

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE SAÏDA - Dr MOULAY TAHAR-



Faculté des Sciences

Département de Chimie

MEMOIRE

Présenté par :

Bensafi Toufik

Ouakid Wahiba Amani

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master en Chimie

Spécialité : chimie organique

Thème

Synthèse et Activité Antifongique des sels d'ammoniums
quaternaires contenant des hétérocycles de type 1,2,4-triazole

Soutenu le 25/06/2018 devant le jury composé de :

Président :	Mr. <i>GUENDOUI Abdelkrim</i>	<i>Grade MCA</i> UNIV-SAIDA
Encadreur :	Mr. <i>DAOUDI Sofiane</i>	<i>Grade MAA</i> UNIV-SAIDA
Examineur :	M ^{elle} . <i>OULD KADA Zahra</i>	<i>Grade MCB</i> UNIV-SAIDA
Examineur :	Mr. <i>BOUTALEB Miloud</i>	<i>Grade MCB</i> UNIV-SAIDA

Année universitaire 2017/2018.

« - Voyez vous, pour qu'il y ait passion, c'est-à-dire réaction explosive, il faut que
l'union soit brutale,
que l'un des corps soit très avide de ce dont il est privé et que l'autre en possède en
très grande
quantité.
- Mon cher jeune homme, dit Aglaé en souriant, j'ai été professeur de chimie et je
vous ferai
remarquer qu'il peut y avoir des réactions en chaîne, qui partent très doucement et,
s'alimentant
elles-mêmes, peuvent se terminer de façon violente.
- Mes principes constituaient un solide ensemble d'anticatalyseurs, dit Wolf en
souriant à son tour.
Pas de réaction en chaîne non plus dans ce cas là.
- Alors pas de passion ? dit Héloïse, visiblement déçue. »
Extrait de *L'herbe rouge*, Boris Vian

« - Tu connais le dicton: "C'est une perte de temps de réfléchir quand on ne sait
pas penser".
- C'est bien dit, ça.
- En effet, c'est plein de sens.
- Il y a aussi: "Tâche que les tasses de thé tachetées que tu as achetées soient
attachées et tassées."
- Qu'est ce que c'est que ça?
- Une phrase difficile à dire, je l'ai inventée.
- Et, as-tu une raison particulière de la lancer maintenant?
- Aucune, j'avais juste envie de la dire. »
Extrait de *Kafka sur le rivage*, Haruki Murakami

Remerciements

Gâce à Dieu ce mémoire a été réalisé, Dieu merci pour le courage et la volonté sans lesquelles notre travail n'aurait jamais pu voir la lumière de ce jour.

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire d'analyse physico-chimique de l'université « Dr. Tahar Moulay » de Saida, sous la direction de Dr «BENAISSA Tahar », nous remercions infiniment de nous avoir accueilli au sein de son laboratoire qui nous a permis de réaliser la synthèse et l'étude spectroscopique des composés synthétisés.

Nos premiers remerciements vont à monsieur « DAOUDI Sofiane » de nous avoir encadré, pour sa patience, et sa confiance grâce à ses orientations sa disponibilité à tout moment au sein de laboratoire. Il nous a guidé vers le bon chemin pour faire un mémoire à l'énorme, nous avons voulu néanmoins que les remarques plus importantes et les points principaux comme étant une source d'inspiration, pour accumuler nos recherches.

Nos remerciements s'adressent également à Mr «Guendouzi abdelkrim» Maître de conférences B à l'université « Dr. Tahar. Moulay » de Saida, aussi que nous honorons de sa présence et pour l'intérêt qu'il a accordé à ce travail en acceptant de présider le jury.

Nous remercions infiniment M^{elle} « OULD KADA Zahra » Maître-assistant à l'université « Dr Tahar Moulay » de Saida, pour l'intérêt constant qu'il a porté à ce travail en acceptant de le juger.

Nous étions très sensibles à l'honneur qu'il nous a fait Mr «Boutaleb Miloud» Maître de conférences à l'université « Dr Tahar Moulay » de Saida, pour nous avoir honorés de sa présence en acceptant d'être examinateur de ce travail et de le juger.

Nous pensons aussi à la doctorante «Far hadjer» qui nous a trop aidés ainsi qu'à ceux et celles avec qui nous avons étudié. Pour finir, nous remercions tous les amis et collègues qui nous ont soutenu et encouragé. A toutes et à tous nous leur disons merci.

Merci...



Je dédie ce mémoire

*À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur
de ma vie ma mère qui ma apporté son appui durant
toutes mes années d'études, pour son sacrifice et soutien
qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*À mon père pour ses encouragements incessants et son
soutien moral aux moments difficiles qui furent pour moi
les meilleurs gages de réussite.*

*À toutes ma famille, Nour, Aymen, Adel, wassim, rafik, Nous devons cultiver
l'entente et l'union afin de hisser le flambeau de la famille que nos
parents ont forgé. Sachez que la récompense se trouve au
bout de l'effort. Je vous dédie ce travail avec tous mes
vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A mon binôme Amani d'avoir eu le courage d'achever ce travail malgré tout ce
qu'elle a enduré.et toutes sa famille.*

A tous ceux que j'aime et qui m'aime.

Toufik



SOMMAIRE

Introduction générale	08
-----------------------------	----

Partie A (théorie)

Chapitre A-1 Etude des 1,2,4-triazoles et leurs applications A-2-1

A-1-1 Introduction	12
A-1-2 Le noyau 1, 2, 4-triazole	13
A-1-3 La numérotation des atomes dans les triazoles	13
A-1-4 Structures, propriétés physiques et spectroscopiques des 1,2,4-triazoles	
Propriétés structurales des triazoles	15
A-1-4-1 Propriétés physiques	15
A-1-4-1-1 L'aromaticité du cycle triazolique	15
A-1-4-1-2 Le tautomerisme dans le noyau 1, 2,4-triazole et ses dérivés substitués	15
A-1-5 Spectroscopies électronique, infrarouge et RMN du 1,2,4-triazole et ses dérivés	16
A-1-5-1 UV-visible	16
A-1-5-2 Spectroscopie infrarouge	16
A-1-5-3 En RMN	16
A-1-6 Modes de synthèse des 1, 2, 4-triazoles	17
A-1-6-1 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone	17
A-1-6-2 Synthèse des bis (1, 2,4-triazoles).....	17
A-1-6-3 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides	18
A-1-6-4 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de condensation	18
A-1-6-5 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par d'Oxazole.....	
A-1-6-6 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino	19
A-1-6-7 Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphénylphosphazoanilide	19
A-1-6-8 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidi	19
A-1-6-9 Synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués à partir d'hydrazones et d'amines aliphatiques	20

A-1-7 Applications et activités biologiques	20
A-1-7-1 Activité antibactérienne	21
A-1-7-2 Activités antimicrobiennes	21
A-1-7-3 Activité antiparasitaire	22
A-1-7-4 Activité antifongique	22
A-1-7-5 Activité analgésique	23
A-1-7-6 Activité anticorrosion	23
A-1-7-7 Activité anti-cancer	23
A-1-7-8 Activité d'antioxydant	24
A-1-7-9 Activité anti-inflammatoire	24
A-1-7-10 Activité insecticide	25
A-1-7-11 Activité antituberculeuse	25
A-1-7-12 Activité anticonvulsivante	25
A-1-7-13 Activité antivirale	26
A-1-7-14 Activité antidiabétique	26
A-1-8 Application en chimie de coordination	27
Références bibliographiques	28

Chapitre A-2 Les sels d'ammoniums quaternaires

A-2-1 Introduction	33
A-2-2 Définition	33
A-2-3 caractéristiques des sels ammoniums quaternaires	34
A-2-4 Les classes des sels d'ammoniums quaternaires	34
A-2-4-1 Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon la position d'atome d'azote dans la chaîne carbonée	34
a-i-les sels d'ammoniums acyclique	34
a-ii-les sels d'ammoniums cyclique	35
A-2-4-2 Les différentes classes des sels d'ammoniums selon nombre de substituant liés à l'atome d'azote	38
a-i-Les sels d'ammoniums primaires	38
a-ii-Les sels d'ammoniums secondaires	39
a-iii-Les sels d'ammoniums tertiaires	39

a-iii-Les sels d'ammoniums quaternaires	40
A-2-5-Méthode de synthèses des sels d'ammonium quaternaire	40
A-2-5-1-Synthèse des sels d'ammonium quaternaire par l'action des époxydes	40
A-2-5-2-Sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel	40
A-2-5-3-Synthèses à partir des amides	42
A-2-5-4-Synthèse a partir de transformation d'une base de mannich a des sels d'ammoniums quaternaires	42
A-2-6- Utilisation Des Sels D'Ammoniums Quaternaires	43
A-2-6-1 Applications industrielles	43
a-i-Agents désinfectants	43
a-ii-Biocides	43
a-iii-Régulateur de croissance végétale	44
a-iv Colorants alimentaires	44
A-2-6-2 Applications en synthèse organique	45
a-i-Agents de catalyse par transfert de phase	45
a-ii-Extraction liquide –liquide	45
A-2-6-3-Utilisation Médical	45
a-i-Anticholinergiques	45
a-ii-Agents antimicrobiens	46
Références bibliographiques	47

Partie B (Résultats et discussions)

Généralité	49
------------------	----

Chapitre B-1 Techniques et appareillages utilisés

B-1-1-1-Techniques et appareillages utilisés	51
a-i-La pesée	51
a-ii-Chauffage	51
a-iii-Température de fusion	52
a-iv-Titrage ph-métrique	52
a-v-Chromatographie sur couche mince CCM	53
a-vi-Spectroscopie infra rouge	53

a-vii-RMN H^1 , ^{13}C	54
a-ix-Tests biologiques	54
 Chapitre B-2 Synthèse De 1,2,4-Triazole Dérives De Pipérazine	
B-2-1 Synthèse D'ester éthyle bromoacétate (B-1)	56
B-2-1-1 Caractérisations spectroscopique	57
B-2-2 Synthèse de 1.1.4.4-tetrakis (2-ethoxy-2oxoethyl) pipérazinedium (B2)	58
B-2-2-1 Caractérisation Spectroscopique	59
B-1-3 Synthèse de 1.1.4.4-tetrakis (2-hydrazino-2-oxoethyl) pipérazinedium (B-3)	62
B-2-3-1 Caractérisation Spectroscopique	63
B-1-4 Synthèse de 1,4-bis[(3-mercapto-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl]-1,4-bis[(5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]piperazinedium (B ₄)	66
B-2-4-1 Caractérisation spectroscopique	67
 Chapitre B-3 Etude De L'activité Antifongique Des Composés Testes	
B-3-1 Introduction	70
B-3-2 Généralités sur les souches fongiques utilisées	70
B-3-3 Caractéristiques générales des champignons	70
B-3-4-La souche fongique testée.....	71
B-3-4-1 Fusarium graminearum	71
B-3-4-2 Penicillium expansum	72
B-3-4-3 Aspergillus flavus	72
B-3-5 Méthodologie de travail	73
B-3-5-1 Préparation des solutions tests	73
B-3-5-2 Milieux de culture	74
B-3-5-3 Évaluation de la croissance mycélienne des isolats fongique	74
B-3-5-4 Activités antifongiques	75
B-3-5-5 Résultats Activités antifongique des composés synthétisés dérivés de la pipérazine	75
Référence	78
 Conclusion générale	
 Annexe	
	80

Abréviations & Symboles utilisés :

ATP: Adénosine-5-triphosphate.

CoA: Coenzyme A.

h : heures.

KOH : hydroxyde de potassium.

MeOH : méthanol.

mg : milligramme.

mL: millilitre.

mm : millimètre.

NaOH : hydroxyde de sodium

RMN : Résonance magnétique nucléaire

IR : infrarouge.

Ppm : partie par million = 10^4 .

CCM : chromatographie sur couche mince.

CMI: Concentration minimale inhibitrice.

R_f: Rapporte frontale.

DMF: *N,N*-diméthylformamide.

T_f: Température de fusion.

T_{éb} : Température d'ébullition.

g: gramme.

SM: Spectrométrie de masse.

CH₂Cl₂; Dichlorométhane

Ar : Aryle.

CS₂; Sulfure de carbone.

Eq : Équivalent.

Et : Ethyle.

Et₂O : Ether diéthylique.

H₂SO₄ : Acide sulfurique.

IC₅₀ : Concentration maximale inhibitrice médiane (50%).

KSCN : Thiocyanate de potassium.

Me : Méthyle.

MW : Micro-wave (micro onde).

min : minute.

Py : Pyridine.

KBr : bromure de potassium.

Fig : figure.

ACh : L'acétylcholine.

CAQ : les composés d'ammonium quaternaire.

DMF : diméthylamine

Index des figures

Partie A

CHAPITRE A-1

Figure A-1-1: les deux isomères des triazoles.

Figure A-1-2: numérotation des formes tautomères des v-triazole.

Figure A-1-3: numérotation des formes tautomères des s-triazole.

Figure A-1-4: délocalisation du sextet d'électrons stabilisant le 1, 2,4 -triazole par résonance.

Figure A-1-5: équilibre tautomérique dans le noyau 1, 2,4 -triazole et ses dérivés Substitués. Forme thione (a) ; forme thiole (b).

Figure A-1-6: N-(mercapto-3-pyridyl-3-yl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-thiosemicarbazones.

Figure A-1-7: 4-[[2-[[5-(2-furanyl)-4-alkyl/aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetyl/propionyl]-amino]-1,5-diméthyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazoles.

Figure A-1-8: 5-(1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole

Figure A-1-9: 2,4-Dihydro-2-[2-(2-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)éthyl]-4-R-5-(4-Aryl)-3H-[1,2,4]triazole-3-thione(A68).

Figure A-1-10: Le 4-amino-5-aryl-2,4-dihydro-3H-1, 2,4-triazole-3-thiones

Figure A-1-11: 5-[(biphenyl-4-yloxy)méthyl]-4-(4-chlorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol.

Figure A-1-12: Structure du 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazole inhibiteur de corrosion de l'acier doux.

Figure A-1-13: 2-(4-amino-5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N-(2,4-dichlorobenzylidène)acétohydrazide.

Figure A-1-14: Dérivés 3,6-bisubstitué-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles à activité antifongique et antioxydante.

Figure A-1-15: le 5-phényl-1- (3-pyridyl) -1H-1,2,4-triazole-3.

Figure A-1-16: 3- [4- (3H) -Quinazolinone-2-yl) thiométhyl] -1,2,4- dérivés de triazole-5-thiols.

Figure A-1-17: 2-(4-chlorophenyl)-1-(thiophen-2-yl)-2-[[5-(thiophen-2-ylméthyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl]éthanone.

Figure A-1-18: 5-mercapto-3- (3'-pyridyl) -4H-1,2,4-triazole-4-yl) -thiosemicarbazide.

Figure A-1-19: le 1 - D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide.

Figure A-1-20: 3,4-dicyclopropyl-5-(trans-3-fluoro-1-phenylcyclobutyl)-4H-1,2,4-triazole.

Figure A-1-21: Structure des complexes de cadmium polymères dotés d'une forte stabilité thermique et d'une forte photoluminescence.

CHAPITRE A-2

Figure A-2-1 : *Structure générale d'un sel d'ammonium quaternaire.*

Figure A-2-2 : *Bromure d'hexadécyltriméthylammonium.*

Figure A-2-3 : *Iodide mebezonium.*

Figure A-2-4 : *Structure du 3(acétylamino)-N,N,N-trimethylanilinium iodide.*

Figure A-2-5 : *Structure des sels d'ammoniums hétérocycliques.*

Figure A-2-6 : *le sel de cinchonidinium.*

Figure A-2-7 : *1,4 diméthylpyridinium iodide.*

Figure A-2-8 : *Structure des sels d'ammoniums hétéro bicycliques.*

Figure A-2-9 : *6, 10-diméthyl-5-azoniaspiro [4.5] decane*

Figure A-2-10 : *2-Hydroxy-2-méthyl-1-méthylène-8-oxa-5-azoniaspiro[4.5]decane iodide*

Figure A-2-11 : *Structure d'un sel d'ammonium primaire.*

Figure A-2-12 : *structure Phenethylammonium.*

Figure A-2-13 : *Structure d'un sel d'ammonium secondaire.*

Figure A-2-14 : *Structure de N-phenylanilinium*

Figure A-2-15 : *Structure d'un sel d'ammonium quaternaire.*

Figure A-2-16 : *Structure de N,N-dimethylanilinium*

Figure A-2-17: *Structure de L'acétylcholine.*

Figure A-2-18 : *Structure de L'acétylcholine.*

Figure A-2-19: *Structure du Chlorure de benzalkonium*

Figure A-2-20: *Structure du Chlorure de Tetraéthylammonium.*

Figure A-2-21: *Structure du Chlormequat.*

Figure A-2-22: *Structure du Bleu patenté V.*

Figure A-2-23 : *Structure du bromure de tétrabutylammonium.*

Figure A-2-24: *Structure du bromure d'ipratropium.*

Figure A-2-25: *Structure du bromure de cétrimonium.*

Partie B

CHAPITRE B-1

Figure B-1-1 : Balance électrique analytique de type SCALTEC

Figure B-1-2 : Plaque chauffante de type HEIDOLPH

Figure B-1-3 : Banc Köfler

Figure B-1-4 : Papier pH

Figure B-1-5 : Principe de la Chromatographie sur couche mince CCM.

Figure B-1-6 : Spectromètre FTIR de type Shimadzu 8300

Figure B-1-7 : Appareil RMN de type de Bruker 300.

CHAPITRE B-2

Figure B-2-1: Spectre Infra Rouge de composés **B-1** dans le KBr.

Figure B-2-2-2: Spectre RMN¹H de composé **B-2**.

Figure B-2-2-1: Spectre infrarouge de composé **B-2** dans le KBr.

Figure B-2-2-3: Spectre RMN¹³C du composé **B-2**

Figure B-2-3-2: Spectre RMN¹H de composé **B-3**

Figure B-2-3-1: Spectre infrarouge de composé **B-3** dans le KBr.

Figure B-2-3-3: Spectre RMN¹³C du composé **B-3**

Figure B-2-4-1 : Spectre infrarouge de composé **B-4** dans le KBr.

Figure B-2-4-2 : Spectre RMN¹H de composé **B-4**.

Figure B-2-4-3: Spectre RMN¹³C du composé **B-4**.

CHAPITRE B-3

Figure B-3-1 : Structures de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique d'une cellule fongique.

Figure B-3-2 : Aspect microscopique de *Fusarium graminearum*

Figure B-3-3 : Aspect microscopique de *Penicillium expansum*.

Figure B-3-4: Aspect microscopique d'*Aspergillus flavus*.

Figure B-3-4: La Méthode de mesure du diamètre dans les deux sens perpendiculaires.

Figure B-3-5: Histogramme pourcentage d'inhibition (%) des composés synthétisés vis-à-vis la souche mycélienne *Fusarium Graminearum*

Figure B-3-6: Histogramme pourcentage d'inhibition (%) des composés synthétisés vis-à-vis la souche mycélienne *Aspergillus Flavus*.

Figure B-3-7: Histogramme pourcentage d'inhibition (%) des composés synthétisés vis-à-vis la souche mycélienne *Penicillium Expansum*.

Index des schémas

Partie A

CHAPITRE A-1

Schéma A-1-1 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone.

Schéma A-1-2 : Synthèse des bis (1, 2,4-triazoles).

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

Schéma A-1-4 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de condensation.

Schéma A-1-5 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par d'Oxazole.

Schéma A-1-6 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino.

Schéma A-1-7 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphénylphosphazoanilide.

Schéma A-1-8 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine.

Schéma A-1-9 : Synthèse de 1, 2,4-triazoles 1, 3,5-trisubstitués à partir d'hydrazones et d'amines aliphatiques.

CHAPITRE A-2

Schéma A-2-1: Synthèse du chlorure de 2-hydroxy-7-oxa-4-azoniaspiro [3,5] nonane.

Schéma A-2-2 : réaction de Menschutkin.

Schéma A-2-3 : Synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des époxydes.

Schéma A-2-4 : synthèses des sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel.

Schéma A-2-5 : Synthèses des ammoniums quaternaires à partir des amides.

Schéma A-2-6 : Synthèse d'un sel d'ammoniums quaternaires.

Partie B

CHAPITRE B-1

Schéma B-1 : Route de synthèse de 1.2.4triazole dérivé de pipérazine.

CHAPITRE B-2

Schéma B-2-1 : Synthèse de l'ester éthyle Bromoacétate B-1.

Schéma B-2-2 : Synthèse du composé B-2.

Schéma B-2-3 : Synthèse du composé B-3.

Schéma B-2-4 : Synthèse du composé B-4.

Index des tableaux

CHAPITRE B-1

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

CHAPITRE B-3

Tableau B-3-1 : Pourcentage d'inhibition des produits de synthétisé dérivés de la pipérazine vis-à-vis des trois souches fongique étudier.

Introduction Général

L'intérêt que portent les scientifiques et les industriels aux composés hétérocycliques provient du large spectre d'activité qu'ils présentent. En effet, ils sont actuellement utilisés dans des domaines très variés : médecine [1] antibiotiques, antiépileptiques, neuroexcitateurs, fongicides, biochimie [2], enzymologie [3], industrie [4] cosmétiques, détergents, agrochimie [5] additifs alimentaires, en plus de leur utilité comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique [6].

L'étude des systèmes hétérocycliques à cinq chaînons a connu un développement considérable, dû à la mise en évidence de leurs activités biologiques. Les triazoles constituent une classe importante de ces composés biologiquement actifs. Ils ont reçu beaucoup d'attention depuis leur découverte.

La chimie des 1,2,4-triazoles et de leurs dérivés hétérocycliques ont reçu une attention considérable en raison de leur importance biologique. Par exemple, un grand nombre de 1,2,4-triazoles ont été incorporés dans une grande variété de candidats médicaments thérapeutiques intéressants. Divers composés comportant un ou plusieurs noyaux triazoliques ont un large spectre d'activités, la littérature révèle que chimiothérapeutiques, tels que Vorozole, Letrozole et Anastrozole qui sont constitués de 1,2,4-triazole substitué, sont actuellement utilisés pour le traitement du cancer du sein.



Figure 1 : Structures chimiques des médicaments contre le cancer du sein

Les composés d'ammonium quaternaire (CAQ), également connu sous le nom "quats", sont de structure générale $NR_1R_2R_3R_4^+ X^-$, avec R les atomes étant d'hydrogène, des groupes alkyle simples ou des groupes alkyle substitués par d'autres groupes fonctionnels, et X étant un contre ion[7]. CAQ sont chargés positivement cations, par conséquent, leur mode d'action est liée à leur attirance pour les chargés négativement [8]. Les sels d'ammonium quaternaires ont de multiples usages dans l'industrie [9], dans les laboratoires et dans le ménage [10]. Ces

composés agir comme désinfectants [11], des agents antiseptiques [12], des agents tensioactifs [13], des adoucissants textiles [14], des inhibiteurs de corrosion [15], émulsifiants et antistatique agents [16]. Un des avantages les plus favorables de CAQ est aussi leur faible toxicité et décomposition à des fragments simples par oxydation à l'hydrolyse ou biodégradation [17]. CAQ ont une bonne efficacité biologique, de environnemental acceptable, En synthèse organique, ces composés sont utilisés en tant que catalyseurs de transfert de phase pour un large éventail de réactions organiques impliquant solvant non miscible [18].

Par suite de toutes ces observations, nous avons synthétisé un composé contenant du tétra cycle de type 1.2.4 triazole avec bis groupe d'ammonium quaternaire dérivés de pipérazine. Le composé final ainsi que intermédiaire ont été caractérisé par les méthodes spectroscopiques tel que IR et RMN ^1H , ^{13}C . Pour confirmé leurs structure.

Le présent travail se devise en deux grandes parties :

La première partie étant la partie théorique, est partagée en deux chapitres

Dans le premier chapitre, nous passerons en revue quelques méthodes de synthèses décrites dans la littérature pour la préparation de 1.2.4 triazole, ensuite nous rappelons leur application dans le domaine biologique.

Le deuxième chapitre, sera consacré à un rappel bibliographique sur les sels d'ammoniums quaternaires nous présenterons leur mécanisme d'action, leurs classification ainsi que les composés à bases d'ammoniums quaternaires utilisés dans différentes domaine.

Dans la deuxième partie B, comporte trois chapitre nous exposons appareillage utilisés les méthodes expérimentale de synthèse et la caractérisation spectroscopique ainsi que résultats obtenus pour les réactions de synthèse, que nous avons effectués et qui nous ont permis d'obtenir les sels d'ammoniums quaternaires contenant des cycles hétérocyclique de type 1.2.4 triazole. Comme nous présentant le mode opératoire des teste antifongique ainsi que les résultats de l'activité biologique. Finalement nous achèvent ce travail par une conclusion générale.

