attribué aux protons du groupement amine $\text{CH}-\text{NH}_2$ et ceux de l'amine secondaire du cycle triazole $\text{N}=\text{C}-\text{NH}-$ et du groupement $\text{N}-\text{NH}_2$, le deuxième signal présent à 4.06 ppm correspond au proton $\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$. Le signal apparaissant aux environs de 1.77 ppm correspond au proton du carbone $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, et pour les protons des deux méthyles $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de l'acide aminé, ils apparaissent à 0.81 ppm.

Caractérisation par spectroscopie RMN ^{13}C :Figure B-3-12 : Spectre RMN ^{13}C théoriques du composé (B-3-5).

Le spectre RMN ^{13}C du composé (B-3-5) montre la présence du signal correspondant à la fonction imine $\text{C}=\text{N}$ à 143.48 et 150.33 ppm, les carbones $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ résonne à 51.72 ppm, le carbone CH-NH_2 est observé à 49.04 ppm, le signal à 41.05 ppm caractérise le carbone $\text{CH-CH}_2\text{-}$. Les carbones des deux méthyles de l'acide aminé $\text{CH-(CH}_3\text{)}_2$ résonnent quant à eux à 24.35 ppm.

Chapitre B-4 L'activité antimicrobienne des Composés Testés

B-4-1 Introduction

Les activités antimicrobiennes des composés finals ont été déterminé *in vitro* contre quatre différentes souches de bactéries, à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*,) et à Gram positif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), l'activité anti fongique à été étudier contre une seul souche de levure (*Candida albicans*), les molécules testées pour l'étude antimicrobienne sont présenté dans le tableau **B-4-1**.

Les espèces bactériennes sur lesquelles nous avons travaillé sont motionnés dans le Tableau **B-4-1**

Tableau B-4-1: Souches bactériennes testées

Souches microbienne testés		
bactéries à Gram négative	bactéries à Gram positive	Levure
<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	

B-4-2 Généralités sur Les microorganismes utilisés

Notre étude a porté sur quatre bactériennes et une souche fongique isolées et identifiées selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification.

B-4-2-1 *Bacillus subtilis*

Bacillus subtilis est une bactérie à gram positif, en forme de bâtonnet, qui forme des spores dormantes résistantes à la chaleur, qu'on trouve généralement dans le sol, Sa longueur fluctue de 2 à 4 μm et sa largeur de 0, 5 à 2 μm . Elle a pour forme cellulaire des batonnets droits à bout arrondis. Elle est mobile grâce à une ciliature pétriche. Elle est aérobic stricte, sa température optimale est de 40 degrés, n'est pas reconnu comme pathogène pour l'Homme, mais elle peut contaminer des aliments et peut exceptionnellement provoquer une intoxication alimentaire. Enfin, son temps de génération est d'environ 26 minutes [01].



Figure B-4-1: Aspect de *Bacillus subtilis* aux microscopes.

B-4-2-2 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus est une bactérie à Gram positif, c'est la plus dangereux de tous les nombreux staphylocoques fréquemment rencontrés qui vivent sur la peau ou dans le nez d'un grand nombre de personnes. Ces bactéries de forme sphérique (coques), provoquent souvent des infections cutanées, mais elles peuvent entraîner une pneumonie, des infections des valves cardiaques et des infections osseuses et elles peuvent être résistantes au traitement par certains antibiotiques. Il mesure de 0,5 à 1 μm de diamètre, ne sporule pas, est immobile, aéro-anaérobie facultatif [02].

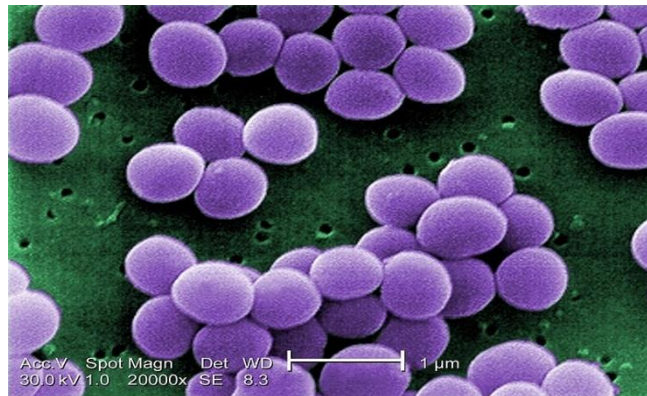


Figure B-4-2: Aspect de *Staphylococcus aureus* aux microscopes.

