

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Dr. Tahar Moulay SAIDA

Faculté : Technologie

Département : Génie des Procédés



جامعة د الطاهر مولاي سعيدة

كلية التكنولوجيا

قسم هندسة الطرائق

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme Master
En Génie des Procédés

Option: Génie pharmaceutique

Présenté par :

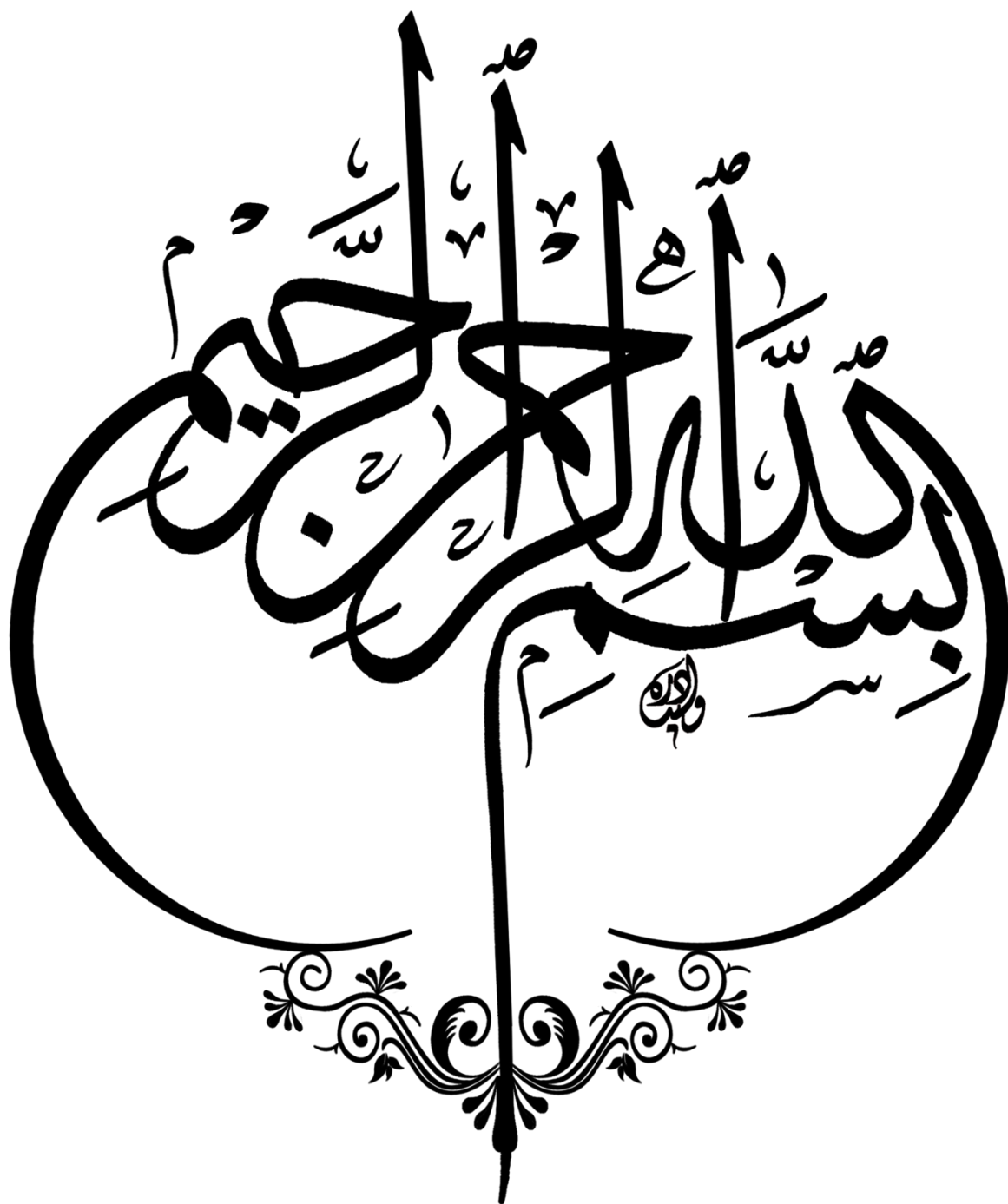
MOUSSOUNI Fatna

**Synthèse d'un hétérocycle et l'évaluation de leur activité
antimicrobienne**

Soutenue Le 22/09/2022 Devant le jury composé de :

Dr. Benhlime. A	MCA	Université Dr. MOULAY Taher Saida	Président
Dr. Daoudi. S	MCA	Université Dr. MOULAY Taher Saida	Promoteur
Dr. Merah. S	MCB	Université Dr. MOULAY Taher Saida	Examineur

Année Universitaire : 2021-2022



Remerciements

En premier, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage et la patience pour terminer ce travail.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à mon promoteur

M^r DAOUDI .S

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à Dr. BENHELIMA. A pour ses consignes et sa participation à la réalisation des tests antimicrobiens.

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail

M^r MERAH. S et M^r BENHELIMA. A

Je n'oublie pas de remercier l'ingénieur de laboratoire M^{me} DJELLOULI. Z

Et un grand remerciement pour le soutien de M^{me} BELARBI. O

Nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui auront contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail à : mes chers parents pour leur plus grand amour, soutien, encouragement, De la patience et de l'aide continue pendant, mes années d'études.

Qu'ALLAH les gardes.

À mon cher frère, Et mes chères sœurs Pour votre soutien.

Mes dédicaces vont tendrement à mes tous mes aimables amies, collègues d'étude.

Merci ...

Sommaire

Liste des schémas.....	I
Liste des figures	II
Introduction générale	1

Partie A(Théorie)

Chapitre A-1 : Chimie de l'imidazole

A-1-1-Introduction.....	5
A-1-2-Propriétés de l'imidazole	6
A-1-3-Caractère acido-basique de l'imidazole.....	7
A-1-4-Propriétés Physiques.....	7
A-1-5-Propriétés chimiques.....	8
A-1-5-1 Réaction avec les acides :	8
A-1-5-2 Réaction avec les bases.....	8
A-1-5-3 Réactivité de l'imidazole.....	9
A-1-6 Synthèse de l'imidazole et de ses dérivés.....	10
A-1-6-1 Synthèse De Radiszewski	10
A-1-6-2 Déshydrogénation De L'imidazoline	11
A-1-6-3 α -Halo Cétone.....	12
A-1-6-4 Synthèse De Wallach	12
A-1-6-5 Réactions D'aminonitrile Et D'aldehyde.....	13
A-1-6-6 Synthèse De Markwald	13
A-1-6-7 Quelques autres méthodes par lesquelles l'imidazole peut être synthétisé ...	13
A-1-7 Produits naturels dérivés d'imidazole	14

Chapitre A-2 : Chimie de 1,2,4-Triazoles et ses dérivés

A-2-1 Introduction.....	19
A-2-2 Tautomères de 1,2,4-triazoles	19
A-2-3 Aromaticité et stabilité	20
A-2-4 Propriétés physique des triazole.....	20
A-2-5 Synthèse des Triazoles	20
A-2-5-1 A partir des ester.....	21

A-2-5-2 A partir des thiocynates d'acyle	21
A-2-5-3 A partir des 1,3,5-triazines.....	21
A-2-5-4 A partir des 1,2,4-oxadiazole.....	21
A-2-5-5 A partir des Acides chlorides.....	22
A-2-5-6 A partir des 1,3,5-triazines substituées	22
A-2-5-7 A partir de l'aminoguanidine et de l'acide formique.....	23
A-2-5-8 A partir Du diacylhydrazide	23
A-2-5-9 Synthèse du triazole par micro-ondes.....	25

Chapitre A-3 : Importances thérapeutiques des hétérocycles azotés

A-3-1 Introduction.....	29
A-3-2 Activités biologiques des dérivés d'imidazoles	30
A-3-2-1 Activité antibactériennes	30
A-3-2-2 Activité antivirale	30
A-3-2-3 Activité anti-inflammatoire et analgésique.....	31
A-3-2-4 Activité anticancéreuse	32
A-3-2-5 Activité antidépressive.....	32
A-3-2-6 Activité antiulcéreuse	33
A-3-2-7 Activité antilishmaniale	33
A-3-2-8 Activité antituberculeuse	34
A-3-3-Activités biologiques des dérivés 1.2.4 triazole	34
A-3-3-1 Activité antibactérienne	34
A-3-3-2 Activité antipaludique	35
A-3-3-3 Activité antivirale	36
A-3-3-4 Activité antidépressive	37
A-3-3-5 Activité anti-inflammatoire	38
A-3-3-6 Activité antifongique	39

Partie B (Expérimentale)

Généralités.....	45
------------------	----

Chapitre B-1 : Techniques Et Appareillages utilisés

B-1-1- Généralités	46
B-1-1-1- Techniques et appareillages utilisés	46

B-1-1-2 Techniques spectroscopiques	50
B-1-1-3- La liste des produits chimiques utilisés	52
Chapitre B-2 : Synthèse Et Caractérisation des Composés Hétérocycliques	
B-2-1 Synthèse	53
B-2-1-1 Synthèse de bromoacetate d'éthyle (B-1).....	53
B-2-1-2 Synthèse de 1,1,3-tris(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazoledium bromide (B-2).....	54
B-2-1-3 Synthèse de 1,1,3-tris(2-hydrazino-2-oxoethyl)-1H-imidazoledium bromide (B-3):	57
B-2-1-4 Synthèse de 1,3-bis[(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(5-thioxo-1,2,4-triazolidin-3-yl)methyl]-1H-imidazoledium bromide (B-4)	60
Chapitre B-3 : Les Tests De L'activité Biologique	
B-3-1 Introduction	64
B-3-2 Activité Antimicrobienne	64
B-3-2-1 Généralités sur Les microorganismes utilisés	64
B-3-2-2 Les bactéries à Gram positive	65
B-3-2-3 Bactéries à Gram négatif.....	66
B-3-2-4 Activité antifongique	67
B-3-2-5 Enrichissement	67
B-3-2-6 Milieux de culture	67
B-3-2-6 Ensemencement	68
B-3-2-7 Préparation des disques	68
B-3-2-8 Les disques des antibiotiques utilisés	69
B-3-2-9 Boîtes témoins	69
B-3-2-10 Incubation des souches	69
B-3-3 L'évaluation de l'activité antimicrobienne	69
B-3-4 La sensibilité aux antibiotiques	71
Conclusion générale	75
Annexe.....	76

Liste des schémas

Partie A(Théorie)

Chapitre A-1 : Chimie de l'imidazole

Schéma A-1-1 : Structures de résonance de l'imidazole. Conditions de réactions: (a) H +, (b) -H +	7
Schéma A-1-2 : Imidazole dans un état acide	8
Schéma A-1-3 : Imidazole à l'état de base.	8
Schéma A-1-4 : Résonance aromatique de l'imidazole.	9
Schéma A-1-5 : Synthétisé d'Heinrich Debus.	10
Schéma A-1-6: Synthèse De Radiszewski	11
Schéma A-1-7 : Déshydrogénation De L'imidazoline.....	11
Schéma A-1-8 : Réaction entre une imidine et des alpha-halo-cétones	12
Schéma A-1-9 : Synthèse De Wallach	12
Schéma A-1-10 : Réaction d'aminonitrile et aldehyde.....	13
Schéma A-1-11 : Synthèse De Markwald	13
Schéma A-1-12 : Réaction de formation benzimidazole	13
Schéma A-1-13 : Réactions de cyclisation de N-haloamidines.	14
Schéma A-1-14 : Réactions de l'imidazole par l'action de l'ammoniac	14

Chapitre A-2 : Chimie de 1,2,4-Triazoles et ses dérivés

Schéma A-2-1 : Régioisomères du triazole.....	19
Schéma A-2-2 : Tautomères de 1,2,4-triazoles	20
Schéma A-2-3 : Synthèse des Triazoles à partir des ester.....	21
Schéma A-2-4 : Synthèse des Triazoles à partir des thiocynates d'acyle	21
Schéma A-2-5 : Synthèse des Triazoles à partir des 1,3,5-triazines.	21
Schéma A-2-6 : Synthèse des Triazoles à partir des 1,2,4-oxadiazole.....	21
Schéma A-2-7 : Synthèse des Triazoles à partir des Acides chlorides	22
Schéma A-2-8 : Synthèse des Triazoles à partir des 1,3,5-triazines substituées.....	22
Schéma A-2-9 : Synthèse des Triazoles à partir des aminoguanidine et de l'acide formique.	23
Schéma A-2-10 : Synthèse des Triazoles à partir des diacylhydrazide.....	23
Schéma A-2-11 : Synthèse des Triazoles catalysée par le cuivre.	23
Schéma A-2-12 : Synthèse des Triazoles à partir d'halogénures d'alcényle et d'azoture de	

sodium.	24
Schéma A-2-13 : Synthèse des Triazoles à partir des hydrazides, du disulfure de carbone	24
Schéma A-2-14 : Synthèse des Triazoles à partir de l'aniline.	24
Schéma A-2-15 : Synthèse des Triazoles à partir des amides et d'un hydrazide.	25
Schéma A-2-16 : Synthèse des Triazoles à partir des thiosemicarbazide et du formique acide.	25
Schéma A-2-17 : Synthèse des Triazoles par micro-ondes en présence d'hydrazine.	25
Schéma A-2-18 : Synthèse des Triazoles par micro-ondes.....	26
Schéma A-2-19 : Synthèse des Triazoles par la réaction des chalcones..	26
Schéma A-2-20 : Synthèse des Triazoles par la condensation de nitriles et d'hydrazides sous micro-ondes..	26

Partie B (Expérimentale)

Schéma B : Route de synthèse des composés hétérocycliques.	45
---	----

Chapitre B-2 : Synthèse Et Caractérisation des Composés Hétérocycliques

Schéma B-2-1 : Synthèse bromoacetate d'ethyle (B-1).	53
Schéma B-2-2 : Synthèse du composé B-2.	54
Schéma B-2-3 : Synthèse du composé B-3.	58
Schéma B-2-4 : Synthèse de cycle 1.2.4 triazole composés B-4..	61

Liste des figures

Partie A(Théorie)

Chapitre A-1 : Chimie de l'imidazole

Figure A-1-1: Structure de l'imidazole	5
Figure A-1-2: Structure de vitamine B1 et purine.....	6
Figure A-1-3 : tautomères de l'imidazole	6
Figure A-1-4 : carte de densité électronique π de l'imidazole	9
Figure A-1-5 : Structure d'Histamine, histidine et caféine.	14
Figure A-1-6 : Structure des médicaments contiennent un noyau Imidazole.	15

Chapitre A-3 : Importances thérapeutiques des hétérocycles azotés

Figure A-3-1: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antibactériennes.....	30
Figure A-3-2: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antivirale.	30
Figure A-3-3: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antiviral.	31
Figure A-3-4: Structure de dérivés d'imidazole a propriété anti-inflammatoire.....	31
Figure A-3-5: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antitumorale.	32
Figure A-3-6: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antidépressive.....	32
Figure A-3-7: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antiulcéreuse.	33
Figure A-3-8: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antileishmania	33
Figure A-3-9: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antituberculeuse	34
Figure A-3-10: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antibactérienne.....	34
Figure A-3-11: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antibactérienne.....	35
Figure A-3-12: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antipaludique.	35
Figure A-3-13: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antipaludique.	36
Figure A-3-14: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antivirale.....	36
Figure A-3-15: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antivirale.....	37
Figure A-3-16: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antidépresseurs.	37
Figure A-3-17: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antidépresseurs.	38
Figure A-3-18: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété anti-inflammatoire. ...	38
Figure A-3-19: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété anti-inflammatoire. ...	39
Figure A-3-20: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antifongique.....	39
Figure A-3-21: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antifongique.....	40

Partie B (Expérimentale)

Chapitre B-1 : Techniques Et Appareillages utilisés

Figure B.1.1: Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.	46
Figure B.1.2: Montage a reflux :	47
Figure B.1.3: Montage de distillation.....	47
Figure B.1.4: Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.....	48
Figure B.1.5: Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince).	49
Figure B.1.6: Étuve d'incubation des bactéries	49
Figure B.1.7 : Spectrophotomètre IR [Shimadzu série FTIR-8300].	50
Figure B.1.8: Appareil RMN de type BRUCKER AM (300MHz).....	51

Chapitre B-2 : Synthèse Et Caractérisation des Composés Hétérocycliques

Figure B-2-1: Spectre infrarouge du composé B-1 dans le KBr	54
Figure B-2-2: Spectre infrarouge du composé B-2 dans le KBr.	55
Figure B-2-3 : Spectre RMN 1H du composé B-2	56
Figure B-2-4 : Structure de composés B-2.	56
Figure B-2-5 : Spectre RMN 13C du composé B-2	57
Figure B-2-6: Spectre infrarouge du composé B-3 dans le KBr.	58
Figure B-2-7 : Spectre RMN 1H du composé B-3.	59
Figure B-2-7 : Structure de composés B-3.	59
Figure B-2-8: Spectre RMN 13C du composé B-3..	60
Figure B-2-9: Spectre infrarouge du composé B-4 dans le KBr..	62
Figure B-2-10 : Spectre RMN 1H du composé B-4	62
Figure B-2-11 : Structure de composés B-4..	63
Figure B-2-12 : Spectre RMN 13C du composé B-4.	63

Chapitre B-3 : Les Tests De L'activité Biologique

Figure B-3-1 : Aspect de Bacillus subtilis	65
Figure B-3-2 : Aspect de Staphylococcus aureus.....	65
Figure B-3-3 : Aspect d'Escherichia coli	66
Figure B-3-4 : Aspect de Pseudomonas aeruginosa	66
Figure B-3-5: Aspect de Candida albicans.....	67
Figure B-3-6: Préparation de milieu de culture	68
Figure B-3-7: Préparation des disques	68
Figure B-3-8: les résultats d'activité antimicrobienne après 24h d'incubation	67

Figure B-3-9: Structures des composés auxquels les souches utilisées ont montré une résistance.....	68
--	----

Introduction générale

Introduction Générale

La découverte de nouvelles substances bioactives en vue d'une application thérapeutique nécessite la synthèse de séries de composés soumis à des tests biologiques sur une cible donnée [1] .

Les hétérocycles azotés occupent une place importante dans la chimie organique[2] , notamment les imidazoles par ce qu'ils existent dans beaucoup de produits naturels et dans certains médicaments[3] .

Les imidazoles jouent un rôle important dans la chimie médicinale[4] , car beaucoup de ses dérivés ont démontré une activité biologique significative[5] . L'activité antibactérienne des sels d'imidazole et d'imidazolium dépend fortement de leur lipophilicité [6] , qui peut être réglée par l'introduction de différents substituants hydrophobes sur les atomes d'azote du cycle imidazole ou imidazolium de la molécule. L'imidazole a montré une activité biologique ont été utilisés au cours des dernières décennies comme squelettes structuraux pour obtenir différents types de composés bioactifs avec des propriétés antibactériennes[7], antifongiques[8], anticancéreuses[9], antivirales[10], antidiabétiques[11], antidépresseurs[12], y compris à l'intérieur des activités de différentes maladies thérapeutiques[13].

Le 1,2,4-triazole possède un large éventail de candidats-médicaments thérapeutiquement intéressants [14], Les unités de triazole ont attiré une attention considérable dans des domaines tels que la recherche médicale et agrochimique ainsi que dans les sciences des matériaux en raison de leur structure et de leurs propriétés uniques. Certains des médicaments modernes contenant du triazole noyau les puissant agents antifongiques contient dans leurs structure un cycle azoté de type 1,2,4-triazole[15].

Les sels d'ammoniums, plus couramment dénommés ammoniums quaternaires, sont une grande famille de molécules aux propriétés biologiques très diverses [16], sont des désinfectants très utilisés, tant en médecine humaine qu'en santé animale. Caractérisées par leur bipolarité et leur caractère tensio-actif, ces composés sont largement utilisés en raison de leurs biens non-toxique et non irritant, et présentent également une excellente activité antimicrobienne, ils sont utilisés comme antiseptiques, bactéricides et fongicides et comme agents thérapeutiques [17].

Les sels d'ammonium quaternaires sont généralement obtenus par la méthode d'alkylation d'Hoffmann, qui consiste à faire réagir des amines avec des halogénures d'alkyles [18].

Vu cette importance, l'objectif de ce travail est orienté vers la synthèse d'un nouveau hétérocycle à base d'imidazole contenant une fonction ammonium quaternaire aux quelle attaché des hétérocycles de type 1.2.4 triazole cette combinaison de plusieurs noyaux hétérocycliques et divers fonction organique peut confie a cette molécule diverses propriétés pharmacologiques.

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

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

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

Dans le premier chapitre, nous avons passé en revue, les propriétés physiques et chimiques des noyaux hétérocycliques imidazole et certaines méthodes de synthèses.

Dans le deuxième chapitre, nous montrerons différents aspects importants de la chimie de 1.2.4 triazole. Et ses propriétés et quelque méthodes de préparations des ses composés.

Dans le troisième chapitre nous avons exploré diverses activités pharmacologiques des dérivés d'imidazole et de 1.2.4 triazole.

Dans la deuxième partie B de ce travail une partie expérimentale donnera les détails des techniques et des protocoles expérimentaux utilisés pour réaliser les différentes synthèses, ainsi que les indexations des spectres IR de RMN ^1H et ^{13}C des produits synthétisés.