Référence:

- [1] Rodrigo, S.; Lisa, R.; Michael, B.; Teresa, Z.; Wanseon, L.; Duccio, C.; Luigina, R.; Brian, M.; Ivo, G.; Manuel, S.; Philippe, P.; Paul, B.; Immunobiology, **2011**, 216, 1212– 1227.
- [2] Gharamah, A.A.; Moharram, A.M.; Ismail, M.A.; Al-Hussaini, A.K. *Journal of Tropical Biomedicine*, **2012**, 2(8), 655-659.
- [3] Kawecki, D.; Kwiatkowski, A.; Sawicka, G.A.; Durlik, M.; Mlynarczyk G.; Chmura, A. *Transplant Proceedings*, **2014**, 46(8), 2802-2805.
- [4] Garba, I.; Farouq, M.D.; Tiamiyu, A.B.; Zaiyad, G.H.; Isa, M.T. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **2015**, 3, 91–94.
- [5] Kevin, K.C.L.; Subas, M.S.; Christopher, J.O.; Andrew, C.F.; Hong, X.D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2012**, 20, 1155–1174.
- [6] Kevin, B.P.; Emma, D.B.; Charlotte, H.; Dominic, P.W. *European Journal of Pharmacology*, **2006**, 549(3), 7, 1–8
- [7] Marie F. Thomas, *Quaternary Ammonium Salts as Chiral Ionic Liquids and as Antimicrobial Surfaces*, ProQuest, **2000**.
- [8] Mohareb, Rafat M; Badawi, Abdelfatah M; Noor El-din, Mahmoud R; Fatthallah, Nesreen A; Mahrous, Marian R. *Journal of Surfactants and Detergents* 18.3 (May 2015): 529-535.
- [9] JF Brennecke, EJ Maginn - *AIChE Journal*, **2001** - Wiley Online Library.
- [10] Lionel Resnick, MD; Keith Veren; S. ZakiSalahuddin, MS; Sue Tondreau; Phillip D. Markham, PhD, *JAMA*. **1986**; 255(14):1887-1891.
- [11] Yoshihiro Nakagawa, Hiroyuki Hayashi, Takahiko Tawaratani, Hiroki Kourai, Tokunaru Horie and Isao Shibasaki, *Appl. Environ. Microbiol.* March **1984** vol. 47 no. 3 513-518.
- [12] Ronald S. Nohr & J. Gavin Macdonald, *Journal of Biomaterials Science*, Polymer Edition Volume 5, Issue 6, **1994**, 607-619.
- [13] Johan Marra, *J. Phys. Chem.*, **1986**, 90 (10), pp 2145–2150.
- [14] Keith D. Stanley, Kenneth B. White, US Patent 4,569,800, **1986**.
- [15] R. Fuchs-Godec, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Volume 280, Issues 1–3, 1 June **2006**, Pages 130–139.
- [16] NJ Chang - US Patent 5, 066,414, **1991**.

[17] Wei Xie , Zongming Gao , Wei-Ping Pan , Doug Hunter , Anant Singh , and Richard Vaia ,
Chem. Mater., **2001**, 13 (9), pp 2979–2990.

[18] Barry Lygo and Benjamin I. Andrews, Acc. Chem. Res., **2004**, 37 (8), pp 518– 525.

Chapitre A-1 Étude des 1,2,4-trizoles et leurs applications

A-1-1-Introduction :

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, dont les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre. L'intérêt sans cesse grandissant accordé à cette classe de composés se justifie, aussi bien par la diversité de leurs structures que par l'ampleur et la disparité de leurs domaines d'application.

En effet, de part leur grande variété structurale, les composés hétérocycliques trouvent des applications dans des domaines aussi divers et variés que les industries chimique, cosmétique, agro-chimique, le traitement des eaux ou le domaine pharmaceutique et médical. La famille des composés hétérocycliques est constituée par un nombre impressionnant de dérivés, pouvant être différents, aussi bien par la taille que par le nombre et la nature de leurs hétéroatomes.

Les triazoles font partie des dérivés hétérocycliques aromatiques les plus connus et les plus intéressants, aussi bien sur le plan de leur réactivité que celui de leurs innombrables applications dans les domaines les plus divers. Il s'agit de composés mono-hétérocycliques azotés à cinq chaînons, dont la stabilité et les innombrables vertus leur permettent d'occuper une place chaque jour plus importante en chimie organique.

A-1-2-Le noyau 1, 2, 4-triazole :

La présence de trois atomes d'azote dans le système cyclique à cinq chaînons définit une classe intéressante de composé hétérocyclique, appelés triazoles. Le triazole a été synthétisé il y a plus d'un siècle, en 1885, Blatin fut la première qui a donné le nom de triazole au système cyclique de l'azote du carbone ($C_2N_3H_3$) [1] découverts par E. Fischer lors de la formation de la dicyanophénylhydrazine par réaction d'un nitrile sur la phénylhydrazine.

Les triazoles peuvent exister dans l'un des deux isomères (même formule chimique mais connectivité atomique différente), tous d'origine synthétique, n'existant pas à l'état naturel.

Les deux formes étant simplement différentes les unes des autres par le placement des atomes d'azote et de carbone dans l'anneau. Les deux isomères sont appelés 1, 2,3-triazole/v-triazole ou 1, 2,4-triazole/s-triazole (**fig A-1-1**)... L'isomère 1, 2,3 a tous les trois atomes d'azote adjacents l'un à l'autre, tandis que l'isomère 1, 2,4 a deux atomes d'azote adjacents l'un à l'autre, et l'autre azote est pris en sandwich entre deux atomes de carbone.



Fig A-1-1 : les deux isomères des triazoles.

A-1-3-La numérotation des atomes dans les triazoles:

Selon la nomenclature universelle, la numérotation des atomes dans les 1, 2,3-triazoles (v-triazoles) doit être affectée de telle façon à ce que les azotes aient les indices les plus faibles (**fig A-1-2**).

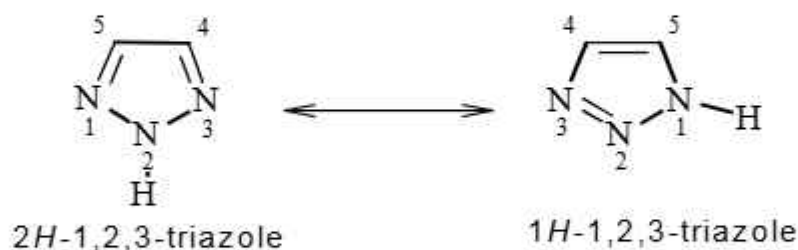


Fig A-1-2 : numérotation des formes tautomères des v-triazole.

Les s-triazoles quant à eux existent sous deux formes tautomères (**fig A-1-3**). La dénomination adoptée par les abstracts de chimie reste néanmoins celle de 1, 2,4- triazole, en prenant soin de préciser l'atome d'azote porteur d'hydrogène [2-3]

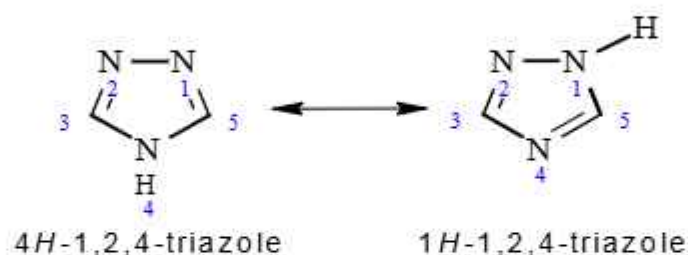


Fig A-1-3 : numérotation des formes tautomères des s-triazole.

De ce fait, la représentation la plus exacte de la structure des 1, 2,4-triazoles ne peut être réalisé que si l'on prend en considération un certain nombre de paramètres structuraux dont leur caractère amphotère, la mobilité de l'hydrogène lié à l'atome d'azote, la grande stabilité induite par leur caractère aromatique ainsi que l'importance de leurs moments dipolaires.

Le phénomène de tautomérisation caractérisant la structure des 1, 2,4-triazoles s'avère cruciale étant donné qu'il détermine leurs propriétés les plus importantes aussi bien que leur mode de réactivité. La proportion de chaque tautomère dépend d'un certain nombre de paramètres dont la nature du milieu, celle du substituant, les conditions expérimentales, ainsi que la capacité du substituant à établir des liaisons hydrogènes. Il n'en demeure pas moins cependant que du fait de la tautomérisation, la chimie des triazoles est une chimie de mélange où chacun des deux tautomères réagit individuellement sur les mêmes réactifs.

Il est enfin à signaler que du fait de leurs moments dipolaires relativement élevés (environ 3.17 D pour les 1, 2,4-triazoles contre 1.77 D pour les 1,2,3-triazoles), les 1,2,4-triazoles sont très solubles dans les solvants polaires (éthanol, méthanol et DMF) et faiblement solubles dans les milieux apolaires. Cette faible solubilité dans les solvants apolaires peut toutefois être améliorée moyennant un choix adéquat du substituant par l'atome d'azote.

A-1-4 Structures, propriétés physiques et spectroscopiques des 1, 2,4-triazoles:

Propriétés structurales des triazoles:

A-1-4-1 Propriétés physiques

Le membre le plus simple de la famille des triazoles est le triazole lui-même, des solides cristallins de couleur blanche à jaune pâle avec une faible odeur caractéristique; soluble dans l'eau et l'alcool, fond à 120 ° C, bout à 260 ° C.

A-1-4-1-1 L'aromaticité du cycle triazolique :

La stabilité du noyau 1, 2,4-triazole est une propriété intrinsèque de sa nature aromatique. La délocalisation du doublet libre de l'azote complète le sextet d'électrons nécessaire à l'aromaticité. Un tel système est stabilisé par résonance et le noyau triazolique peut être représenté par deux formes tautomériques [4-5] (fig A-1-4)

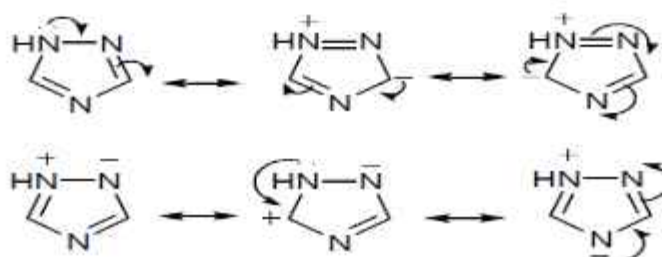


Fig A-1-4 : délocalisation du sextet d'électrons stabilisants le 1, 2,4 -triazole par résonance.

A-1-4-1-2 Le tautomerisme dans le noyau 1, 2,4-triazole et ses dérivés substitués:

Le 3-mercapto-1, 2,4-triazole, comme bien d'autres dérivés substitués du noyau 1, 2,4-triazolique, existe sous deux formes tautomères, l'hydrogène mobile pouvant être fixé soit sur l'atome d'azote soit sur l'atome de soufre. Il présente donc deux formes tautomères thione- thiol [6], telles quelles sont représentées sur la (fig A-1-5).

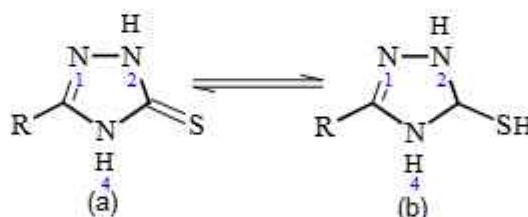


Fig A-1-5 : équilibre tautomérique dans le noyau 1, 2,4 -triazole et ses dérivés substitués. Forme thione (a) ; forme thiole (b).

A-1-5 Spectroscopies électronique, infrarouge et RMN du 1,2,4-triazole et ses dérivés :

Ultraviolet (UV), infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire (RMN) et des études de spectroscopie de masse sont très instructifs sur la structure des 1, 2, 4-triazoles et de leurs dérivés.

A-1-5-1 UV-visible :

Le 1,2,4-triazole non substitué présente en spectroscopie UV-visible une bande d'absorption de faible intensité à 205 nm, alors que le cyclopentadiène analogue absorbe à environ 238 nm. Le remplacement des insaturations carbone-carbone par les insaturations carbone-azote est donc responsable du déplacement hypsochrome et de la plus faible longueur d'onde dans le premier.

Par ailleurs, les formes tautomères thione-thiol dans les dérivés 5-substitués-3- mercapto-1,2,4-triazoliques peuvent être facilement différenciées par spectroscopie UV visible. Le spectre d'une solution éthanolique d'un 5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazole reflète par exemple deux maxima d'absorption à 252-256 nm et 288-298 nm, la seconde absorption étant due au chromophore C=S [7, 8].

A-1-5-2 Spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie infrarouge est aussi utile pour la caractérisation des 1,2,4-triazoles que l'UV-visible. Les absorptions dans les régions 1570-1550 cm⁻¹ et 1640-1560 cm⁻¹ sont attribuées aux vibrations d'élongation des liaisons N=N et C=N, fonctions diagnostiques du cycle triazolique. Le 4-amino-1,2,4-triazole par exemple, présente deux bandes larges à 3262 et 3024 cm⁻¹, attribuées aux groupements NH₂ et N-H respectivement [9].

Dans les composés 5-substitués-3-mercapto-1,2,4-triazoles, les forme tautomères peuvent également être différenciées par la présence d'une bande d'absorption dans la région 1325-1225 cm⁻¹ caractéristique du groupement C=S de la forme thione, alors que la bande à environ 2600-2300 cm⁻¹ caractérise le SH de la forme thiol [10-11].

A-1-5-3 En RMN :

Par ailleurs la forme thiol est confirmée en RMN du proton par l'apparition d'un singulet dans la région 12,90-13,20 ppm correspondant au groupement SH, alors que le proton du groupement NH dans le tautomère thione est caractérisé par un singulet à 13,40-14,00 ppm [10-14].

La RMN-13C reflète quant à elle la forme thione par l'apparition d'un signal à 164-169 ppm attribué au carbone du groupement C=S [12, 9, 15-16]

A-1-6 Modes de synthèse des 1, 2, 4-triazoles :

Des nombreuses stratégies de synthèse sont décrites dans la littérature et qui permettent d'accéder au noyau 1, 2,4-triazolique et à ses dérivés diversement substitués. Nous citerons dans ce qui suit quelques références bibliographiques concernant les méthodes les plus importantes et surtout, celles qui ont trait directement à nos propres travaux.

A-1-6-1 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone :

Le chauffage (100-120°C) de l'amidrazone (A1) avec un excès du chlorure d'acyle dans un solvant inerte (toluène, DMF, dioxane) est donné le produit 1,3,5-trisubstituées-1H- 1,2,4-triazole (A2) [17] Schéma A-1-1

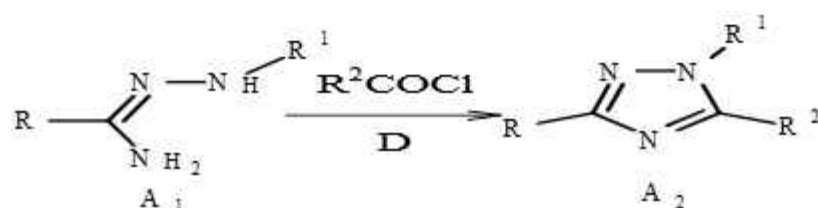


Schéma A-1-1 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone

A-1-6-2 Synthèse des bis (1, 2,4-triazoles):

Synthèse des bis(1,2,4-triazoles) Le bis(1,2,4 triazole) (A4) est préparé à partir d'adipoyldihydrazide (A3) en présence de thiocyanate d'alkyle [18] schéma 1-1-2

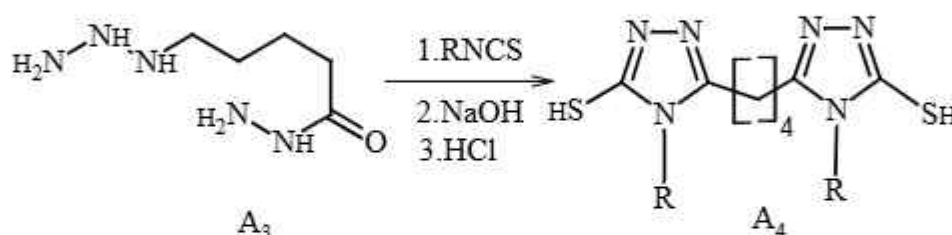


Schéma 1-1-2 : Synthèse des bis (1, 2,4-triazoles)

A-1-6-3 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides :

Le chlorure de benzoyle est réagi avec le thiosemicarbazide (**A5**) pour donner le produit 2-(arylcabonyle)-hydrazine carbothioamide (**A6**), et qui est chauffé sous reflux avec le KOH pour former le produit 3-aryle-1, 2,4-triazole-5-thione (**A7**) [19] **Schéma A-1-3**

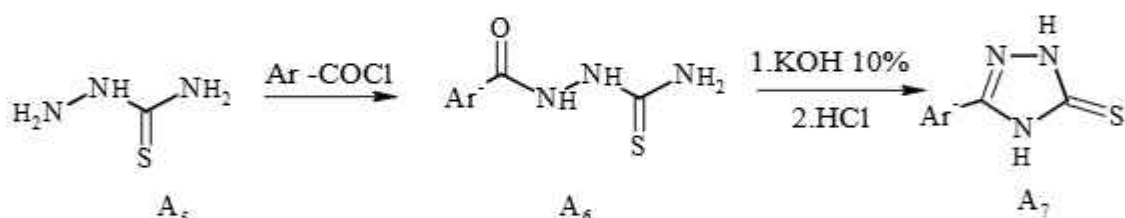


Schéma A-1-3 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides

A-1-6-4 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de condensation :

(Z)-3-(3,4-diaryl-1, 2,4-triazole-5-yl) prop-2-énoïque (**A10**) est obtenu par réaction de N3-substitués amidrazone (**A8**) avec l'anhydride maléique (**A9**). Mais l'isomère (E) (**A11**) est obtenu par chauffage de (**A10**) sous reflux dans une solution d'acide acétique [20]

Schéma A-1-4

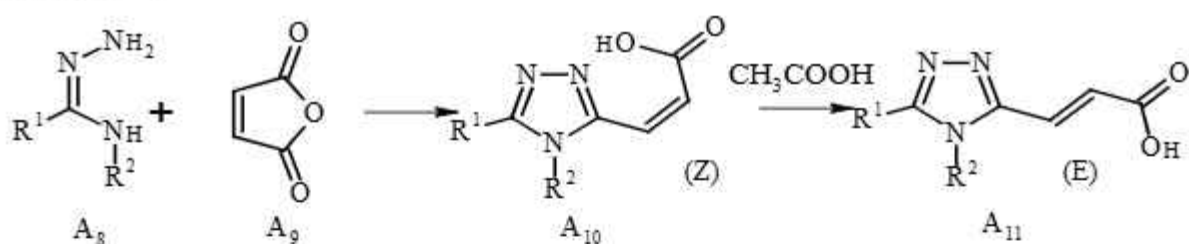


Schéma A-1-4 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de condensation

A-1-6-5 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par d'Oxazole:

Le 2-mercapto benzoxazole (**A12**) peut réagir avec 2- benzoxazol hydrazino (**A13**) en présence le disulfure de carbone CS2 et d'hydroxyde NaOH pour former le 1, 2,4- triazole [4,3-b] benzoxazole-1-(2H) thione (**A14**) [21] **Schéma A-1-5**

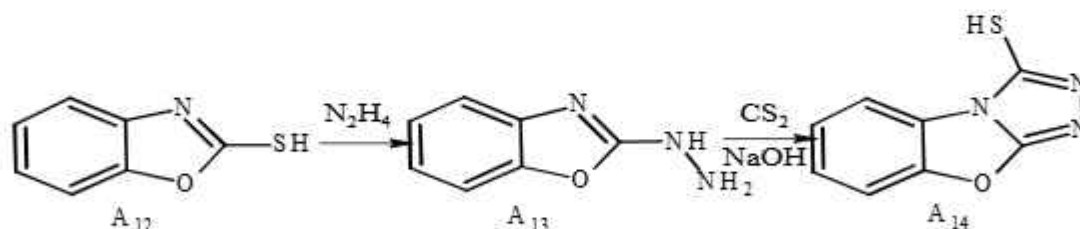


Schéma A-1-5 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par d'Oxazole

A-1-6-6 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino :

Synthèse des 1, 2,4-triazoles par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino

Le 1, 3,5-trisubstituées-1H-1, 2,4-triazoles (**A16**) est formé par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino (**A15**) avec l'hydrazine dans le dioxane anhydre ou DMF. [22] **Schéma A-1-6**

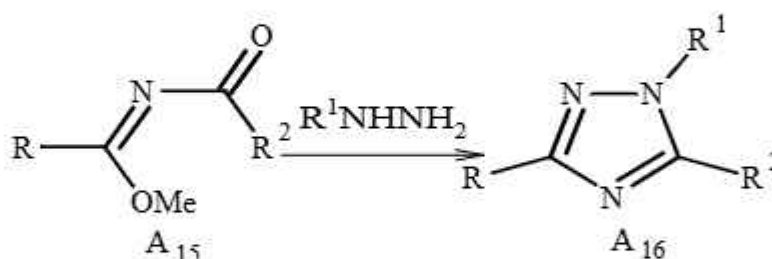


Schéma A-1-6 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par l'hydrazinolysis de l'ester N-acylimino

A-1-6-7 Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphénylphosphazoanilide :

Le composé 3-méthyl-4-phenyl-5-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole (**A18**) est synthétisé par réaction de N-acetyl-N'-(2-pyridoyl) hydrazine (**A17**) avec le diphénylphosphazoanilide dans le N,N-diméthylaniline anhydre. [23] **Schéma A-1-7**

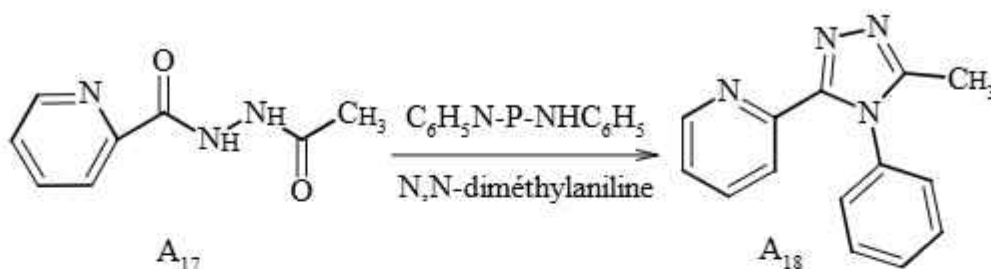


Schéma A-1-7 : Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphénylphosphazoanilide

A-1-6-8 Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine :

En présence d'une quantité équimolaire de KOH, le 2-nitroguanidine (**A19**) a réagi avec l'acide hydrazide (**A20**) pour donner après l'acidification avec HCl le produit 5- substitué-3-nitroamino-1, 2,4-triazole (**A21**) [24] **Schéma A-1-8**

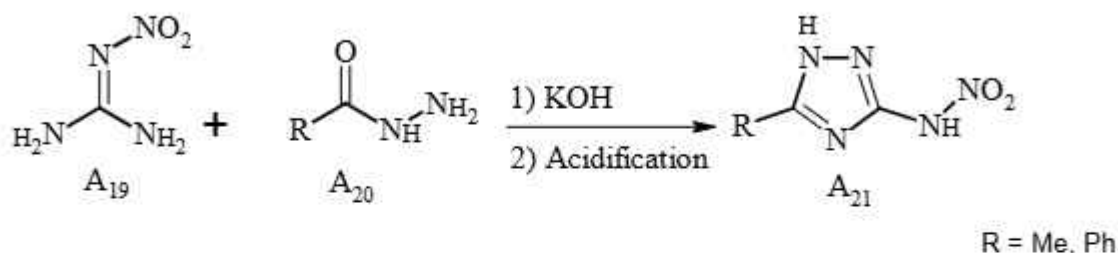


Schéma A-1-8 : Synthèse des 1, 2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine

A-1-6-9 Synthèse de 1, 2,4-triazoles 1, 3,5-trisubstitués à partir d'hydrazones et d'amines aliphatiques :

Une synthèse générale et sans métal de 1, 2,4-triazoles 1, 3,5-trisubstitués(A24) à partir d'hydrazones(A22) et d'amines aliphatiques(A23) a été réalisée dans des conditions oxydantes par une fonctionnalisation CH en cascade, une double formation de liaisons CN et une séquence d'aromatisation oxydante dans le présence d'iode comme catalyseur [25] **Schéma A-1-9**

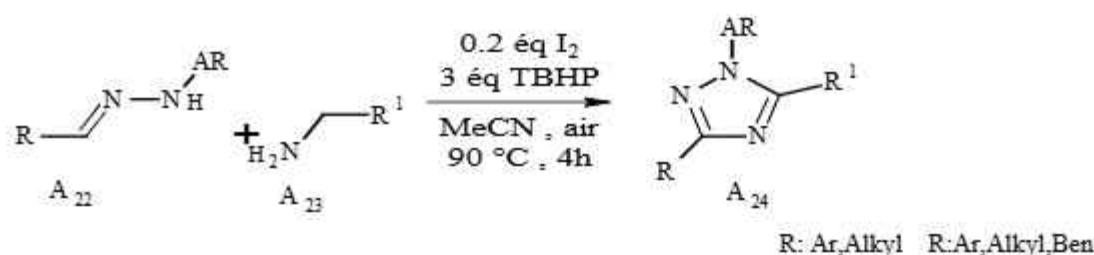


Schéma A-1-9 : Synthèse de 1, 2,4-triazoles 1, 3,5-trisubstitués à partir d'hydrazones et d'amines aliphatiques

A-1-7 Applications et activités biologiques :

Le 1,2,4-triazole et ses dérivés sont un type impératif des composés qui possèdent des propriétés environnementales [26], industrielles [27-29], les activités agricoles [30-32] et biologiques, y compris antimicrobien [33-34], antifongique [35], antibactérien[36-37], antituberculeux [32], anticancéreux [38-39], anti-oxydant [31-32, 40], anti-inflammatoire [41-42], antiviral [43-44], et les activités anticonvulsivantes [45]. . Nous citerons dans ce qui suit quelques références bibliographiques se rapportant aux domaines d'application de quelques dérivés 1, 2,4-triazoliques.