B-4-2-3 *Escherichia coli*

Escherichia coli est une bactérie qui se trouve couramment dans le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux à sang chaud. Ces dernières provoquent des diarrhées sanglantes et produisent une puissante toxine à l'origine du syndrome hémolytique et urémique. Régulièrement, des souches *Escherichia coli* sont la cause d'intoxications alimentaires via la consommation de produits animaux mal cuits ou consommés crus [03].

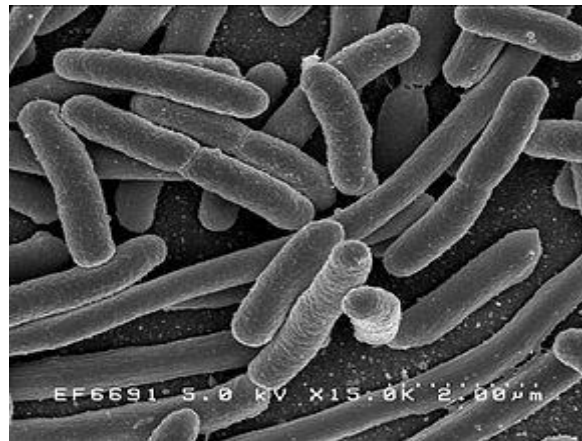


Figure B-4-3: Aspect d'*Escherichia coli* aux microscopes.

B-4-2-4 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie gram-négative sont fins, de 2 à 4 µm de longueur, en forme de bâtonnets renflés, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire, pathogène opportuniste infectant principalement les individus aux défenses immunitaires affaiblies, peuvent infecter différentes parties de l'organisme, notamment chez les personnes ayant des problèmes médicaux graves ou qui sont hospitalisées. Sont présentes dans le monde entier dans le sol et l'eau. Elles préfèrent les endroits humides [04].



Figure B-4-4: Aspect de *Pseudomonas aeruginosa* aux microscopes

B-4-3 L'activité antifongique

L'activité antifongique a été évaluée sur les souches *Candida albicans*

B-4-3-1 *Candida albicans*

Candida albicans est une levure vivant dans le tube digestif et parfois sur la peau provoquer des infections superficielles touchant les muqueuses et la peau et des infections viscérales. Elle est considérée comme pathogène fongique opportuniste le plus commun chez l'humain [05].

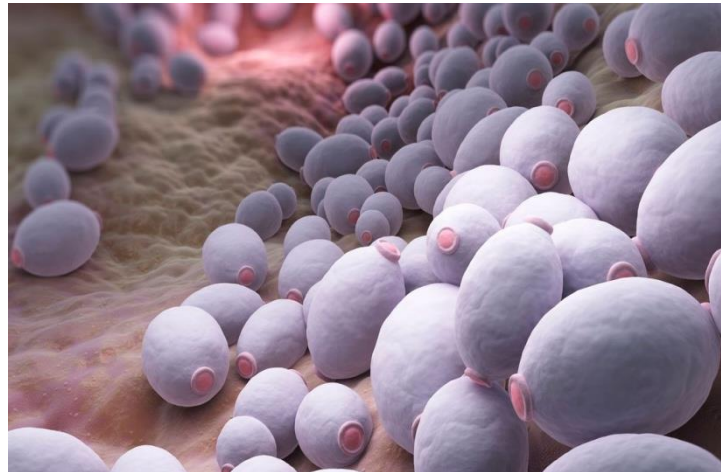


Figure B-4-5: Aspect de *Candida albicans* aux microscopes

B-4-4 Méthodologie de travail

B-4-4-1 Enrichissement :

Préparée au moins 24 heures avant l'incubation des souches, cette étape consiste à régénérer les micro-organismes en les isolants de son milieu vers un autre milieu liquide, en les remettants dans des conditions favorables à la collecte des jeunes souches en favorisant sa multiplication et inhibant celle des autres germes..