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

Référence :

- [1]. Asim Najmi, Sadique A. Javed, Mohammed Al Bratty, Hassan A. Alhazmi. Modern approaches in the discovery and development of plant-based natural products and their analogues as potential therapeutic agents. *Molecules*, **2022**, 27, 349.
- [2]. Nagaraju Kerru, Lalitha Gummidi, Suresh Maddila, Kranthi Kumar Gangu, Sreekantha B. Jonnalagadda. A review in recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules*, **2020**, 25, 1909.
- [3]. Diana Gapanenok, Azat Makhmet, Anatoly A Peshkov, Darya Smirnova, Niyaz Amire, Vsevolod A Peshkov, Darya Spiridonova, Dmitry Dar'in, Seed Balalaie, Mikhail Krasavin. Multicomponent Assembly of Trisubstituted Imidazoles and Their Photochemical Cyclization into Fused Polyheterocyclic Scaffolds. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 12, 7838-7851.
- [4]. Xunan Zheng, Zhengning Ma, Dawei Zhang. Synthesis of Imidazole-based medicinal molecules utilizing the Van Leusen imidazole synthesis. *Pharmaceuticals*, **2020**, 13, 37.
- [5]. Sahar S Alghamdi, Rasha S Suliman, Khlood Almutairi¹, Khawla Kahtani¹, Dimah Aljatli. Imidazole as promising medicinal scaffold: current status and future direction. *Drug Des, Devel Ther*, **2021**, 15, 3289–3312.
- [6]. Adriana Valls, Jose J. Andreu, Eva Falomir, Santiago V. Luis, Elena Atrián-Blasco, Scott G. Mitchell, Belén Altava, *Pharmaceuticals*, **2020**, 13, 482.
- [7]. Sumit Tahlan, Sanjiv Kumar, Balasubramanian, Narasimhan, Tahlan. Pharmacological significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: A review *BMC Chemistry*, **2019**, 13, 18, 1-27.
- [8]. D.F. Dalla Lana, R.K. Donato, C. Bundchen, C.M. Guez, V.Z. Bergamo, L.F.S. de Oliveira, M.M. Machado, H.S. Schrekker, A.M. Fuentesfria. Imidazolium salts with antifungal potential against multidrug resistant dermatophytes. *J. App. Mic*, **2015**, 119, 377-388.
- [9]. Lan-Xiang Liu, Xue-Quan Wang, Bei Zhou, Li-JuanYang, Yan Li, Hong-Bin Zhang, Xiao-Dong Yang. Synthesis and antitumor activity of novel N-substituted carbazole imidazolium salts derivatives. *Sci Rep*, **2015**, 5, 13101.
- [10]. Pengyu Chen, Jiayan Lang, Yilun Zhou, Alexandra Khlyustova, Zheyuan Zhang, Xiaojing Ma, Sophie Liu, Yifan Cheng, Rong Yang. An imidazolium-based

zwitterionic polymer for antiviral and antibacterial dual functional coatings. *Sci. J*, **2022**, 8, 2, 18812.

[11]. Amita Verma, Sunil Joshi, Deepika Singh. Imidazole: having versatile biological activities. *J. Chem*, **2013**, 329412, 12.

[12]. Lavkesh Kumar Singh Tanwar, Srishti Sharma, Kallol K. Ghosh. Interaction of an imidazolium based ionic liquid with antidepressant drugs: A physicochemical study. *Colloids surf. A Physicochem Eng Asp* , **2022**, 636, 128159.

[13]. Jeany M. Rademaker-Lakhai, Desiree van den Bongard, Dick Pluim, Jos H. Beijnen, Jan H. M. Schellens. A Phase I and Pharmacological Study with Imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel Ruthenium Anticancer Agent. *Clin Cancer Res*, **2004**, 10, 3717–3727.

[14]. Alimamad H Malani, Atul H Makwana, Hetal Makwana, *Mor. J. Chem.* **2017**, 5, 1, 41-58.

[15]. Mahrokh Marzi, Mojtaba Farjam, Zahra Kazeminejad, Abolfazl Shiroudi, Amin Kouhpayeh , Elham Zarenezhad. A recent Overview of 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Novel Antifungal Agents: Focusing on Synthesis, Mechanism of Action, and Structure-Activity Relationship (SAR). *J. Chem*, **2022**, 7884316, 50.

[16]. Dobrawa Kwaśniewska , Ying-Lien Chen, Daria Wieczorek. Biological activity of quaternary ammonium salts and their derivatives. *Pathogens*, **2020**, 9, 459.

[17]. Tischer M, Pradel G, Ohlsen K, Holzgrabe U. Quaternary ammonium salts and their antimicrobial Potential: targets or nonspecific interactions?. *Chem Med Chem*. **2012** , 2, 7, 1, 22-31.

[18]. Roel JT Kleijwegt, Wyatt Winkerweder, Wim Baan, John Van der Schaaf. Degradation Kinetics and Solvent effects of Various Long-Chain Quaternary Ammonium Salts. *Int. J. Chem Kin.* **2022**, 54, 1, 16-27.

Partie A (Théorie)

Chapitre A-1 : Chimie de L'imidazole

Chapitre A-1 : Chimie de L'imidazole

A-1-1-Introduction

Les médicaments contenant un noyau imidazole ont un large spectre d'applications [1] en industries ainsi qu'en pharmaceutique le domaine qui sont pharmacologiquement et physiologiquement actifs [2] et il est utilisé dans le traitement de diverses maladies [3]. Sur la base de diverses études bibliographiques, l'imidazole les dérivés montrent diverses activités [4].

L'imidazole est la structure hétérocyclique à cinq chaînons, dont trois sont carbonées et les deux restants sont de l'azote, disposés en 1 et 3 positions [5].

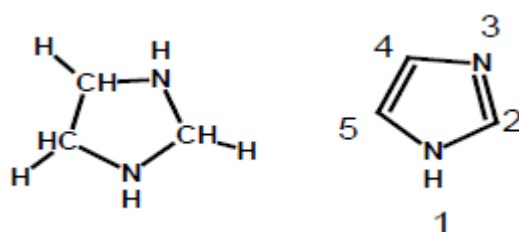


Figure A-1-1: Structure de l'imidazole.

Il est également connu sous le nom de 1,3-diazole. Il contient deux atomes d'azote, dont un l'azote porte un atome d'hydrogène, et l'autre est appelé azote de type pyrrole. Le nom d'imidazole a été rapporté par Arthur Rudolf Hantzsch (1857–1935) en 1887[6]. Le 1,3-diazole est de nature amphotère, c'est-à-dire qu'il présente à la fois des propriétés acides et basiques.

L'imidazole et ses dérivés forment une famille de composés qui se retrouvent couramment dans plusieurs molécules naturelles [7] telles, les purines ou encore la vitamine B₁. D'un point de vue biologique, il s'agit d'un pharmacophore dont la reconnaissance biologique est aisée et la toxicité est plutôt faible (DL50 = 960 mg/kg de masse corporelle, chez les rats) [8]. À cet effet, le motif imidazole est utilisé dans la formulation de nombreux médicaments[9], notamment des antifongiques[10], anti-inflammatoires[11], antihypertenseurs[12] et même anticancéreux[13].

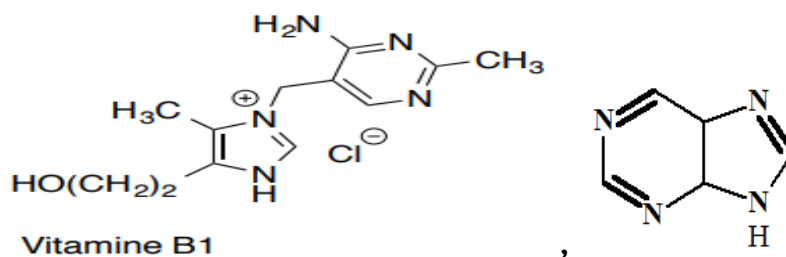


Figure A-1-2: Structure de vitamine B1 et purine.

Un grand nombre de dérivés d'imidazole ont été développés pour différentes actions thérapeutiques [14],

A-1-2-Propriétés de l'imidazole :

Le motif imidazole est un cycle aromatique planaire de formule $C_3H_4N_2$ qui présente deux tautomères.

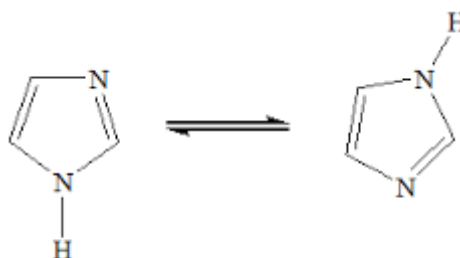


Figure A-1-3 : tautomères de l'imidazole.

La tautométrie de l'imidazole exclut alors un assignement définitif de la structure, ce qui peut causer de la confusion dans le cas des composés 4,5-disubstitués, puisque la numérotation dépend de la position de l'hydrogène du groupement imine [15].

Lorsqu'il y a substitution en position 1, l'imidazole perd son caractère tautomérique et la nomenclature du composé est alors simplifiée.

A-1-3-Caractère acido-basique de l'imidazole

L'imidazole est amphotère, car il fonctionne comme un acide et une base. Comme un acide, le pKa de l'imidazole est de 14,5, le rendant moins acide que les acides carboxyliques, les phénols et les imides, mais légèrement plus acides que les alcools. Le proton acide est situé sur N-1. Comme base, le pKa de l'acide conjugué est d'environ 7, ce qui rend l'imidazole environ soixante fois plus basique que la pyridine. Ces propriétés sont expliquées par les interactions de résonance, qui augmentent la basicité de l'atome d'azote 3[16]. Certains les structures de résonance de l'imidazole sont montrées dans le schéma A-1-1.

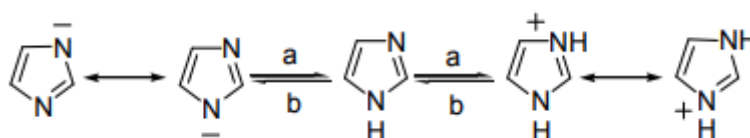


Schéma A-1-1 : Structures de résonance de l'imidazole. Conditions de réactions: (a) H^+ , (b) $-H^+$

A-1-4-Propriétés Physiques

L'imidazole c'est un solide généralement incolore ou jaune pâle ayant un point d'ébullition élevé de 267,8°C que tous les autres composés hétérocycliques à 5 chaînons en raison de la structure intermoléculaire, où il y a une association linéaire de la molécule à la liaison hydrogène intermoléculaire, À température ambiante, ce composé est très soluble dans l'eau (≈ 750 g/L) et autres solvants polaires. L'imidazole a un point de fusion de 88,9 °C, Ce composé possède également un caractère amphotère, c'est-à-dire qu'il peut agir en tant qu'acide ou que base. En tant qu'acide, le pKa du proton en position 1 est de 14.5, alors qu'en tant que base, le pKa de son acide conjugué est d'environ 7. Le site basique du motif se trouve en position 3, sur l'azote non substitué. Les imidazoles sont un composé aromatique possédant une valeur de résonance de 14,2 K cal/ mol, ce qui est presque la moitié de la valeur du pyrazole. La substitution électrophile se produit fréquemment dans la substitution imidazole et nucléophile se produit dans la présence d'un groupe électro attracteur dans son noyau [17].

A-1-5-Propriétés chimiques

A-1-5-1 Réaction avec les acides :

L'imidazole est une base monoacide, réagissant avec les acides pour former des cristaux et possède également propriété faiblement acide[18].

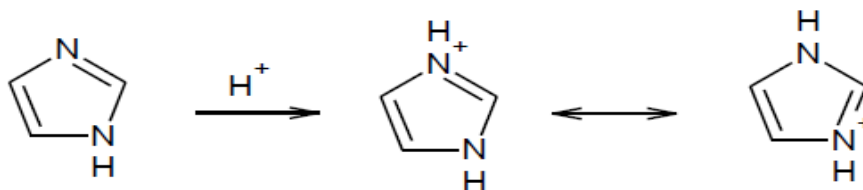


Schéma A-1-2 : Imidazole dans un état acide.

Les imidazoles ont été préparés en 1858 à partir de glyoxal et d'ammoniac.

A-1-5-2 Réaction avec les bases :

Par une base forte, l'imidazole élimine l'hydrogène de l'atome d'azote à position 1, présentant ainsi un comportement acide [19].

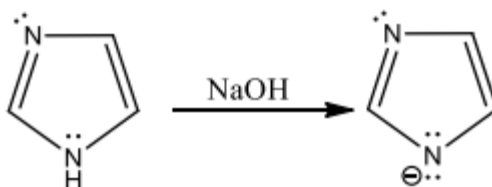


Schéma A-1-3 : Imidazole à l'état de base.

A-1-5-3 Réactivité de l'imidazole

La carte de densité électronique reste le meilleur outil pour comprendre le comportement d'imidazole dans diverses réactions.

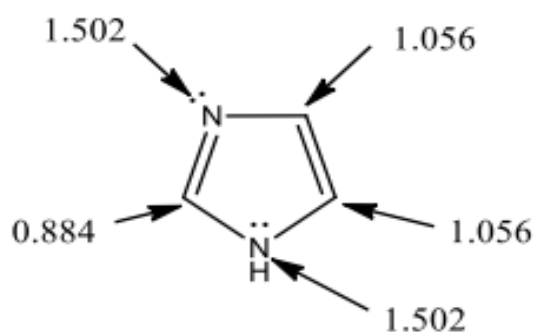


Figure A-1-4 : carte de densité électronique π de l'imidazole

Parce que les quatrième et cinquième atomes de carbone de l'imidazole sont riches en électrons et que l'atome d'azote de l'imidazole a une électronégativité élevée, le deuxième atome de carbone manque d'électrons [20].

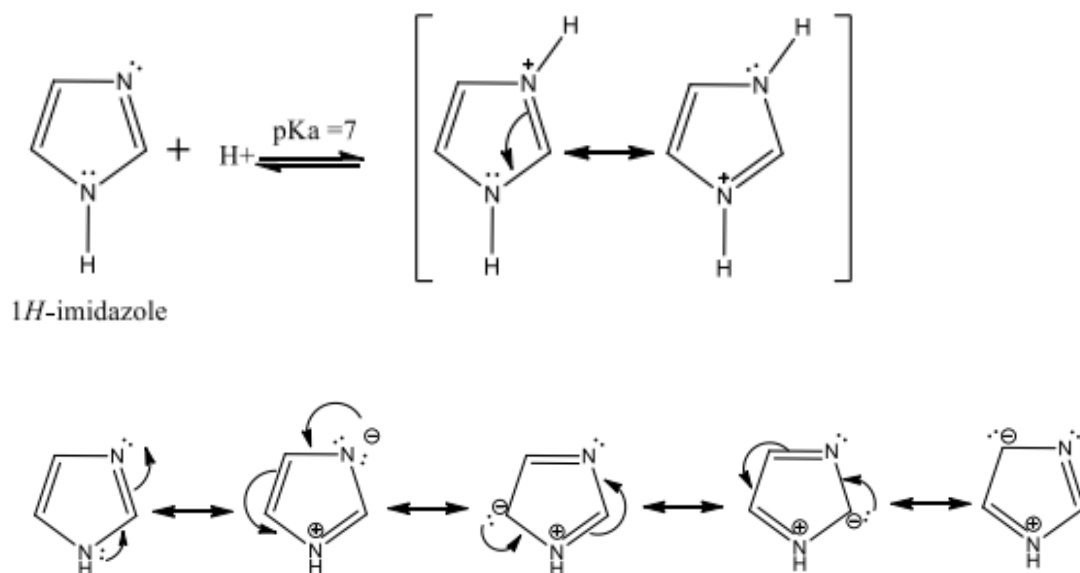


Schéma A-1-4 : Résonance aromatique de l'imidazole.

Plusieurs approches sont disponibles pour la synthèse des imidazoles, synthèse de Radiszewski[21], déshydrogénation d'imidazolines, à partir de alpha-halo-cétones, Wallach synthèse, à partir de l'aminonitrile et de l'aldéhyde et de la synthèse de Marckwald. Les détails des procédures de synthèse sont donnés au dessous de:

A-1-6 Synthèse de l'imidazole et de ses dérivés :

L'imidazole a été synthétisé pour la première fois par Heinrich Debus en 1858[22], mais divers dérivés d'imidazole avaient été découverts dès les années 1840. La synthèse a utilisé du glyoxal et formaldéhyde dans l'ammoniac pour former l'imidazole. Bien que divers dérivés d'imidazole aient été découvert plus tôt dans les années 1840[23].

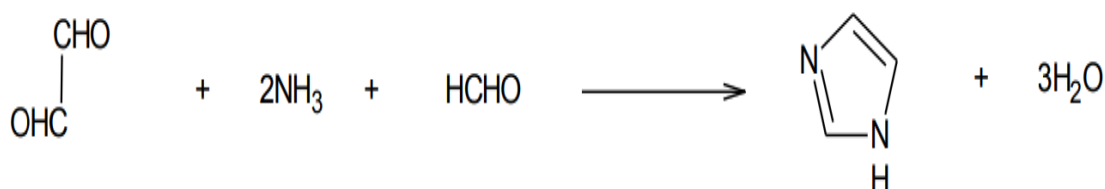


Schéma A-1-5 : Synthétisé d'Heinrich Debus.

A-1-6-1 Synthèse De Radiszewski

Il consiste à condenser un composé dicarboxylé tel que le glyoxal, l' α -céto aldéhyde ou les α -dicétones avec l'aldéhyde en présence d'ammoniaque, le benzyle pour l'instant, avec le benzaldéhyde et deux molécules d'ammoniaque réagissent pour donner du 2,4,5-triphénylimidazole. Le formamide s'avère souvent un substitut pratique pour l'ammoniac[24].

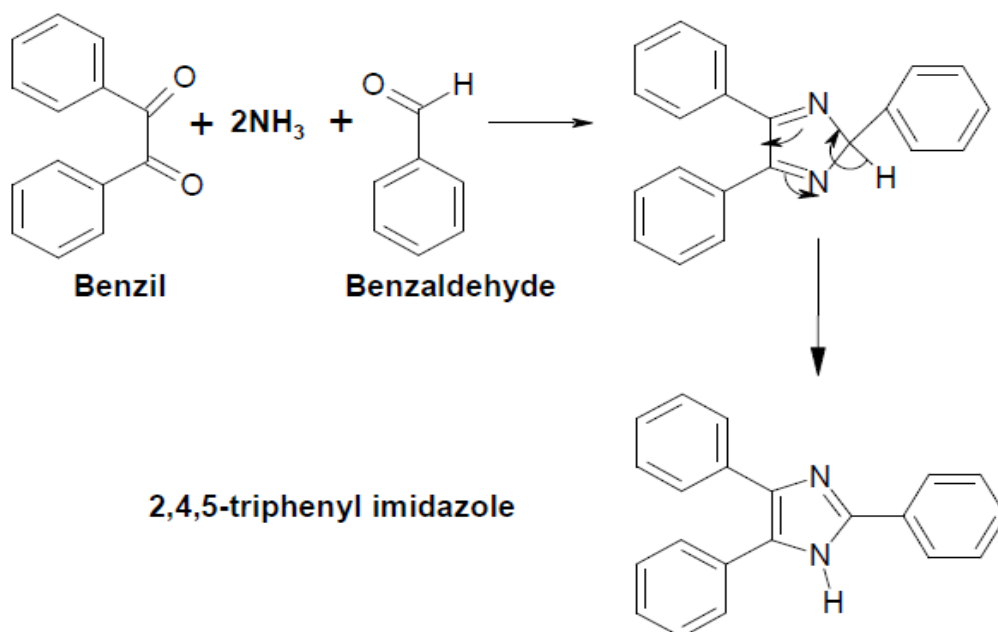


Schéma A-1-6: Synthèse De Radiszewski.

A-1-6-2 Déshydrogénation De L'imidazoline

Knapp et ses collègues [25] ont rapporté un réactif plus doux, le manganate de baryum, pour la conversion des imidazolines imidazoles en présence de soufre. Imidazolines obtenues à partir d'alkyl nitriles et de 1, 2 éthanediamine en réaction avec BaMnO_4 , on obtient des imidazoles substitués en position 2.

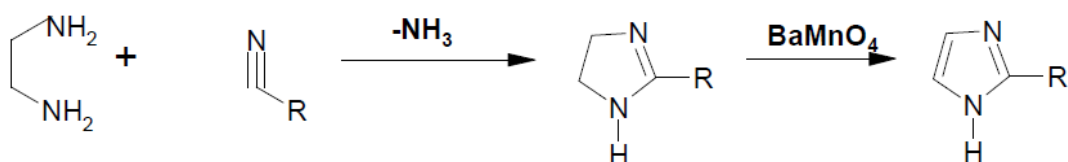


Schéma A-1-7 : Déshydrogénation De L'imidazoline

A-1-6-3 α -Halo Cétone

Cette réaction implique une interaction entre une imidine et des α -halo-cétones. Cette méthode a été appliquée avec succès pour la synthèse du bromure de 2, 4 ou 2, 5- biphenyl imidazole phénacyle et de la benzimidine selon cette méthode permet le 2,4-diphényl imidazole. De même, l'amidine réagit avec l'acyloïne ou les α -halogéno-cétones imidazoles[26].

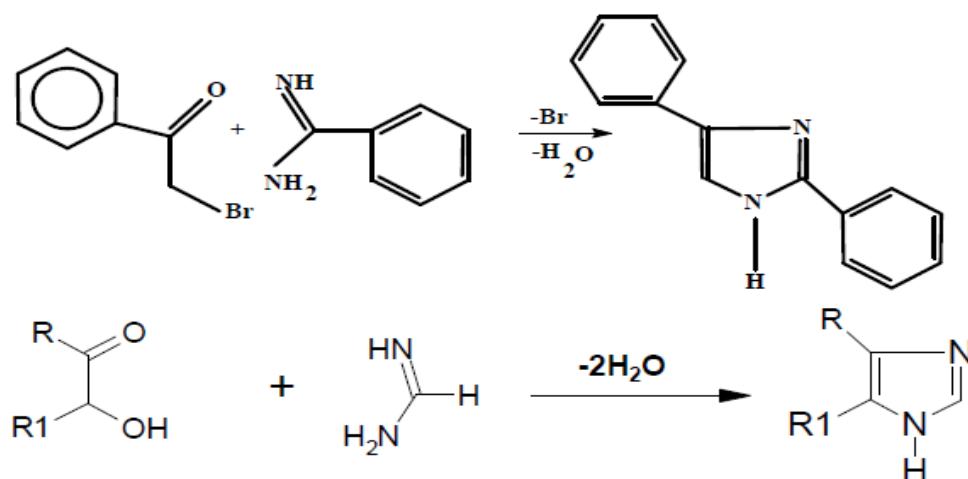


Schéma A-1-8 : Réaction entre une imidine et des α -halo-cétones.

A-1-6-4 Synthèse De Wallach

Lorsque le N, N'-diméthylloxamide est traité avec du pentachlorure de phosphore, un composé contenant du chlore est obtenu qui, par réduction avec de l'acide iodhydrique, donne du N-méthylimidazole. Dans la même condition N, N'-

Le diéthylloxamide est converti en un composé de chlore qui, par réduction, donne du 1-éthyl-2-méthylimidazole. Il a été démontré que le composé chloré est le 5-chloral imidazole [27].

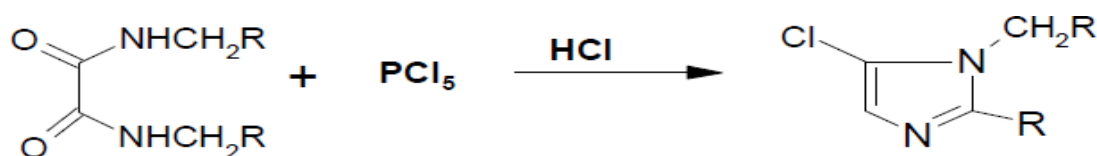


Schéma A-1-9 : Synthèse De Wallach.