A-1-7-1 Activité antibactérienne :

Les N-(5-mercapto-3-pyridyl-3-yl-4H-1, 2,4-triazol-4-yl)-thiosemicarbazones (**A25**) et (**A26**) préparés durant l'année 2013 par S. Singhal et coll. et leurs activités antibactériennes explorées vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. (**Fig A-1-6**) [46]. Les deux dérivés ont révélé une excellente activité antibactérienne avec des zones d'inhibition de 11 et 12 mm respectivement à une concentration de 100µg/ml.

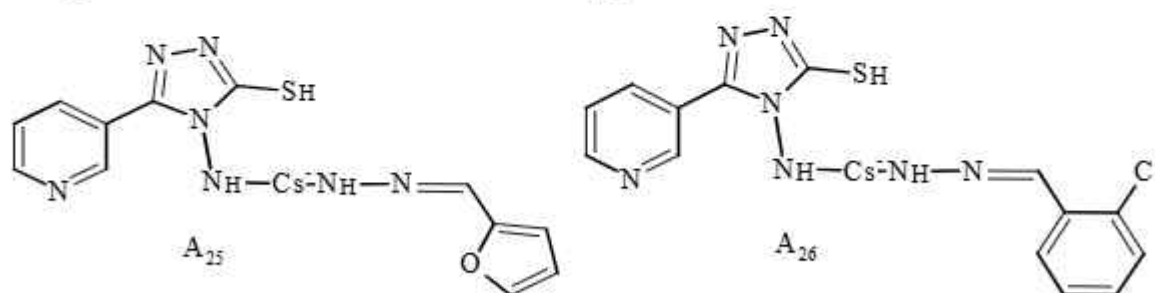


Fig A-1-6 :N-(mercapto-3-pyridyl-3-yl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-thiosemicarbazones

Les dérivés de 4-[2-[5-(2-furanyl)-4-alkyl/aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thioacetyl/propionyl]-amino]-1,5-diméthyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazoles (**A27**) ont synthétisés et évalués pour leur activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis*, et une activité antifongique contre *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei*, *Microsporum gypseum* et *Trichophyton rubrum* (**fig A-1-7**) [47].

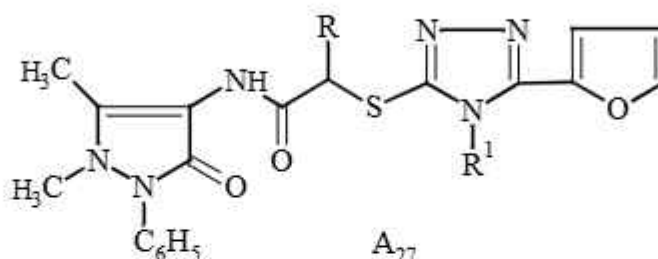


Fig A-1-7 :4-[[2-[[5-(2-furanyl)-4-alkyl/aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetyl/propionyl]-amino]-1,5-diméthyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazoles.

A-1-7-2 Activités antimicrobiennes :

Shafiee et al. Synthétisé Différentes 5-(1-méthyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4H-1,2,4-triazoles (**A28**) ont été évaluées in vitro antibactériennes et antifongiques. Deux composés ont montré des

effets significatifs contre *Bacillus subtilis* à des CMI de 0,5-1 µg / mL et des effets modérés contre *Staphylococcus aureus* (**fig A-1-8**) [48]

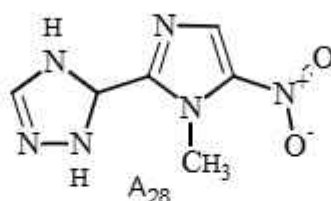


Fig A-1-8 : 5-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole

A-1-7-3 Activité antiparasitaire :

Les dérivés de composé (**A29**) ont une activité antiparasitaire contre *Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis*, et ils ont aussi une activité antifongique et antibactérienne contre les bactéries à gram positif et à gram négatif (**fig A-1-9**) [49].

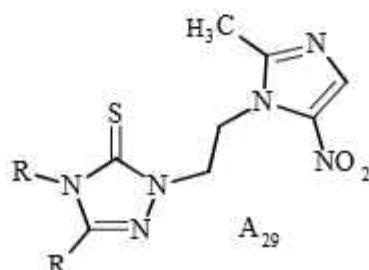


Fig A-1-9: 2,4-Dihydro-2-[2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4-R-5-(4-Aryl)-3H-[1,2,4]triazole-3-thione(A68).

A-1-7-4 Activité antifongique :

Le 4-amino-5-aryl-2,4-dihydro-3H-1, 2,4-triazole-3-thiones (**A30**) a une activité contre six souches fongiques: *Trichophyton longifusus*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum canis*, *Fusarium solani* et *Candida glabrata* (**fig A-1-10**) [50]

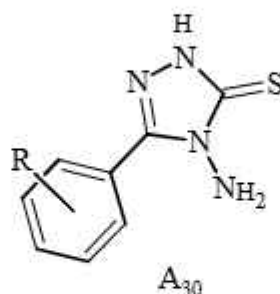


Fig A-1-10: Le 4-amino-5-aryl-2,4-dihydro-3H-1, 2,4-triazole-3-thiones

A-1-7-5 Activité analgésique :

Mohamed et al. Criblé de nouveaux dérivés de 1, 2,4-triazolo [2,3-a] benzimidazoles (A31), pour leur éventuel effet anti-inflammatoire et analgésique et la plupart de ces composés par rapport à l'indométhacine. De plus, l'ulcérogénicité et la dose létale médiane du composé le plus actif ont été déterminées chez la souris; et trouvé être 275 mg kg⁻¹(fig A-1-11) [51]

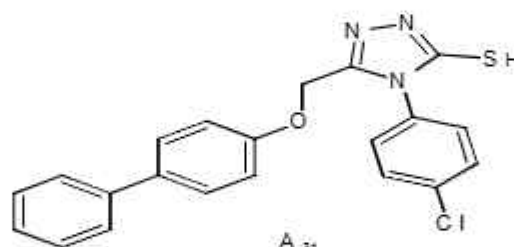


Fig A-1-11: 5-[(biphenyl-4-yloxy)methyl]-4-(4-chlorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol.

A-1-7-6 Activité anticorrosion :

H. Zarrouk et coll. ont préparé en 2013 le 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4- triazole (A32) et ont étudié ses propriétés d'inhibition vis-à-vis de l'acier doux en milieu HCl 1M par différentes méthodes d'analyse (fig A-1-12) [52]. Les résultats obtenus ont révélé ses propriétés d'inhibiteur de type mixte, dont l'efficacité augmente proportionnellement avec la concentration, pour atteindre un maximum de 87% à 10⁻² M et à 308°K.

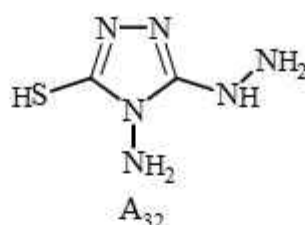


Fig A-1-12: Structure du 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazole inhibiteur de corrosion de l'acier doux

A-1-7-7 Activité anti-cancer:

Demirbas et al. synthétisé une série de composés 4-amino-3-substitués-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4] tri-azole-1-le dérivé de 2, 4-dichlorobenzylidène-hydrazide d'acide acétique (A33) et criblé pour leur activité anticancéreuse. Le 2, 4-dichlorobenzylidène-hydrazide de l'acide 4-amino-3-phényl-5-oxo-4,5-dihydro- [1,2,4] tri-azole-1-yl acétique a montré une puissante activité thérapeutique pour le traitement du cancer du sein (fig A-1-13) [53]

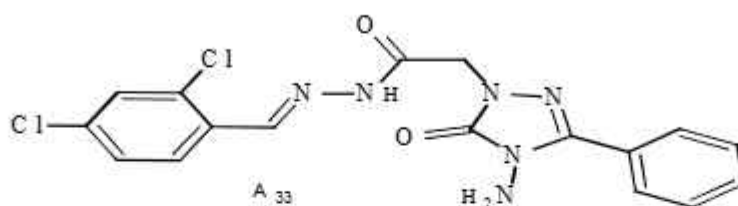


Fig A-1-13: 2-(4-amino-5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N-(2,4-dichlorobenzylidene)acetohydrazide.

A-1-7-8 Activité d'antioxydant:

Une nouvelle série de dérivés 3,6-bisubstitué-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4- thiadiazoles (**A34**) a été mise au point par K. Ilango et coll. durant la même année et ses propriétés antioxydantes et antifongiques établies vis-à-vis de *Candida albicans* et *Aspergillus niger* [54]. Des effets antioxydants intéressants ont été révélés pour l'ensemble des dérivés élaborés et une activité antifongique particulièrement accrue a été mise en évidence dans le cas du dérivé porteur d'un hydroxyphényle en position 6 du groupement triazolo-thiadiazole (**fig A-1-14**).

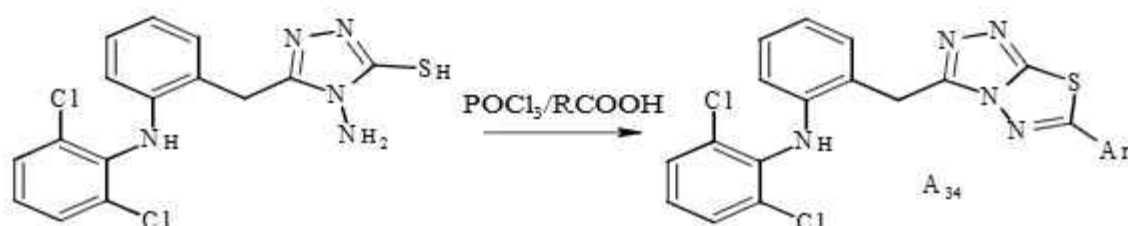


Fig A-1-14 : Dérivés 3,6-bisubstitué-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles à activité antifongique et antioxydante

A-1-7-9 Activité anti-inflammatoire :

Rabea S.M. et al. (2006) ont synthétisé le 5-phényl-1- (3-pyridyl) -1H-1,2,4-triazole-3- (**A35**) dérivés de l'acide carboxylique et évalué leur activité anti-inflammatoire (**fig A-1-15**) [55].

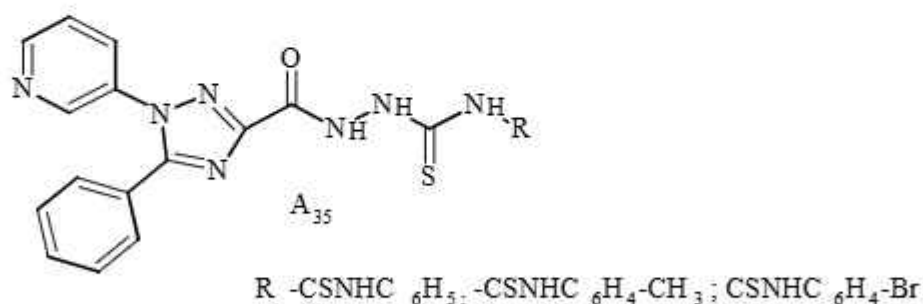


Fig A-1-15 : le 5-phényl-1- (3-pyridyl) -1H-1,2,4-triazole-3

A-1-7-10 Activité insecticide :

Ghorab et al (1996) ont synthétisé le 3- [4 (3H) -Quinazolinone-2-yl] thiométhyl] -1,2,4- dérivés de triazole-5-thiols (**A36**) et évalué leur activité insecticide (**fig A-1-16**) [56]

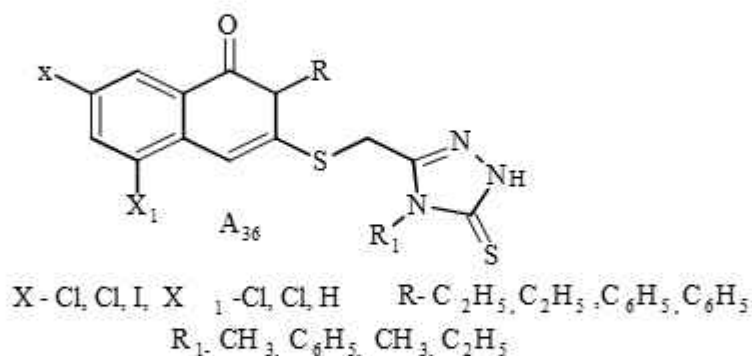


Fig A-1-16: 3- [4- (3H) -Quinazolinone-2-yl] thiométhyl] -1,2,4- dérivés de triazole-5-thiols

A-1-7-11 Activité antituberculeuse :

Kaplansikli et al. Synthétisé quelques nouveaux dérivés de 3-alkylsulfanyl-1, 2,4-triazole (**A37**) et les a évalués pour l'activité antituberculeuse. L'activité des composés a été déterminée par une méthode de micro dilution en bouillon. La microplaque Alamar blue assay, en milieu BACTEC 12B et les résultats ont été testés in vitro en utilisant le BACTEC Système radiométrique 460 contre Mycobacterium tuberculosis H27Rv (ATCC 27294) à 6,25 µg / mL et les composés testés ont montré une inhibition considérable allant de 58-84% (**fig A-1-17**)[57]

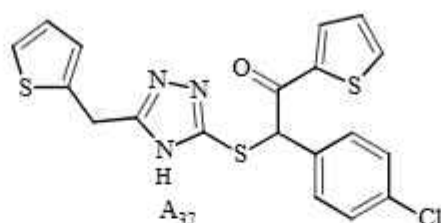


Fig A-1-17: 2-(4-chlorophenyl)-1-(thiophen-2-yl)-2-{[5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}ethanone

A-1-7-12 Activité anticonvulsivante :

Toraskar M.P. et al (2009) ont synthétisé les bases de Schiff de 5-mercapto-3- (3'-pyridyl) -4H-1,2,4-triazole-4-yl) -thiosemicarbazide (**A38**) et évalué leur activité anticonvulsivante (**fig A-1-18**) [58].

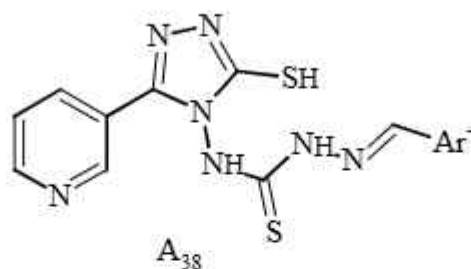


Fig A-1-18: 5-mercapto-3- (3'-pyridyl) -4H-1,2,4-triazole-4-yl) -thiosemicarbazide.

A-1-7-13 Activité antivirale :

1.L'activité antivirale a été démontrée dans le 1 - D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide(A39). (fig A-1-19) [59].

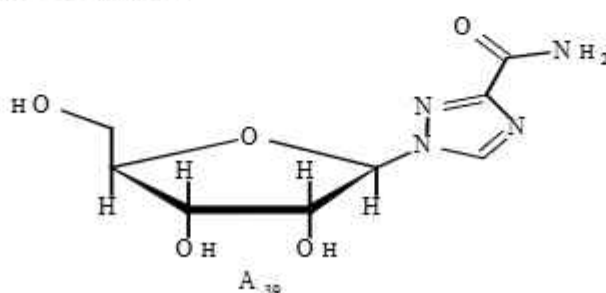


Fig A-1-19 : le 1 - D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide.

A-1-7-14 Activité antidiabétique :

Zhu et al. ont démontré que les dérivés de 3- (phénylcyclobutyl) - 1,2,4-triazole (A40) montrent une réduction des taux de glucose et de lipides sanguins par l'inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type I (11 β -HSDI). (fig A-20) [60].

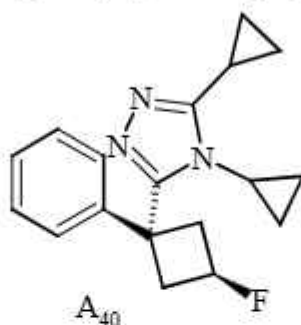


Fig A-1-20 : 3,4-dicyclopropyl-5-(trans-3-fluoro-1-phenylcyclobutyl)-4H-1,2,4-triazole

A-1-8 Application en chimie de coordination :

W.W.Dong et coll. ont mis au point en 2012 des complexes polymères de type $\{[Cd_2L_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O\}_n$ (**A41**) où L est le ligand dérivé du 3-(pyrid-2-yl)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1,2,4-triazole après déprotonation (**fig A-1-21**) [61]. Ces complexes ont révélé une haute stabilité thermique et une photoluminescence élevée à haute température.

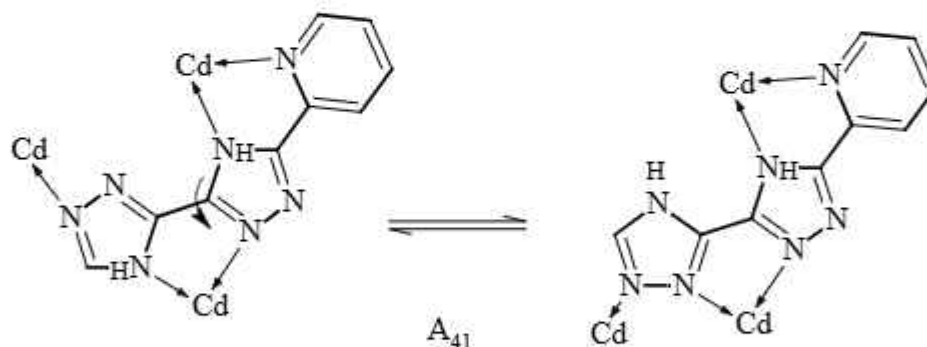


Fig A-1-21: Structure des complexes de cadmium polymères dotés d'une forte stabilité thermique et d'une forte photoluminescence.

Références bibliographiques

- [1] J. BLADAIN, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 18(1), p. 1544-1551, 1982.
- [2] A. Chawla, & P. Kaur, A Systematic "Review: Microwave Synthesis as A Part of Green Chemistry for the Synthesis of Novel 1,2,4-Triazole Derivatives," *IRJP.*, 4 (1), 49-72, 2013.
- [3] DC. Pinto, CM. Santos, & AM. Silva, "Advanced NMR Techniques for Structural Characterization of Heterocyclic Structures," *Recent Res. Dev. Heter. Chem.*, 37/661 (2), 397-475, 2007.
- [4] SI. Koteleviskii, & OV. Prezhdo, "AromaticityIndices revisited: Refinement and Application to Certain FiveMembered Ring Heterocycles," *Tetrahedron*, 57,5715-5729, 2001.
- [5] IB. Obot, & AS. Johnson, "Ab initio, DFT and TDDFT Electronic Absorption Spectra Investigations on 3,5-Diamino-1,2,4-tria.
- [6] DC. Pinto, CM. Santos, & AM. Silva, "Advanced NMR Techniques for Structural Characterization of Heterocyclic Structures," *Recent Res. Dev. Heter. Chem.*, 37/661 (2), 397-475, 2007
- [7] R. J. XAVIERA and E. GOBINATHB, *Spectrochimica Acta, Part A*, 86, p. 242-251, 2012.
- [8] V. KRISHNAKUMAR and R. J. XAVIER, *Spectrochimica Acta, Part A*, 60, p. 709-714, 2004.
- [9] R. HADDAD, E. YUUCIF and A. AHMED, *Springer Plus*, 2:510, 2013.
- [10] O. D. CRETU, S. F. BARBUCEANU, G. SARAMET and C. DRAGHICI, *J. Serb. Chem. Soc.* 75 (11), p. 1463-1471, 2010
- [11] H. M. AL-MAYDAMA, T. E. Y. AL-ANSI, Y. M. JAMIL and A. H. ALI, *Ecl. Quím., São Paulo*, 33(3), p. 29-42, 2008.
- [12] V. N. BERCEAN, A. A. CREANGĂ, VALENTIN BADEA, C. DELEANU and C. CSUNDERLIK, *Rev. Chim. Bucharest*, 62, No1, 2011
- [13] K. ZAMANI, K. FAGHIGHI, T. TOFIGHI and M. R. SHARIATZADEH, *Turk. J. Chem.*, 28, p. 95-100, 2004.
- [14] S. BALUJA, S. CHANDA, R. CHABHADIVA, N. KACHHADIA, R. NAIR and A. SOLANKI, *J. Serb. Chem. Soc.* 72, p. 539-544, 2007.
- [15] C. KUS, G. AYHAN-KILCIGIL and B. C. EKE, M. ISCAN, *Arch. Pharm Res.*, 27, p. 156, 2004.

- [16] M. WUJEC, U. KOSIKOWSKA, P. PANETH and A. MALM, *Heterocycles*, 71, p. 2617, 2007
- [17] V. I. Kelarev, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 39, No. 6, 736-743 2003.
- [18] (M. Purohit et Mayur, 2010).
- [19] (B. Tozkoparan et al, Med,2010)
- [20] B. Modzelewska-Banachiewicz, et al, *Monatsh. Chem.*, 140, 439–444 (2009).
- [21] (Jawad K et Yusra H. Alaraji2 , 2016).
- [22] V. I. Kelarev, et al, *Khim. Geterostsiki. Soedin.*, 39, No. 6, 736-743 (2003).
- [23] Ch. Liu, et al, *J. Chem. Crystallogr.*, 39, 881–884 (2009).
- [24] E. L. Metelkina, T. A. Novikova, *Russ. J. Org. Chem.*, 40, No. 4, 593 (2004).
- [25] Z. Chen, H. Li, W. Dong, M. Miao, H. Ren, *Org. Lett.*, 2016, 18, 1334-1337.
- [26] C. Kavakli, PA. Kavakli, & O. Güven, "Preparation and Characterization of Glycidyl Methylacrylate Grafted 4- Amino-1,2,4-triazole Modified Nonwoven Fiber Absorbent for Environmental Application, " *Rad. Phys. Chem.*, 94, 111-114, 2014
- [27] FA. Hassan, & KW. Younus, "Biological Evaluation of Some Azole Derivatives in Cooling Fluids (Lubricant Oils)," *Res. J. Bio. Sci.*, 7 (1), 48-51, 2012.
- [28] S. Sripriya1, C. Subha, & A. Selvaraj, "The Inhibition Chemistry of 2-Amino, 5-Phenyl 1, 3, 4-Triazole for Aluminium in Hydrochloric Acid Solution," *IOSRJAC*, 6 (2), 25-29, 2013.
- [29] S. Murtaza, MS. Akhtar, F. Kanwal, A. Abbas, S. Ashiq, & S. Shamim, "Synthesis and Biological Evaluation of Schiff Bases of 4-Aminophenazone as An Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic Agent, " *J. Saudi Chem. Soc.*, In Press, Corrected Proof, 2014.
- [30] PK. Shukla, N. Soni, A. Verma, & AK. Jha, "Synthesis, Characterization and in vitro Biological Evaluation of A Series of 1,2,4-Triazoles Derivatives & Triazole Based Schiff Bases, " *Der Pharma Chemica*, 6 (3), 153- 160, 2014.
- [31] M. Hanif, M. Saleem, MT. Hussain, NH. Rama, S. Zaib, MAM. Aslam, PG. Jones, & J. Iqbal, "Synthesis,Urease Inhibition, Antioxidant and Antibacterial Studies of Some 4-Amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3- thiones and Their 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4- b]1,3,4-thiadiazole Derivatives," *J. Braz. Chem. Soc.*,23 (5), 854-860, 2012
- [32] MM. Meenaxi, R. Ainapure, PB. Patil, & AR. Bhat,"Triazolone and Their Derivatives for Anti-TubercularActivities," *Asian J. Res. Chem.*, 4 (7), 1050-1054.2011
- [33] IK. Jassim, WKh. Jassim, S. Abd ALsatar, & AH. Mohammed, "Synthesis and Characterization of Some New of Thiazolidine, 1,2,4-Triazole, 1,3,4-

Thiadiazole, Semicarbazide, Oxazoline and A Study of Their Biological Activity," *Kerbala J. Pharma. Sci.*, 3, 213-222, **2012**.