B-4-4-2 Milieu culture

La gélose Mueller Hinton est un milieu solide standardisé recommandé pour l'étude de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens par la méthode de diffusion ou de dilution en gélose. Avant de commencer l'ensemencement sur ces boîtes. On a préparé le milieu de culture en coulant la gélose (Muller Hinton) dans des boîtes de pétri stériles.

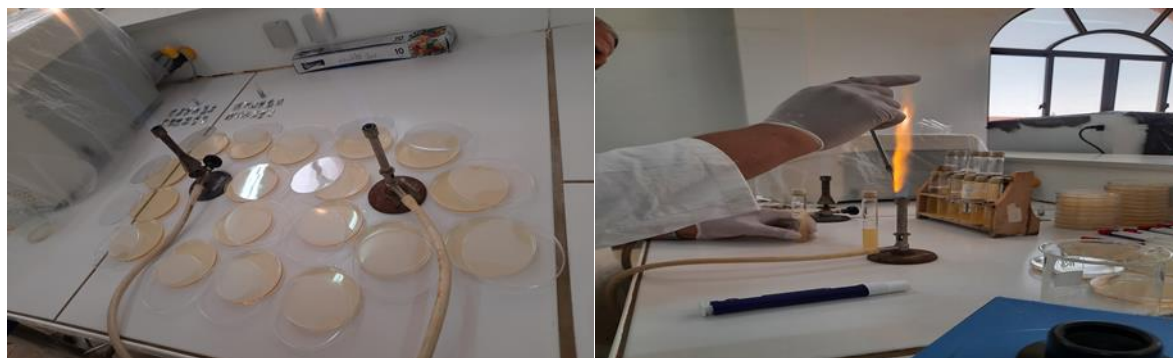


Figure B-4-6: Préparation de milieu culture.

B-4-4-3 Ensemencement :

Le milieu de culture Muller Hinton est fondu dans un bain-marie et ramené en surfusion puis coulé dans des boîtes de pétri. Après solidification, la surface de la gélose estensemencée par des stries serrées, à l'aide d'un écouvillon stérile légèrement imbibé de suspension bactérienne. Cette opération est répétée 2-3 fois en tournant la boîte à 60°.



Figure B-4-7: Méthode d'ensemencement.

B-4-4-4 Préparation des disques :

Les disques sont préparés à partir de papier whatman. A l'aide d'un emporte-pièce, le papier whatman a été découpé en des disques de 6 mm de diamètre. Par la suite, ces disques sont mis dans un tube à essai, et stérilisés à l'autoclave à 120 °C pendant 20 minutes.

B-4-4-5 Application des disques d'antibiotique :

Les disques d'antibiotique, choisis explicitement en fonction de la nature de germe, ont été déposés sur la gélose MHensemencé, à l'aide d'une pince stérile. Ensuite les boîtes ont été incubées dans l'étuve à 37°C pendant 24 heures.

B-4-4-6 Lecture des résultats :

Après 24 h d'incubation à température de 37 °C des disques utilisés on a pu faire une lecture l'absence de croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du disque. L'activité antibactérienne s'est manifestée par l'apparition des zones d'inhibition autour des disques imprégnés des solutions de produits synthétisés.