A-1-6-5 Réactions D'aminonitrile Et D'aldehyde : [28]

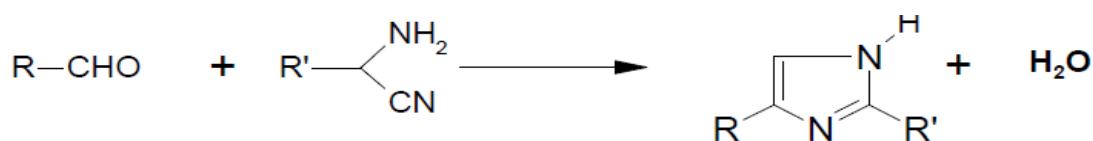


Schéma A-1-10 : Réaction d'aminonitrile et aldehyde.

A-1-6-6 Synthèse De Markwald

La préparation de 2-mercaptoimidazoles à partir d' α -amino cétones ou d'aldéhyde et de thiocyanate de potassium ou d'alkyle. Les isothiocyanates sont une méthode courante pour la synthèse des imidazoles. Le soufre peut facilement être éliminé par une variété de méthode oxydative pour donner les imidazoles désirés. Les composés de départ, l' α -amino aldéhyde ou la cétone, ne sont pas facilement disponibles, et c'est probablement la principale limitation de la synthèse de Markwald [29].

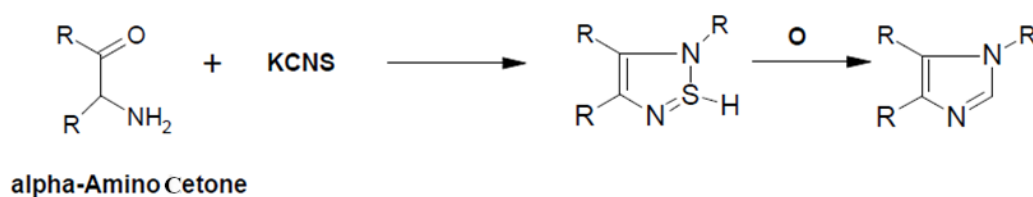


Schéma A-1-11 : Synthèse De Markwald.

A-1-6-7 Quelques autres méthodes par lesquelles l'imidazole peut être synthétisé :

Le benzimidazole est plus important que l'imidazole, car il se trouve dans la vitamine B12 et a été préparé par nombre de méthodes, 1, 2-diaminobenzène se condense avec un acide carboxylique en chauffant dans un milieu acide pour donner benzimidazole[30].

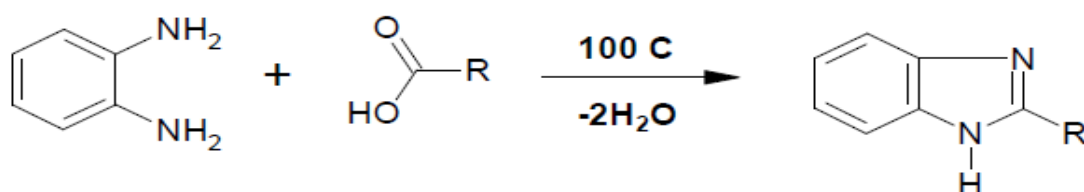
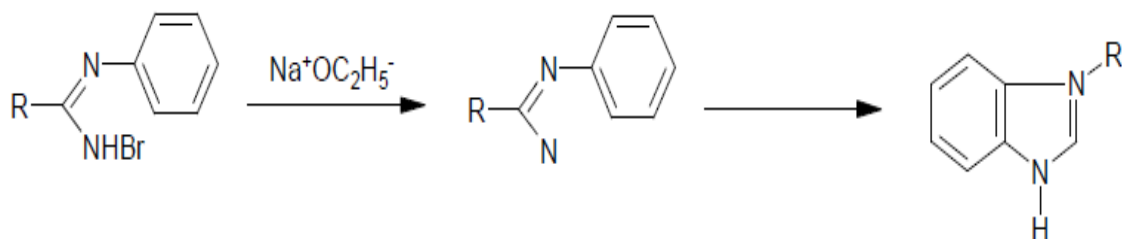


Schéma A-1-12 : Réaction de formation benzimidazole.

La cyclisation de N-haloamidines avec de l'éthanolate de sodium forme des benzimidazoles à travers un intermédiaire nitrène [31].



8)

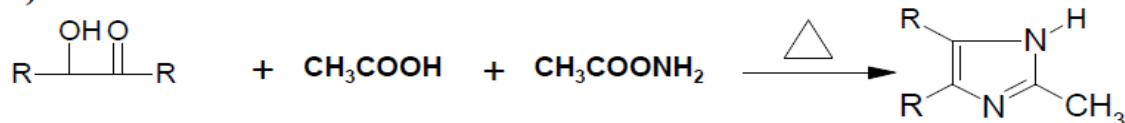


Schéma A-1-13 : Réactions de cyclisation de N-haloamidines.

L'imidazole peut être mieux préparé par action de l'ammoniac sur un mélange de formaldéhyde et d'acide tartrique dinitraté et ensuite chauffer l'acide dicarboxylique dans la quinoléine en présence de tonnelier [32].

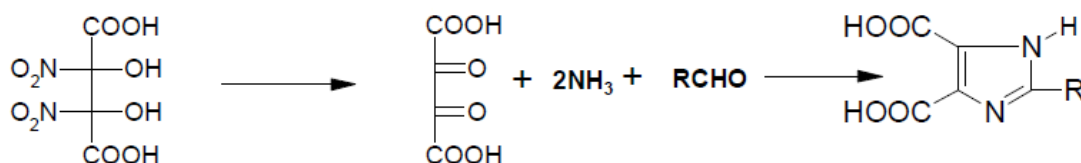
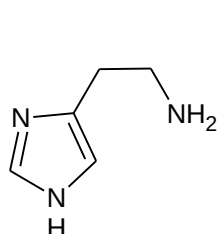


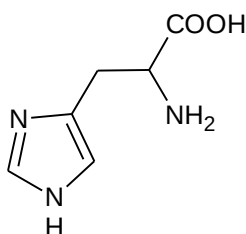
Schéma A-1-1 : Réactions de l'imidazole par l'action de l'ammoniac.

A-1-7 Produits naturels dérivés d'imidazole

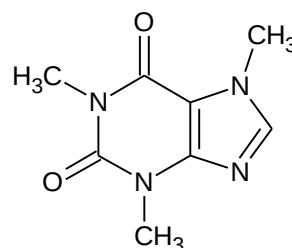
Anneau imidazole, largement présent dans les produits naturels et les molécules médicales[33]



Histamine



histidine



caféine

Figure A-1-5 : Structure d'Histamine, histidine et caféine.

Les médicaments disponibles dans le commerce contiennent un noyau Imidazole [34]

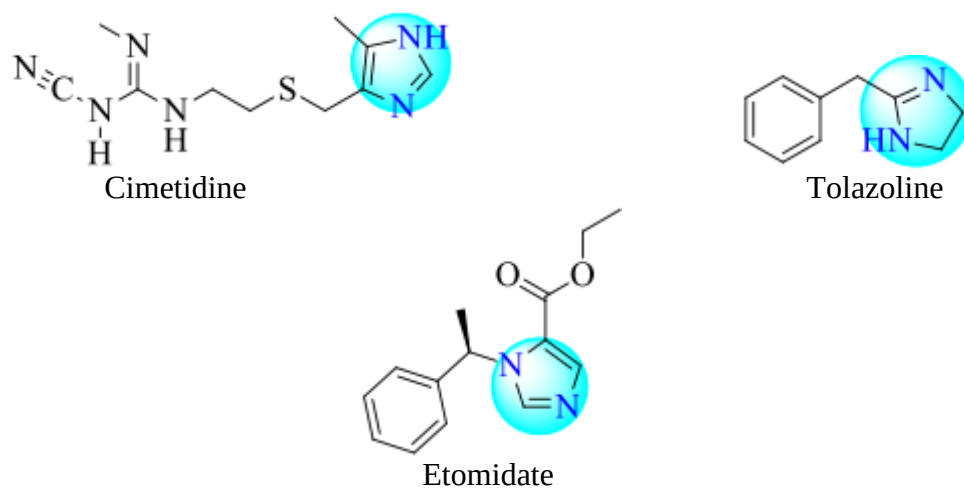


Figure A-1-6 : Structure des médicaments contiennent un noyau Imidazole.

Référence :

- [1]. De Luca L. Naturally occurring and synthetic imidazoles: Their chemistry and their biological activities. *Curr Med Chem*, **2006**, 13, 1, 1-23.
- [2]. Sumit Tahlan, Sanjiv Kumar, Balasubramanian, Narasimhan, Tahlan. Pharmacological significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: A review *BMC Chemistry*, **2019**, 13, 18, 1-27
- [3]. Sharma Archana, Kumar Vipin, Kharb Rajeev, Kumar Sunil, Sharma Chander Prabodh and Pathak Pal Dharam. Imidazole derivatives as potential therapeutic agents. *Curr Pharm Des*, **2016**, 22,21.
- [4]. A. Bhatnagar ,P.K. Sharma ,N. Kumar. A review on “Imidazoles”: Their chemistry and pharmacological potentials. *Inter. J. Pharm Tech Res.*, **2011**, 3, 1, 268-282.
- [5]. Siwach A, Verma PK.. Synthesis and therapeutic potential of imidazole containing compounds. *BMC Chem*. **2021**, 18, 15, 1, 12.
- [6]. Manocha, P. Wakode, SR. Kaur, A. Anand, K. Kumar, H. A review Imidazole synthesis and its biological activities. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, **2016**, 1, 12-16.
- [7]. Puneet Kumar Gupta, Maged A Azzam, Mohammad Saquib, Mohd Kamil Hussain. A highly efficient and eco-friendly synthesis of Disubstituted imidazoles in ionic liquid from Gem-Dibromo Vinylarenes and amidines. **2022**, 1-10
- [8]. SHIVE W, RAVEL JM, HARDING WM. An interrelationship of purines and vitamin B₂. *J Biol Chem*. **1948**, 176, 2, 991.
- [9]. Al-Blewi F, Shaikh SA, Naqvi A, Aljohani F, Aouad MR, Ihmaid S, Rezki N. Design and synthesis of novel imidazole derivatives possessing triazole pharmacophore with potent anticancer activity, and in silico ADMET with GSK-3 β molecular docking investigations. *Int J Mol Sci*, **2021**, 25,22,3,1162.
- [10]. Rani N, Sharma A, Gupta GK, Singh R. Imidazole as promising scaffolds for antibacterial activity; A review. *Mini Rev Med Chem*. **2013**, 13,11, 1626-55.
- [11]. Husain A, Drabu S, Kumar N, Alam MM, Bawa S. synthesis and biological evaluation of di-and tri-substituted imidazoles as safer anti-inflammatory- antifungal agents. *J Pharm Bioallied Sci*. **2013** , 5,2,154-61.
- [12]. Szabo B, imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther*, **2002**, 93, 1, 1-35.
- [13]. Pankaj Sharma , Chris LaRosa , Janet Antwi, Rajgopal Govindarajan, Karl A. Werbovetz . Imidazole as potential anticancer agents: an update on recent studies. *Molecules*, **2021**, 26, 4213.

- [14]. Rushikesh Mane; Rohit Jaysing Bhor; Mane Ankita Prakash, *Ijppr.Human*, **2022**, 24, 2, 32-46.
- [15]. Harry Green, Allan R. Day, The tautomeric character of the imidazole ring. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 5, 1167–1173.
- [16]. Paci M, Desideri A, Sette M, Ciriolo MR, Rotilio G. *FEBS Lett.* **1990**, 9, 263, 1, 127-30.
- [17]. Anjali K. Gopalakrishnan, Dr. Shanty A. Angamaly, Mohanan P. Velayudhan, An Insight into the biological properties of imidazole-based Schiff bases: A review *chemistryselect*, **2021**, 6, 4, 10918-10947.
- [18]. Nicole Megger, Silke Johannsen, Jens Müller, Synthesis and acid-base properties of an imidazole containing nucleotides analog, 1-(2'-Deoxy- β -D-ribofuranosyl)imidazole 5'-Monophosphate (dlmMP²⁻). *Chem & biodiv*, **2012**, 9, 9, 2050-2063.
- [19]. Robert A. Turner. Studies of imidazole compounds. II. The structure of certain simple imidazole derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 10, 3472–3476.
- [20]. Krzysztof K. Zborowski, Imidazole and its saturated derivatives vs pyrazole and its saturated derivatives: a computational study on relative stability. *Chem. J*, **2019**, 4, 47-71.
- [21]. Giacomo Damilano, Demian Kalebic, Koen Binnemans, Wim Dehaen. One-Pot synthesis of symmetric imidazolium ionic liquids N,N-disubstituted with long alkyl chains., *RSC Adv.*, **2020**, 10, 21071.
- [22]. Grimmett M. Imidazole and benzimidazole synthesis. 1st edition. **1997**.
- [23]. Katritzky; Rees. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, **1984**, 5, 469-498.
- [24]. H. Debus, H. Annalen der Chemie und Pharmacie, **1858**, 107, 2, 199-208.
- [25]. . Lunt, E Newton, C. G, Smith, C. Stevens, G.P., Stevens, M.F., Straw, C.G. Walsh, R.J. Warren, P.J. Fitzames, C. Lavelle, F. Antitumor imidazotetrazines. 14. Synthesis and antitumor activity of 6-and 8-substituted imidazo[5,a-d]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-substituted pyrazolo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazonines. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2, 357- 66.
- [26]. Robert C, Elderfield, Balthasar Fisher, Jeanne M Lagowski. Action of metal hydrides on β -(3-Indolyl)ethyl-1-pyridinium salts. **1957**, V-5, 744.
- [27]. Sarasin & Weymann, *Helv. Chim, Acta*, **1924**, 7, 720.
- [28]. Wallach, Ber. Imidazole and its derivatives. **1881**, 14, 735.
- [29]. Wallach, **1876**. Ber. , 184, 33-35.

- [30]. Na Zhao , Yu-Lu Wang , Jin-Ye Wang. A rapid and convenient synthesis of derivatives of imidazole under microwave irradiation. *J. of the Chinese Chem. Soci* , **2005**, 52 , 535-538.
- [31]. A. Bhatnagar ,P.K. Sharma ,N. Kumar . *Inter. J. Pharm Tech Res.*, **2011**, 3, 1, 268-282.
- [32]. I.L.Finar, stereochemistry and chemistry of natural products, Organic chemistry,vol 2, V thedition,622, 629.
- [33]. Xunan Zheng , Zhengning Ma, Dawei Zhang, Synthesis of imidazole-based medicinal molecules utilizing the Van leusen imidazole synthesis. *Pharmaceuticals*, **2020**, 13, 37.
- [34]. Esmail Vessally, Somayeh Soleimani-Amiri, Akram Hosseinian, Ladan Edjlalid, Ahmadreza Bekhradnia,New protocols to access imidazoles and their ring fused analogues: synthesis from N-Propagylamines. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 7079–7091.

Chapitre A-2 : Chimie de 1,2,4-Triazoles et ses dérivés

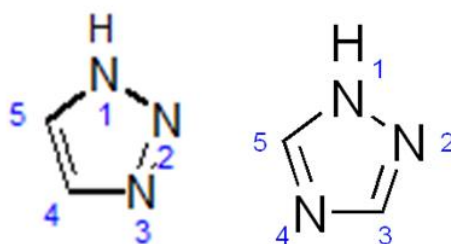
Chapitre A-2 1,2,4-triazoles et ses dérivés

A-2-1 Introduction

La chimie des 1,2,4-triazoles et leurs dérivés hétérocycliques ont reçu une attention considérable en raison de leur efficacité biologique importante [1]. Un grand nombre de systèmes contenant de l'anneau 1,2,4-triazole ont été incorporés dans une grande variété de candidats médicaments thérapeutiquement intéressants [2]. Le système cyclique triazole a suscité un intérêt croissant des chimistes organiques synthétiques et de ceux qui traitent des composés médicaux en raison de sa polyvalence [3]. Potentiel d'interaction avec les systèmes biologiques [4].

Les composés triazoles possèdent un large éventail d'activités biologiques et sont particulièrement axés sur le comportement antifongique[5].

Triazole il se trouve sous deux formes régioisomères : 1,2,3-triazole et 1,2,4-triazole [6] .



1, 2, 3-triazole

1, 2, 4-triazole

Schéma A-2-1 : Régioisomères du triazole.

A-2-2 Tautomères de 1,2,4-triazoles

Les 1,2,4-triazoles existent sous deux formes tautomères de transfert de protons présentées ci-dessous. 1H et 4H-1,2,4- le triazole est considéré comme un noyau pharmacologiquement important[7].



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

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

A-2-3 Aromaticité et stabilité :

L'aromaticité est la principale raison de la stabilité du noyau triazole. Un précepte aromatique est formé par le don d'un électron π de chaque atome relié par des doubles liaisons, en plus des électrons restants d'un atome d'azote [8].

A-2-4 Propriétés physique des triazole

Le 1, 2, 4-triazole et ses dérivés existent généralement sous forme solide. 1, 2, 4-triazole et ses dérivés fondent avec la thermolyse à haute température lorsqu'il est chauffé à 316°C pendant 30 minutes [9].

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

A-2-5 Synthèse des Triazoles :

De nombreuses méthodes sont disponibles pour synthétiser le 1, 2, 4-triazole et ses dérivés, dont certains sont tels que décrits dessous.

A-2-5-1 A partir des ester [10] :

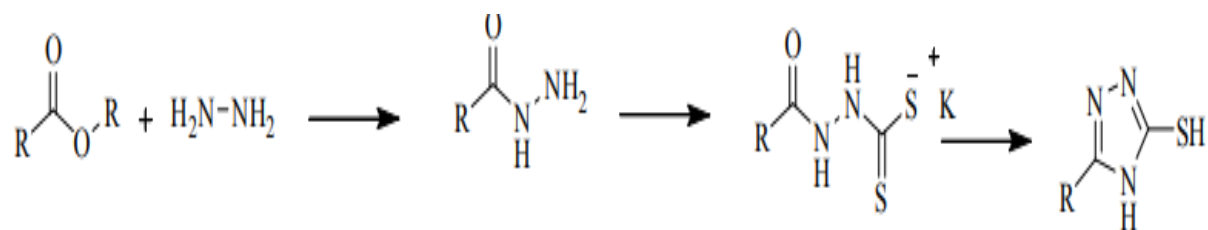


Schéma A-2-3 : Synthèse des Triazoles à partir des ester

A-2-5-2 A partir des thiocyanates d'acyle [11]:

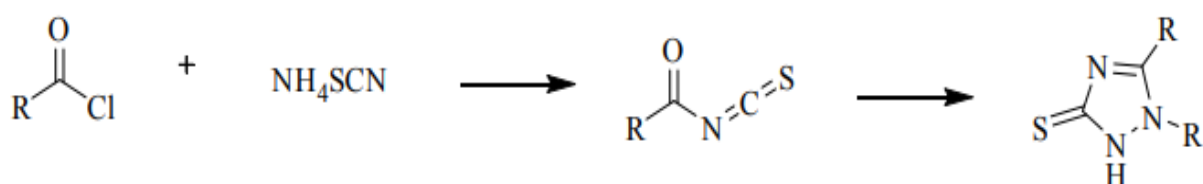


Schéma A-2-4 : Synthèse des Triazoles à partir des thiocyanates d'acyle

A-2-5-3 A partir des 1,3,5-triazines [12]:

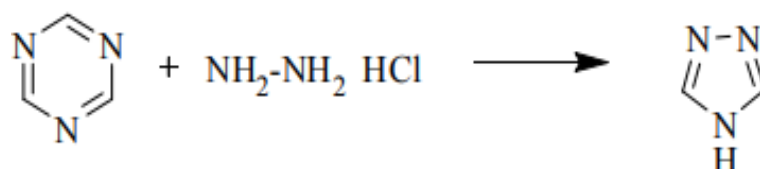


Schéma A-2-5 : Synthèse des Triazoles à partir des 1,3,5-triazines.

A-2-5-4 A partir des 1,2,4-oxadiazole [13]:

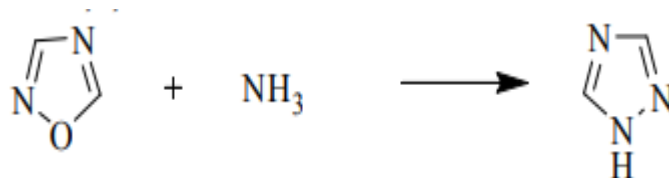


Schéma A-2-6 : Synthèse des Triazoles à partir des 1,2,4-oxadiazole.

A-2-5-5 A partir des Acides chlorides [14] :

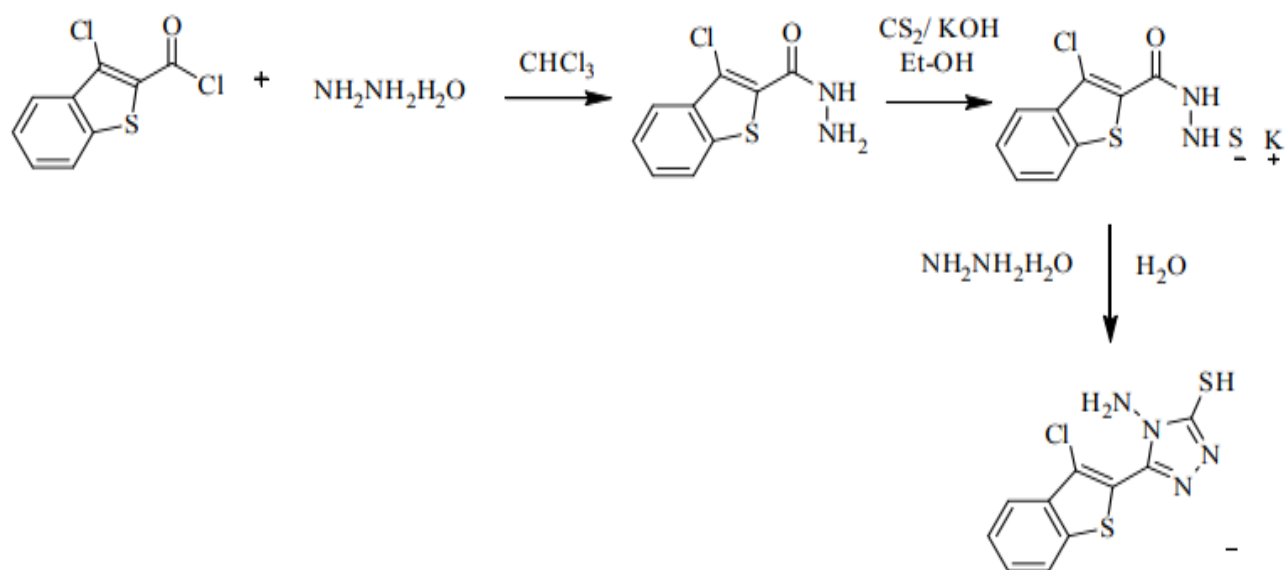


Schéma A-2-7 : Synthèse des Triazoles à partir des Acides chlorides.