[34] MGA. Al-Khuzai, & SMH. Al-Majidi, Synthesis, Characterization and Evaluation Antimicrobial Activity of Some New substituted 2-Mercapto-3-Phenyl-4(3H)-Quinazolinone, " *Iraqi J. Sci.*, 55 (2B), 582-593, **2014**

[35] WW. Hope, R. Lewis, & JA. Smith, "Clinical Primer: Potential Hepatic Complications with Triazole Therapy, USA: University of Wisconsin-Madison School of Medicine and Public Health, School of Pharmacy, and School of Nursing and Fallon Medica LLC. **2010**.

[36] MR. Mahmoud, WSI. Abou-Elmagd, MM. El-Shahawi, & MH. Hekal, "Novel Fused and Spiro Heterocyclic Compounds Derived from 4-(4-Amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phthalazin-1(2H)-one," *Eur. Chem. Bull.*, 3 (7), 723-728, **2014**.

[37] IK. Jassim, AA. Fayad, & WK. Jassim, "Synthesis and Characterization of Some Substituted Heterocyclic Compounds and Evaluation of Biological Activity," *Kerbala J. Pharma. Sci.*, 2, 228-240, **2011**.

[38] YP. Hou, J. Sun, ZH. Pang, PC. Lv, DD. Li, L. Yan, HJ. Zhang, EX. Zheng, J. Zhao, & HL. Zhu, "Synthesis and Antitumor Activity of 1,2,4-Triazoles Having 1,4-Benzodioxan Fragment as A Novel Class of Potent Methionine Aminopeptidase Type II Inhibitors," *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 5948-5954, **2011**.

[39] K. Arul, & AA. Smith, In-Silico Design, "Synthesis and in vitro Anticancer Evaluation of Some Novel 1,2,4-Triazole Derivatives," *The Experiment*, 21 (1), 1439-1452, **2014**.

[40] A. Abdul Hameed, & F. Hassan, Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Some 4-Amino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol Derivatives," *Int. J. App. Sci. Tech.*, 4 (2), 202-211. **2014**

[41] MN. Mousa, & SAN. Al-jadaan, "Evaluation of the Anti-Inflammatory Activity and Ulcerogenic Liability of 5-(3-Chloro-1-benzothien-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol," *Bas. J. Vet. Res.*, 11 (1), 122-127, **2012**.

[42] MW. Akhter, MZ. Hassan, & M. Amir, "Synthesis and Pharmacological Evaluation of 3-Diphenylmethyl-6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles: A Condensed Bridgehead Nitrogen Heterocyclic System," *Arab. J. Chem.*, 7 (6), 955-963, **2014**

[43] HM. Abdullah, IK. Jassim, & MN. Safi, "Synthesis and Characterization of New Heterocyclic Compounds with Studying Its Biological Activity," *Kerbala J. Pharm. Sci.*, 4, 115-135, **2012**

- [44] VK. Pandey, Z. Tusi, S. Tusi, & M. Joshi, "Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 5-[(3-Aralkyl amido/imidoalkyl)phenyl]-1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazines as Antiviral Agents, " *ISRN Org. Chem.*, 2012, 1-7, **2012**.
- [45] S. Jess, S. Kildea, A. Moody, G. Rennick, AK. Murchie, & LR. Cooke, "European Union Policy on Pesticides: Implications for Agriculture in Ireland, " *Pest. Mang. Sci.*, 70 (11), 1646-1654, **2014**
- [46] AHMED , H. VARSHNEY and A. RAOUF, *Arabian Journal of Chemistry* article in press, **2014**
- [47] N. Ulusoy, et al, *Monatsh. Chem.*, 134, 465–474 (2003).
- [48] Shafiee, A., Sayadi, A., Roozbahani, M.H., Foroumadi, A., Kamal, F., Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of 5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4H-1,2,4-triazoles. *Arch Pharm*, **2002**, 335, 495-499
- [49] H. A. Saadeh, et al, *Monatsh. Chem.*, 141, 471–478 (**2010**)
- [50] M. H. Khan, et al, *Monatsh. Chem.*, 141, 479–484 (**2010**).
- [51] Mohamed, B.G., Abdel-Alim, A.A., Hussein, M.A., Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects. *Acta Pharm*, **2006**, 56, 31–48.
- [52] H. ZARROK and H. OUDDA, *Gazi University Journal of Science*, 26(1), p. 21-29, **2013**.
- [53] Lin, R., Connolly, P.J., Huang, S., 1-Acyl-1H-[1,2,4]triazole-3,5-diamine analogues as novel and potent anticancer cyclin dependent kinase inhibitors: synthesis and evaluation of biological activities. *J Med Chem*, **2005**, 48, 4208–4211
- [54] K. ILANGO and P. VALENTINA, *Der Pharma Chemica*, 2(2), p. 16-22, **2010**
- [55] Rabea SM, El-Koussi NA, Hassan HY and Fadl TA.; Synthesis of 5-phenyl-1-(3-pyridyl)- 1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid derivatives potential anti-inflammatory activity, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 2006, pp. 32-40.
- [56] Ghorab MM, Hamide SGA, Gehad MA and El-Sayed HS.; Synthesis and insecticidal activity of some new 3-[4(3H)-Quinazolinone-2-yl]thiomethyl-1,2,4-triazole-5-thiols, *Pestic. Sci.*, 48, **1996**, pp. 31-35.
- [57] Kaplancikli, T.A., Turan-Zitouni, G., Chevallet, P. Synthesis and antituberculosis activity of new 3-alkylsulfanyl-1,2,4-triazole derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2005**, 20, 179–182.

- [58] Kshirsagar A, Toraskar MP, Kulkarni VM, Dhanashire S and Kadam V.; Microwave Assisted Synthesis of Potential Antiinfective and Anticonvulsant Thiosemicarbazones, *International J. of ChemTech Research*, 1 (3), **2009**, pp. 696-701.
- [59] Streeter DG, Wikowski JT, Khare GP, Sidwell RW, Bauer RJ, Robins RK and Simon LN. Mechanism of action of 1--D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Virazole), a new broad spectrum antiviral agent, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 70 (4), **1973**, pp.1174- 1178.
- [60] Zhu, Y., Olson, S.H., Graham, D., Phenylcyclobutyl triazoles as selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type. *Bioorg Med Chem Lett*, **2008**, 18, 3412–3416.
- [61] W. W. DONG, D. S. LI, J. ZHAO and Y. Y. WANG, *Inorganic Chemistry Communications*, 21, p. 53-56, **2012**.

Chapitre A-2 Les Sels D'ammoniums Quaternaires

A-2-1 Introduction

Les composés d'ammoniums quaternaire sont des molécules organique qui sont largement utilisées dans les usages domestiques, agricoles, de la santé, et également dans des applications industrielles comme surfactants, émulsifiants, assouplissants, désinfectants, pesticides, inhibiteurs de corrosion, et produits de soins personnels.[1], [2]

Ces produits sont stables en milieu acide et basique et sont le plus souvent soluble dans l'eau et les alcools. Ils s'absorbent fortement sur différents matériaux, ce qui peut diminuer la concentration de leurs solutions. Les dérivés d'ammoniums quaternaires sont bactéricides sur une grande variété de germes, surtout sur les bactéries à Gram positif. Ils possèdent souvent des propriétés fongicides, virucides et algicides. Le pH. La dureté de l'eau affecte les activités.

A-2-2 Définition

Les ammoniums quaternaires sont des composés chimiques obtenus par substitution de radicaux organique aux atomes d'hydrogène d'un ion ammonium. Ils ont la formule générale de $R_4N^+ X^-$. Dans une structure quaternaire, l'atome d'azote est lié de manière covalente à quatre groupes alkyls et la charge positive est équilibrée par un contre-ion négatif. [3]

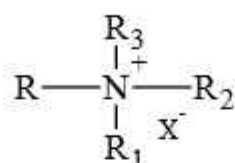


Fig A-2-1 : Structure générale d'un sel d'ammonium quaternaire.

A-2-3 Caractéristiques Des Sels Ammoniums Quaternaires :

Parmi les caractéristiques des ammoniums quaternaires, ils sont stables en milieu acide et alcalin, non oxydantes (très grandes stabilités). Et aux concentrations d'utilisation, ces produits sont d'une manipulation aisée [4]. Ils sont peu toxique, et ils n'attaquent ni les matières synthétiques ni les métaux (non corrosifs). L'efficacité de ce type de substances actives résulte de l'association de l'abaissement de la tension superficielle (tensio-actifs cationiques) et de la polarité de la molécule. [5]

Ces composées développent souvent beaucoup de mousse, ce qui limite leurs utilisations ils ont un bon pouvoir mouillant. Ils sont inodores et possèdent une bonne tolérance dermique malgré un effet dégraissant, on peut les utiliser en combinaison avec des produits acides ou alcalins, dont ils renforcent l'action détersive. Ils peuvent être utilisés en milieu acide, neutre ou alcalin.

Le plus souvent ils sont utilisés dans les milieux industriels et hospitaliers, pour leurs propriétés désinfectantes. [6]

A-2-4 Les Classes Des Sels D'Ammoniums Quaternaires

Les composés de sels d'ammoniums quaternaire pouvant être classé en deux classification, une selon la position d'atome d'azote dans la chaîne carboné et l'autre selon le nombre de substituant liés a l'azote.

A-2-4-1 Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon la position d'atome d'azote dans la chaîne carboné :

a-i-Les Sels D'Ammoniums Acyclique :

Dans les sels d'ammoniums quaternaires acycliques l'atome d'azote est relié à un ou plusieurs groupes alkyles.

Exemple le Bromure d'hexadécyltriméthylammonium fig A-2-2. C'est un tensioactif cationique, utilisé comme agent antiseptique contre les bactéries et les champignons. Il est aussi utilisé comme produit conditionneur de cheveux.

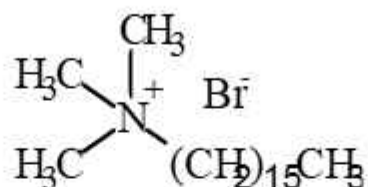


Fig A-2-2 : Bromure d'hexadécyltriméthylammonium

a-ii-Les Sels D'Ammoniums Cyclique :

Dans les sels d'ammoniums quaternaires cycliques l'atome d'azote est lié dans un cycle qui peut être aromatique ou non aromatique. Dans cette classe on trouve :

➤ Les Sels D'Ammonium Alicyclique :

Dans les sels d'ammonium quaternaire alicyclique l'atome d'azote est lié à un cycle non aromatique.

Exemple

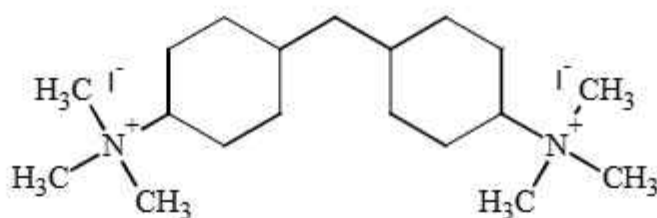


Fig A-2-3 : Iodide mebezonium

➤ Les Sels D'Ammonium Aromatiques :

Dans cette classe l'atome d'azote est lié à un cycle aromatique par exemple le 3-(acétylamino)-N,N,N-triméthylanilinium iodide fig A-2-4.

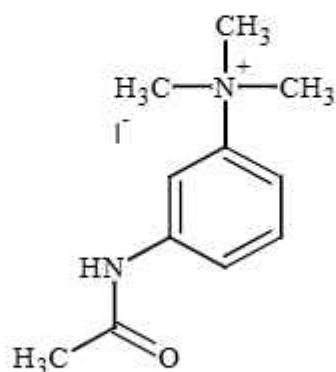


Fig A-2-4 : Structure du 3-(acétylamino)-N,N,N-triméthylanilinium iodide.

➤ **Les Sels D'Ammoniums Hétérocycliques :**

Dans les sels d'ammoniums quaternaires hétérocycliques l'atome d'azote est engagé dans un cycle qui peut être aromatique ou non aromatique, selon la structure dans la fig A-2-5

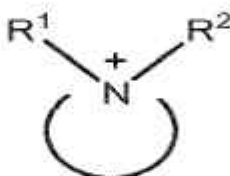


Fig A-2-5 : Structure des sels d'ammoniums hétérocycliques.

➤ **Les Sels D'Ammonium Quaternaires Hétérocycliques Non Aromatiques :**

A titre d'exemple, le cinchonidinium, la fig A-2-6.

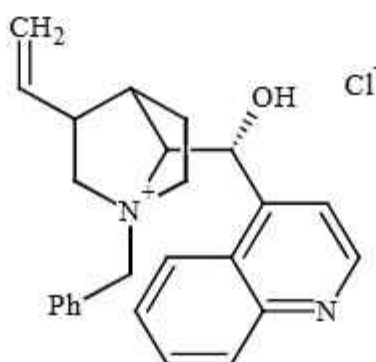


Fig A-2-6 : le sel de cinchonidinium.

➤ **Les Sels D'Ammonium Quaternaires Hétérocycliques Aromatiques :**

Au niveau de cette classe l'atome d'azote est engagé dans un cycle aromatique.

Exemple du 1,4 diméthylpyridinium iodide Fig A-2-7.

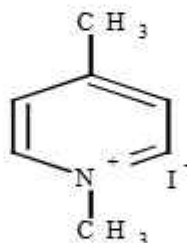


Fig A-2-7 : 1,4 diméthylpyridinium iodide.

➤ **Les Sels D'Ammoniums Hétérobicycliques :**

Dans cette classe de sels d'ammoniums quaternaires l'atome d'azote est engagé entre deux cycles, fig A-2-8

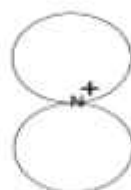


Fig A-2-8 : Structure des sels d'ammoniums hétéro bicycliques

Exemple : 6,10-dimethyl-5-azoniaspiro[4.5]decane Fig A-2-9 et le 2-Hydroxy-2-methyl-1-methylene-8-oxa-5-azoniaspiro[4.5]decane iodide Fig A-2-10.

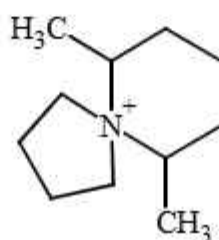


Fig A-2-9: 6, 10-dimethyl-5-azoniaspiro [4.5] decane.

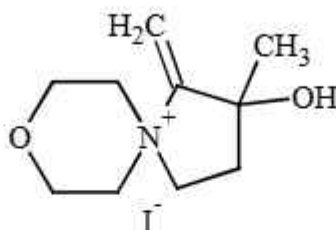


Fig A-2-10: 2-Hydroxy-2-methyl-1-methylene-8-oxa-5-azoniaspiro[4.5]decane iodide

Synthèse d'un sel d'ammonium bi hétérocyclique La réaction de 2-(chlorométhyl)oxirane avec le morpholine en présence EtOH/Acétone a donné le *chlorure de 2-hydroxy-7-oxa-4-azoniaspiro [3,5] nonane* [7] selon le schéma de réactionnel (A-2-1)

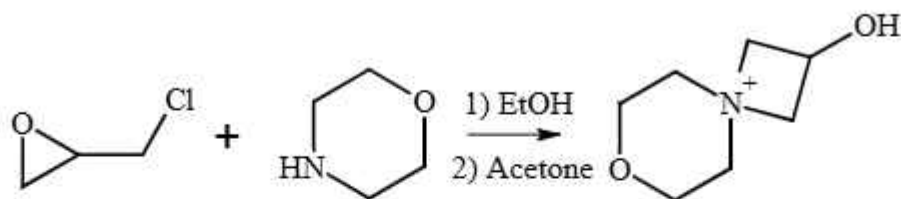


Schéma A-2-1 : Synthèse du chlorure de 2-hydroxy-7-oxa-4-azoniaspiro [3,5] nonane

A-2-4-2 Les Différentes Classes Des Sels D'Ammoniums Selon Nombre De Substituant Lies a L'atome D'Azote :

Les sels d'ammoniums quaternaires pouvant être classées selon le nombre de substituant lié à l'atome d'azote. Il existe donc quatre classes des sels d'ammoniums quaternaires, les sels d'ammoniums primaires de type RNH_3^+ , secondaires de type R_2NH_2^+ , tertiaires de type R_3NH^+ et les sels d'ammoniums quaternaires de type R_4N^+ ou R pouvant être un radical alkyl ou aryle.

a-i-Les Sels D'Ammoniums Primaires :

Dans cette classe des sels d'ammoniums quaternaires dont l'azote ne comporte qu'une seule chaîne alkyle, la formule générale est présentée dans la fig A-2-11 :

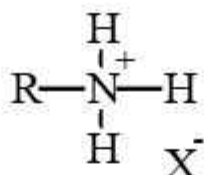


Fig A-2-11 : Structure d'un sel d'ammonium primaire.

Exemple :

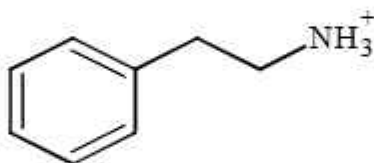


Fig A-2-12 : Structure de Phenethylammonium.

a-ii-Les Sels D'Ammoniums Secondaires :

Dans cette classe des sels d'ammoniums secondaires, l'azote comporte deux chaînes alkyles, figure A-2-13.

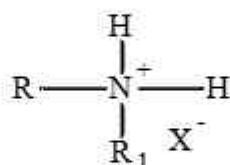


Fig A-2-13 : Structure d'un sel d'ammonium secondaire

Exemple :

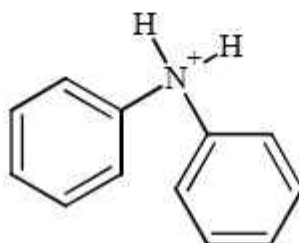


Fig A-2-14 : Structure de N-phenylanilinium

a-iii-Les Sels D'Ammoniums Tertiaires :

Dans les sels d'ammoniums tertiaires, l'atome d'azote comporte trois chaînes alkyles, fig A-2-15.

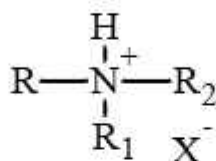


Fig A-2-15 : Structure d'un sel d'ammonium tertiaire

Exemple :

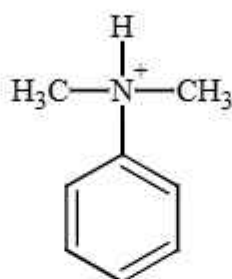


Fig A-2-16 : Structure de N,N-dimethylanilinium

a-iv-Les Sels D'Ammoniums Quaternaires :

Dans cette classe des sels d'ammoniums quaternaires l'azote comporte quatre chaînes alkyles. Fig A-2-17

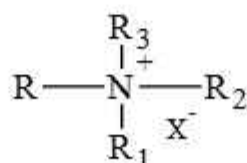


Fig A-2-17 : Structure d'un sel d'ammonium quaternaire

Exemple : L'acétylcholine, abrégée en ACh, est un neurotransmetteur qui joue un rôle important aussi bien dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, que dans le système nerveux autonome, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives. Fig A-2-18

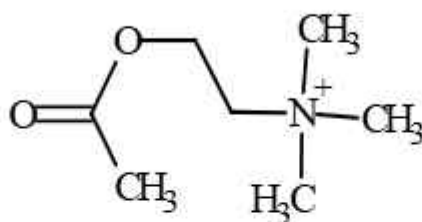


Fig A-2-18 : Structure de L'acétylcholine.

A-2-5-Méthode de synthèses des sels d'ammonium quaternaire:

Les composés d'ammonium quaternaire sont obtenus par alkylation d'amines tertiaires. De façon générale, les amines tertiaires qui ont 1 ou 2 groupements alkyls longs sont utilisées comme composé de départ pour la synthèse des ammoniums quaternaires. Menshutkin rapporté en 1890 première préparation de sels d'ammonium quaternaire par

réaction d'un halogénure d'alkyle avec une amine tertiaire. Cette réaction, appelée réaction Menshutkin Schéma A-2-2, est la méthode la plus commode pour la synthèse de ces composés (CAQ).

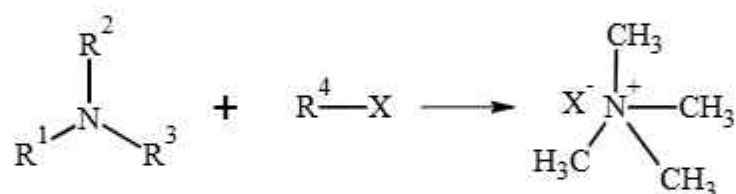


Schéma A-2-2 : réaction de Menshutkin.

A-2-5-1-Synthèse des sels d'ammonium quaternaire par l'action des époxydes :

Une autre méthode de synthèse, est la réaction entre une amine tertiaire, l'oxyde d'éthylène et de l'eau et en absence de catalyseur [8] selon le schéma réactionnelle qui suit

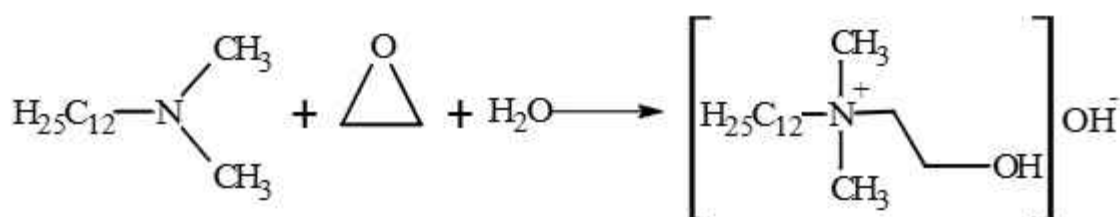


Schéma A-2-3 : Synthèse des sels d'ammonium quaternaire à partir des époxydes.

A-2-5-2-Sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel :

Synthétisés par l'hydrolyse du carbonate de méthyle sels d'ammonium quaternaire ou par une réaction d'échange d'ions de carbonate de méthyle sels d'ammonium quaternaire avec des acides correspondants [9].

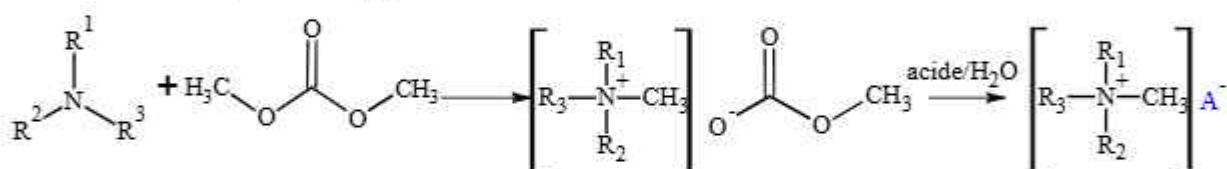


Schéma A-2-4 : synthèse des sels d'ammonium quaternaire avec des contre-Novel.

A-2-5-3-Synthèses à partir des amides :

Le mécanisme démontre un processus de synthèse en une seule étape pour la préparation de composé ammonium quaternaire de formule (III). R-L est un agent alkylant dans lequel R est soit un alkyl substitué et/ou insaturé et L est un groupe partant. A est H ou est soit un alkyl substitué et/ou insaturé. X est L ou un autre ion. Le composé de la formule (I) est le diméthylformamide et le composé de la formule (II) est un halogénure d'alkyle [10].

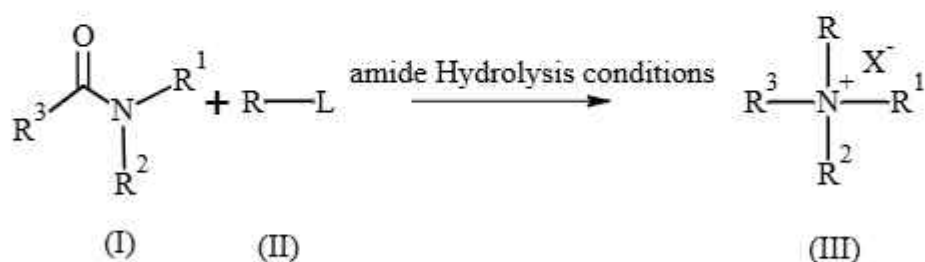


Schéma A-2-5 : Synthèses des ammoniums quaternaires à partir des amides.