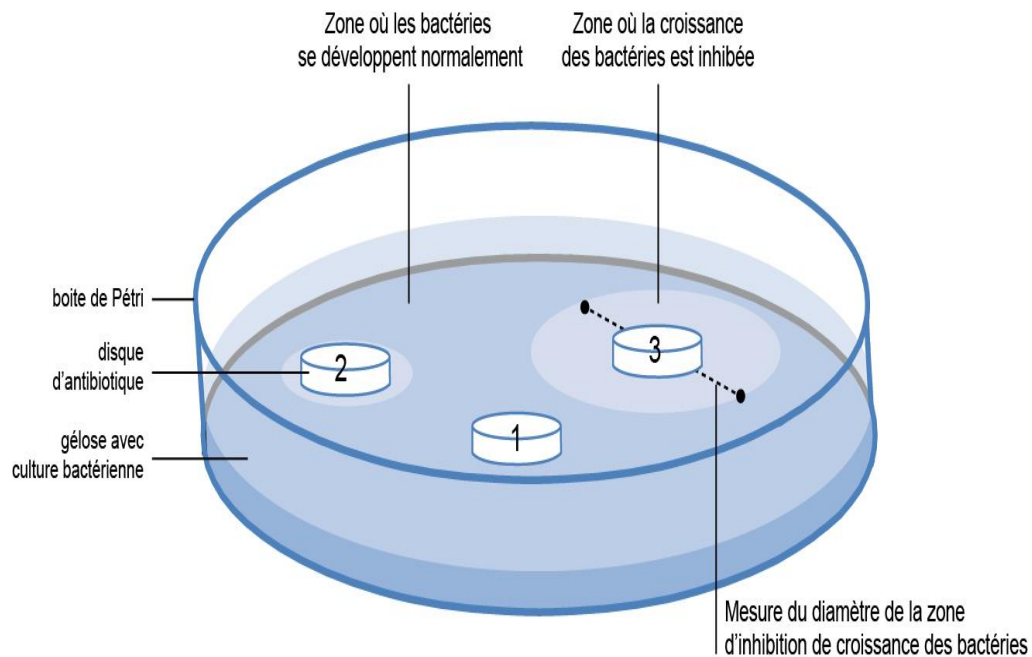


Figure B-4-8: Méthode de lecture des résultats.

Les molécules testées pour l'étude antimicrobienne sont présentées dans le tableau B-4-1.

Tableau B-4-2: Structure des composés testés pour l'étude antimicrobienne dérivés d'acides aminés.

Composés	Structure des composés testée
B-2-5	
B-3-5	

B-4-5 Résultat de l'activité microbienne :

Nous avons adoptés une technique standard pour la détermination de la susceptibilité des microorganismes (bactérie, champignons) aux agents antimicrobiens

L'activité antimicrobienne des extraits a été évaluée en utilisant des souches de référence. Les résultats ainsi obtenus sont illustrés dans la figure



Figure B-4-9: Activité bactérienne des composés **B-2-5** et **B-3-5** vis-à-vis la souche *Bacillus subtilis* après 24 h d'incubation.

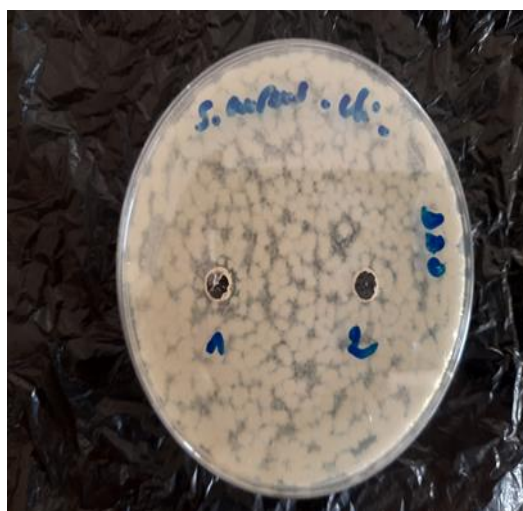


Figure B-4-10: Activité bactérienne des composés **B-2-5** et **B-3-5** vis-à-vis la souche *Staphylococcus aureus* après 24 h d'incubation.



Figure B-4- 11: Activité bactérienne des composés **B-2-5** et **B-3-5** vis-à-vis la souche *Escherichia coli* après 24 h d'incubation.



Figure B-4- 12: Activité bactérienne des composés **B-2-5** et **B-3-5** vis-à-vis la souche *Pseudomonas aeruginosa* après 24 h d'incubation.