A-2-5-6 A partir des 1,3,5-triazines substituées [15]:

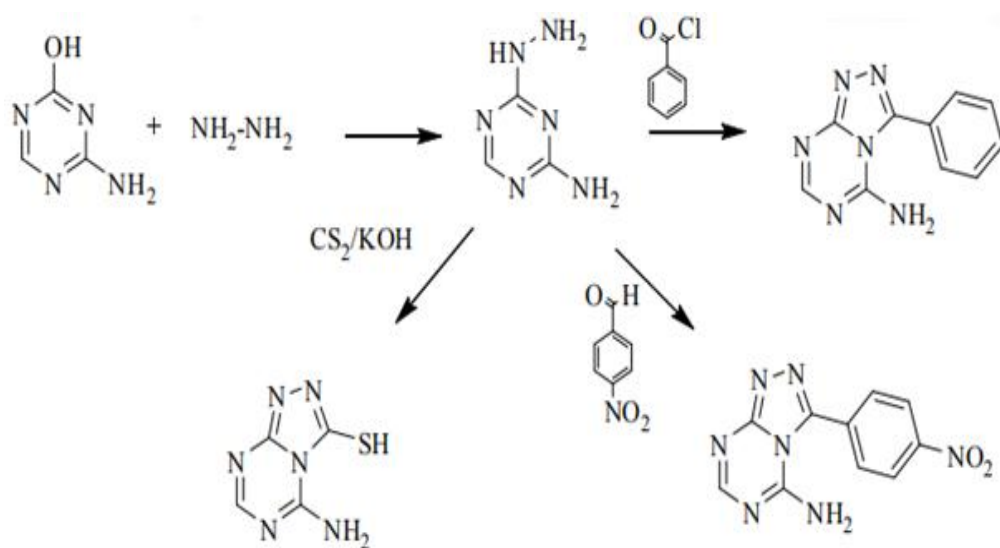
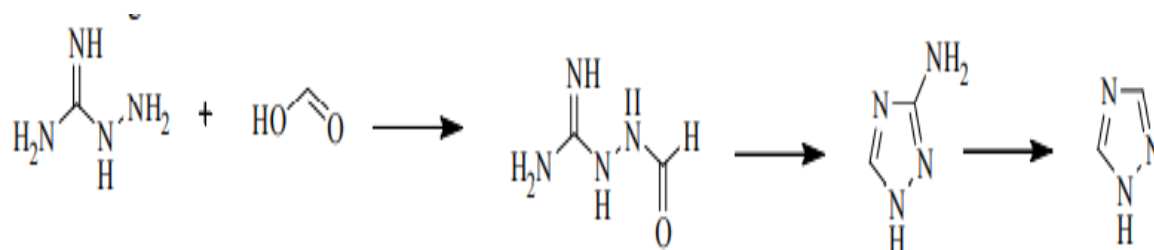
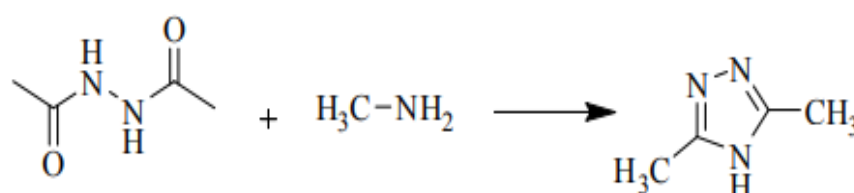


Schéma A-2-8 : Synthèse des Triazoles à partir des 1,3,5-triazines substituées.

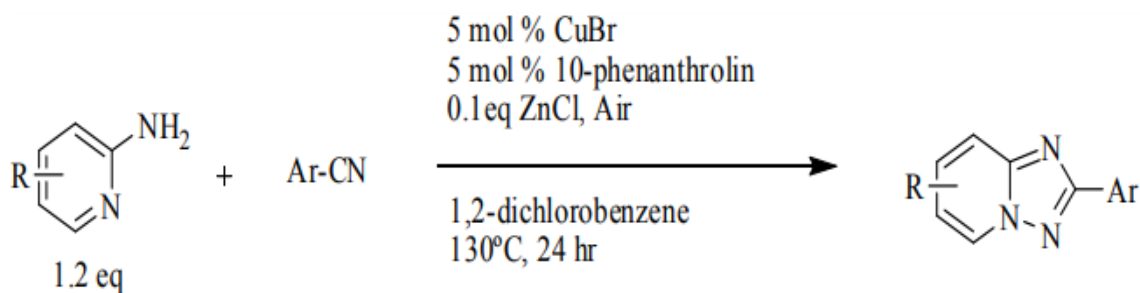
A-2-5-7 A partir de l'aminoguanidine et de l'acide formique[16] :

**Schéma A-2-9 :** Synthèse des Triazoles à partir des aminoguanidine et de l'acide formique.

A-2-5-8 A partir Du diacylhydrazide [17]:

**Schéma A-2-10 :** Synthèse des Triazoles à partir des diacylhydrazide.

Une réaction catalysée par le cuivre sous une atmosphère d'air fournit des dérivés de 1,2,4-triazoles par N-C et Liaison N-N formant une réaction de couplage oxydatif [18].

**Schéma A-2-11 :** Synthèse des Triazoles catalysée par le cuivre.

Une synthèse catalysée au Pd de 1H-triazoles à partir d'halogénures d'alcényle et d'azoture de sodium[19].

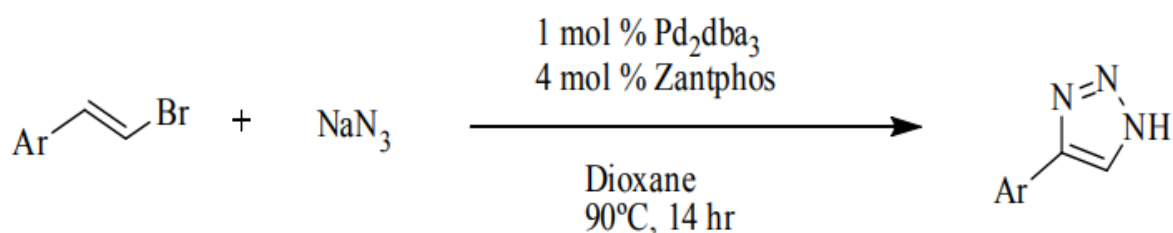


Schéma A-2-12 : Synthèse des Triazoles à partir d'halogénures d'alcényle et d'azoture de sodium.

1, 2, 4-triazoles dérivés peuvent également être préparés en utilisant des hydrazides, du disulfure de carbone en présence de base [20].

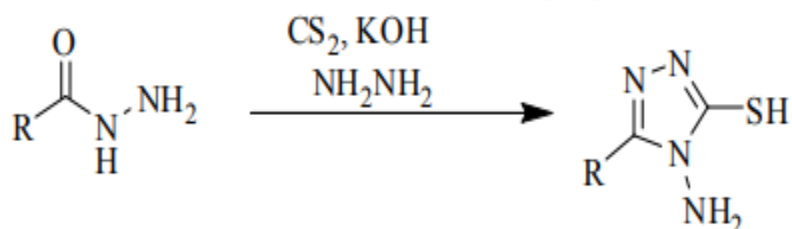
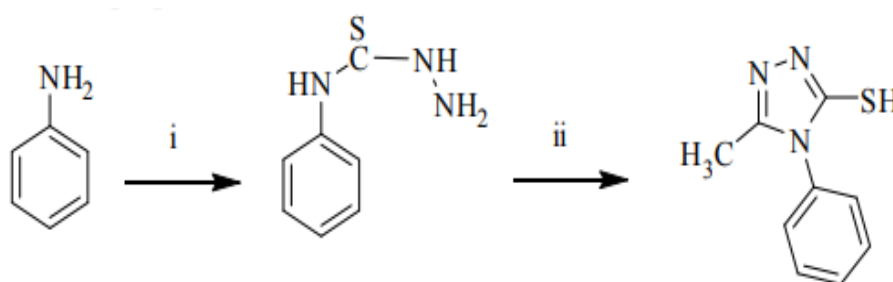


Schéma A-2-13 : Synthèse des Triazoles à partir des hydrazides, du disulfure de carbone.

Ledeti et al ont [21] préparé des dérivés de 1, 2, 4-triazole substitués comme illustré ci-dessous :



i=(1) $\text{CS}_2/\text{KOH}/\text{Et-OH} \sim 20^\circ\text{C}$; (2) $\text{ClCH}_2\text{COONa}/\text{H}_2\text{O} \sim 20^\circ\text{C}$; (3) $\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{H}_2\text{O}$ reflux
ii=(1) $\text{CH}_3\text{COOEt}/\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$ reflux; (2) dil HCl

Schéma A-2-14 : Synthèse des Triazoles à partir de l'aniline.

F Pellizzari et al [22] ont rapporté la synthèse de 1, 2, 4-triazole substitué par la réaction du amide et d'un hydrazide.

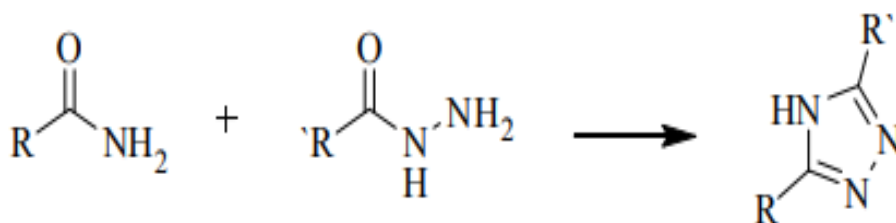


Schéma A-2-15 : Synthèse des Triazoles à partir des amides et d'un hydrazide.

C Ainsworth et al [23] ont rapporté la synthèse du noyau 1, 2, 4-triazole par la réaction du thiosemicarbazide et du formique acide pour finalement produire du 1, 2, 4-triazole.

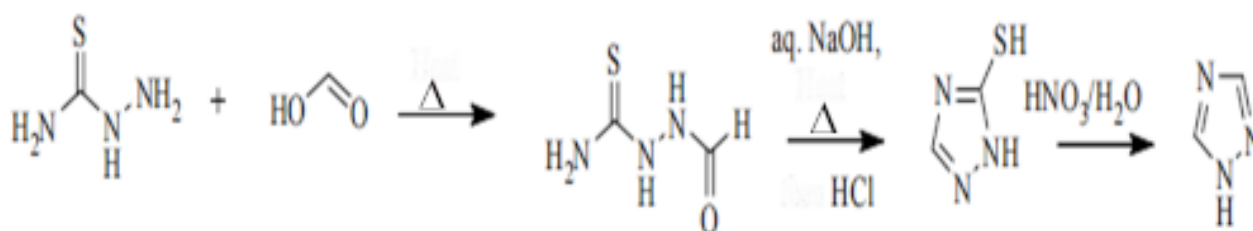


Schéma A-2-16 : Synthèse des Triazoles à partir des thiosemicarbazide et du formique acide.

A-2-5-9 Synthèse du triazole par micro-ondes :

La synthèse par micro-ondes réduit le temps de réaction. Le temps de réaction réduit fourni par la synthèse par micro-ondes la rend idéale pour une réaction rapide [24].

F Bentiss et al [24] ont synthétisé des dérivés 3, 5-substitués du triazole sous micro-ondes. Δ

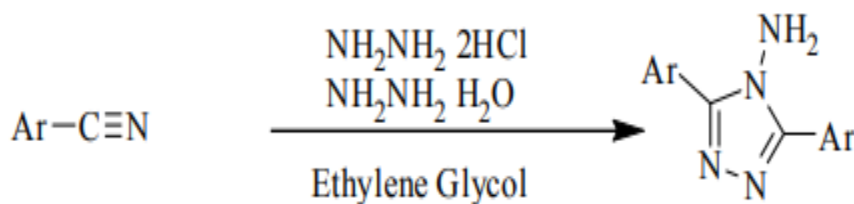


Schéma A-2-17 : Synthèse des Triazoles par micro-ondes en présence d'hydrazine.

K Zamani et al [25] ont rapporté différents types de 4, 5-disubstitués 1, 2, 4-triazole-3-thiones par micro-ondes irradiation ainsi que par une méthode classique. L'effet bénéfique de l'irradiation par micro-ondes du déshydratant la cyclisation du thiosemicarbazide dans différents

milieux réactionnels. Les résultats montrent que l'effet de l'irradiation par micro-ondes dans la réaction était la diminution des temps de 2-9 heures à 2-4 minutes et la perte de rendement n'est que 1-4%.

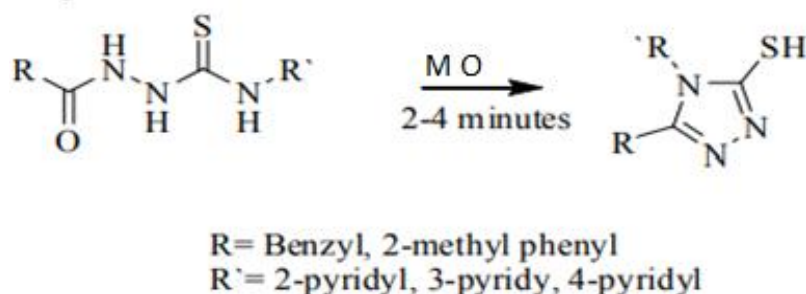


Schéma A-2-18 : Synthèse des Triazoles par micro-ondes.

Une nouvelle synthèse en une étape de thiazolo-[3, 2-b]-1, 2, 4-triazoles a été rapportée à partir de la réaction des chalcones avec bis-(1, 2, 4-triazolyl)-sulfoxyde [26].

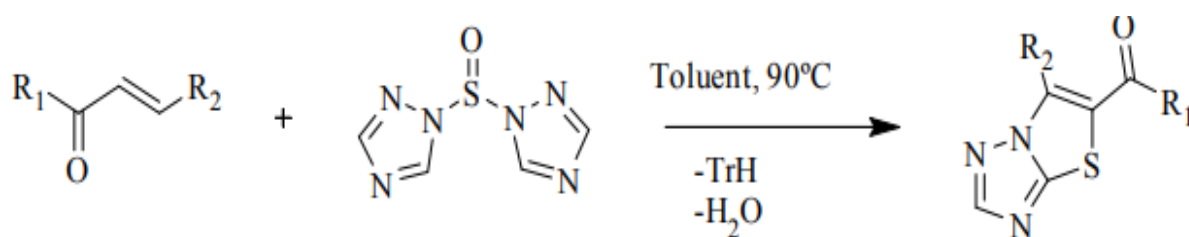


Schéma A-2-19 : Synthèse des Triazoles par la réaction des chalcones.

KS Yeung et al [27] ont décrit une préparation catalysée par une base de 1, 2, 4-triazole 3, 5-disubstitué par la condensation de nitriles et d'hydrazides sous micro-ondes.

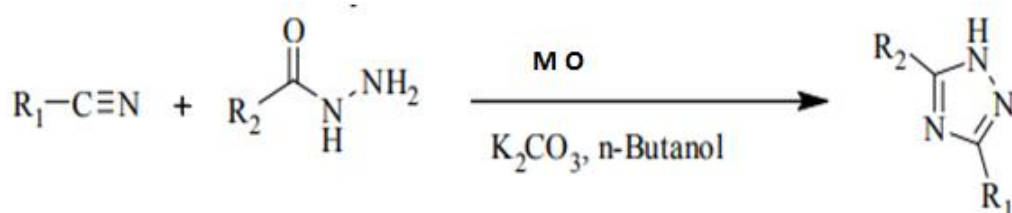


Schéma A-2-20 : Synthèse des Triazoles par la condensation de nitriles et d'hydrazides sous micro-ondes.

Référence :

- [1]. Pelin Koparir, Kamuran Sarac ,Rebaz Anwar Omar. Synthesis, Molecular Characterization, Biological and Computational Studies of New Molecule Contain 1 ,2 4-Triazole, and Coumarin Bearing 6,8-Dimethy, **2022**, 12, 809-823.
- [2]. Deepa Gupta, D. K. Jain, Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives. *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* **2016**, 6 , 3, 141-146.
- [3]. Rajeev Kharb , Prabodh Chander Sharma , Mohammed Shahar Yar, Phamacological significance of triazole scaffold. *J. Enz. Inh. Med. Chem.* , **2011**, 26, 1, 1–21.
- [4]. Farooq, T, Advances in Triazole Chemistry, 2021, 21–27.
- [5]. Sahu JK, Ganguly S, Kaushik A, Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. *Chin J Nat Med*, **2013** ,11, 5, 456-65.
- [6]. S Hajib, A Ksakas, Y Aouine, A Alami, H Faraj, Synthesis and structural determination of two new triheterocyclic regioisomeric compounds, precursors of bitriazolic α -amino acids, via a comparative study using 1D NMR spectroscopy. **2020**, 1, 6.
- [7]. Lyudmila I. Larina. The structure of biologically active functionalized azoles: NMR spectroscopy and Quantum chemistry. *magnetochemistry*, **2022**, 8, 5, 52.
- [8]. Maria, Khurshid Ayub, Aromaticities of five membered heterocycles through dimethyldihydropyrenes probe by magnetic and geometric criteria *J. Chem*; **2015**, 456961, 11.
- [9]. .O.R. Gautum, P.H.J. Carlsen, Rearrangement of 4H-triazoles. Synthesis and thermolysis of ^{15}N -labelled 4-ethyl-3, 5-diphenyl-4H-1,2,4-triazole. *Acta Chem Scand*, **1992**, 46, 469-473.
- [10]. S J Reid, N.D. Heindel, Heterocyclic Chemistry. *J Hetero Chem*, **1976**, 13, 1925.
- [11]. H Sayed , *Ind J Chem*, **2005**, 44, 8, 1724.
- [12]. .G. Sjostedt, , L. Gringras, *Org. Syn. Coll*, **1955**, 3, 95.
- [13]. S.J. Reid, N.D. Heindel, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 1, 1547.
- [14]. .E.S. El Ashry, A.A. Kassem, H. Abdel-Hamid , F.F. Louis, S.A. Khatab , & M.R. Aouad, *ARKIOV*, **2006**, xiv, 119-132.
- [15]. .N.A.Salih, & H.A. Ibraheem A new derivatives benzodiazepine, imidazole, isatin, maleimidine, pyrimidine and 1,2,4-triazole: synthesis and characterization. *Sci. J*, **2008**, 5, 2, 305-312.
- [16]. R.A. Henry and W.F. Finnegan. *J. Am. Chem*, **1978**, 11, 1547.
- [17]. C. Anisworth, R.G. Jones, 1,2,4-tiazole-3-alanine. *J Am Chem Soc*, **1955**, 77, 621.

- [18]. S. Ueda, H. Nagawawa, Facile synthesis of 1,2,4-triazoles via a copper-catalyzed tandem addition-oxidative cyclization. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 15080-15081.
- [19]. J. Barluenga, C. Valdes, G. Beltran, M. Escribano, F. Aznar, Developments in Pd catalysis: Synthesis of 1H-1,2,3-Triazoles from sodium azide and alkenyl bromides. *Angew-Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6893-6896.
- [20]. Sayed R, synthesis, antibacterial and surface activity of 1,2,4-triazole derivatives. *Ind. J. Chem.*, **2006**, 45B, 3, 738-746.
- [21]. I. Ledeti, V. Vercean, A. Alexa, C. Soica, L.M. Suta, C. Dhelean, C. Trandafirescu, D. Muntean, M. Licker, and A. Fulias, Preparation and antibacterial properties of substituted 1,2,4-triazoles. *J. Of Chem*, **2015**, 879343.
- [22]. F. Pellizzari, *Fazz chim*, **1911**, 41, 20.
- [23]. C. Anisworth, R.G. Jones, Isomeric and nuclear-substituted β -Aminoethyl-1,2,4-triazoles. *J Am Chem Soc*, **1955**, 77, 621.
- [24]. F. Bentiss, M. Lagrenée and D. Barby Accelerated synthesis of 3,5-disubstituted 4-amino-1,2,4-triazoles under microwave irradiation., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1539-1545.
- [25]. K. Zamani and S. Bagheri, The microwave-assisted dehydrative cyclization of thiosemicarbazides forming substituted 1,2,4-triazoles. '*Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*', **2006**, 181, 1913-1918.
- [26]. A.R. Katritzky, A. Pastor, M. Voronkov and P.J. Steel, Novel one-Step synthesis of Thiazolo[3,2-b]1,2,4-triazoles. *Org. Lett*, **2000**, 2, 429-431.
- [27]. Yeung K.S., M.E. Farkas, J.F. Kadow and N.A. Meanwell; A based-catalyzed, direct synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles from nitriles and hydrazides. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3429-3434.

Chapitre A-3 : Importance thérapeutique des hétérocycles azotés

Chapitre A-3 : Importance thérapeutique des hétérocycles azotés

A-3-1 Introduction :

Différents analogues hétérocycliques ont été évalués pour leurs diverses activités biologiques [1]. Les hétérocycles sont abondants dans la nature et revêtent une grande importance à la vie parce que leurs sous-unités structurales existent dans de nombreux produits tels que les vitamines[2], les hormones[3], les antibiotiques[4] et les alcaloïdes[5], ainsi que dans les produits pharmaceutiques[6], les herbicides[7], les colorants [8]et bien d'autres composés . Ces hétérocycles ont une grande importance dans la découverte des médicaments car les hétéroatomes se lie avec les récepteurs présents dans le corps et donnant ainsi leurs actions pharmacologiques importantes [9]. Sur plusieurs composés hétérocycliques , ceux avec un atome d'azote dans leur structure donnent des activités pharmacologiques prometteuses [10].

Le noyau imidazole est un constituant dans plusieurs substances naturelles importantes en production [11], Les dérivés d'imidazole ont occupé une place unique dans le domaine de chimie médicale [12]. L'incorporation du noyau imidazole est une synthèse importante et stratégique dans la découverte de médicaments [13]. Les propriétés thérapeutiques élevées des médicaments apparentés à l'imidazole ont encouragé les chimistes médicaux à synthétiser un grand nombre de nouvelles molécules chimiothérapeutiques [14]. Les médicaments à base d'imidazole ont élargi leur champ d'action pour remédier à diverses dispositions en médicaments clinique [15].

La littérature montre que le 1,2,4-triazole possède large éventail d'activités biologiques[16]. Le noyau Les 1,2,4-triazoles ont excellentes propriétés antibactériennes[17], antifongique[18], antituberculeux[19], anticancéreux[20], anticonvulsivant[21], analgésique[22], anti-inflammatoire[23], activités antidépressives[24], antivirales[25].