A-2-5-4-Synthèse a partir de transformation d'une base de mannich a des sels d'ammoniums quaternaires :

En 1990 Irina Povicil, et collaborateurs, ont synthétisé une série d'oximes dérivées de certaines bases de Mannich. Une base de Mannich a été transformée en un sel d'ammonium quaternaire à l'atome d'azote aminé. La quaternisation a été réalisée avec l'iodure de méthyle dans le tétrahydrofurane (THF), ainsi que dans l'éthanol, à température ambiante. [11]

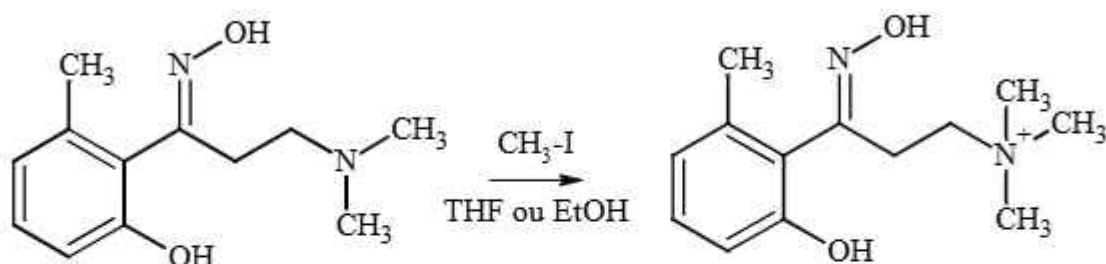


Schéma A-2-6 : Synthèse d'un sel d'ammoniums quaternaires

A-2-6- Utilisation Des Sels D'Ammoniums Quaternaires :

Les sels d'ammoniums quaternaires ont diverses utilisations, comme antifongique et bactéricides, comme agents thérapeutiques, tensioactifs, détergents, inhibiteurs de corrosion et également comme catalyseurs par transfert de phase en synthèse organique.

A-2-6-1 Applications industrielles :

a-i-Agents désinfectants :

En raison de leur pouvoir détergent, les Ammoniums quaternaires entrent dans la composition de nombreux produits détergents-désinfectants pour sols, surfaces et mobilier et en combinaison avec des détergents non ioniques et de produits pour le pré désinfection des dispositifs médicaux, parmi ces composés les plus utilisés nous pouvons citer le chlorure de benzalkonium [12]. Fig A-2-19

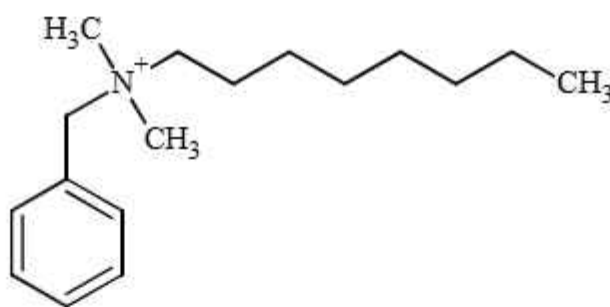


Fig A-2-19 : Structure du Chlorure de benzalkonium

a-ii-Biocides :

Les biocides sont des composés toxiques qui tuent, et (ou) inhibent la formation de micro-organismes tels que les bactéries, les virus, les champignons, et d'autres microbes. En général, les biocides sont des molécules synthétiques ou semi-synthétiques qui, au dessus de certaines concentrations et dans des conditions précises, tuent des cellules vivantes à des intervalles précis [13]. Parmi les ammoniums quaternaires utilisés, on trouve les Chlorures de tetraéthylammonium. Fig A-2-20

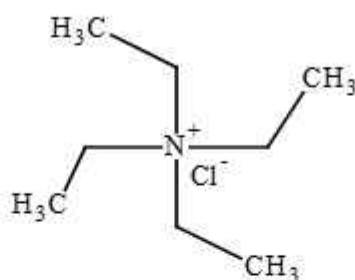


Fig A-2-20: Structure du Chlorure de Tetraéthylammonium.

a-iii-Régulateur de croissance végétale :

Le chlormequat [14] est utilisé pour inhiber l'allongement des plantes ornementales et du blé d'hiver. Fig A-2-21

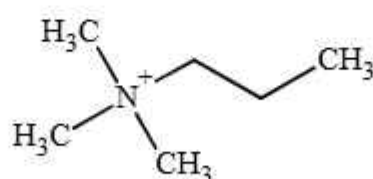


Fig A-2-21: Structure du Chlormequat.

a-iv Colorants alimentaires :

Le bleu patenté V [15], est un colorant alimentaire répertorié, de couleur bleu qui est utilisé dans les boissons. Fig A-2-22

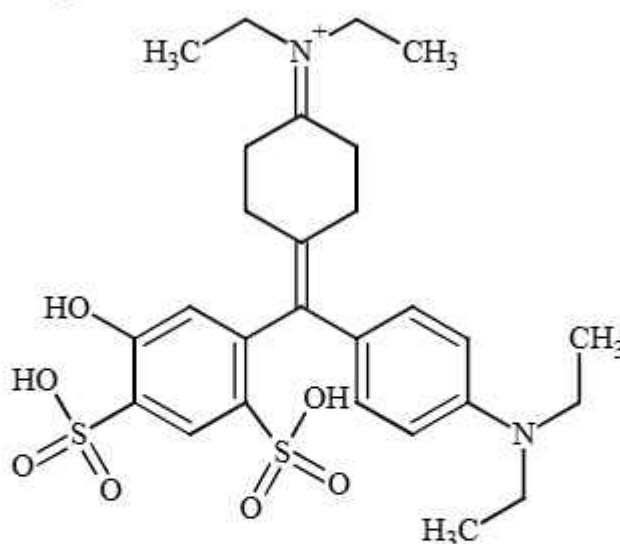


Fig A-2-22: Structure du Bleu patenté V.

A-2-6-2 Applications en synthèse organique

a-i-Agents de catalyse par transfert de phase:

La catalyse par transfert de phase est une technique de synthèse organique qui consiste à conduire une réaction chimique entre des entités réactionnelle dissoutes, d'une part dans une phase organique, d'autre part, dans une phase aqueuse non miscibles. La réaction est alors catalysée par une substance qui permettra l'interaction entre les réactifs des deux phases ; cette substance est nommée agent de transfert de phase (catalyseur de transfert de phase).

Un catalyseur de transfert de phase est un catalyseur servant à transférer une espèce chimique d'une phase à une autre. Les composés utilisés comme catalyseurs sont solubles en phase aqueuse et se dissocient en ions ; On utilise généralement des ammoniums quaternaires solubles à la fois en milieu aqueux; car polaires mais aussi en milieu organique puisque possédant des chaînes aliphatiques : (R_4N^+, X^-) . Comme le bromure de tétrabutylammonium. [16] fig A-2-23

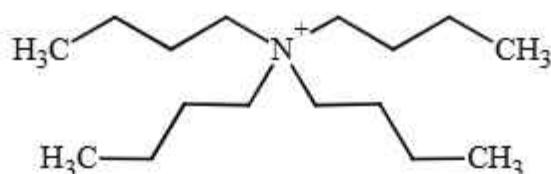


Fig A-2-23: Structure du bromure de tétrabutylammonium.

a-ii-Extraction liquide –liquide :

L'effet catalytique des sels d'ammoniums quaternaires sur l'extraction liquide-liquide, montre que la présence d'ions d'ammoniums quaternaires lipophiles accélère l'extraction des métaux [17-18].

A-2-6-3-Utilisation Médical :

a-i-Anticholinergiques :

Le bromure d'ipratropium (commercialisé sous les noms Atrovent, Apovent, Ipraxa, Aerovent et Rinatec) est une substance anticholinergique utilisée comme médicament dans les broncho-pneumopathies obstructives chroniques, dans le traitement de l'asthme aigu. En tant qu'agent broncho-dilatateur [19]. Fig A-2-24

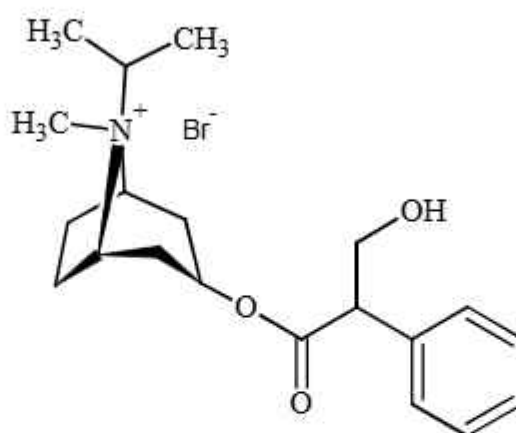


Fig A-2-24 : Structure du bromure d'ipratropium.

a-ii-Agents antimicrobiens :

Les composés d'ammoniums quaternaires ont une activité antimicrobienne [20]. Ils sont Bactériostatiques sur les Grams négatives et bactéricides sur les Grams positives. Certains, spécialement, ceux à longue chaîne alkyle sont utilisés comme antimicrobiens. Comme le bromure de cétrimonium qui est utilisé dans les produits de soins de la peau et des cheveux [21]. fig A-2-25

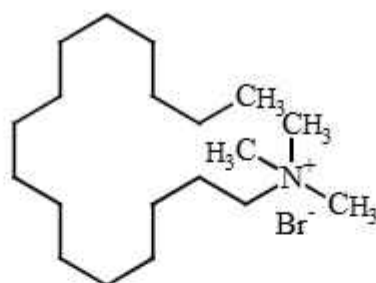


Fig A-2-25 : Structure du bromure de cétrimonium.

Références Bibliographiques

- [1] opinion of the Panel on biological Hazards of the Norwegian Scientific committee for Food Safety, Quaternary ammonium compounds in cosmetic products, Risk assessment of antimicrobial and antibiotic resistance development in microorganisms, **2009**
- [2] U. tezel. These de doctorat, fate and effect of quaternary ammonium compounds in biological systems **2009** Georgia Institute of Technology. États-Unis.
- [3] N.G. Merriott ; R. B. Gravini, "Principles of food sanitation", Birkhäuser, **2006**, P 177.
- [4] P. Chattopadhyay, "Boiler operation engineering: questions and answers", McGraw-Hill Professional, **2001**, p 598.
- [5] A. R. Baldwin, "Second World Conference on detergents: looking towards the 90's", The American Oil Chemists Society, **1986**, p 172.
- [6] J.C Dabord, " Désinfection et stérilisation dans les établissements de soins : guide pratique". Elsevier Masson **2003**, p 191.
- [7] Lesley Murray, San Jose, CA (US); 24, **2003**. Anne-Marie O'Farrell, Menlo Park, CA (US); Tinya Abrams, Richmond, CA (US)
- [8] Jin-QuanWang, De-Lin Kong, Jian-Yu Chen, FeiCai, Liang-Nian He , *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, Volume 249, Issues 1–2, **2006**, Pages 143–148.
- [9] L. Provencher , Brevet USPR déposé, Q4/2010.
- [10] Simon W. Kantor , Charles R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73 (9), pp 4122–4131.
- [11] I. Popovicil.; E. Comanita.; G. Roman. ; B. Comanita. Acta Chim. Solv. **1999**, 46(3), pp. 413-420
- [12] S.Junsuke, K.Toru, T.Yoshinori, M.Satoru , S.Reiji: Effects of Chlorine, Iodine, and Quaternary Ammonium Compound Disinfectants on Several Exotic Disease Viruses, J. Vet. Med. Sci, 62, 85–92, (**2000**).
- [13] T.Matteo, C.Gianluigi, R.Luca, G.Raimondo, C.Laura: Biocidal and inhibitory activity screening of de novo synthesized surfactants against two eukaryotic and two prokaryotic microbial species, Colloids and surfaces B: Biointerfaces, 111, 407-417, (**2013**).
- [14] P.Tadeusz, Z.Katarzyna, W.Danuta, N.Michal, P.Juliusz: Ionic liquids based on 2-chloroethyltrimethylammonium chloride (CCC) as plant growth regulators, Central European Journal of Chemistry, 11, 1816-1821, (**2013**).

- [15] D.Alison, C.Paul: Colouring our foods in the last and next millennium, *International Journal of Food Science & Technology*, 35, 5–22, (2000).
- [16] O.Takashi, T.Eiji, M.Keiji: Highly Stereoselective N-Terminal Functionalization of Small Peptides by Chiral Phase-Transfer Catalysis, *Angewandte Chemie*, 115, 599–602,(2003).
- [17] M.Makhloufia : Synthèse et caractérisations Spectroscopique de Macromolécules à caractère biocide, Thèse de Doctorat, université d'Oran, ES'SENIA, (2013).
- [18] G. Cote, D. Bauer, S.Daamach : Comptes rendus de l'Académie des sciences, Série 2, 306, 571-574, (1988).
- [19] P.J.Barnes: The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease, *The American Journal of Medicine Supplements*, 117, 24-32, (2004).
- [20] T.Thorsteinn , M.Man , G.K.Karl, A.H.Martha ,H.Hilmar , L. Thorsteinn: Soft Antimicrobial Agents: Synthesis and Activity of Labile Environmentally Friendly Long Chain Quaternary Ammonium Compounds, *J. Med. Chem*, 46, 4173–4181, (2003).
- [21] Y. Miki , I. M .Howard: Moisturizer effect on Irritant Dermatitis, *Contact Dermatitis*, 55, 65–72, (2006).

B-1-1 Généralités :

Les sels d'ammonium quaternaire (QAS) sont utilisés avec succès comme désinfectants. Le 1,2,4-triazole est un hétérocyclique polyvalents sa structures à eu un grand intérêt dans le développement de nouveaux composés bioactive. De nombreux dérivés ont été préparé et possède diverses activités pharmacologiques. Dans la conception de nouveaux composés bioactive, la combinaison de différents groupement peut conduire à des composés bioactifs avec des intérêts biologique très intéressent.

Compte tenu de ce qui précède, l'objectif de notre travail consiste à synthétiser des sels d'ammoniums quaternaires contenant des cycles hétérocycliques à cinq chaînons de type 1, 2,4-triazole à partir de pipérazine, selon le schéma **B-1**

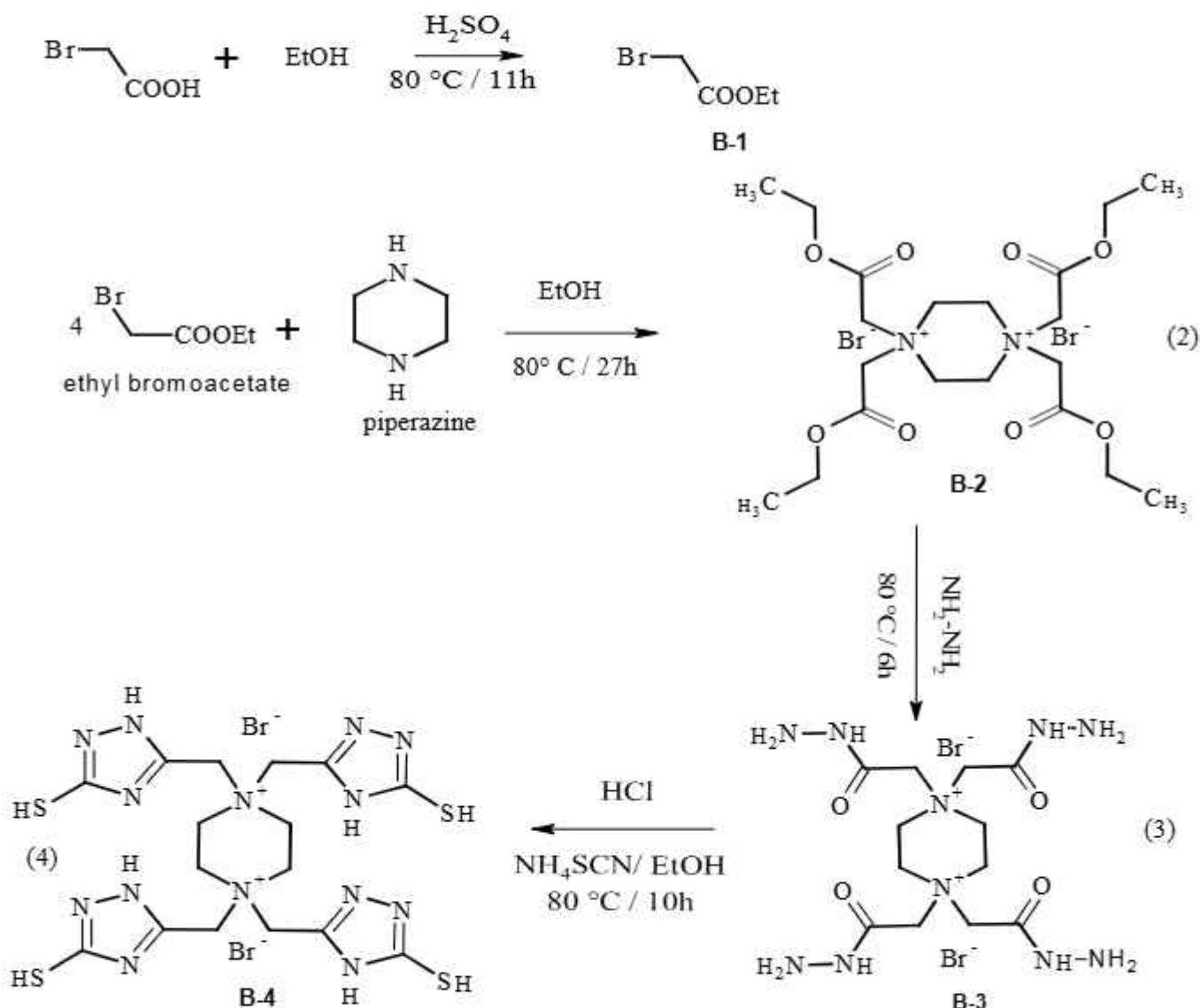


Schéma B-1 : Route de synthèse de 1,2,4triazole dérivé de pipérazine.

La structure de tous les composés synthétisés ont été caractérisées par les méthodes d'analyse physico-chimiques est spectroscopique à savoir CCM, Tf, IR, RMN1H et 13C. Ces composés ont fait l'objectif d'une évaluation biologique sur trois souches fongiques, les différentes méthodes de synthèse effectuées dans le présent travail, la caractérisation et l'interprétation de l'ensemble de résultats des synthèses, sont exposés et discutés, dans les chapitres qui suivent.

Chapitre B-1 Techniques Et Appareillages Utilisés

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.



Figure B-1-1 : Balance électrique analytique de type SCALTEC

a-ii-Chauffage :

Le mélange réactionnel est porté à reflux sur bain d'huile, sur un appareil de type HEIDOLPH muni d'un régularisateur de température.



Figure B-1-2 : Plaque chauffante de type HEIDOLPH

a-iii-Température de fusion :

Tous les points de fusion des produits synthétisés ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler.



Figure B-1-3 : Banc Köfler

a-iv-Titrage ph-métrique :

Les pH sont mesurés avec du papier pH.



Figure B-1-4 : Papier pH

a-v-Chromatographie sur couche mince CCM :

l'avancement des réaction et la pureté des composés ont été systématiquement évaluées par chromatographie sur couche mince (CCM), selon le rapport frontal du produit qui diffèrent de celui de réactif, en utilisant du gel de silice (60A° TLC) sur des plaques en verre de diamètre de (0.3 X 4 X 10) cm, ces derniers sont préparés au niveau de notre laboratoire que l'on active, après séchage, à 100°C pendant 2 heures à l'étuve; après élution dans le solvant approprié les plaques sont révélées par l'iode.

CCM (éluant : v/v), (R_f)

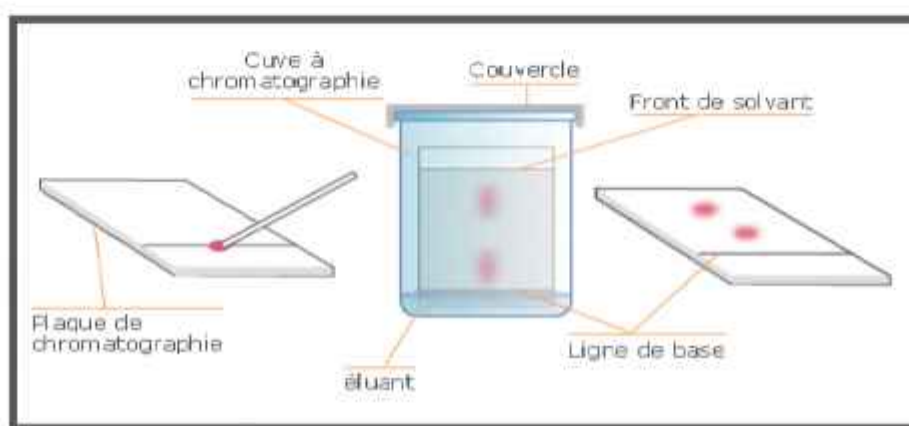


Figure B-1-5 : Principe de la Chromatographie sur couche mince CCM.

a-vi-Spectroscopie infra rouge :

Les spectres IR en été enregistrés sous forme de pastille de KBr dans un spectromètre de type shimadzu 8300 (université MOULAY Tahar Said).



Figure B-1-6 : Spectromètre FTIR de type Shimadzu 8300

a-vii-RMN H^1 , ^{13}C

Les mesures de RMN H^1 , ^{13}C ont été effectuées au laboratoire de synthèse organique appliquées de l'université d'Oran es-senia, les spectres RMN des produits, ont été enregistrés sur un appareil de type BRUCKER AM (300MHz) dans le D_2O , comme solvant.

Le standard interne pour le spectre est le TMS ($\delta=0.00$ ppm), les déplacements chimiques sont donnés en ppm.



Figure B-1-7 : Appareil RMN de type de Bruker 300.

a-ix-Tests biologiques

Tous les essais sur les micro-organismes et les tests biologiques ont été effectués aux niveaux de Laboratoire de Biotoxicologie, Pharmacognosie et Récupération Biologique des Plantes, Université du Dr Moulay Taher Saïda.

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

Tous les solvants et les réactifs chimique utilisés durant cette thèse sont obtenue 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 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 catalyseurs					
Acide Bromoacétique	C ₂ H ₃ BrO ₂	138.95	50	208	1,93
Piperazine	C ₄ H ₁₀ N ₂	86.14	106°C	146°C	-
Hydrazine	N ₂ H ₄	32,0452	2	114	1, 01
Sulfure de carbone	CS ₂	76,141	-111	46	1,26
Thiocyanate d'ammonium	NH ₄ SCN	76,121	149,6	170	1,3
Hydroxyde de sodium	NaOH	39,99	318	1 390	2,1
Acide chlorhydrique	HCl	36,461	-30	48	1,19
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98.07	-15	310	1.84
Sulfate de magnésium anhydre	MgSO ₄	120.48	-	-	2,65
Gel de silice	SiO ₂	-	-	-	-
Iode	I ₂	126.9	113.7	184.3	-

Chapitre B-2 Synthèse De 1, 2,4-Triazole Dérives De Pipérazine

B-2-1 Synthèse D'ester éthyle bromoacétate (B-1) :

Dans un ballon bi-colle de 250 ml surmonté d'un réfrigèrent, on introduit (40g, 0.28mol) d'acide bromoacétique dans un excès d'éthanol (150 ml), puis on ajoute 5ml d'acide sulfurique à l'aide d'une pipette graduée, le mélange est portée au reflux pendant 11h (1). l'analyse par CCM révèle l'achèvement de la réaction par l'apparition d'une nouvelle tache d'ester $R_f=0.75$ dans l'élution ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3/1). En suit le produit est extrait par le chloroforme, l'eau salé et le bicarbonate de sodium est ajouté jusqu'à $\text{PH}=7$, la phase organique qui contient l'ester est séparé et le solvant est éliminé à base pression.

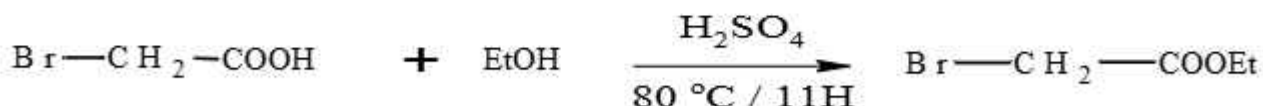


Schéma B-2-1 : Synthèse de l'ester éthyle Bromoacétate B-1.

Formule brute : $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_2$

Masse molaire : 167 g/mole.

Aspect du produit : Huile d'une couleur jaune clair.