Figure B-4-13: Activité antifongique des composés **B-2-5** et **B-3-5** vis-à-vis la souche fongique *Candida albicans* après 24 h d'incubation.

La sensibilité des souches vis-à-vis les produits finals suivants ; **B-2-5** et **B-3-5** a été exécuté. Les résultats sont représentés dans les tableaux suivant :

B-4-5-1 Bactéries à Gram positif

Les résultats préliminaires de l'activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries à Gram positif sont motionné dans le tableau **B-4-3**

Tableau B-4-3: Évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance des bactéries à Gram positif.

Composés	Diamètres zone d'inhibition en (mm)	
	Bacteria à Gram positive	
	<i>Bacillus sibtilus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
B-2-5	11	13
B-3-5	-	-

B-4-5-2 Bactéries à Gram négative

Les activités antibactériennes des composés testés contre la croissance des bactéries à gram négative sont rapportées dans le tableau **B-4-4**.

Tableau B-4-4: Évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de la croissance des bactéries à Gram négative.

Composés	Diamètres zone d'inhibition en (mm)	
	Bacteria à Gram positive	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
B-2-5	11	13
B-3-5	-	11

B-4-5-3 Activités anti fongique:

Les résultats relatifs à l'activité Antifongique des composés synthétisés **B-2-5** et **B-3-5** sont présentés dans le tableau **B-4-5**

Tableau B-4-5: Évaluation de l'activité antifongique vis-à-vis de la souche fongique *Candida albicans*.

Composés	Diamètres zone d'inhibition en (mm)
	<i>Levure Candida albicans</i>
B-2-5	13
B-3-5	-

B-4-5-4 Effet des composés intermédiaire sur les souches *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*.

Tableau B-4-6: Évaluation de l'activité antimicrobienne vis-à-vis de la souche *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*.

Composés	Diamètres zone d'inhibition en (mm)		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
B-3-2	20	-	-
B-2-3	-	12	-
B-3-3	12	11	15
B-2-4	-	-	-
B-3-4	-	-	-

- absence de zone d'inhibition

D'après ce tableau le composés **B-3-3** exerce une action différente d'une souche à une autre avec des diamètres : sensible sur *Esherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, très sensible sur *Candida albicans*.

Pour le composés **B-2-3** est sensible juste sur *Staphylococcus aureus* et absence des zones d'inhibitions sur autres souches. Le composé **B-3-2** est extrêmement sensible sur *Esherichia coli*, comme nous ne remarquant aucunes inhibitions sur autres souches. Les composés **B-2-4** et **B-3-4** ne possède aucun sensibilité envers les souches testés.

D'après les résultats, il est clair que le composés **B-2-5** exerce une action différente d'une souche à l'autre avec des diamètres de l'ordre de 11 mm sur *Esherichia coli* et *Bacilus sibtilus*, 13 mm sur *Staphylococcus aureus* et sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*.

Pour le composés **B-2-5** aucun action sur ces souches *Esherichia coli* et *Bacilus sibtilus*, et *Staphylococcus aureus* et sur *Candida albicans* a été remarqué

La sensibilité aux différents composés est classifiée selon le diamètre des zones d'inhibition comme suit:

Non sensible pour le diamètre moins de 8 mm; sensible pour un diamètre entre 9-14 mm, très sensible pour un diamètre entre 15-19 mm et extrêmement sensible pour le diamètre plus que 20 mm.

Référence:

- [1]. Hassan ZH, *International Food Research Journal*, **2022**, 29, 3, 496 – 509.
- [2]. Benjamin PH, Stefano GG, Tania W FL, Sarah LB, Liam KS, Jean YHL, Abderrahman H, Ian RM, Timothy PS, *Nature Reviews Microbiology*, **2023**, 21, 380–395.
- [3]. Pravil P, Sabin D, Charles M. D, *Microorganisms*, **2023**, 11, 344,1-54.
- [4]. Daniel RAS, Djamila O, Grazia V, Nicolas J, *BMC Microbiology*, **2023**, 23, 86, 1-18.
- [5]. Cátia FC, Carlos G, José MO, Ana PO, Joana R, *Life*, **2023**, 13, 92, 1-15.