A-3-2 Activités biologiques des dérivés d'imidazoles :

A-3-2-1 Activité antibactériennes :

Ramya.V et al., [26] ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de 5-(nitro/bromo)-styryl-2-benzimidazole et testé pour l'activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, et *Klebsiella pneumoniae* et activité antifongique contre *Candida albicans* et *Aspergillus fumigates*. C'était comparable à la ciprofloxacine.

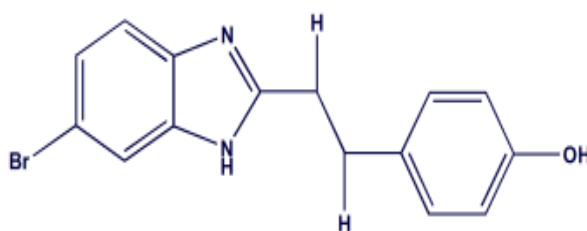


Figure A-3-1: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antibactériennes.

A-3-2-2 Activité antivirale

Laila et al. [27] ont rapporté la synthèse de l'acide 4-amino-6-(2-méthyl-1H-benzimidazol-5-ylamino)-[1,3,5]triazine-2-carboxylique hydrazide qui a montré une bonne activité antivirale.

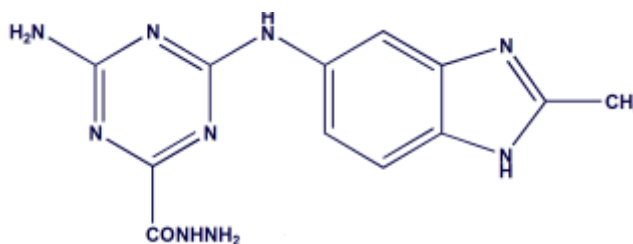


Figure A-3-2: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antivirale.

Sharma.D et al., [28] ont synthétisé des dérivés d'imidazole et le criblage antiviral (phényl substitué) - [2-(phényl substitué)-imidazol-1-yl]-méthanones contre des souches virales a indiqué que les composés sélectionnés comme les agents antiviraux les plus puissants.

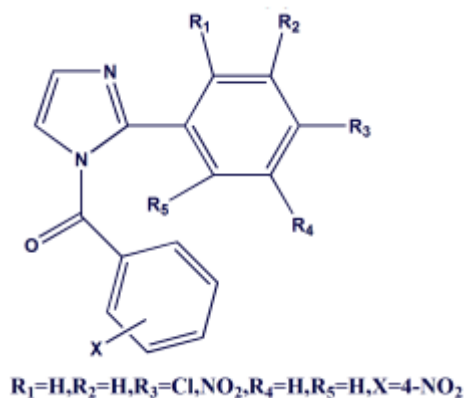


Figure A-3-3: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antiviral.

A-3-2-3 Activité anti-inflammatoire et analgésique

Puratchikody.A et al. [29] ont étudié les 2-substitués-4, 5-diphényl-1H-imidazoles et vérifié l'activité anti-inflammatoire. Ce composé présente une activité maximale et l'indométhacine a été utilisée comme médicament de référence.

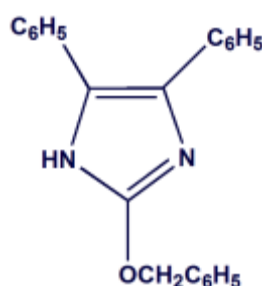


Figure A-3-4: Structure de dérivés d'imidazole a propriété anti-inflammatoire.

A-3-2-4 Activité anticancéreuse :

Cenzo congiu et al. [30] ont synthétisé une série de dérivés de (6) 1,4-diarylimidazole-2(3H)-one et leurs analogues de 2-thione et ont évalué l'activité antitumorale. Ce composé a montré une puissante activité antitumorale.

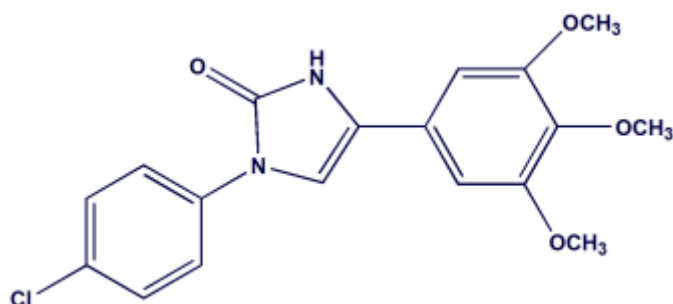


Figure A-3-5: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antitumorale.

A-3-2-5 Activité antidépressive :

Farzin Hadizadeh et al. [31] ont synthétisé (9) des analogues du moclobémide en remplaçant le cycle phényle du moclobémide par un imidazole substitué et ont étudié l'activité antidépressive. Les analogues se sont avérés plus puissants que le moclobémide.

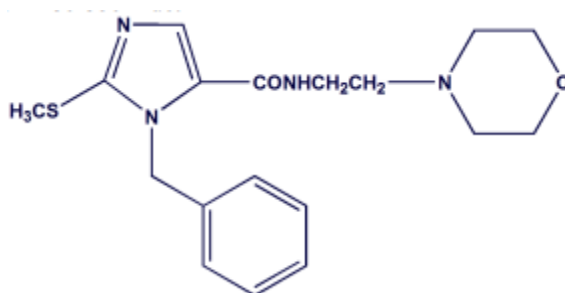


Figure A-3-6: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antidépressive.

A-3-2-6 Activité antiulcéreuse :

Brumagniez et al., [32] ont rapporté la synthèse de 2-(thiopropyne)-5-(imidazol-1-yl)benzimidazole qui présentait une activité antiulcéreuse modérée contre l'ulcère induit par des agents anti-inflammatoires chez le rat par voie orale.

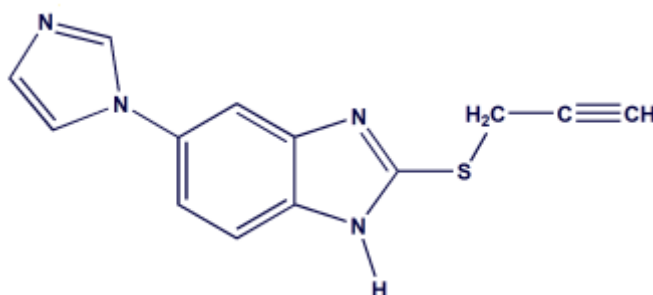


Figure A-3-7: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antiulcéreuse.

A-3-2-7 Activité antilishmaniale :

Kalpana bhandari et al. [33] ont synthétisé une série de (11) aryloxy alkyl et aryloxy aryl alkyl imidazole substitués et évalués in vitro comme antileishmania contre Leshmania donovani. Parmi tous les composés, une inhibition de 94 à 100 % a été observée.



Figure A-3-8: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antileishmania.

A-3-2-8 Activité antituberculeuse :

Ramya V et al [34] ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de 5-(nitro/bromo)-styryl-2-benzimidazoles et ont criblé l'activité antituberculeuse in vitro contre *Mycobacterium tuberculosis*, et ces composés ont montré de bonnes activités antituberculeuses. La streptomycine a été utilisée comme médicament de référence.

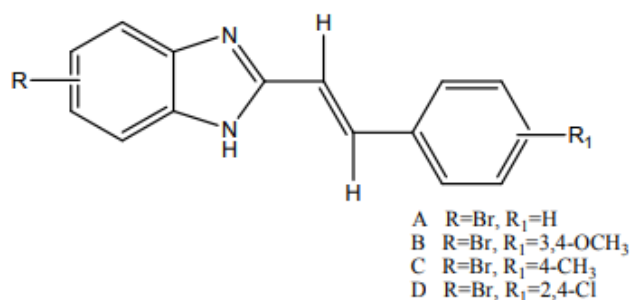


Figure A-3-9: Structure de dérivés d'imidazole a propriété antituberculeuse.

A-3-3-Activités biologiques des dérivés 1.2.4 triazole :

A-3-3-1 Activité antibactérienne :

S F Varvuanu et al [35] ont synthétisé des 1, 2, 4-triazoles S-alkylés incorporant des fragments de biphénylsulfone qui possèdent une activité antibactérienne potentielle.

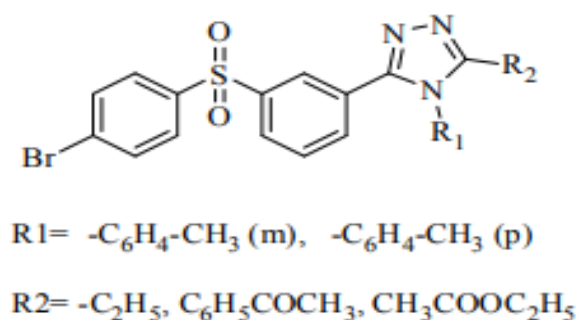


Figure A-3-10: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antibactérienne.

V R Uchil et al [36] ont synthétisé et utilisé les composés suivants comme agent bactériostatique. Certains des composés parmi les suivants trouvés biologiquement actifs.

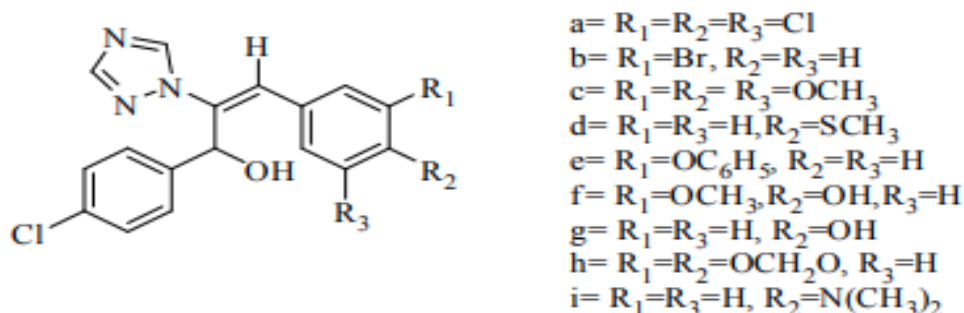


Figure A-3-11: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antibactérienne.

A-3-3-2 Activité antipaludique :

E M Guanti et al [37] ont synthétisé une série de composés hybrides de chalcone et de diénone triazolés et ont évalué il activité antimalérique. Plusieurs composés hybrides chlcone-chloroquinoléine se sont avéré remarquablement actifs avec composé A, le plus actif, contre les souches de Plasmodium falciparum.

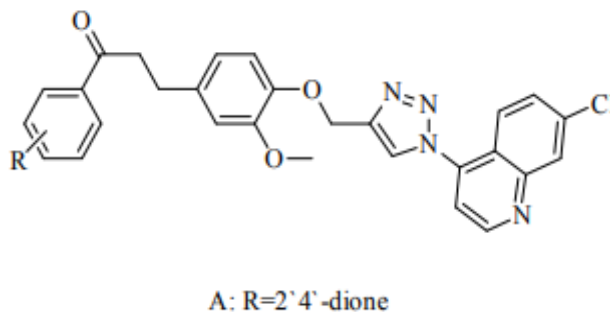


Figure A-3-12: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antipaludique.

JZ Vlahakis et al [38] ont synthétisé des composés qui se sont avérés très puissants. Dans la gamme nanomolaire dans les cultures de *plasmodium falciparum*. Il est supposé que les noyaux déficients en électrons sont essentiels pour interagir avec fraction chargée négativement sur le mérozoïte des parasites qui détermine à la fois la puissance et la sélectivité du composé. Certains des composés suivants se sont avérés biologiquement actifs.

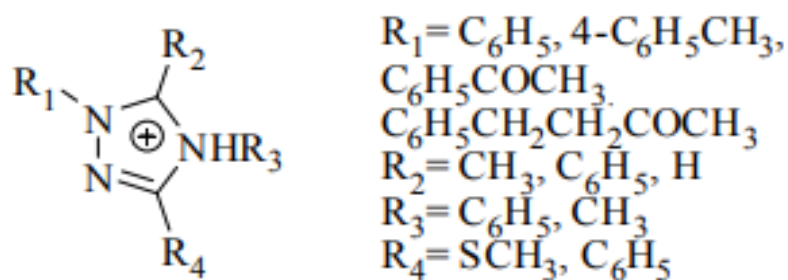


Figure A-3-13: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles à propriété antipaludique.

A-3-3-3 Activité antivirale :

Les médicaments antiviraux sont une classe de médicaments utilisés spécifiquement pour traiter les infections virales. Des antiviraux spécifiques sont utilisés pour virus spécifiques [39].

K Benci et al [40]. Synthétisé et évalué 1, 2, 4-triazole acyclique cyclopropane nucléoside analogue [63]. Une partie de les composés suivants trouvés biologiquement actifs.

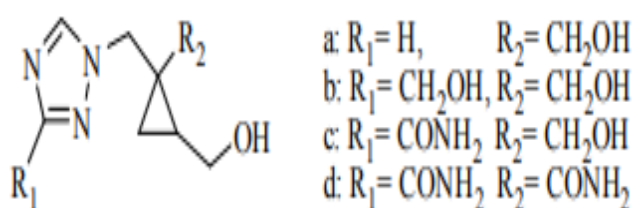


Figure A-3-14: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles à propriété antivirale.

H Kumar et al avaient rapporté une synthèse de dérivés diazotés de 5-phényl-4-amino-3-mercapto-1, 2, 4-triazole et testés pour leur activité antivirale [41].

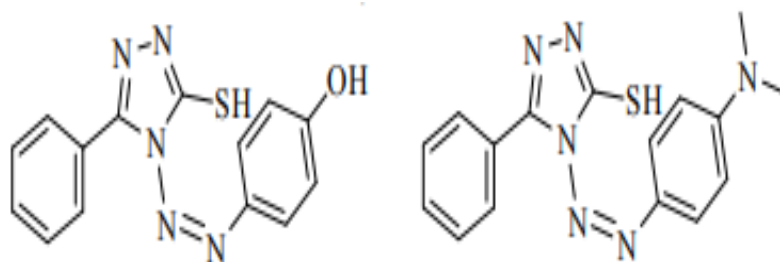


Figure A-3-15: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antivirale.

A-3-3-4 Activité antidépressive :

Certains dérivés de triazole pyrazoline ont été synthétisés et criblés en utilisant à la fois la nage forcée modifiée et essai de suspension de queue. Le test de la tige rotative a également été effectué pour l'examen des déficits neurologiques probables dus à la composés à tester. Parmi les séries, les composés A et B étaient plus efficaces que les médicaments de référence, la fluoxétine avec par rapport à l'activité antidépressive [42].

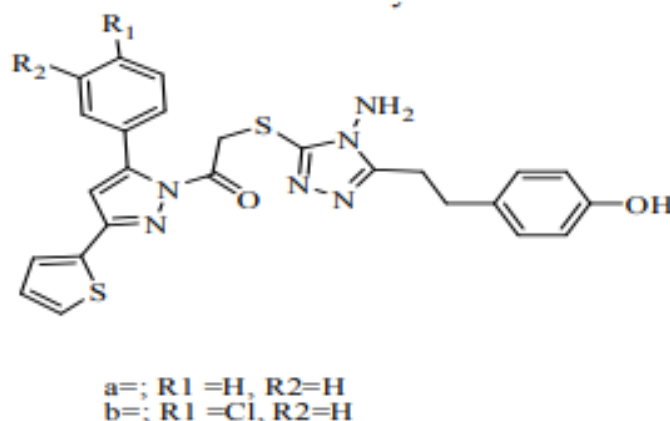
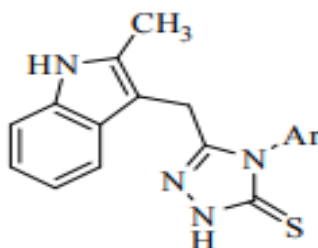


Figure A-3-16: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antidépresseurs.

A Varvaresu et al [43].ont synthétisé les composés suivants qui se sont avérés actifs comme antidépresseurs.



Ar= Phenyl, chlorophenyl, bromophenyl

Figure A-3-17: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antidépresseurs.

A-3-3-5 Activité anti-inflammatoire :

L'utilisation thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés dans le traitement des maladies arthritiques est limité en raison de leurs effets secondaires, tels que l'hémorragie gastro-intestinale et l'ulcération. Ainsi, les nouveaux médicaments ayant une activité anti-inflammatoire précieuse avec un minimum d'effets secondaires a été développée [44].

T Z Gulhan et al [45]. ont préparé des dérivés de 1, 2, 4-triazole et évalué leur activité anti-inflammatoire.

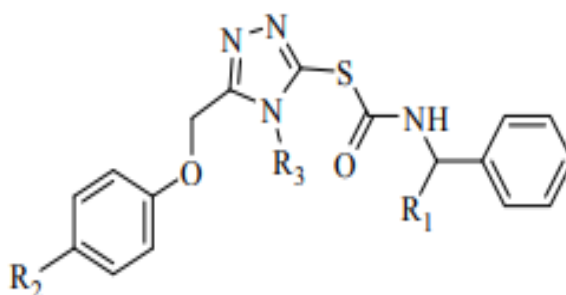


Figure A-3-18: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété anti-inflammatoire.

K A Matwally et al [46]. ont préparé des dérivés de 3-arylamino-5-(1-substitué éthyl)-4H-1,2,4-triazole et ont évalué leur activité anti-inflammatoire.

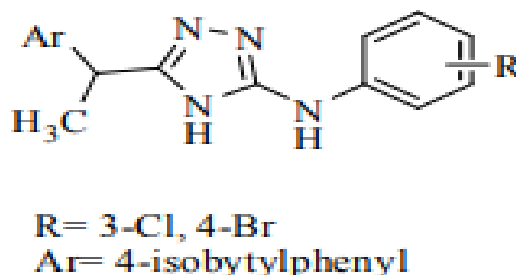


Figure A-3-19: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles à propriété anti-inflammatoire.

A-3-3-6 Activité antifongique :

Les antifongiques sont la classe de médicaments utilisés pour éliminer les infections fongiques du corps humain. Ils travaillent par exploiter les différences entre les cellules de mammifères et les cellules fongiques pour éliminer les organismes fongiques sans nuire aux cellules hôtes. Comme les deux cellules sont de nature eucaryote, il est plus difficile de concevoir des médicaments exerçant une activité antifongique avec une qualité sélections des cellules sans causer d'effets secondaires[47]..

F R Katica et al [48].ont synthétisé des 4-substitués-5-aryl-1, 2, 4-triazoles et évalué son activité antifongique.

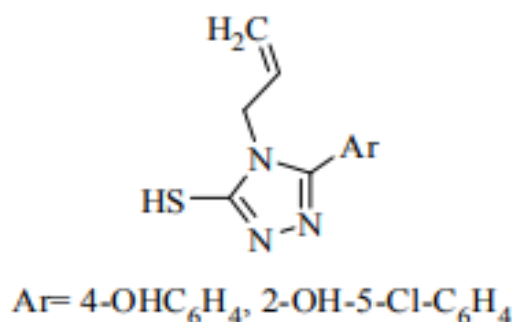


Figure A-3-20: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles à propriété antifongique.

AD Panchal et al[49]. ont synthétisé des dérivés de 3-(phényle substitué)-N-(4H-1, 2, 4-triazol-4-yl)acrylamide. Quelques des composés se sont avérés biologiquement actifs.

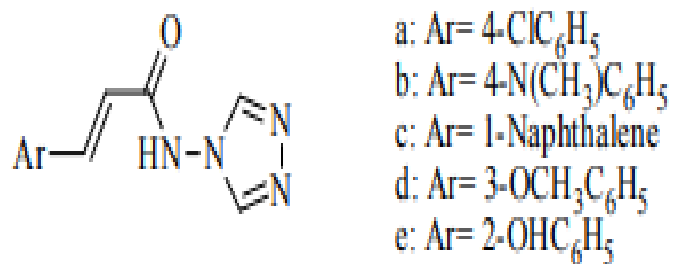


Figure A-3-21: Structure de dérivés de 1, 2, 4-triazoles a propriété antifongique.

Référence :

- [1]. Jincy Joseph, Meenu C Sanu, Divya Chacko, Dr. Vinod B, DR. Daisy P A, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **2021**, 69, 02, 9-14.
- [2]. Majid M. Heravi, Vahideh Zadsirjan. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv.*, **2020**, 10, 44247.
- [3]. Josef Jampilek, Heterocycles in medicinal chemistry. *Molecules*, **2019**, 24, 3839.
- [4]. Christopher T. Walsh, Elizabeth M. Nolan, How nature morphs peptide scaffolds into antibiotics. *PNAS*, **2008**, 15, 105, 5655–5656.
- [5]. Kuo Xu , Xiao-Long Yuan, Chen Li, Xiao-Dong Li, Recent discovery of heterocyclic alkaloids from marine-derived aspergillus species. *Mar. Drugs*, **2020**, 18, 54.
- [6]. Nilima Dnyanadeo Mahajan, Neelu Jain, Heterocyclic compounds and their applications in the field of biology: A detailed study. *Nat. Volatiles & Essent. Oils*, **2021**, 8, 4, 13223-13229.
- [7]. Yuzuru SANEMITSU, Shinichi KAWAMURA, Studies on the synthetic development for the discovery of novel heterocyclic agrochemicals. *J. Pestic. Sci.*, **2008**, 33, 2, 175–177.
- [8]. P. R. Nitha, Suraj Soman, Jubi John, Indole fused heterocycles as sensitizers in dye-sensitized solar cells: as overview. *Mater. Adv.*, **2021**, 2, 6136.
- [9]. Pedro Martins, João Jesus, Sofia Santos, Luis R. Raposo, Catarina Roma-Rodrigues, Pedro Viana Baptista, Alexandra R. Fernandes, Heterocyclic anticancer compounds : recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules*, **2015**, 20, 16852-16891.
- [10]. Leonid L. Fershtat, Egor S. Zhilin, Recent advances in the synthesis and biomedical applications of heterocyclic NO-donors. *Molecules*, **2021**, 26, 5705.
- [11]. A G Eliewi, Z S Al-Garawi, F F Al-Kazzaz, A J K Atia, Multi target-directed imidazole derivatives for neurodegenerative diseases. *J. Phys.: Conf. Ser.* **2021**, 1853 012066.
- [12]. Chunli Liu, Ce Shi, Fei Mao, Yong Xu, Jinyan Liu, Bing Wei, Jin Zhu, Mingjie Xiang, Jian Li, Discovery of new imidazole derivatives containing the 2,4-dienone motif with broad-spectrum antifungal and antibacterial activity. *Molecules*, **2014**, 19, 15653-15672.
- [13]. Maxim Bastrakov, Alexey Starosotnikov, Recent progress in the synthesis of drugs and bioactive molecules incorporating nitro (het) arene core. *Pharmaceuticals*, **2022**, 15, 705.
- [14]. Sahoo, U; Biswal, S; Sethy, S; Kumar, H K S; Banerjee, M. Imidazole and its biological activities: a review , *Asian J. Res. Chem; Raipur*, **2012**, 5, 2, 171-182.