Rendement: 80,73 %

Masse volumique : 1,51 g/cm³

B-2-1-1 Caractérisations spectroscopique :

➤ Caractérisation par IR :

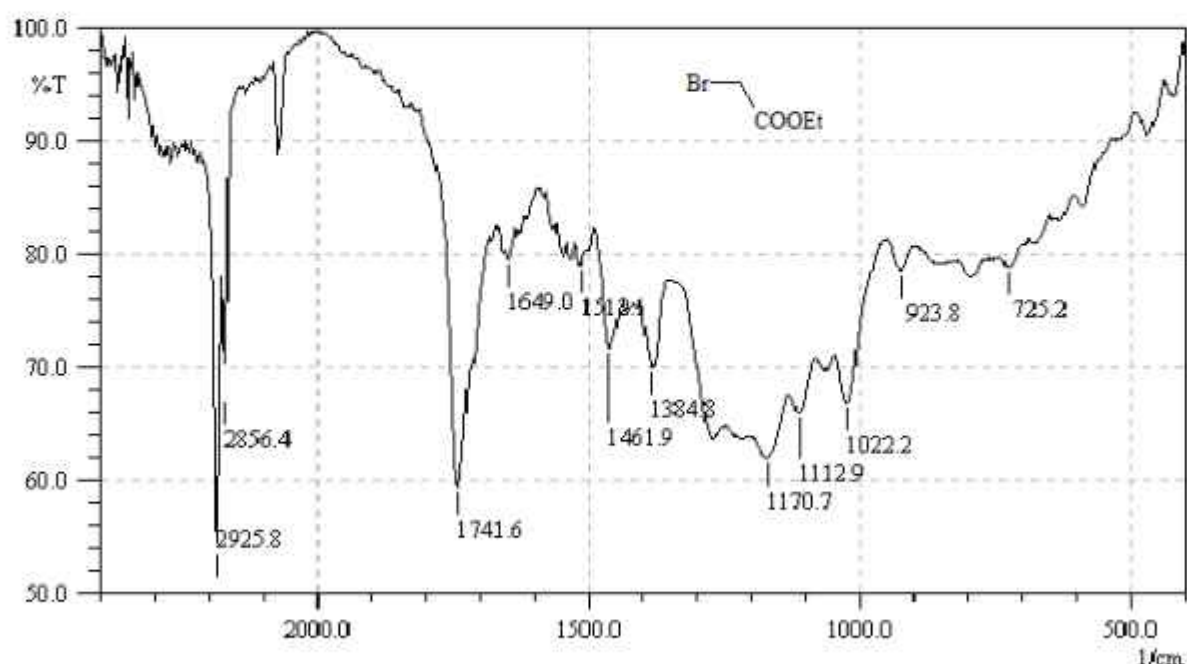


Figure B-2-1: Spectre Infra Rouge de composés **B-1** dans le KBr.

Le spectre IR d'ester éthyle bromoacetate montre une bande d'absorption de groupement carbonyle (C=O) à environ 1741.6 cm^{-1} , la bande d'absorption observée à environ 1022.2 cm^{-1} correspondant au groupement (C-O-C), on constate la disparition du groupement hydroxyde (OH) de la fonction acide (COOH) ce qui confirme le succès de l'estérification.

B-2-2 Synthèse de 1.1.4.4-tetrakis (2-ethoxy-2oxoethyl) pipérazinedium (B2) :

Dans un ballon de 100 mL, muni d'un barreau magnétique et surmonté d'un réfrigèrent on dissous (1,7g, 0,019 mol) de pipérazine dessous dans un excès d'éthanol puis on a ajouté (13 g, 0,076 mol) d'éthyle bromoacetate le mélange est porter a reflux a une température de 80°C dans un bain d'huile pendant 27h (2) , à la fin de la réaction l'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0,55$ (l'éluant : $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$ 3/1). En suite le produit est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique.

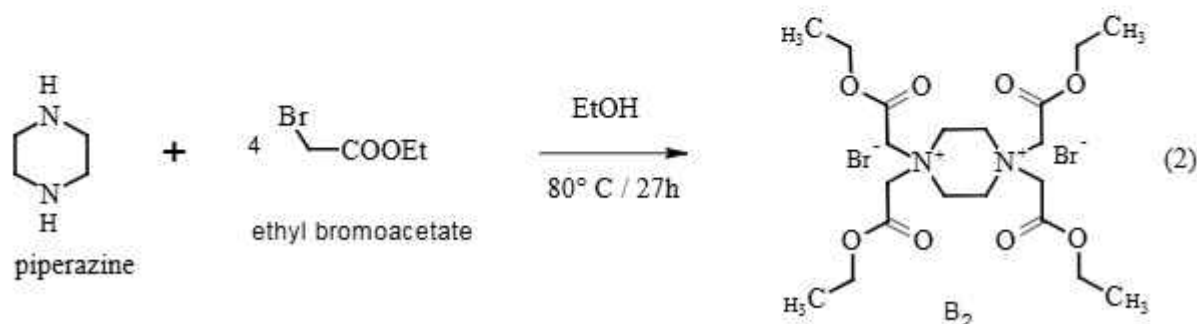


Schéma B-2-2 : Synthèse du composé B-2.

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_8$

Masse molaire : 592,31 g/mole.

Aspect du produit : solide blancs.

Rendement: 79,17 %

Température de fusion : 148°C.

B-2-2-1 Caractérisation Spectroscopique :

➤ Caractérisation par IR :

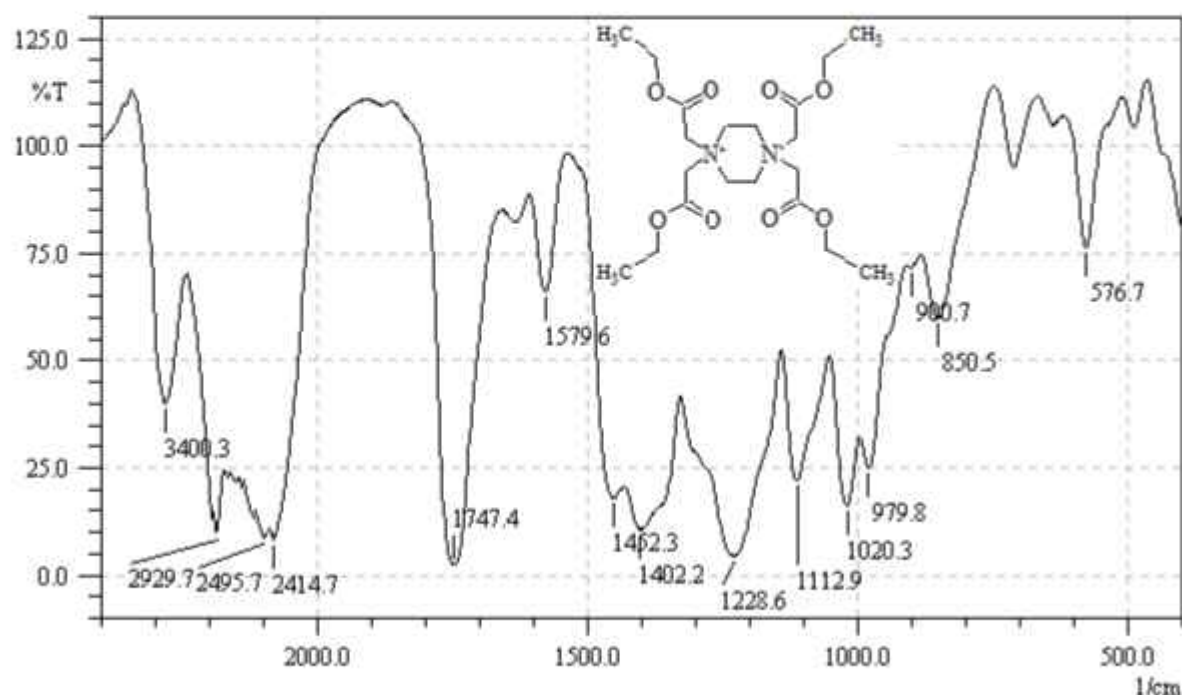


Figure B-2-2-1: Spectre infrarouge de composé B-2 dans le KBr.

Le spectre Infra Rouge du composé B₁ présente une bande caractéristique de groupement carbonyle (C=O) à 1747.4 cm⁻¹ ainsi que la bande de groupement (C-O-C) à 1020.3 cm⁻¹ et la bande d'absorption observée à 1112.9 cm⁻¹ correspondant à la liaison (C-N).

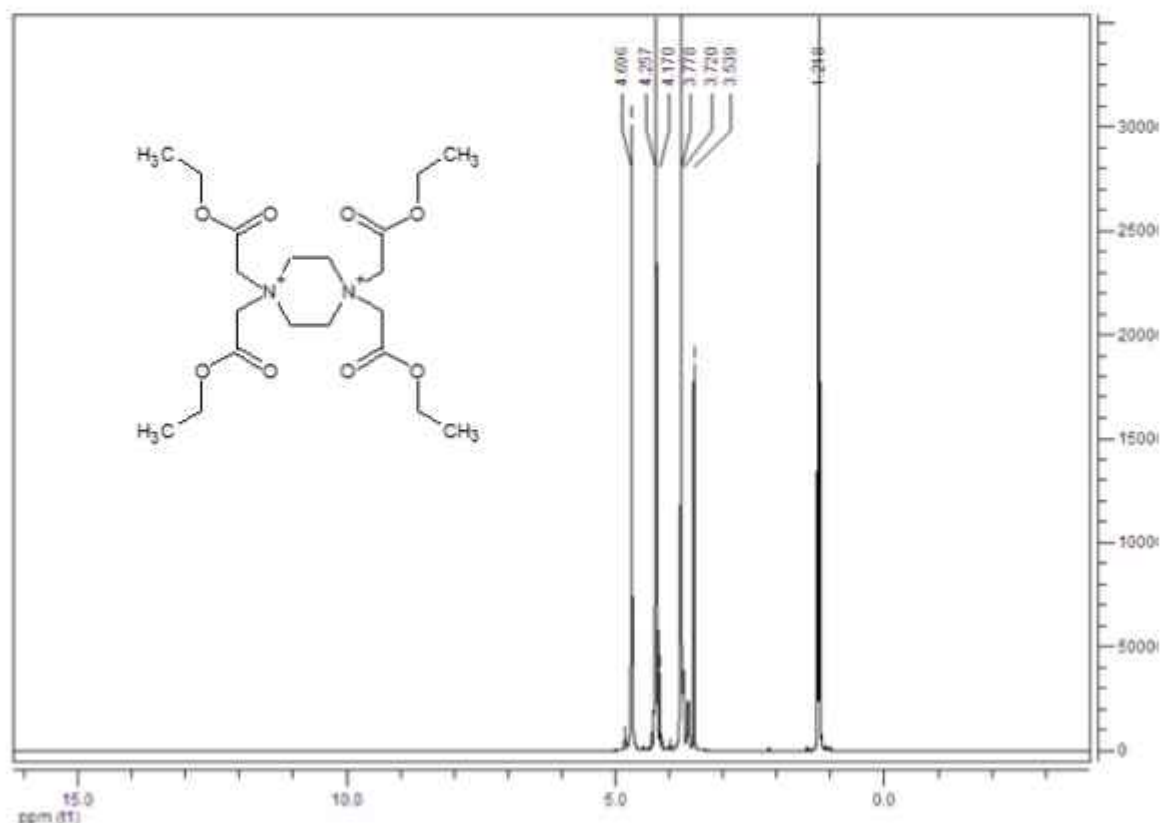
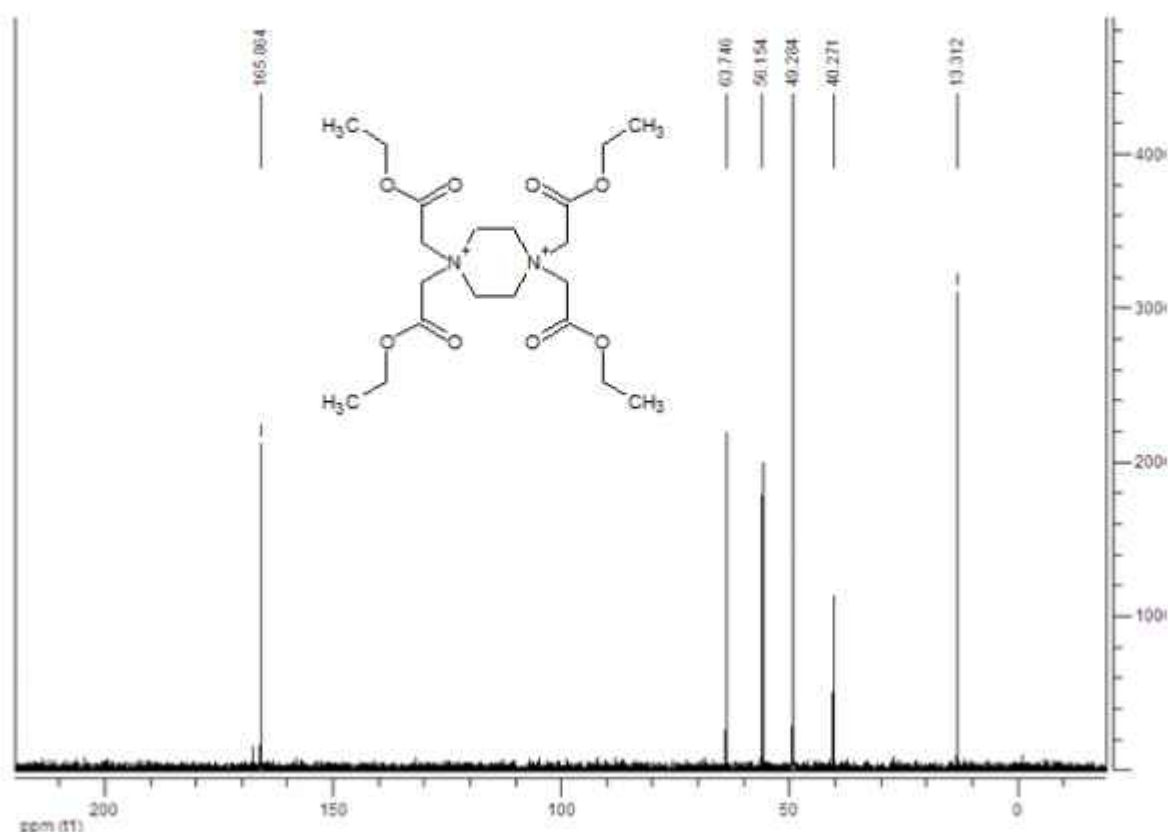
➤ Caractérisation par RMN ^1H :

Figure B-2-2-2: Spectre RMN ^1H de composé B-2.

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé **B-2** montre quelques signaux caractéristiques : les deux protons de carbone $\text{N}^+\text{CH}_2\text{-C=O}$ résonne à 4.696 ppm, les protons du carbone $\text{N}^+\text{CH}_2\text{-CH}_2$ résonne entre 4.257-4.170 ppm, le pic à 3.778 ppm correspond aux deux protons du carbone $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ est observé sous forme d'un singulet à 3.778 ppm.

➤ Caractérisation par RMN C^{13} :Figure B-2-2-3: Spectre RMN ^{13}C du composé B-2

Le spectre RMN du carbone du composé B-2 révèle par la présence d'un pic à 165.865 correspondant la résonance du carbone carbonyle $N^+CH_2-\underline{C}=O$, On observe également la présence du pic caractéristique du carbone $O-\underline{CH}_2-CH_3$ à 63.764 ppm et celui du carbone $N^+\underline{C}H_2-C=O$ à 56.154 ppm, on note un déplacement chimique à 49.284 ppm du carbone $N^+\underline{C}H_2-\underline{C}H_2$, le carbone du groupe méthyle de la fonction ester $O-CH_2-\underline{C}H_3$ résonne à 13.312 ppm.

B-1-3 Synthèse de 1.1.4.4-tetrakis (2-hydrazino-2-oxoethyl) pipérazinedium (B-3) :

Dans un ballon de 100ml, muni d'un barreau magnétique et surmonté d'un réfrigèrent on introduit le produit B₁ (6g, 0,014mol) avec (1,84g, 0,057mol) d'hydrazine sous un montage à reflux a une température de 80°C (3) , on observe une formation spontanée d'une quantité des cristaux de couleur blanche lorsque de l'ajoute .la fin de réaction a pris 6h, l'analyse par CCM dans l'élution (CHCl₃) indique l'apparition de la tache $R_f = 0,75$. Le produit obtenu est filtré, lavé à l'éther diéthylique puis séché a l'air libre.

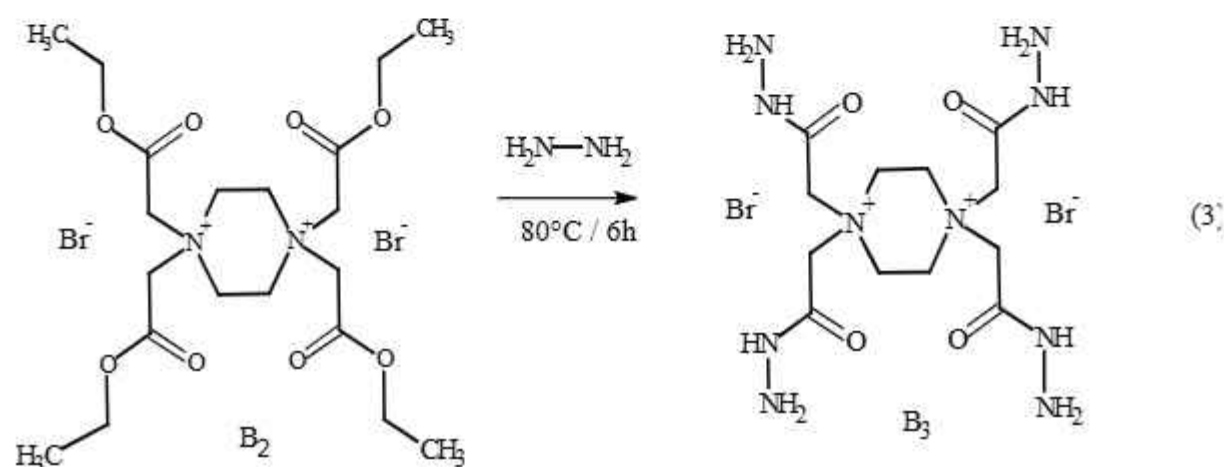


Schéma B-2-3 : Synthèse du composé B-3.

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_{10}\text{O}_4$

Masse molaire : 536,22 g/mole

Aspect du produit : Cristaux blancs

Rendement: 38 %

Température de fusion : 116°C.

B-2-3-1 Caractérisation Spectroscopique :

➤ Caractérisation par IR :

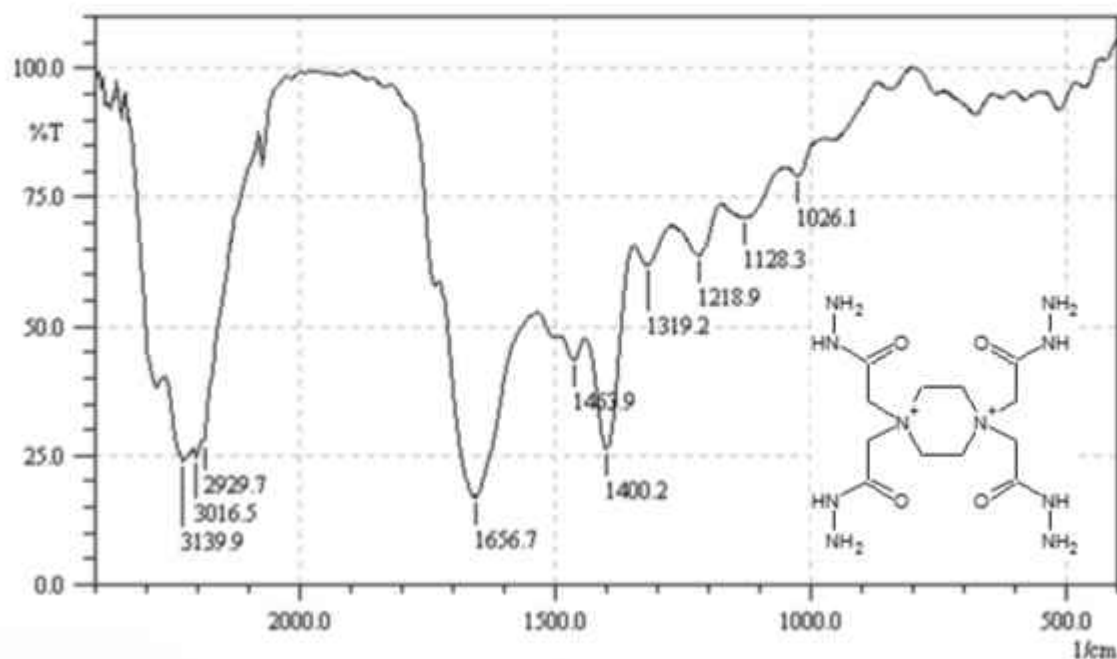
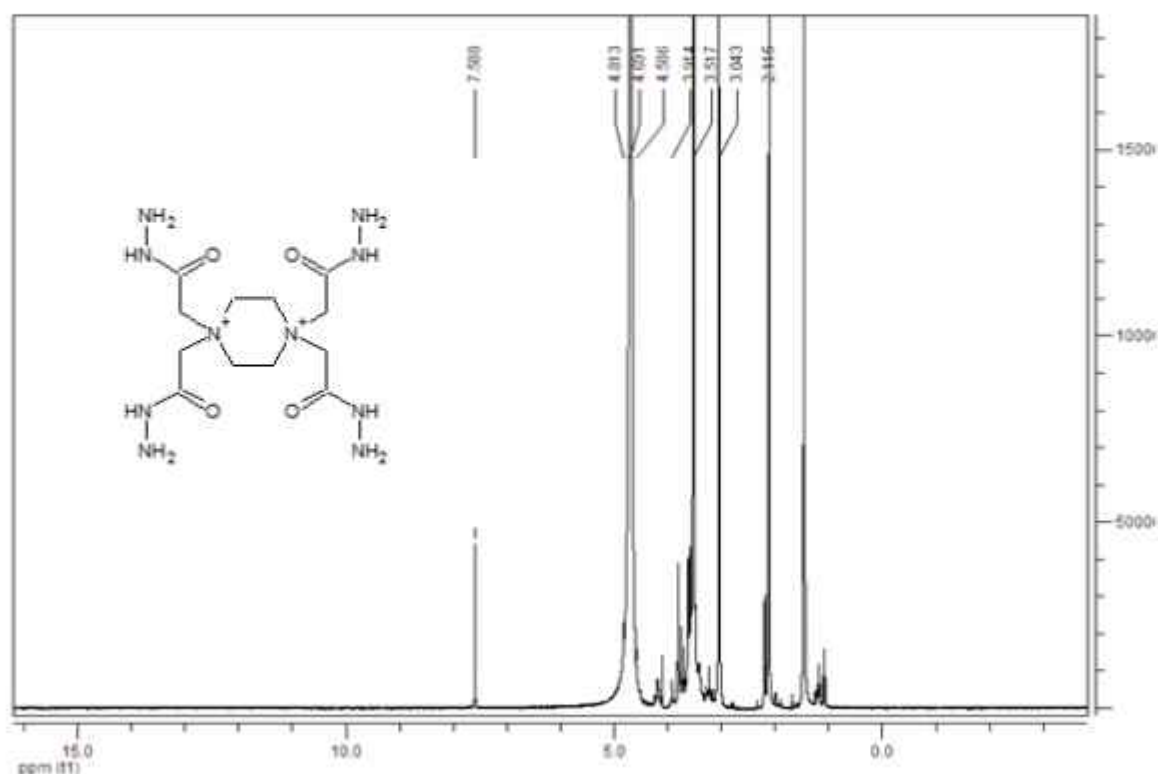


Figure B-2-3-1: Spectre infrarouge de composé B-3 dans le KBr.

le spectre IR de composé B₂ reflète la présence d'une bande caractéristique de groupement carbonyle (C=O) à environ 1656,7 cm⁻¹, les bandes caractéristiques observées dans les régions 3139.9 cm⁻¹, 1400cm⁻¹ sont attribuées aux groupements NH₂ et C-N⁺ respectivement.

➤ Caractérisation par RMN ^1H :Figure B-2-3-2: Spectre RMN ^1H de composé **B-3**

Les données de RMN ^1H du composé **B-3** affirment que les protons du groupement amine $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{NH}_2$ apparaisse vers 7.588 ppm, le signal présent entre 4.813 et 4.586 ppm correspond aux protons $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Un signal à 3.914 est attribué aux deux protons du carbone $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$.