Conclusion Générale

Le besoin pour la synthèse de nouveaux produits pharmaceutiques de plus large spectre d'activités, se fait sentir de plus en plus, compte tenu de la résistance microbienne manifestée contre les médicaments actuellement commercialisés.

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à préparer des nouvelles molécules à intérêt biologique à partir de deux essentiels acides aminés. Les molécules synthétisées présentent plusieurs groupes fonctionnels activés, contenant un cycle hétérocyclique à cinq chaînons de type amino 1.2.4 triazole avec une fonction imine de base de schiff hors cycle. Ces derniers sont très reconnus dans la littérature pour leurs diverses applications biologiques.

Les composés cibles ont été synthétisés par plusieurs étapes, la voie de synthèse est déclenchée à partir de l'estérification de deux acides aminés. Suivi par la conversion de l'ester et converti en acide carbanohydraside, puis dans la troisième étape nous avons effectuée la réaction de cyclisation pour former le cycle hétérocyclique de type amino 1.2.4 triazole, et enfin les composés finaux ont été préparés par réaction de formation de la fonction imine par l'action d'une diamine avec le hétérocycle déjà formé pour donner le composé final.

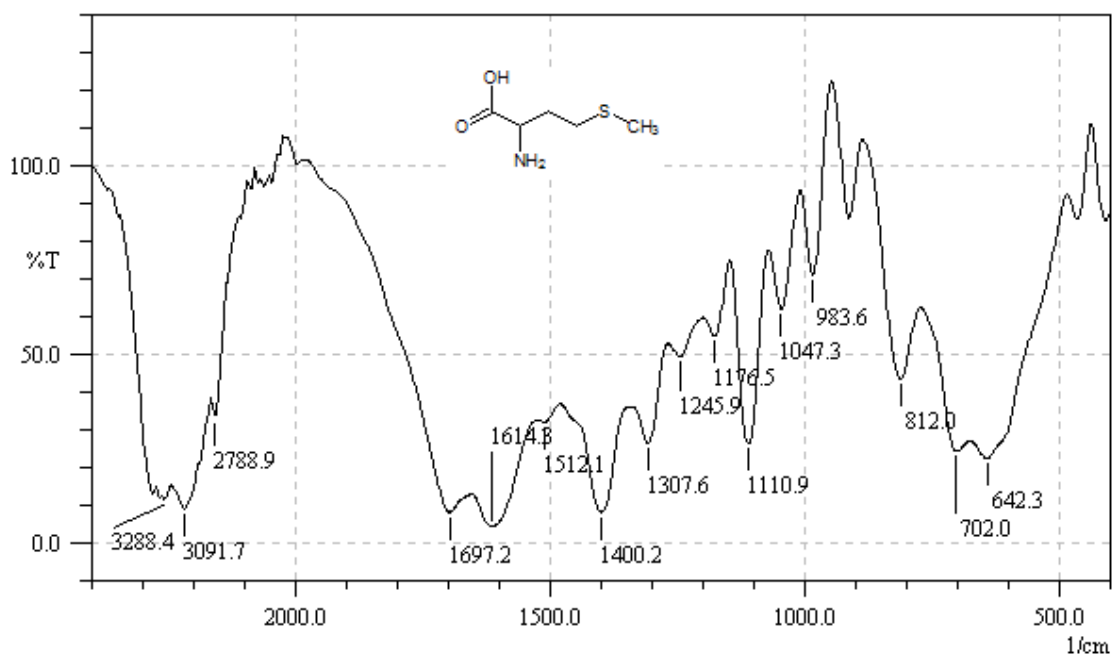
Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques IR et spectre théorique RMN ^1H et ^{13}C .