- [15]. Elizabeth S. Dodds Ashley, Russell Lewis, James S. Lewis, Craig Martin and David Andes. Pharmacology of systemic antifungal agents. , *Clin. Infec. Dise*, **2006**, 43, 1. S28-S39.
- [16]. Małgorzata Strzelecka, Piotr Swi ątek, 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. *Pharmaceuticals*, **2021**, 14, 224.
- [17]. Mohammed M. Matin, Priyanka Matin, Md. Rezaur Rahman, Taibi Ben Hadda , Faisal A. Almalki, Shafi Mahmud, Mohammed M. Ghoneim, Maha Alruwaily, Sultan Alshehri, Triazoles and their derivatives: chemistry, synthesis, and therapeutic applications. *Front. Mol. Biosci* , **2022**, 9 , 864286.
- [18]. Kazeminejad Z, Marzi M, Shiroudi A, Kouhpayeh SA, Farjam M, Zarenezhad E. Novel 1,2,4-Triazoles as antifungal agents. *Biomed Res Int*, **2022**, 22, 458-484.
- [19]. Zbigniew Karczmarzyk, Marta Swatko-Ossor, Waldemar Wysocki, Monika Drozd, Grazyna Ginalska, Anna Pachuta-Stec, Monika Pitucha, New application of 1,2,4-triazole derivatives as antitubercular agents. Structure, in vitro screening and docking studies. *Molecules*, **2020**, 25, 6033.
- [20]. Nabila Zeina, Samy M. Shabanbc, Samir Hosny Shafekb, Hamza Baghia , I. Aiadc , Mervat Omran, Synthesis and characterization of new 1,2,4-triazole anticancer scaffold derivatives: in vitro study. *Egypt. J. Chem*, **2021**, 64, 8, 4005 – 4015.
- [21]. Sari S, Kaynak FB, Dalkara S. Synthesis and anticonvulsant screening of 1,2,4-triazole derivatives. *Pharmacol Rep*. **2018**, 70, 6, 1116-1123.
- [22]. Tabinda Azim, Muhammad Wasim, Muhammad Shoaib Akhtar, Irfan Akram, An in vivo evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives. *BMC Comp. Med. Ther*, **2021**, 21, 304.
- [23]. Meenakshi Virmani, Sabir Hussain, Synthesis of pyrazole derivatives and evaluation of its antimicrobial activity. *Chem*. **2014**, 3, 2, 45-50.
- [24]. Narendra Joshi, Anju Goya, *Int. J. of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, **2016**, 3, 3, 162-167.
- [25]. Nataliia V. Simurova, Olena I. Maiboroda, Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives (microreview). *Chem. Hetero. Comp*. **2021**, 57,4, 420–422.
- [26]. Ramya.V, R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, R.S. Keri, Synthesis and evaluation of in vitro anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles. *Euro. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4244–4248.
- [27]. Laila A, Abou-zeid, Synthesis, biological evaluation and molecular modeling investigation of some new benzimidazole analogs as antiviral agents. *Saudi pharm. J.*, 2008, 16, 2, 321-325.

- [28]. Sharma.D, B. Narasimhan, P. Kumar, V. Judge, R. Narang, E. De Clercq, J. Balzarini, Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Euro. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2347–2353.
- [29]. Puratchikodya.A and M. Doble, Antinociceptive and anti-inflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazoles. *Bioorganic & Med. Chem.*, **2007**, 15, 1083–1090.
- [30]. Cenzo Congiu., M. T. Cocco and V. Onnis, Design, ynthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. *Bioorganic & Med. Chem. Lett*, **2008**, 18, 989–993.
- [31]. Farzin Hadizadeh, H. Hosseinzadeh, Vahideh-Sadat Motamed-Shariaty M. Seifib, S. Kazemi, Synthesis and antidepressant activity of N-substituted imidazole-5-carboxamides in forced swimming test model. *Iranian J. Pharm. Res.*, **2010**, 7, 1, 29-33.
- [32]. Brumagniez Nicole, Timur G, Jean L., Michele L., *European Patent* No. 385850, **1990**.
- [33]. Kalpana bhandari, N. Srinivas, V. K. Marrapu, A. Verma, S. Srivastava, S. Gupta, Synthesis of substituted aryloxy alkyl and aryloxy aryl alkyl imidazoles as antileishmanial agents. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 291–293.
- [34]. R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, R.S. Keri, Synthesis and evaluation of in vitro antimicrobial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4244–4248.
- [35]. S.F. Barvuceanu, L.A. Gabriela, S. Ioana, D. Constanatina, S. Radu New S-alkylated 1,2,4-triazoles incorporating diphenyl sulfone moieties with potential antibacterial activity., *J. Serb. Chem. Soc.*, **2009**, 74, 10,1041-1049.
- [36]. V.E. Uchil, & V. Joshi, Selective reductions of substituted α -(1,2,4-triazol-1-yl) chalcones with NaBH₄ and Al-isopropoxide: synthesis of substituted ($\pm$) α -(4-chlorophenyl)- β -(phenylmethylene)-1H-1... *Indian J. Chem.*, **2002**, 41B, 631-634.
- [37]. E.M. Guantai, K. Ncokazi, T.J. Egan, J. Gut, P.J. Rosenthal, P.J. Smith, K. Chibale. Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. *Bioorganic & Med. Chem*, **2010**, 18, 8243-8256.
- [38]. J.Z. Vlahakis, C. Lazar, I.E. Crandall, W.A. Szarek, Anti-Plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts. *Bioorganic & Med. Chem*, **2010**, 18, 6184-6196.
- [39]. E. Thomas, M.G. Ghany and T.J. Liang, The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antiviral Che. Chemother*, **2012**, 23, 1-12.
- [40]. K. Benci, T. Suhina, L. Mandic, S.K. Pavelic, A.T. Paravic, K. Pavelic, J. Balzarini, K. Wittine, M. Minatas, *Antiviral Chem. Chmother*, Novel 1,2,4-triazole and purine acyclic

cyclopropane nucleoside analogues: Synthesis, antiviral and cytostatic activity evaluations. **2011**, 21, 221-230.

[41]. .H. Kumar and Neena, *J. Chem. and Chem. Sci.*, **2010**, 1, 1-19

[42]. Z.A. Kaplancikli, A. Ozdemi, Z.G. Turan, M.D. Altinto, O.D. Can, New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *Eur. J. Med. Chem*, **2010**, 3, 3, 4383-4387.

[43]. A. Varvaresu, P.T. Siatra, A. Tsotinis, A.V. Tsantilikakoulidou, Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole. *Farmaco*, **1998**, 53, 320-326.

[44]. M.W. Akhter, M.Z. 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*, **2014**, 7, 6, 955-963.

[45]. T.Z. Gulhan, Z.A. Kaplancikli, A. Azdemir, P. Chevallet, H.B. Kandilci and B. Gusel; Studies on 1,2,4-triazole derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*, **2007**, 340, 586-590.

[46]. .K.A. Matwally, M.L. El-Sayed, M.E. El-Sdek, H.M. El-Fayomi and S.H. Yaseen,, *Bull. Fac. Pharm*, **2006**, 44, 1, 185-194.

[47]. J. Tian, X. Ban, H. Zeng, Y. Wang, *J. Chem*, **2012**, 7, 1, 30147.

[48]. .C.R. Katica, D. Vesna, K. Vlada, G.M. Dora and B. Aleksandra. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazole. *Molecules*. **2001**, 6, 815-824.

[49]. A.D. Panchal, P.D. Kunjadia and P.M. Patel, Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives linked triazoles. , *Int. J. Pharma. Sci. Drug Res*. **2011**, 3, 4, 331-337.

Généralités

Généralités :

L'objectif de notre travail est de synthétiser un nouveau composé hétérocyclique de type 1.2.4 triazole attaché à un cycle imidazole pour former un sel d'ammonium quaternaire selon le schéma **B**, et d'étudier son activité antimicrobienne.

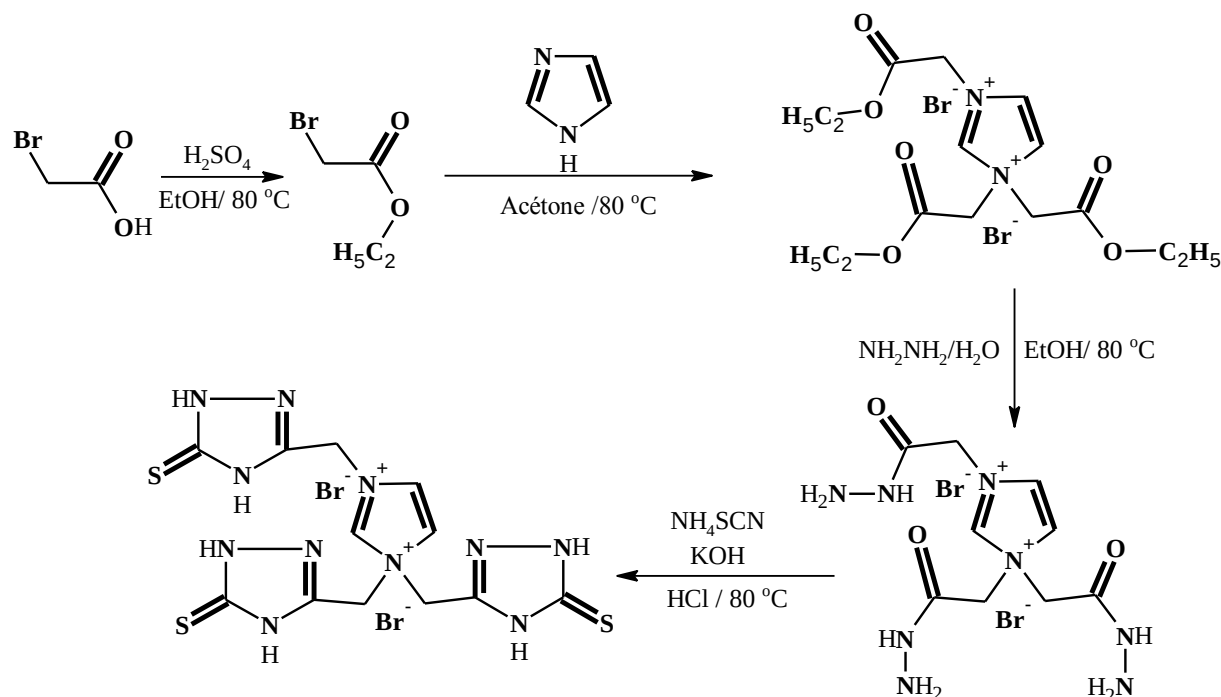


Schéma B : Route de synthèse des composés hétérocycliques.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par les méthodes d'analyse physico-chimiques à savoir CCM, Tf, IR et RMN ^{13}C , ^1H . Ces composés ont fait l'objectif d'une évaluation de leurs propriétés antimicrobienne. Les différentes méthodes de synthèses effectuées dans le présent travail, la caractérisation spectroscopique, et l'interprétation de l'ensemble des résultats de la synthèse, sont exposées et discutés, dans les chapitres suivants :

- **Chapitre B-1 :** Techniques Et Appareillages Utilisés.
- **Chapitre B-2 :** Synthèse et caractérisation des composés synthétisés.
- **Chapitre B-3 :** Résultats de l'activité antimicrobienne des composés testés.

Partie B (Expérimentale)

Chapitre B-1 : Techniques Et Appareillages Utilisés

Chapitre B-1 : Techniques Et Appareillages Utilisés

B-1-1- Généralités

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

1) 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.

2) Chauffage

Le mélange réactionnel est porté au reflux sur bain marie.

3) Température de fusion :

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



Figure B.1.1: Appareil Électrothermique de type Wagner & Muntz.

4) Mesure de température

Les températures sont mesurées avec du thermomètre.

5) Montage à reflux :

Le montage de chauffage à reflux est un montage expérimental qui permet de chauffer un mélange réactionnel et d'accélérer une réaction chimique, où la température est un facteur cinétique. Le reflux empêche la perte de réactif ou de solvant par évaporation.



Figure B.1.2: Montage à reflux

6) Montage de distillation :

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



Figure B.1.3: Montage de distillation.

7) Extraction liquide-liquide :

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

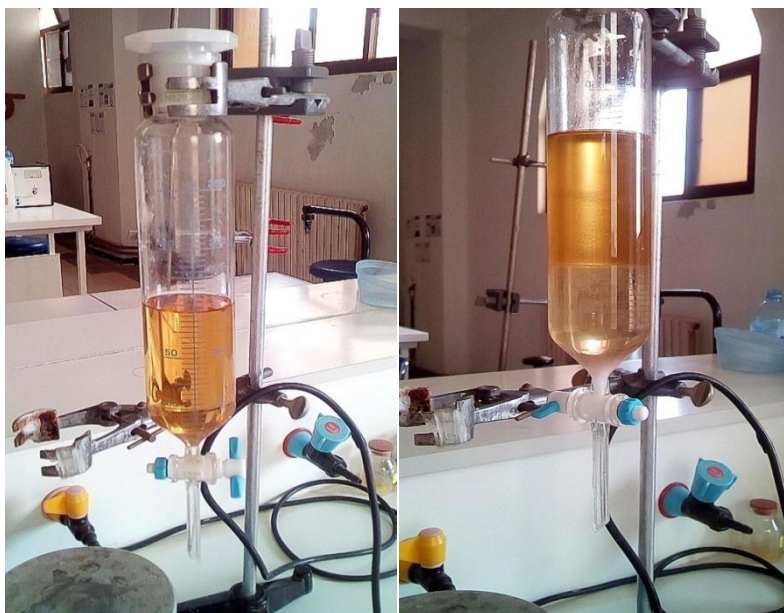


Figure B.1.4: Purification des produits synthétisés par l'extraction liquide-liquide.

8) La chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse extrêmement utile. On l'utilise en générale pour suivre l'avancement des réactions, connaître la composition de fraction séparée sur colonne ou contrôler la pureté des produits. Il existe différentes sortes de plaques et d'adsorbants. Parmi les plaques commerciales, certaines sont traitées par substance fluorescente qui permet la révélation en UV. Les adsorbants peuvent être : les gels de silice, ce sont de loin les plus courants ; l'alumine, fréquemment utilisée pour l'analyse de substances basiques. L'adsorbant peut être déposé sur différents supports : plaques d'aluminium, de plastique ou de verre.

Les rapports des hauteurs de migration du composé et du front de l'éluant est appelé rapport frontale, noté R_f défini par le rapport suivant :

$$R_f = d_{\text{substance}} / d_{\text{solvant}}$$

➤ Dans lequel :

$d_{\text{substance}}$: Distance parcourue par le composé (mesurée au centre de la tache)

d_{solvant} : Distance parcourue par le front du solvant.

L'éluant doit être choisi de telle sorte que produits et réactifs aient des R_f différents, afin de pouvoir les distinguer sur plaque.

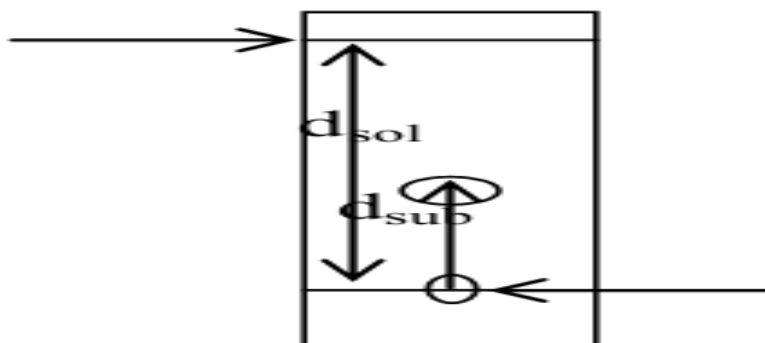


Figure B.1.5: Plaque de CCM (chromatographie sur couche mince).

9) Incubation des bactéries

L'incubation était effectuée dans une étuve de type “**Memmert** ” pendant 24h.



Figure B.1.6: Étuve d'incubation des bactéries.

B-1-1-2 Techniques spectroscopiques

Pour analyser un produit synthétisé, on dispose des techniques physiques diverses telles que la spectroscopie infrarouge et RMN ^1H ^{13}C . Ces méthodes d'étude physiques des composés organiques mettent en jeu l'interaction d'une onde électromagnétique avec la matière. Selon le domaine d'énergie impliqué, différentes transitions peuvent être excitées. Le principe consiste en l'enregistrement de l'énergie absorbée ou de l'énergie émise en fonction de la fréquence de l'onde incidente ou de sa longueur d'onde.

1. Spectrophotométrie IR

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

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



Figure B.1.7 : Spectrophotomètre IR [Shimadzu série FTIR-8300].

2. RMN ^1H , ^{13}C :

Les mesures ont été effectuées au laboratoire de synthèse organique appliqués université d'Oran es-senia, les spectres RMN ^1H , ^{13}C des produits, ils ont été enregistrés sur un appareil de type BRUCKER AM (300MHz) dans le CDCl_3 et le CD_3OD comme solvant.

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



Figure B.1.8: Appareil RMN de type BRUCKER AM (300MHz).

Le rendement est calculé par l'équation:

$$\text{Rdt}\% = (\text{M}_{\text{exp}} / \text{M}_{\text{théo}}) * 100$$

M_{exp} : masse expérimentale (obtenue).

$\text{M}_{\text{théo}}$: masse théorique

B-1-1-3- La liste des produits chimiques utilisés :

Tous les solvants et les réactifs chimique utilisés durant cette étude sont obtenue de sigma Aldrich et Biochem.

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

Produits	Formule brute	Masse Molaire (g/mol)	Température de fusion T_f °C	Température d'ébullition T_{eb} °C	Densité (dg/cm ³)
Les solvants					
Ether diéthylique	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74.12	-116	35	0.715
Chloroforme	CHCl ₃	119.38	-63.5	61.2	1.48
Méthanol	CH ₃ OH	32.04	-98	64.5	0.79
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	46.07	-117	79	0.78
Diméthylsulfoxyde	DMSO	78.13	18.5	190.85	1.1
Eau distillée	H ₂ O	18.01	00	100	01
Réactifs et catalyseur					
Imidazole	C ₃ H ₄ N ₂	68.07	88	255	-
Hydrazine	N ₂ H ₄	32.04	2	114	1.01
Hydroxyde de potassium	KOH	56.10	380	1 324	2,04
Thiocyanate d'ammonium	NH ₄ SCN	76.12	149,6	170	1.3
Acide chlorhydrique	HCl	36,461	-30	48	1,19
Iode	I ₂	126.9	113.7	184.3	-
Hydroxyde de sodium	NaOH	39.99	318	1390	2.1

Chapitre B-2 Synthèse Et Caractérisation des composés hétérocycliques

Chapitre B-2 Synthèse Et Caractérisation des composés hétérocycliques

B-2-1 Synthèse:

B-2-1-1 Synthèse de bromoacetate d'éthyle (B-1) :

L'acide bromoacétique (5g, 0.035 mol) est dissous dans l'éthanol (50ml), avec (2ml) d'acide sulfurique H_2SO_4 concentré comme catalyseur, le mélange est porté à reflux dans un bain marie à une température de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$; l'avancement de la réaction a été suivie par la CCM dans l'éluant ($CHCl_3/MeOH$ 3/1) qui confirme la fin de la réaction par l'apparition du spot de $R_f=0.75$. Après l'achèvement de la réaction qui a duré 16h, le mélange est refroidi à température ambiante par de l'eau glacée. L'acide est neutralisé par du bicarbonate de sodium jusqu'au pH atteint 7, ensuite le produit est extrait par le chloroforme puis séché sur du sulfate de magnésium $MgSO_4$. Le produit est isolé sous forme de liquide, après filtration et évaporation du solvant.

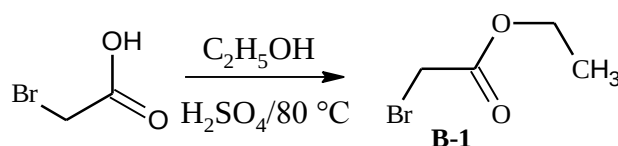


Schéma B-2-1 : Synthèse de bromoacetate d'éthyle (B-1).

Formule brute : $C_4H_7BrO_2$

Odeur : très forte et irritante des yeux

Masse molaire : 167 g/mole.

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

Rendement: 80,73 %

➤ Caractérisation par spectroscopie infrarouge

L'analyse par spectroscopie IR du composé **B-1** (Figure **B-2-1**) montre clairement la disparition totale de la bande du groupement hydroxyle OH à 3406 cm^{-1} (annexe 01) comme nous remarquons la présence de la bande carbonyle $C=O$ à 1741.6 cm^{-1} et la bande $C-O-C$ à 1022.2 cm^{-1} correspond à la fonction ester, pour la bande CH et observé à 2925.8 cm^{-1} .

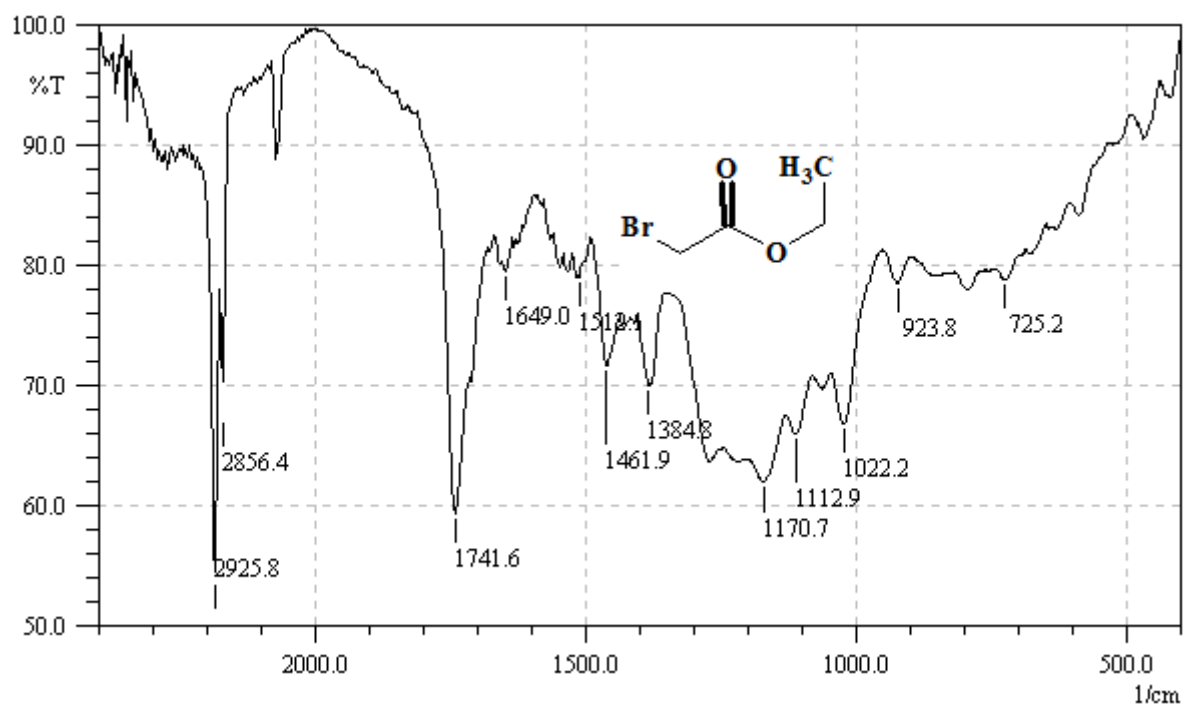


Figure B-2-1: Spectre infrarouge du composé **B-1** dans le KBr.