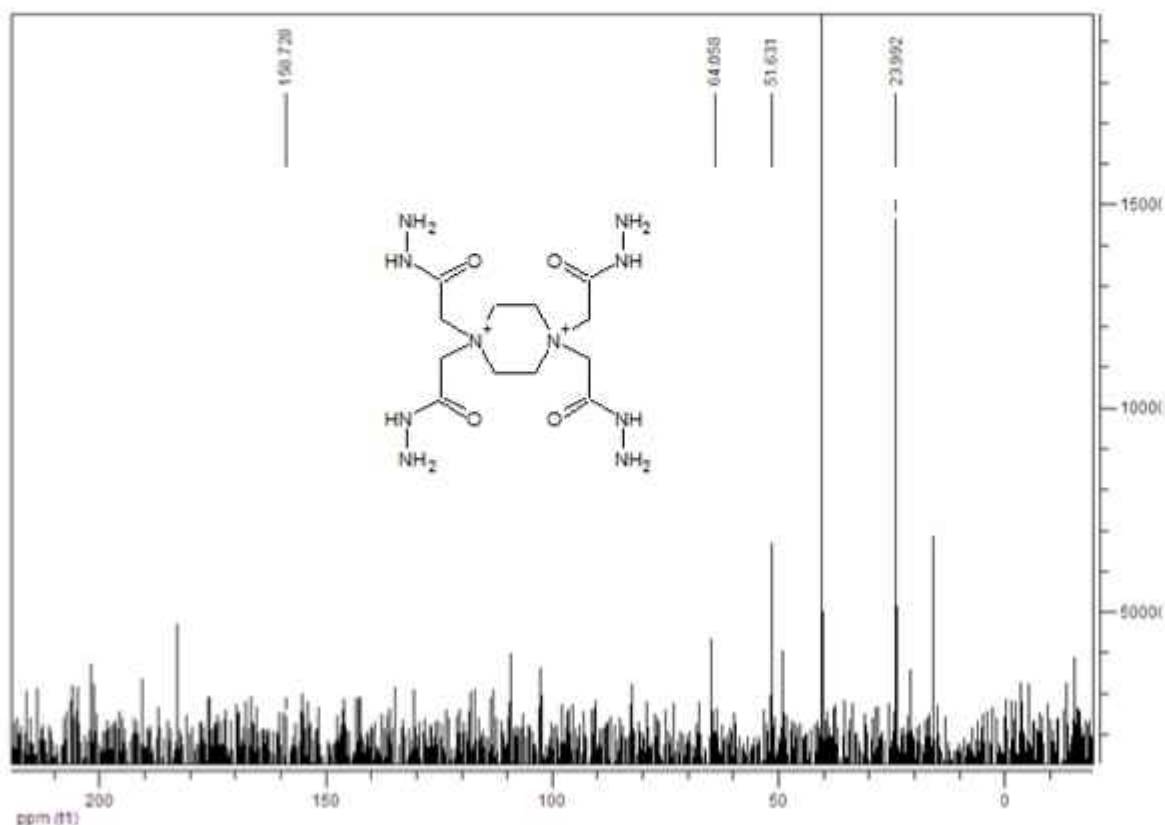
➤ Caractérisation par RMN C^{13} :

Figure B-2-3-3: Spectre RMN ^{13}C du composé B-3

En spectroscopie RMN ^{13}C du composé B-3 le carbone de groupement carbonyle $N^+CH_2-\underline{C}=O$ se apparaisse vers 158.728 ppm, pour le carbone $N^+\underline{C}H_2-C=O$ il apparait à 64.058 ppm et celui du carbone $N^+\underline{C}H_2-\underline{C}H_2$ résonne à 51.631 ppm.

B-1-4 Synthèse de 1,4-bis[(3-mercapto-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl]-1,4-bis[(5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]piperazinediium (B₄) :

Dans un ballon bi-colle de 250 ml surmonté d'un réfrigèrent, on introduit (1,8 g, 0,0047 mol) de compose B2 dans un excès d'éthanol on ajoute (0,4g, 0,0047 mol) de thiocyanate d'ammonium (NH₄SCN) , puis on ajoute 5ml d'acide chloro hydrique (HCl) à l'aide d'une pipette graduée , le mélange est portée au reflux pendant 10h (4) , l'analyse par CCM révèle l'achèvement de la réaction par l'apparition d'une nouvelle tache avec rapport frontal R_f=0.85 dans élution (CHCl₃/ MeOH 3/1). Le produit est lavé avec l'éther di éthylique filtré puis sécher, le solvant est éliminé à base pression.

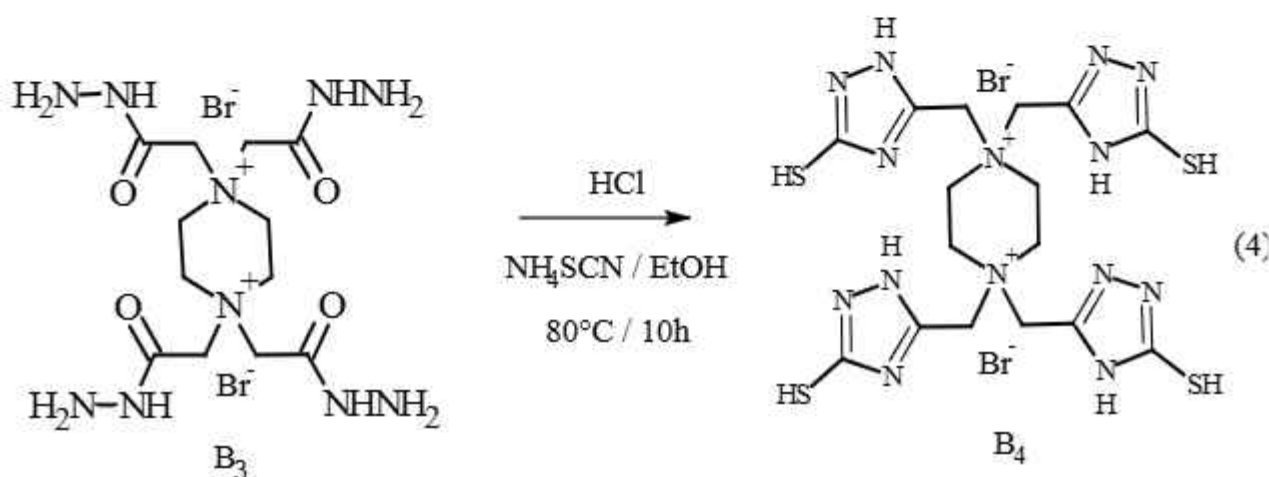


Schéma B-2-4 : Synthèse du composé B-4.

Formule brute : C₁₆H₂₄Br₂N₁₄S₄

Masse molaire : 700,52 g/mole

Aspect du produit : solide

Rendement: 48 %

Température de fusion : 194 °C

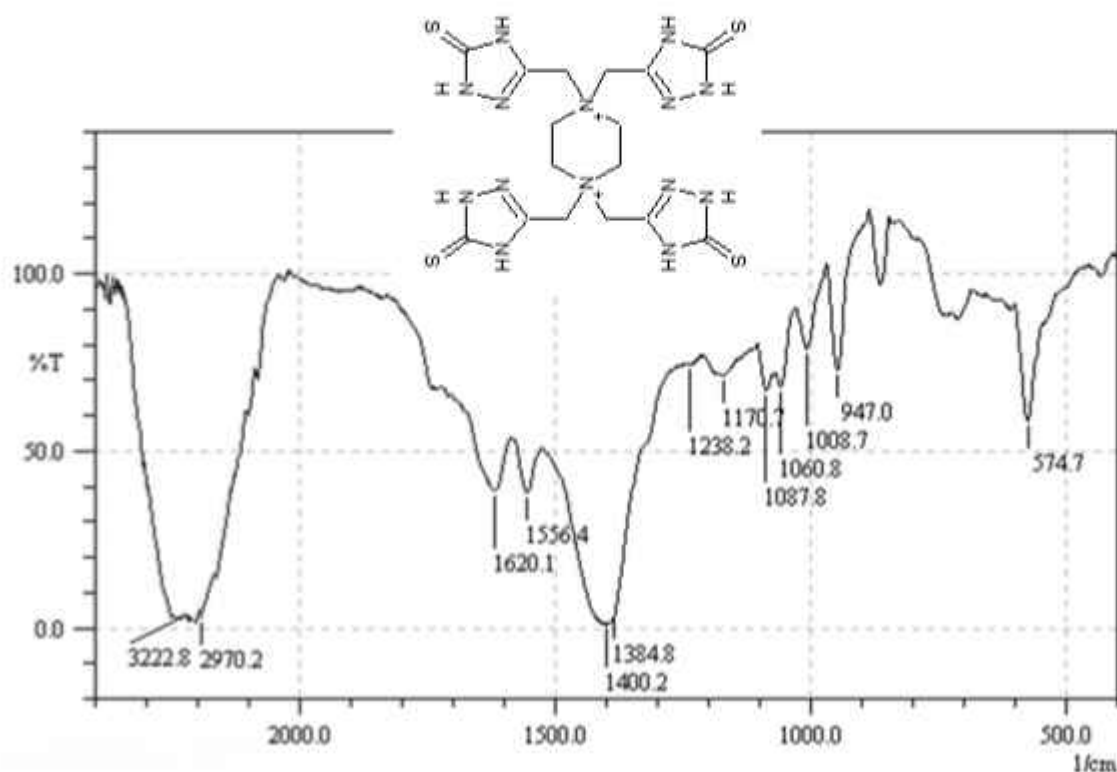
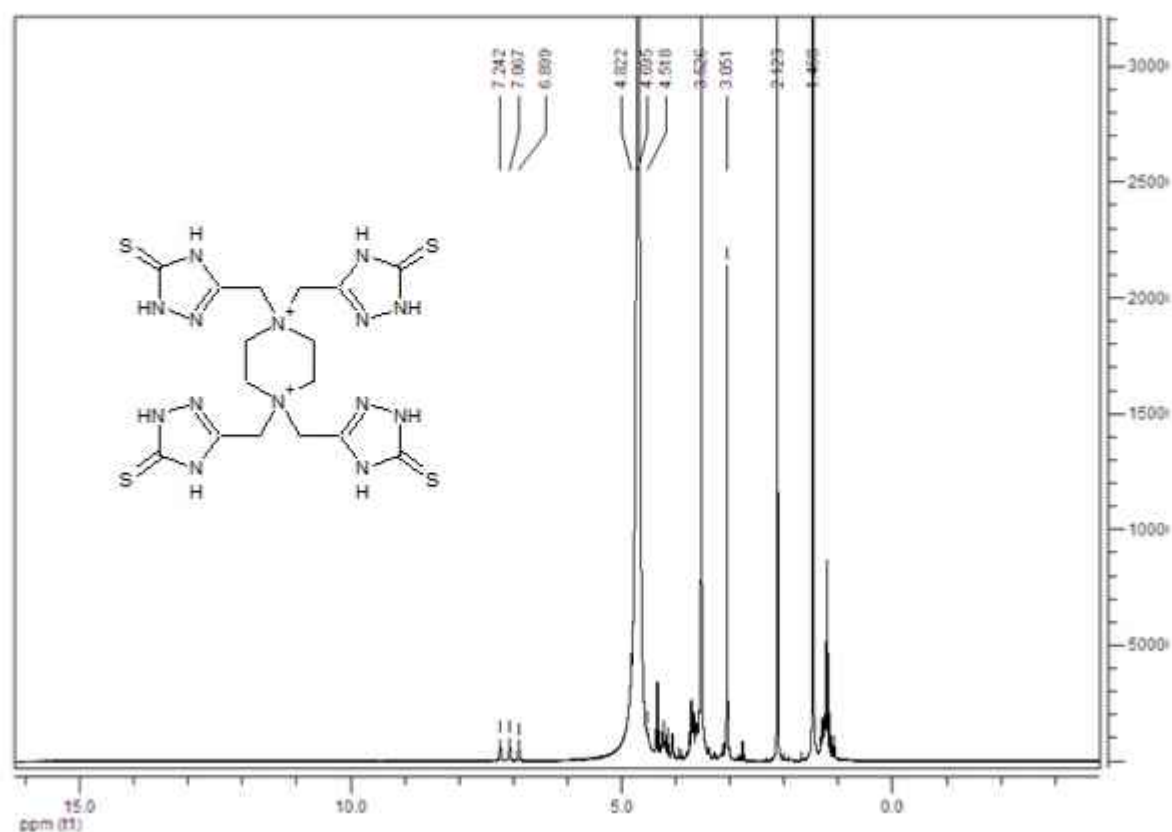
B-2-4-1 Caractérisation spectroscopique :➤ *Caractérisation par IR :*

Figure B-2-4-1 : Spectre infrarouge de composé **B-4** dans le KBr.

Le spectre IR de composé **B-4** reflète la présence d'une bande caractéristique de groupement (C=N) à environ $1556,4\text{ cm}^{-1}$ les bandes caractéristiques observés dans les régions $3222,8\text{--}1400,2\text{ cm}^{-1}$ sont attribuées aux groupements NH et C-N⁺ respectivement. La bande d'absorption observée à $1384,8\text{ cm}^{-1}$ caractérise le groupement thione (C=S).

➤ Caractérisation par RMN H^1 :Figure B-2-4-2 : Spectre RMN H^1 de composé B-4.

Le spectre RMN H^1 du composé **B-4** présente un pic du proton $-NH$ du cycle 1,2,4 triazole à 7.242 ppm, concernant les deux protons du carbone $N^+CH_2-CH_2$, il résonne entre 4.822 et 4.518 ppm, le pic à 3.526 ppm est attribué aux deux protons du carbone $N^+CH_2-C=N$.

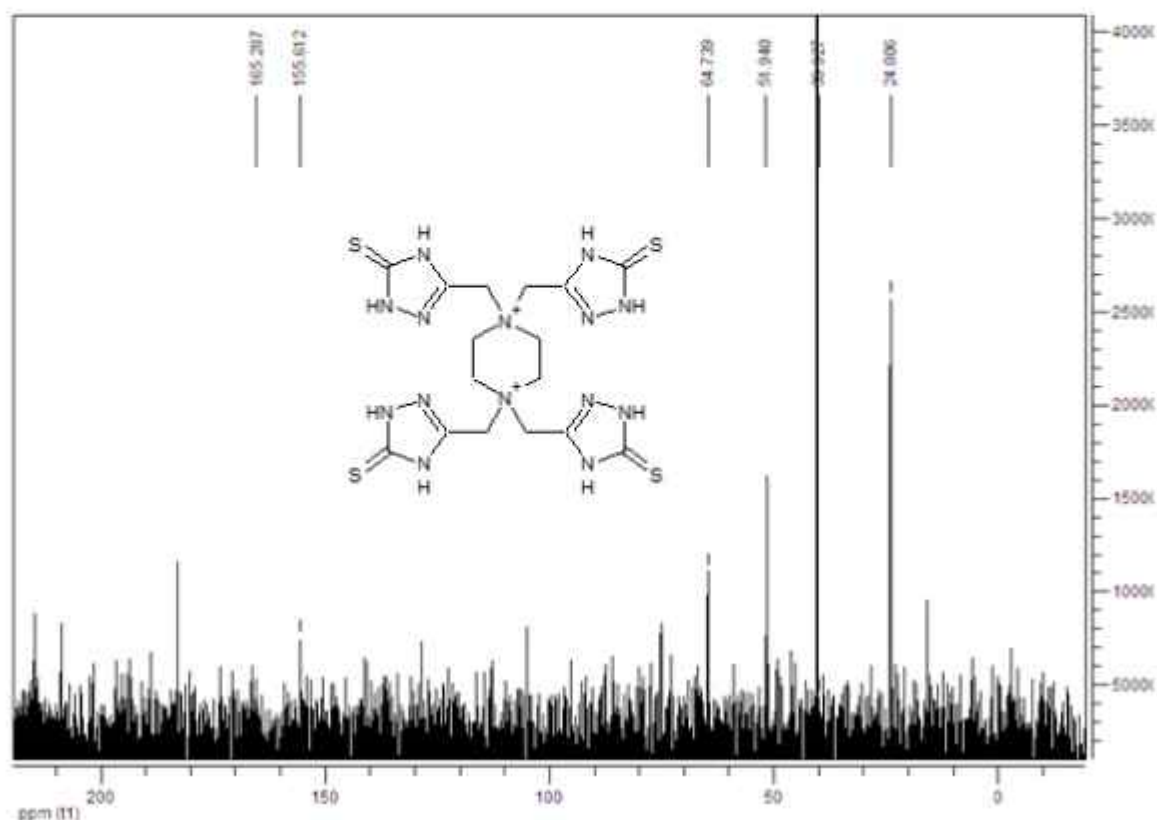
➤ Caractérisation par RMN C^{13} :

Figure B-2-4-3: Spectre $RMN^{13}C$ du composé **B-4**.

Les données spectroscopiques de la RMN ^{13}C du composé **B-4**, montre l'existence de deux signaux, le premier à 165.287 ppm est attribué au carbone $\underline{C}=\underline{S}$ et le deuxième à 155.612 ppm correspond au groupement $\underline{C}=\underline{N}$ du cycle 1,2,4 triazole, concernant le carbone lié à la fonction ammonium $N^+\underline{C}H_2-C=N$, il résonne à 64.739 ppm, celui du groupement méthylène $N^+\underline{C}H_2-\underline{C}H_2$ résonne à 51.940 ppm.

Chapitre B-3 Etude De L'activité Antifongique Des Composés

Testes

B-3-1 Introduction :

Les infections fongiques représentent un des plus graves problèmes de santé publique dans le monde. Les mycoses peuvent apparaître sous la forme d'une simple infection superficielle jusqu'à former des lésions systémiques graves et débilantes, associées à des taux de mortalité élevés. De nombreux efforts sont faits pour trouver des solutions fongicides efficaces mais aussi respectueuses pour l'environnement.

L'un des objectifs de ce travail est d'évaluer l'activité antifongique des différents composés synthétisés en utilisant la méthode de diffusion en milieu gélosé. Cette technique permet de tester l'action de molécules pour inhiber la croissance des microorganismes *in vitro*.

B-3-2 Généralités sur les souches fongiques utilisées

Notre étude a porté sur trois souches fongiques isolées et identifiées selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification [1].

B-3-3 Caractéristiques générales des champignons

Les champignons appartiennent au règne *Fungi* ou *Mycota*. Ce sont des organismes hétérotrophes par rapport au carbone : ils se nourrissent en extrayant de leur environnement des composés organiques déjà constitués. Ils ne possèdent pas de racine ni de feuille, et leur appareil végétatif appelé mycélium peut être unicellulaire dans le cas des levures, ou pluricellulaire dans le cas de champignons filamenteux.

La paroi fongique (Figure B-3-1) est composée à 80% de polysaccharides antigéniques et est formée de 3 couches [2] :

- 1 La couche interne, constituée de chitine, assure le maintien et la rigidité de la paroi ;
- 2 La couche intermédiaire, constituée de β -(1,3)-glucane, qui confère une certaine élasticité à la paroi, est aussi le lieu d'ancrage des manoprotéines ;
- 3 La couche externe, constituée de manoprotéines

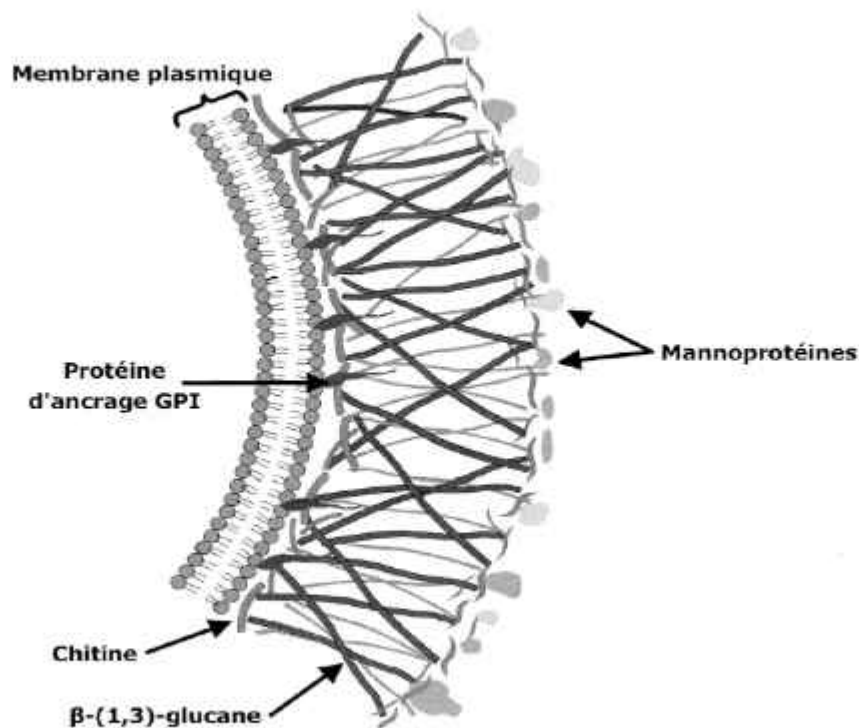


Figure B-3-1 : Structures de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique d'une cellule fongique.

B-3-4-La souche fongique testée

Notre étude a porté sur trois souches fongiques isolées et identifiées selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification.

B-3-4-1 *Fusarium graminearum*

Fusarium graminearum souches responsables de la maladie des plantes leur capacité à causer des maladies et à produire des mycotoxines. Cette espèce est également connue sous le nom de son *anamorphe*, *Gibberella zeae* ce champignon est l'un des agents pathogènes responsables de fusarioses chez les céréales, notamment la fusariose du blé et la fusariose du maïs. Ces maladies, outre les pertes de rendement, provoquent des contaminations des grains récoltés par des mycotoxines (fusariotoxines) dangereuses pour la santé humaine et animale.

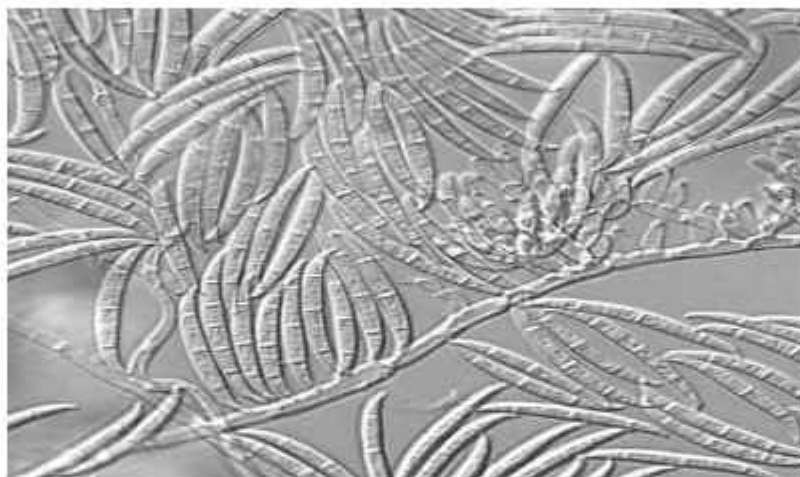


Figure B-3-2 : Aspect microscopique de Fusarium graminearum

B-3-4-2 Penicillium expansum :

Est une espèce de champignon microscopique du genre *Penicillium*. C'est un agent de pourriture des fruits (surtout les pommes et les poires). Il peut produire une mycotoxine, la patuline. Cette espèce peut contaminer les jus de fruits et les compotes.

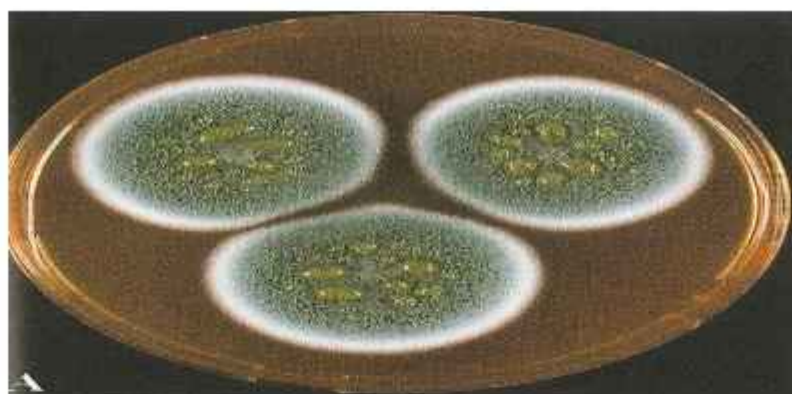


Figure B-3-3 : Aspect microscopique de Penicillium expansum.

B-3-4-3 Aspergillus flavus :

Est une espèce de champignon est un pathogène fongique ascomycète cette moisissure est relativement ubiquiste et très cosmopolite (sol, matières organiques en décomposition, graines d'oléagineux, céréales). Elle est particulièrement abondante sur les arachides et ses dérivés. On la retrouve également dans les régions tropicales sur les niébés (haricots du Sénégal) et le riz.

A. flavus est une espèce toxique et pathogène pour l'homme elle peut provoquer des troubles hépatiques graves ainsi que de nombreux cancers (poumon, foie, rate, estomac, colon et reins).