Les produits synthétisés ont fait l'objet de tests biologiques et une étude antimicrobienne *in vitro* a été effectuée contre des bactéries à gram négative et à gram positive, ainsi que sur une souche fongique, qui ont montré une activité remarquable et une interaction significative vis à vis des souches étudiées.

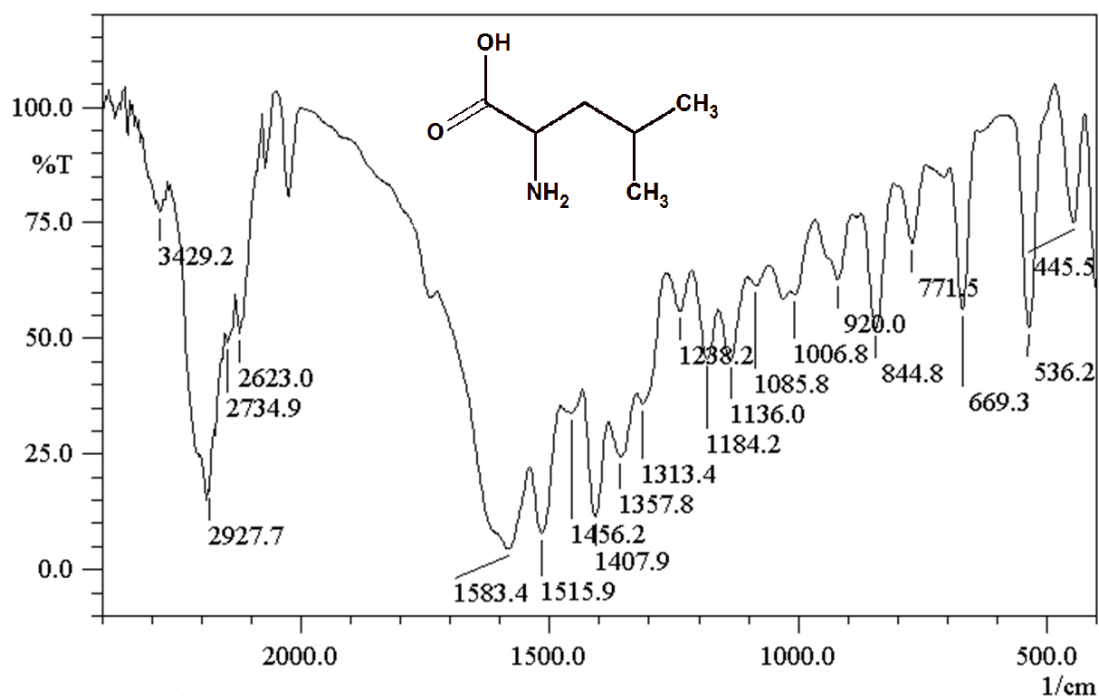
En perspective, et il serait très intéressant d'étudier la synthèse des hétérocycles azotés de manière plus exhaustive à partir d'acides aminés. Nous comptons réaliser des tests anticancéreux afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques de ces dérivés d'acides aminés à motif hétérocyclique, nécessaires à l'obtention de nouveaux composés valorisables.

L'étude des activités biologiques *in vitro* constitue un point de départ essentiel pour entreprendre des études *in vivo* sur modèle animal.