B-2-1-2 Synthèse de 1,1,3-tris(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1*H*-imidazolidinium bromide (**B-2**):

Le composé **B-1** bromoacétate d'éthyle (18.41g, 0.110 mol) est additionné à l'imidazole (2.5g, 0.041mol). Le mélange est dissous dans l'acétone (50ml) et chauffé dans un bain marie à température de 80 °C pendant 48 heures, après l'achèvement de la réaction, la CCM révèle une seule tache de $R_f=0.45$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1), puis le produit est obtenu après évaporation du solvant et enfin lavé plusieurs fois avec du éthyle de éther et mis dans le dessiccateur.

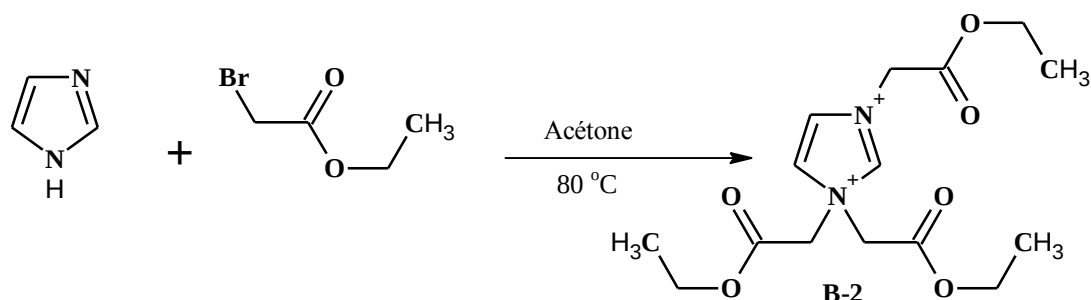


Schéma B-2-2 : Synthèse du composé **B-2**.

Odeur : forte

Aspect physique: pâte

Couleur : jaune pale

Rendement : 63.2 %

➤ **Caractérisation par spectroscopie infrarouge**

L'analyse par spectroscopie IR du composé **B-2** (Figure **B-2-2**) montre la présence de la bande du groupement ammonium C-N⁺ à 1380.9 cm⁻¹, ainsi que la bande carbonyle C=O est observé à 1622 cm⁻¹, le groupement C-O-C est observé à 1055 cm⁻¹.

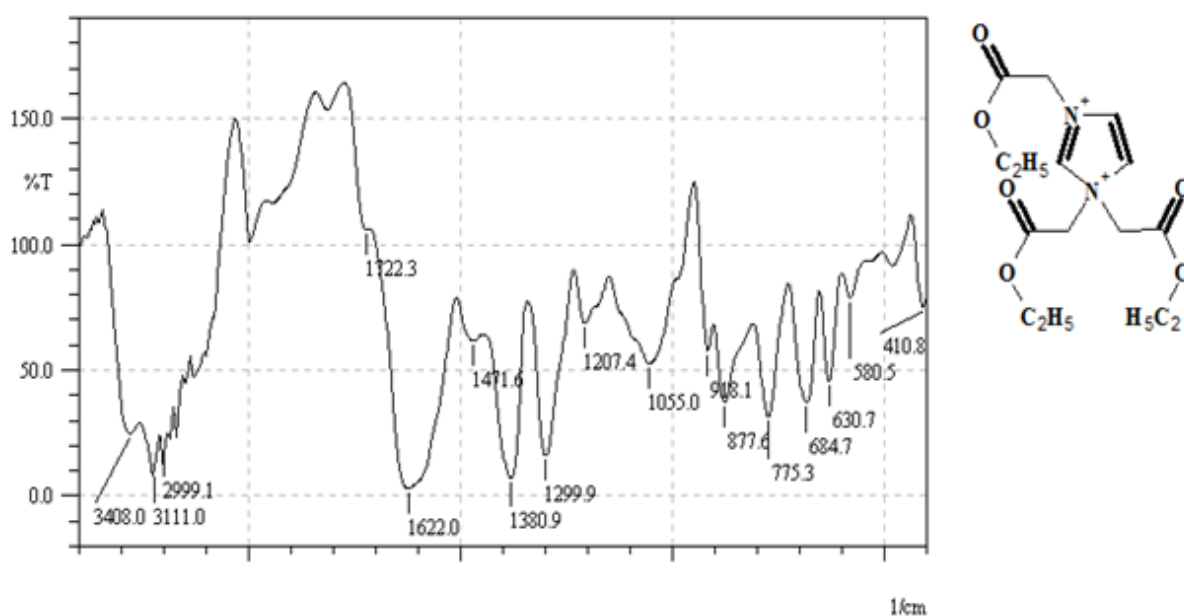


Figure B-2-2: Spectre infrarouge du composé B-2 dans le KBr.

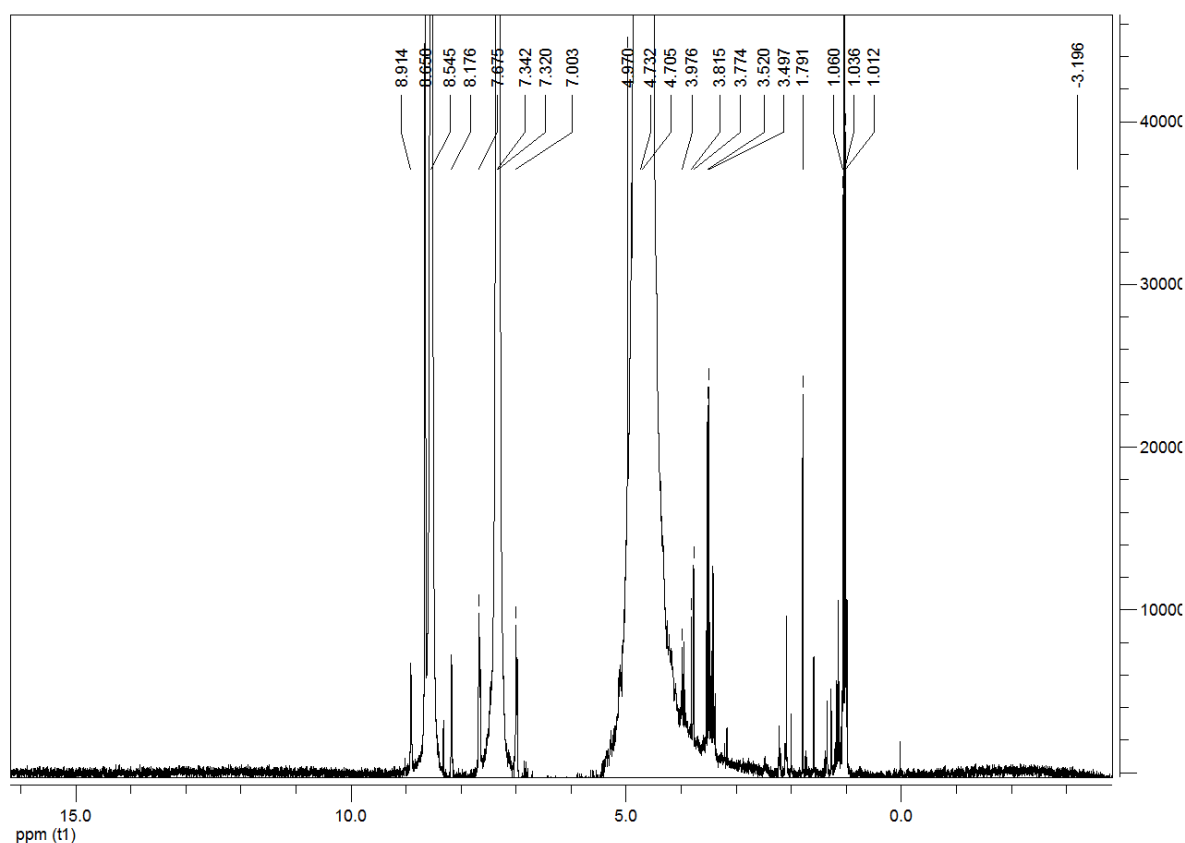


Figure B-2-3 : Spectre RMN ^1H du composé B-2.

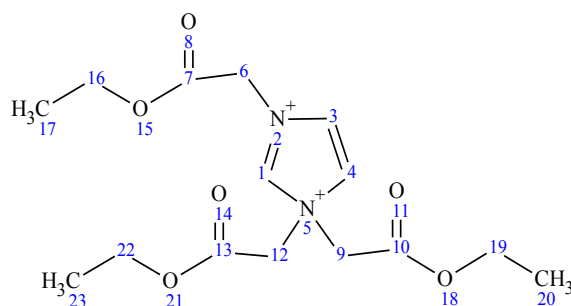


Figure B-2-4 : Structure de composés B-2.

RMN ^1H (300MHz, H_2O), δ (ppm): 8.9 (1H, C1); 7.6 (1H, C4); 7.3 (1H, C3); 4.9 (2H, C6); 4.7 (2H, C9, C12); 3.9 (2H, C16); 3.8 (2H, C19, C22) ; 1.7 (2H, C20, C23).

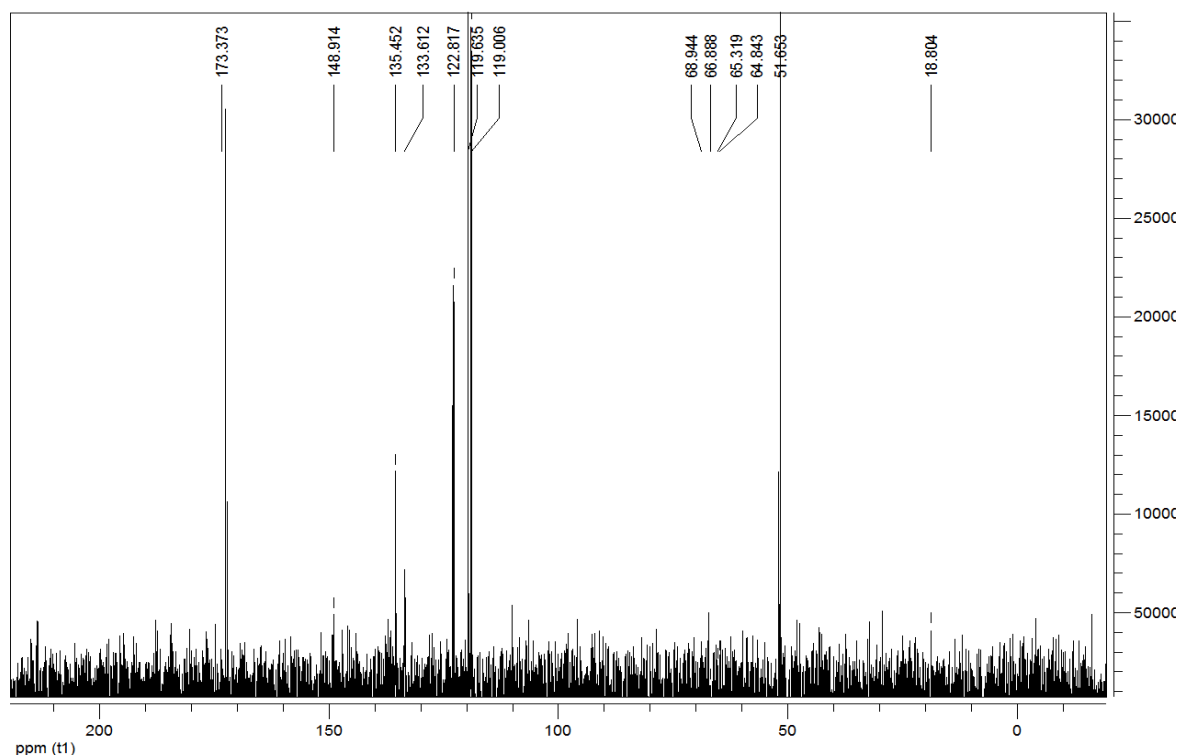


Figure B-2-5 : Spectre RMN ^{13}C du composé B-2.

RMN ^{13}C (300MHz, H_2O), δ (ppm): 173.3 (C10, C13); 148 (C1); 135.4 (C3); 133.6 (C4); 68.9 (C19, C22); 66.8 (C16); 65.3 (C6); 51.6 (C12, C9); 18.8 (C17, C20, C23).

B-2-1-3 Synthèse de 1,1,3-tris(2-hydrazino-2-oxoethyl)-1*H*-imidazoledium bromide (B-3):

A une solution de composé **(B-2)** (2.35g, 0.0045 mol) dissous dans l'éthanol (50 ml) est mélangé avec de l'hydrate d'hydrazine (98%, 5ml) le mélange est porté à reflux pendant 6h sur un bain marie, à la fin de la réaction la CCM indique une seule tache dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1/1) de $R_f = 0.51$ puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le produit est obtenu après évaporation de solvant sous forme d'une poudre de couleur blanc avec un rendement de 86%.

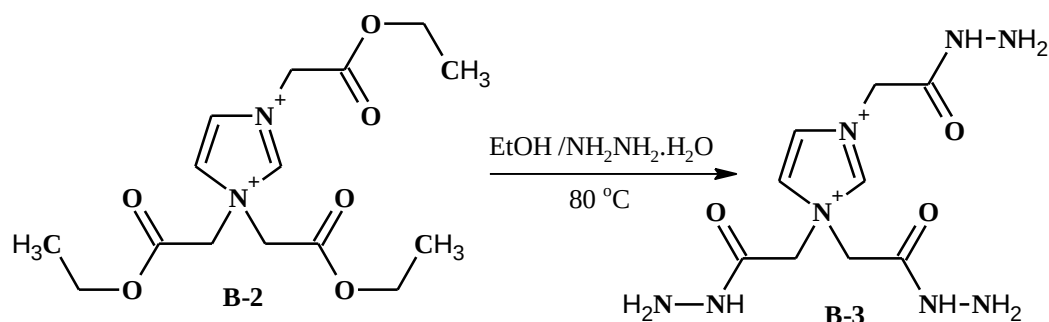


Schéma B-2-3 : Synthèse du composé B-3.

Odeur : très forte

Aspect physique: poudre

Couleur : blanc

T_f : 76 °C

➤ Caractérisation par spectroscopie infrarouge

Le spectre IR du composé B-3 Figure (B-2-3), révèle une bande forte et large à 3118.7 cm^{-1} correspond d'élongation de la liaison N-H du groupement amine, le groupement carbonyle de la fonction amide et présent à 1595 cm^{-1} . Une autre bande forte et intense à 1395 cm^{-1} correspond d'élongation de la liaison C-N⁺ du groupement amine quaternaire, comme nous remarquant la disparition de la bande C-O-C.

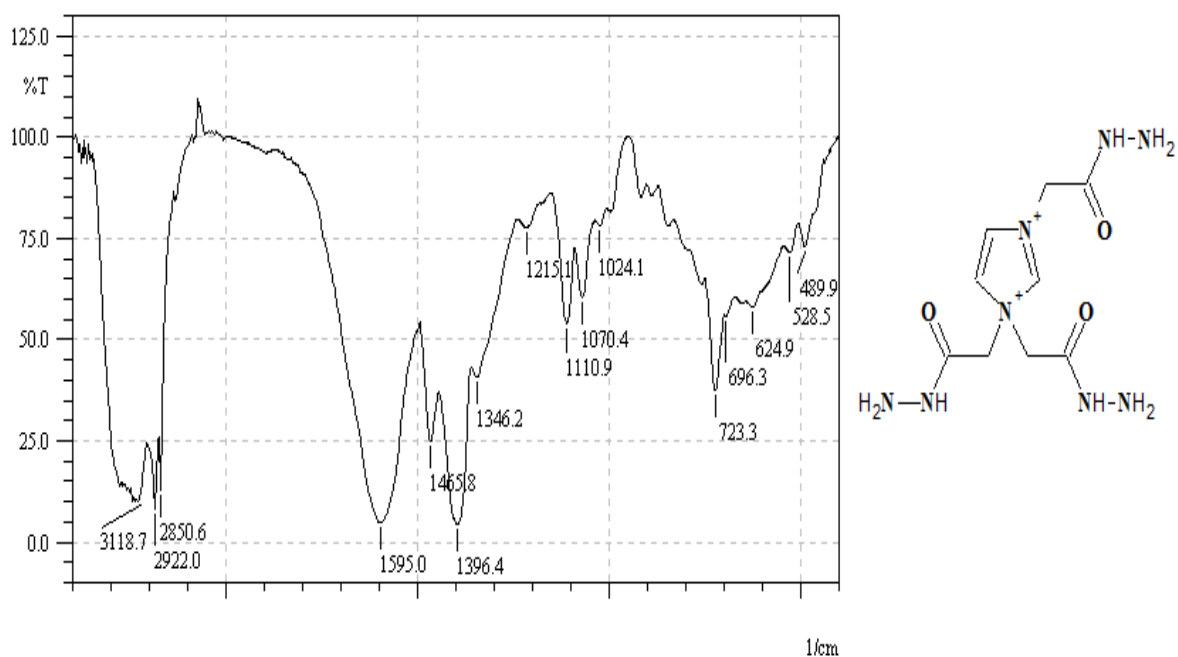


Figure B-2-6: Spectre infrarouge du composé B-3 dans le KBr.

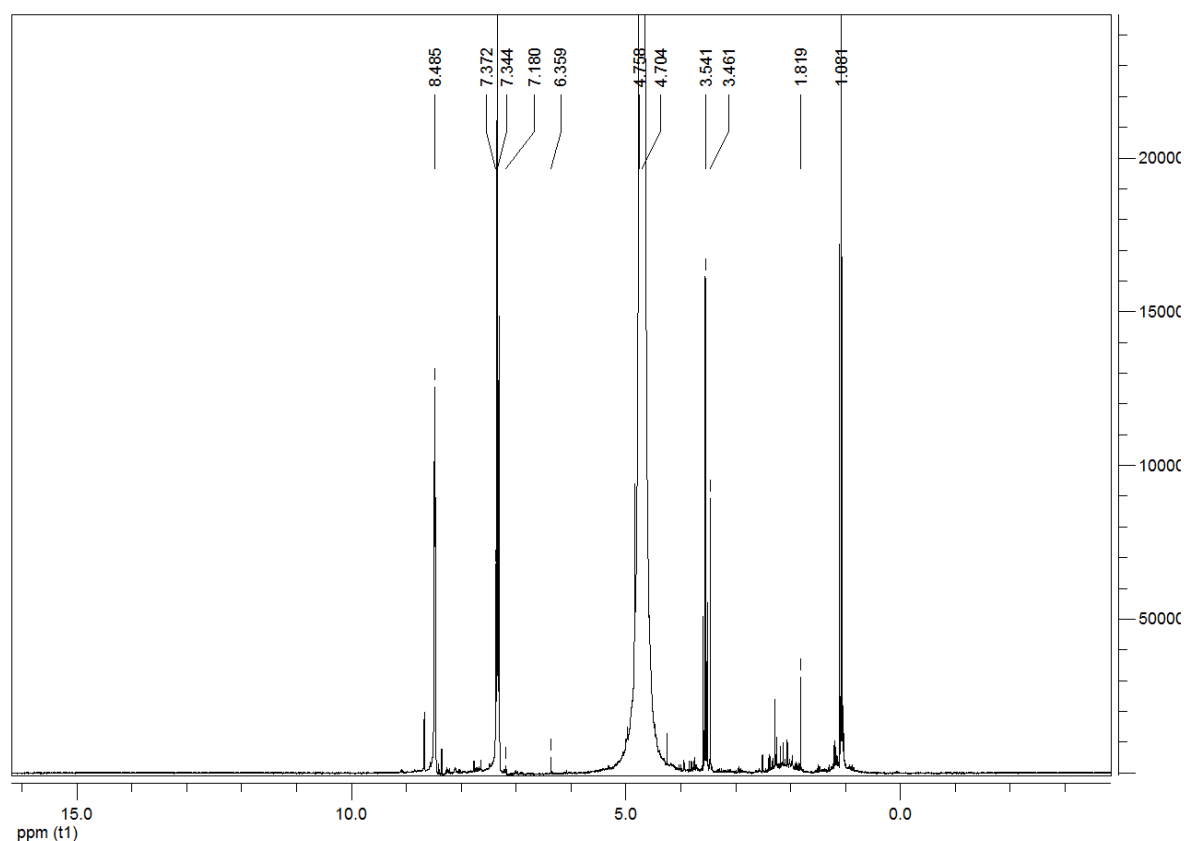


Figure B-2-7 : Spectre RMN ^1H du composé B-3.

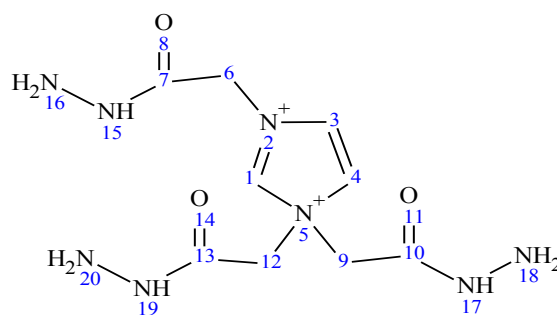


Figure B-2-7 : Structure de composés B-3.

RMN ^1H (300MHz, H_2O), δ (ppm): 8.4 (1H, C1); 7.3 (H, NH-NH₂); 6.3 (1H, C3); 4.7 (2H, C9, C12); 3.5 (2H, C6).