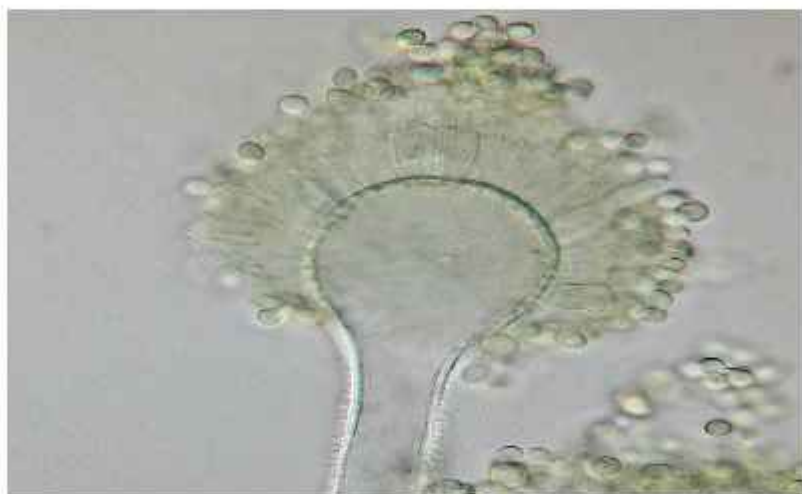


Figure B-3-4: Aspect microscopique d'Aspergillus flavus.

B-3-5 Méthodologie de travail

B-3-5-1 Préparation des solutions tests

Pour la préparation des solutions de différentes concentrations, on a utilisé DMSO, comme solvant de dilution pour les composés testés. Une Solutions mères des chaque composé testé (100 mg/mL) à été préparées dans le DMSO en suite trois série de dilutions dans la gamme de concentrations de 5, 2.5 et 1.25 mg/mL ont été préparées.

Dans le but d'étudier l'action des composés synthétisés sur la croissance mycélienne des trois isolats fongique.

Les composés synthétisés se présentent tous sous forme concentrée; on prépare une solution mère.

Chaque composé synthétisé à tester est soluble dans DMSO stérile.

Des dilutions sont ensuite préparées et incorporées, à des concentrations croissantes, au milieu de culture PDA.

Le 0 µg/ml comme étant le témoin, ne contient que le solvant incorporé dans le milieu PDA.

Les méthodes du laboratoire qui permettent d'estimer les propriétés d'un composé In vitro sont nombreuses mais reposent toutes sur le même principe, celui de confronter le composé testé et le champignon sur un support artificiel [3,4].

B-3-5-2 Milieux de culture :

Potato Dextrose Agar (PDA) : milieu pour la conservation et l'étude de la sensibilité des champignons vis-à-vis des composés testés.

Les composés synthétisés ont été incorporés aseptiquement, à la dose homologuée, dans le milieu de culture PDA maintenu en surfusion à une température de 40 à 45 °C. Après écoulement et solidification du mélange. Des implants mycéliens de 6 mm de diamètre portant l'agent pathogène. Sont déposés au centre de la boîte de Pétri contenant le milieu PDA avec les 03 concentrations pour chaque composés active à étudier.

L'incubation a été faite à 25 °C et à l'obscurité pendant 4 jours et la lecture se fait quotidiennement. Chaque combinaison pathogène-fongicide est répétée trois fois.

B-3-5-3 Évaluation de la croissance mycélienne des isolats fongique

L'évaluation de la croissance mycélienne de chaque souche est mesurée en calculant la moyenne des deux diamètres mesurés sur deux axes perpendiculaires tracés au revers des boîtes de culture pendant le 4^{ème} jour d'incubation. Figure B-3-4.

Pour chaque dose, le pourcentage d'inhibition I(%) a été déterminé par rapport au témoin et calculé selon la formule de Leroux et Gredet [5].

$$\text{Taux d'inhibition (\%)} = \frac{(\text{Diamètre témoin} - \text{Diamètre test})}{\text{Diamètre témoin}} \times 100$$

La mesure de l'accroissement (moyenne de toutes les valeurs) du mycélium est faite selon la méthode des deux diamètres perpendiculaires.

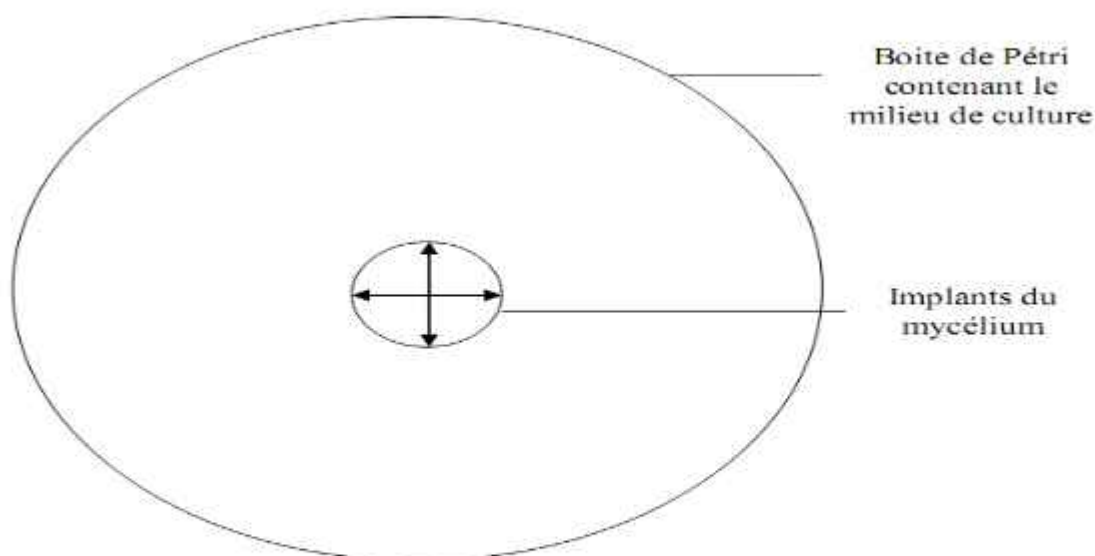


Figure B-3-4: La Méthode de mesure du diamètre dans les deux sens perpendiculaires.

B-3-5-4 Activités antifongiques:

L'activité antifongique des composés synthétisés a été étudiée à trois différentes concentrations (1.25, 2.5 et 5 μg / ml) contre les trois souches de champignons pathogènes, à savoir le *Fusarium Graminearum*, *Aspergillus Flavus* et *Penicillium Expansum*. L'activité antifongique a été déterminée par la méthode de croissance radiale. Les cultures fongiques ont été mises en incubation à 37 ° C pendant 4 jours. Enfin, les zones d'inhibition ont été soigneusement mesurées et les données d'activité ont été enregistrées.

B-3-5-5 Résultats Activités antifongique des composés synthétisés dérivés de la pipérazine

Les résultats relatifs à l'activité Antifongique des composés synthétisés dérivés de la pipérazine sont présentés dans le tableau B-3-1

Tableau B-3-1 : Pourcentage d'inhibition des produits de synthétisé dérivés de la pipérazine vis-à-vis des trois souches fongique étudiier

	<i>Fusarium Graminearum</i>			<i>Aspergillus Flavus</i>			<i>Penicillium Expansum</i>		
$\mu\text{g/ml}$	1.25	2.5	5	1.25	2.5	5	1.25	2.5	5
B-2	10,53	26	42,11	20,83	35,42	37,50	22,73	50,00	54,55
B-3	15,79	31,58	36,84	25,00	33,33	16,67	18,18	36,36	40,91
B-4	15,79	31,58	47,37	8,33	25,00	29,17	36,36	45,45	50,00

En se référant au tableau **B-4-1** nous constatons que tous les composés testés montrent une très bonne activité contre les espèces fongique, les ammoniums dérivés du pipérazine avec le cycle 1.2.4 triazole ont montré une bonne efficacité contre l'espèce *Penicillium Expansum* avec la plus faible concentration est observé pour le composés **B-4**, la souche *Aspergillus Flavus* à montre une sensibilité pour tous les composés.

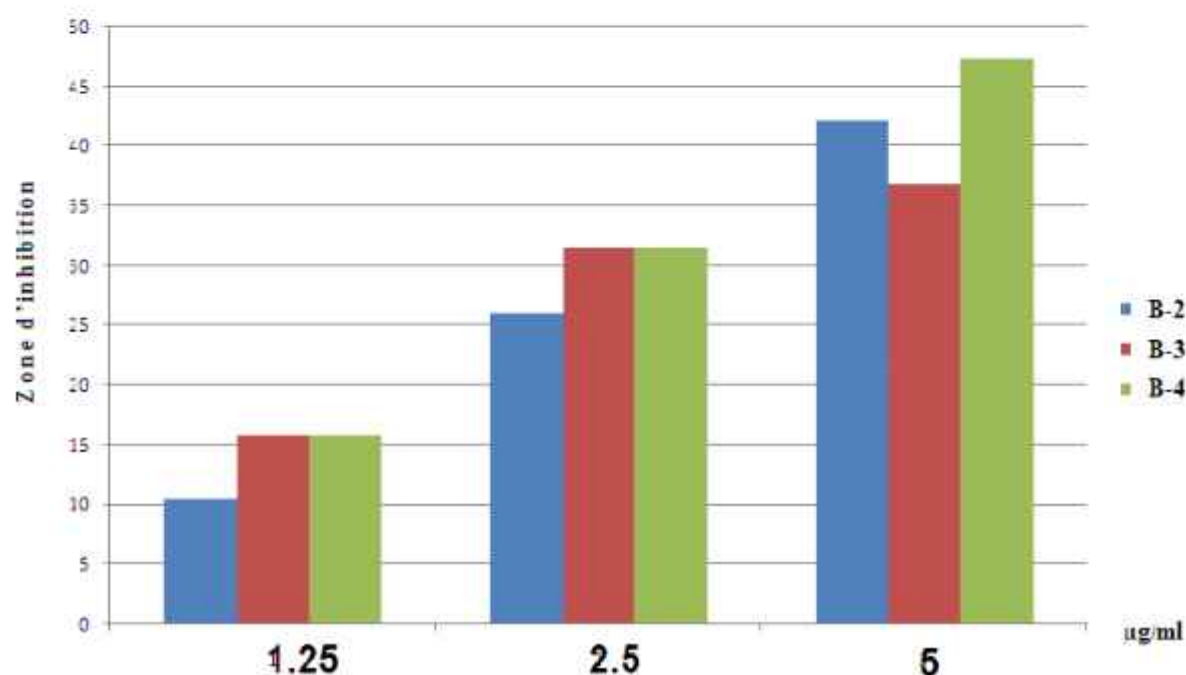


Figure B-3-5: Histogramme pourcentage d'inhibition (%) des composés synthétisés vis-à-vis la souche mycélienne *Fusarium Graminearum*

Nous avons remarque que le composé testés on révélé une inhibition importante a fort concentration envers la souche mycélienne *Fusarium Graminearum*.

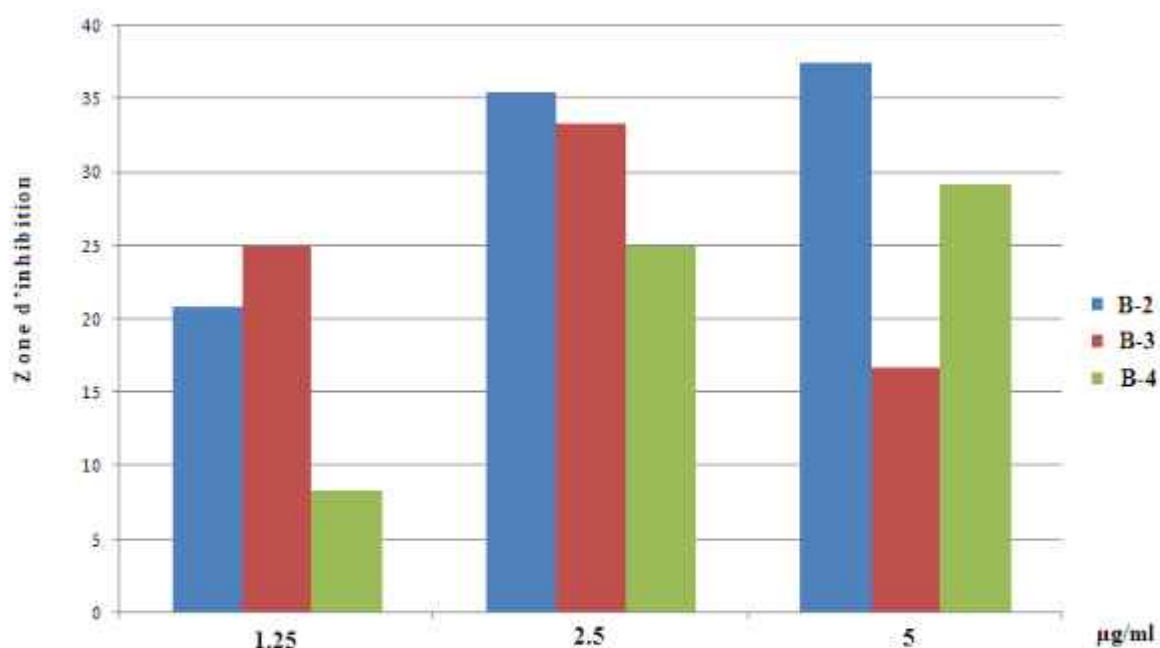


Figure B-3-6: Histogramme pourcentage d'inhibition (%) des composés synthétisés vis-à-vis la souche mycélienne *Aspergillus Flavus*.

On retrouve une inhibition assez bonne pour tous les composés testés envers la souche mycélienne *Aspergillus Flavus*

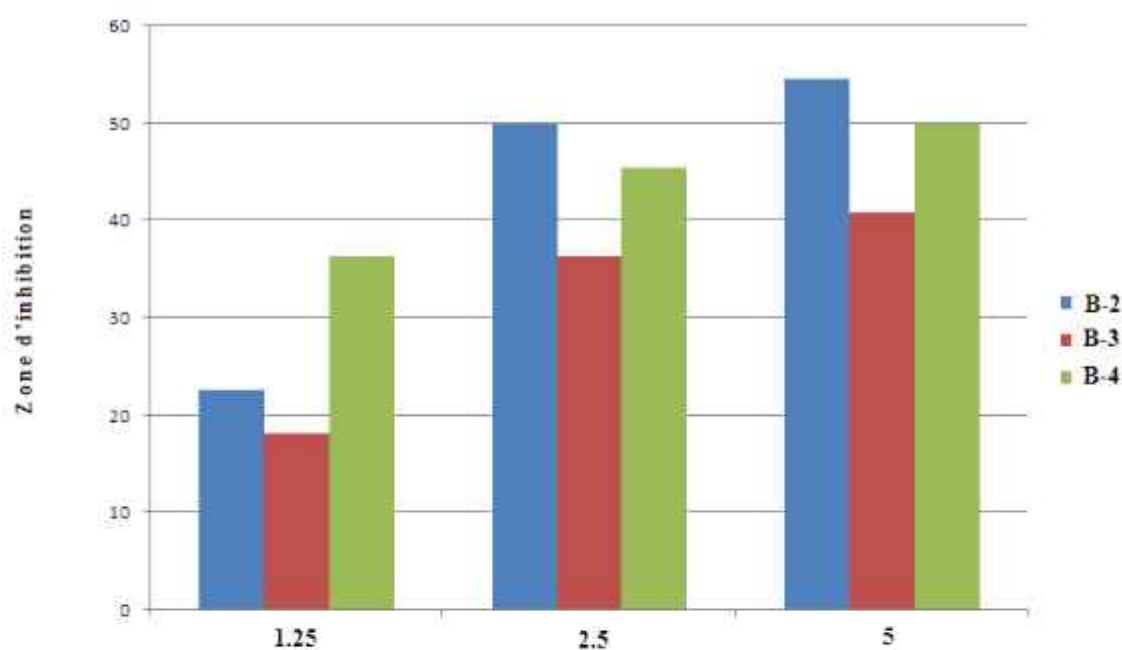


Figure B-3-7: Histogramme pourcentage d'inhibition (%) des composés synthétisés vis-à-vis la souche mycélienne *Penicillium Expansum*.

Les composés testé on un effet inhibiteur croissant vis-à-vis la croissance la souche mycélienne *Penicillium Expansum*.

Référence :

- [1].NCCLS M27-A2. In National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: proposed standard. **2002**.
- [2].Paterson RRM, Lima N, *Microorganisms*. **2017**, 2, 5(3). pii: E44.
- [3].Amir S, Neta S, *PLoS Pathog*. **2013**, 9(8), e1003517.
- [4].Jamel Eddine H, *Agronomie*, **1987**, 7, 743-744.
- [5].Kra KD, Diallo H A, Kouadio Y J, *J. Appl. Biosci*, **2009**, 24, 1488-1496.

Conclusion générale

L'objectif principal de notre travail était la synthèse des sels d'ammoniums quaternaires contenant des cycles hétérocycliques à cinq chaînon de type 1,2,4-triazole à partir de pipérazine susceptible de posséder une activité biologique.

En effet, Les dérivés triazoliques sont utilisés dans divers domaines ; particulièrement dans le domaine pharmaceutique (antibiotiques, antalgiques, anti-tumoraux, anti-inflammatoires...) et agrochimique (fongicides, herbicides, insecticides...).

L'ensemble des hétérocycles élaborés ont été élucidés sur le plan structural par utilisation des méthodes physique d'analyses classiques telles l'infrarouge (IR) et la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN- ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C).

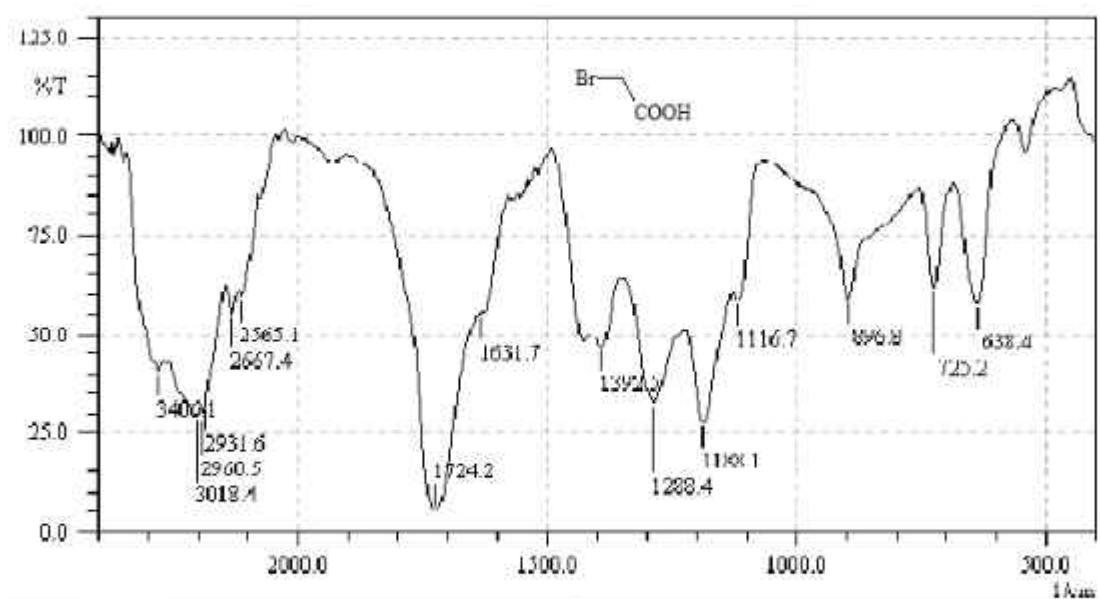
Les hétérocycles synthétisés ont enfin subi des tests biologiques afin de mettre en exergue leurs propriétés antifongiques.

En effet, différentes souches fongique ont été utilisées lors des tests biologiques qui a révélé une activité accrue pour ces composés notamment les triazoles à fonction thiol et/ou amine; ce qui est en concorde avec la littérature.

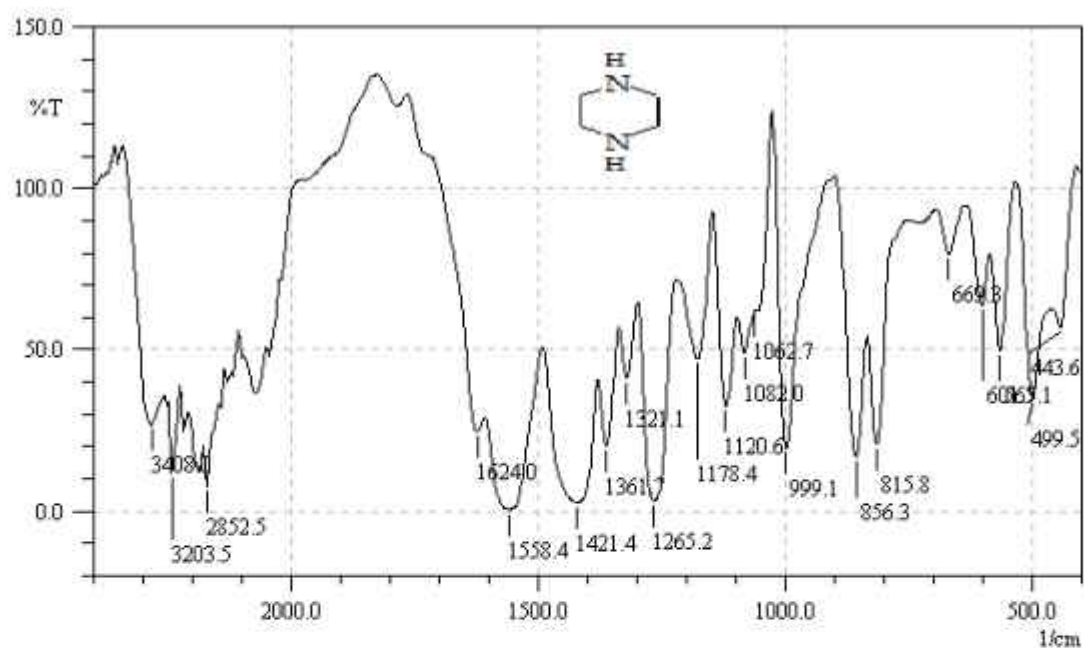
L'ensemble des résultats obtenus aussi sur le plan organique que celui de l'activité biologique confirment l'intérêt de nos noyaux hétérocycliques ce qui fait l'originalité de notre travail.

A l'instar des données bibliographiques, la présence des noyaux hétérocycliques 1,2,4-triazoles semble exalter les propriétés biologiques.

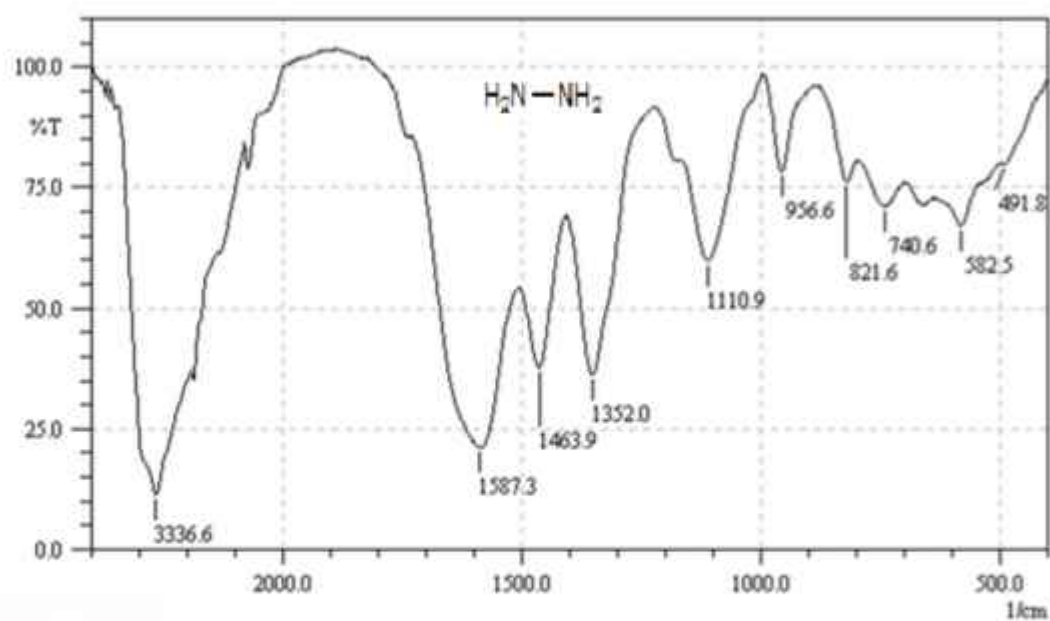
Tous ceci semble fort prometteur et augure de perspectives intéressantes en matière de synthèse de nouveaux substrats organiques à noyaux hétérocycliques divers.



Annexe -1-spectre Infra Rouge de composé (acide bromoacétique) dans KBr



Annexe-2- spectre Infra Rouge de (composé piperazine) dans KBr



Annexe-3-spectre infra rouge d'hydrazine