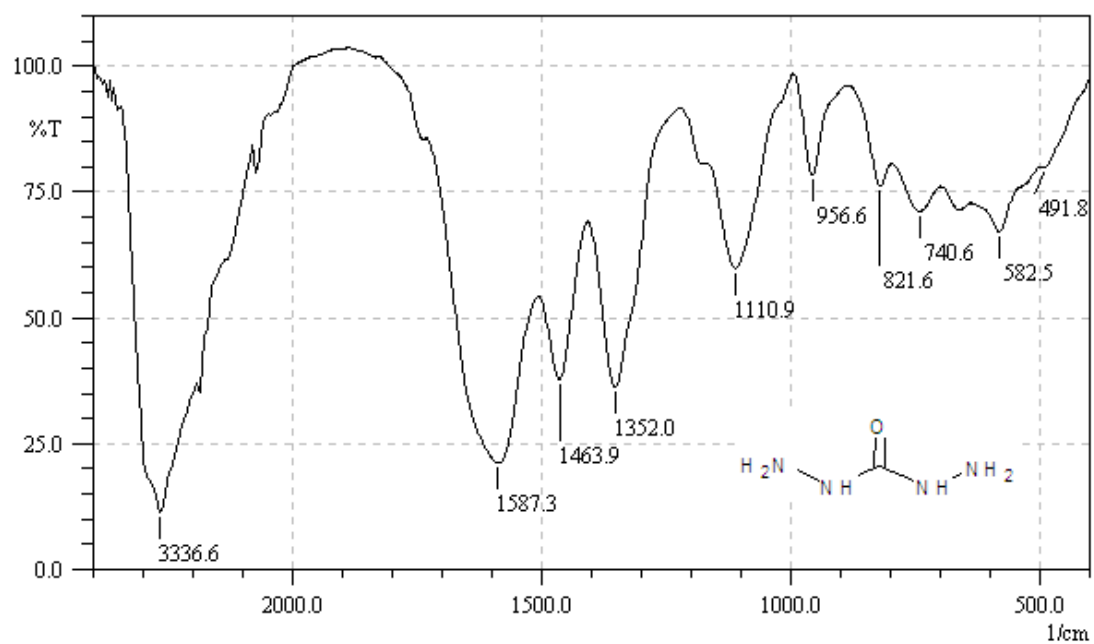
Actuellement un des problèmes de santé publique est représenté par les virus pour lesquels il n'existe ni traitement, ni vaccin, il serait intéressant d'explorer les activités antivirales des produits purs ayant montré un effet antibactérien.



Annexe-1- Spectre infrarouge du composé (B-2-1) dans le KBr.



Annexe-2- Spectre infrarouge du composé (B-3-1) dans le KBr.



Annexe-3- Spectre infrarouge du carbohydrazide dans le KBr.

Résumé :

Ce manuscrit décrit la synthèse et l'étude de l'activité antibactériennes d'un nouveaux molécule organique bioactive contenant un cycle de type 1.2.4 triazole dérivés d'acide aminé avec une imine les hétérocycles et les intermédiaires ont été synthétisés et caractérisés par les méthodes physico-chimique tel que la CCM, Tf, IR et spectre théorique de RMN ^{13}C , ^1H , tous les composés ont été évalué pour leurs pouvoir antimicrobienne contre des souches a gramme positive et a gramme négative et une souche fongique .

Mots clés: acide aminé, 1.2.4 triazole, Activité antimicrobienne.

Abstract

This manuscript describes the synthesis and the study of the antibacterial activity of a new bioactive organic molecule containing a ring of type 1.2.4 triazole attached to the amino acids ring the heterocyclic and the intermediates were synthesized and characterized by physico-chemical methods such as TLC, Tf, IR and theory ^{13}C , ^1H NMR, all compounds were evaluated for their antimicrobial potency against gram-positive and gram-negative strains and one fungal strain.

Keywords: amino acids, 1.2.4 triazole, Antimicrobial activity.

خلاصة:

تصف هذه المذكرة التركيب ودراسة النشاط المضاد للبكتيريا لجزيء عضوي فعال جديد يحتوي على حلقة ثلاثية من النوع 1.2.4 تريازول مرتبطة بحلقة إيميدازول وضيقة عضوية من نوع ايمين، حيث تم تصنيع مركبات الحلقات غير المتجانسة والوسيط و التأكد منها بواسطة طرق التحليل الفيزيائية والكيميائية مثل TLC ، تم تقييم جميع المركبات Tf و IR و ^{13}C NMR ^1H النظري من حيث فعاليتها المضادة للميكروبات ضد السلالات موجبة الجرام وسالبة الجرام وسلالة فطرية واحدة.

الكلمات المفتاحية:

الأحماض الامنية ، 1.2.4 تريازول ، نشاط مضاد الميكروبات.