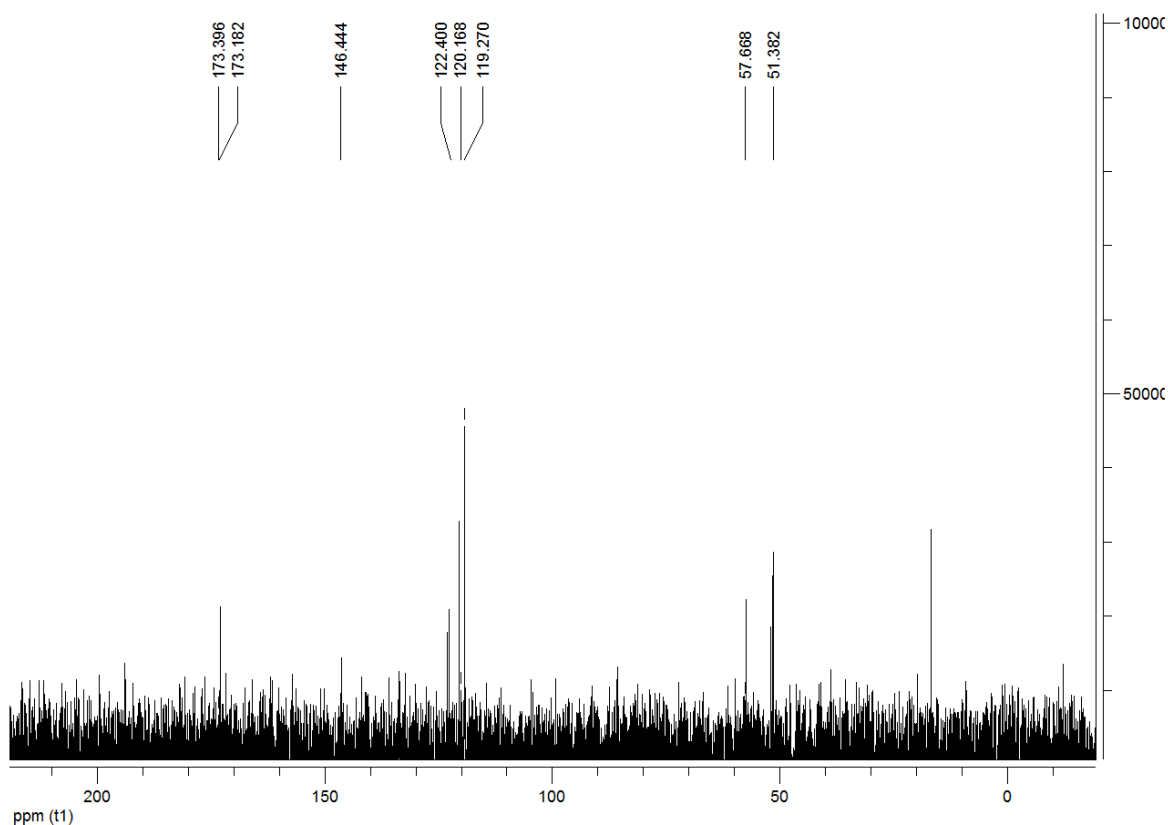


Figure B-2-8: Spectre RMN ^{13}C du composé B-3.

RMN ^{13}C (300MHz, H_2O), δ (ppm): 173.3 (C7); 173.1 (C13, C10); 144.4 (C1); 122.1 (C4); 120.1 (C3); 57.6(C12, C9); 51.3(C6).

B-2-1-4 Synthèse de 1,3-bis[(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(5-thioxo-1,2,4-triazolidin-3-yl)methyl]-1H-imidazoledium bromide (B-4):

Un mélange contenant le **(B-3)** (2g, 0.004mol), le thiocyanate d'ammonium NH_4SCN (0.42g, 0.0055mole) est dissous dans l'éthanol (50ml). L'acide chlorhydrique HCl (5 ml) est ajouté goutte à goutte au mélange porté à reflux à une température de 80°C pendant 8h, le solvant est évaporé, et un précipité de couleur jaune est formé, ensuite le précipité dissous dans l'éthanol (50 ml) est traité par une solution d'hydroxyde de potassium KOH (0.4 g, 0.00714 mole). Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux pendant 6h. L'analyse par CCM révèle une seule tache de produit de $R_f=0.47$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3/1), ensuite la solution est refroidie, le mélange réactionnel est acidifié avec l'acide chlorhydrique HCl jusqu'au pH égal à 2. Le précipité qui se forme est filtré pour récupérer les cristaux .

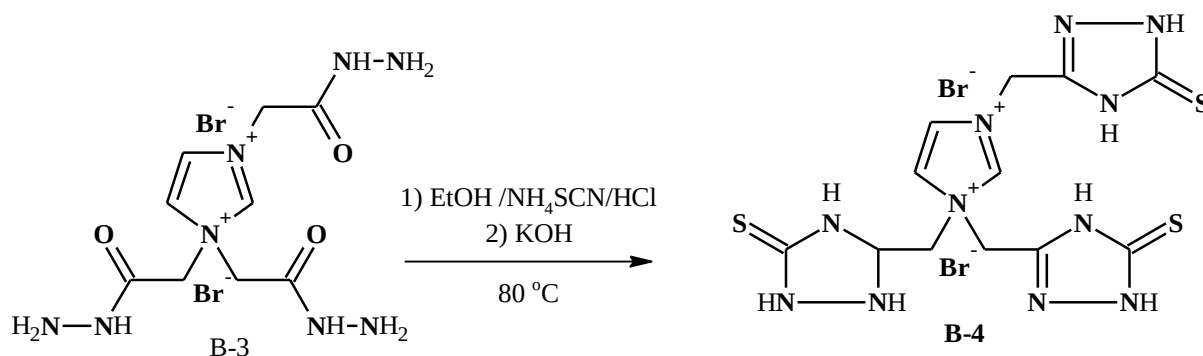


Schéma B-2-4 : Synthèse de cycle 1.2.4 triazole composés B-4.

Odeur : faible

Aspect physique: cristaux

T_f= 268°C.

Couleur : blanc.

Rendement : 67 %

➤ **Caractérisation par spectroscopie infrarouge**

Le spectre IR du composé **B-4** figure **B-2-11**, est constitué de plusieurs bandes. Une bande forte située à 3149.5 cm⁻¹ caractérise l'élongation de la liaison N-H du groupement amine de l'hétérocycle 1.2.4 triazole, et une bande forte et intense à 1600.8 cm⁻¹ correspond d'élongation de la liaison C=N du groupement de cycle, et une bande d'élongation de la liaison C=S de la fonction thione est observé à 2364.6 cm⁻¹, la fonction amine quaternaire est observé à 1398.3 cm⁻¹.

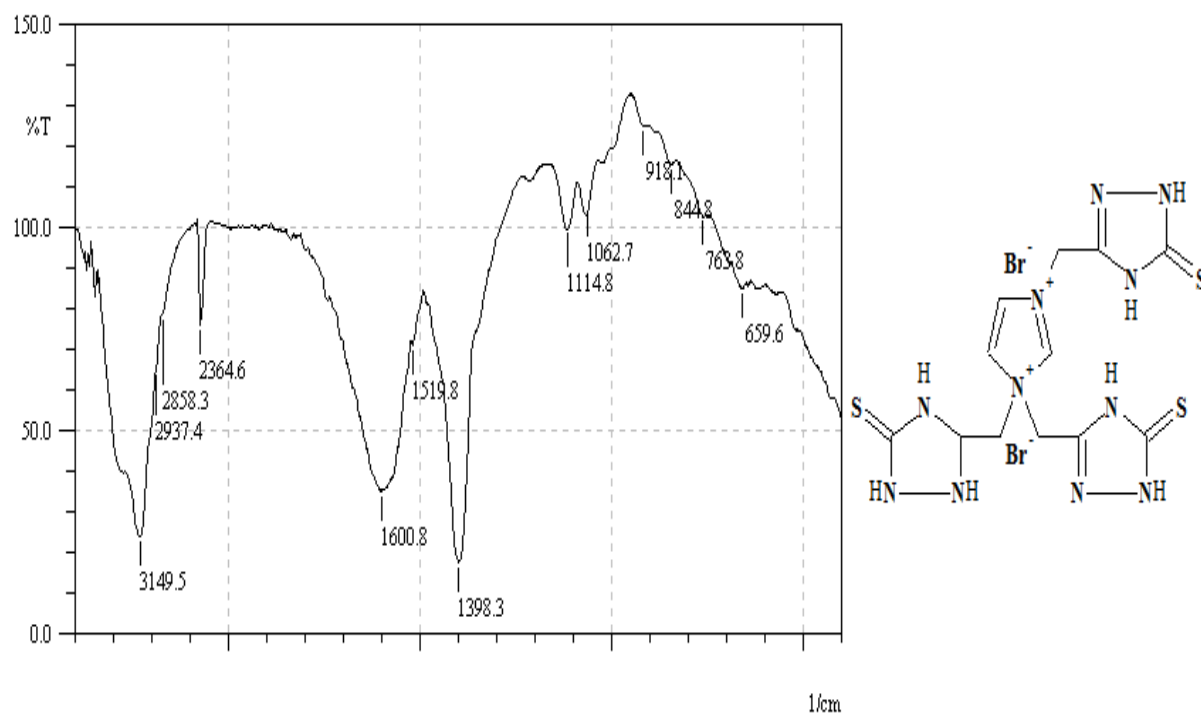


Figure B-2-9: Spectre infrarouge du composé B-4 dans le KBr.

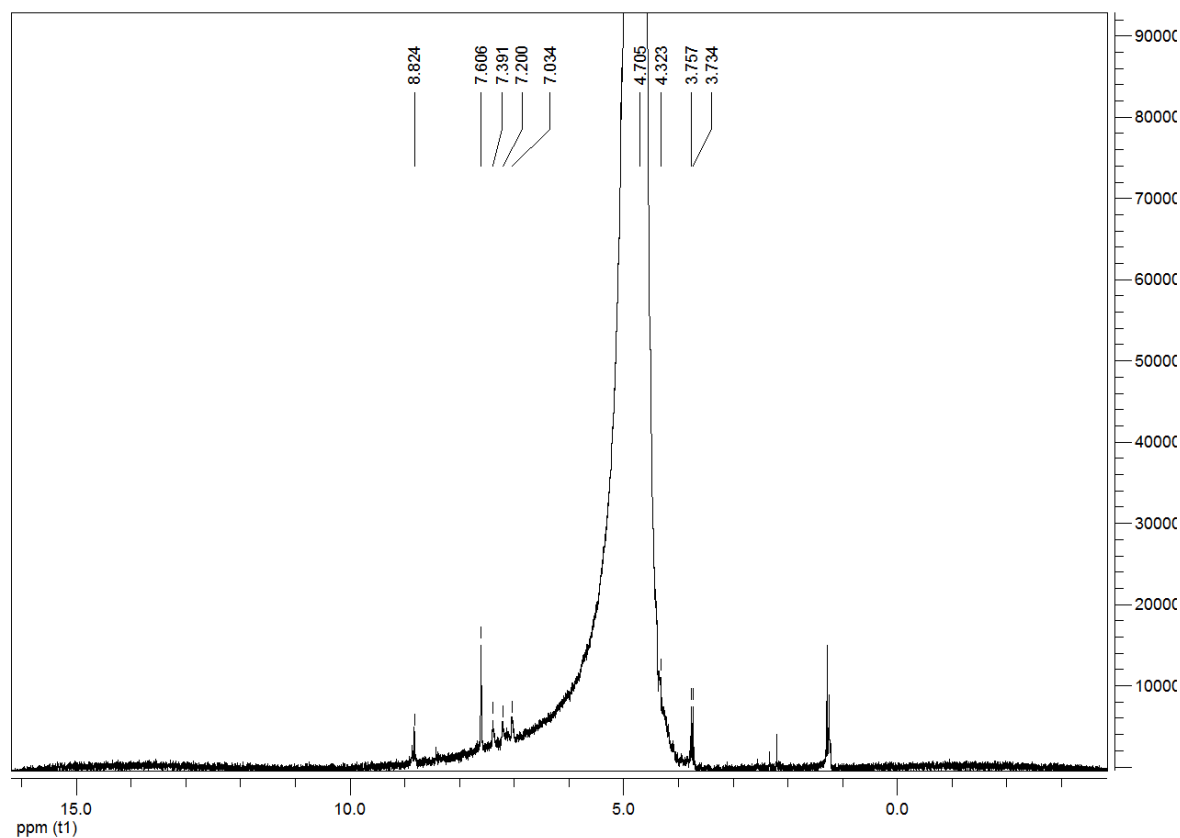


Figure B-2-10 : Spectre RMN ^1H du composé B-4.

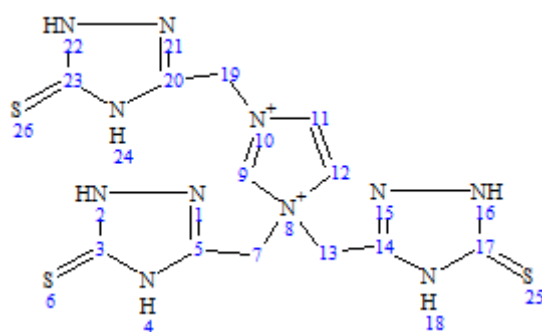


Figure B-2-11 : Structure de composés B-4.

RMN ^1H (300MHz, H_2O), δ (ppm): 8.8 (1H, NH); 7.6 (1H, C9); 7.3 (1H, C12); 7.2 (1H, C11); 3.7 (2H, C7, C13); 3.7 (2H, C19).

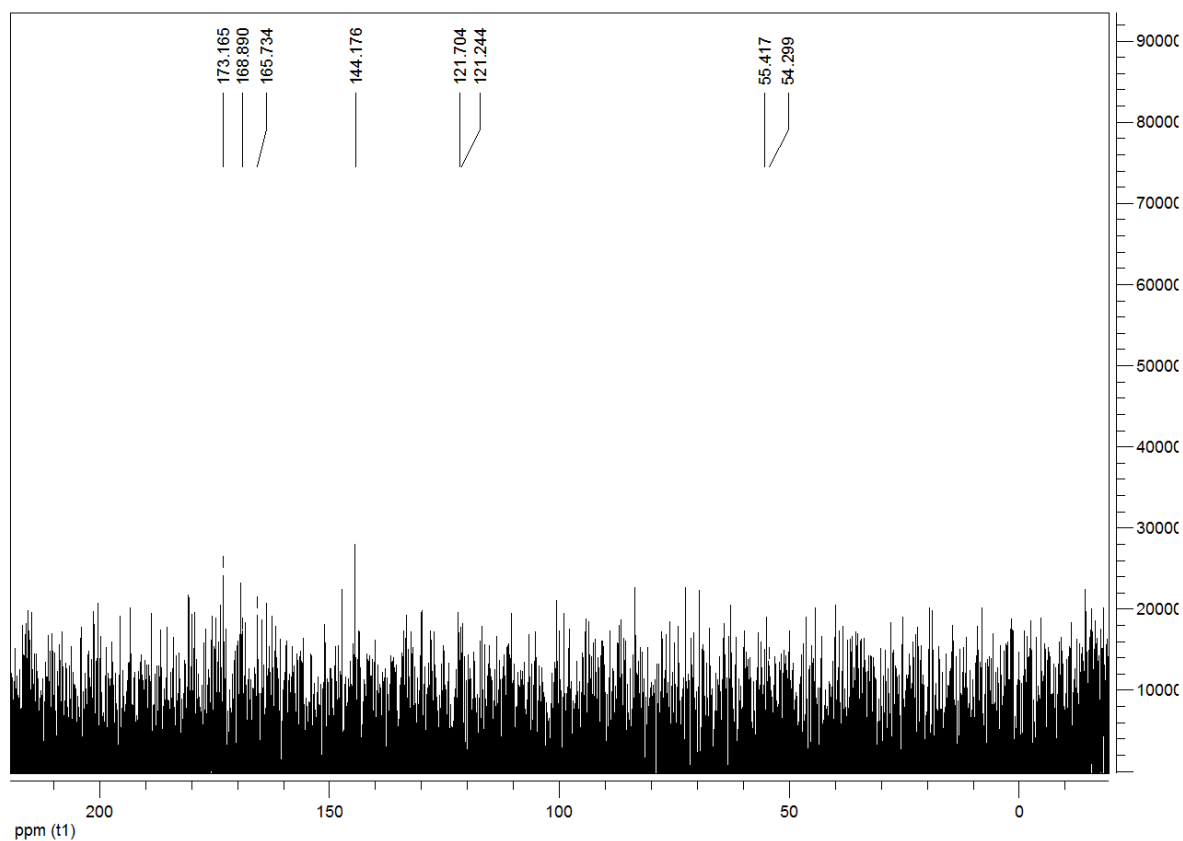


Figure B-2-12 : Spectre RMN ^{13}C du composé B-4.

RMN ^{13}C (300MHz, H_2O), δ (ppm): 173.1 (C3, C17, C23); 168.8 (C9); 165.7 (C20); 121.7 (C5, C14); 121.2 (C11, C12); 55.4(C7, C13); 54.2(C19).

Chapitre B-3 Evaluation De L'Activité Antimicrobienne

Chapitre B-3 Les Tests De L'Activité Antimicrobienne

B-3-1 Introduction

La contamination par des microorganismes est un problème majeur de santé et d'hygiène [1]. De nombreux efforts sont faits pour trouver des solutions bactéricides efficaces mais aussi respectueuses de l'environnement [2]. L'utilisation de ressources renouvelables pour la préparation de nouvelles solutions biocides multivalentes serait un atout et une avancée majeure dans la lutte contre les agents contaminants [3].

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

B-3-2 Activité Antimicrobienne

B-3-2-1 Généralités sur Les microorganismes utilisés

Notre étude a porté sur quatre souches bactériennes et une souche fongique. Les souches utilisées sont des souches de références.

Les souches bactériennes utilisées dans l'essai antibactérien sont: les bactéries à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*, et *Escherichia coli*) et les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*).

Les espèces bactériennes sur lesquelles nous avons travaillé sont résumées dans le Tableau

B-3-1

Tableau B-3-1: Souches bactériennes testées.

Souches bactériennes	Gram	Référence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	CECT110
<i>Escherichia coli</i>	-	CECT515
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	CECT240
<i>Bacillus subtilis</i>	+	CECT498

CECT: Collection Espagnol de Culture Type

B-3-2-2 Les bactéries à Gram positif**➤ *Bacillus subtilis***

Bacillus subtilis appartient à la famille des bactéries gram positif est une bactérie sporulées et telluriques, ubiquitaires, rencontrées dans le sol, l'eau, les poussières [4].

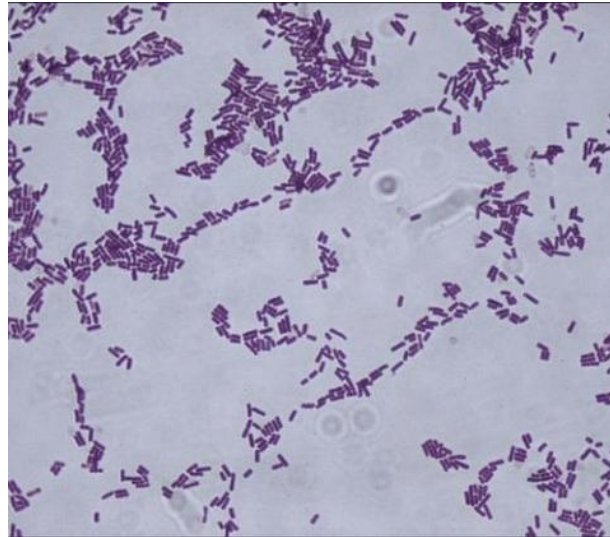


Figure B-3-1 : Aspect de *Bacillus subtilis* [5]

➤ *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus espèce type du genre *Staphylococcus*, parfois appelée staphylocoque doré, produit de nombreuses toxines Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées et, dans certains cas extrêmes, d'infections potentiellement mortelles [6].

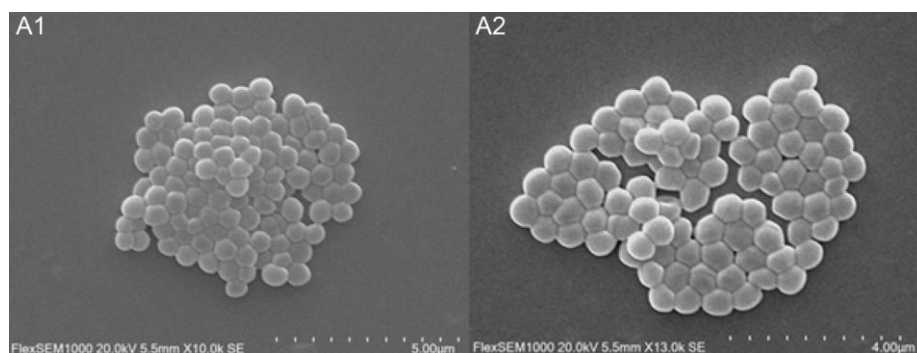


Figure B-3-2 : Aspect de *Staphylococcus aureus*. [7]

B-3-2-3 Bactéries à Gram négatif**➤ *Escherichia coli***

L'*E. coli* est une bactérie qui se trouve couramment dans le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux à sang chaud. Les souches de *E. coli* dites *entérohémorragiques* (ECEH). Ces dernières provoquent des diarrhées sanglantes et produisent une puissante toxine à l'origine du syndrome hémolytique et urémique (SHU). Régulièrement, des souches d'ECEH sont la cause d'intoxications alimentaires via la consommation de produits animaux mal cuits ou consommés crus [8].

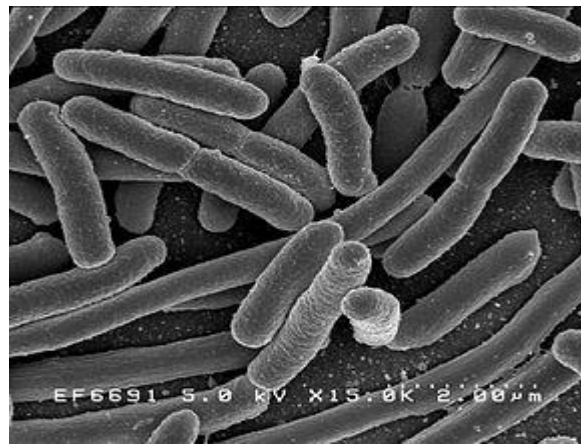


Figure B-3-3 : Aspect d'*Escherichia coli*. [9]

➤ *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, autrement connu sous le nom de bacille pyocyanique, bacille du pus bleu ou pyo, est une bactérie gram-négatif du genre *Pseudomonas*. Les bacilles sont fins, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire : ciliature monotriche, dépourvus de spores et de capsules [10].



Figure B-3-4 : Aspect de *Pseudomonas aeruginosa*. [11]

B-3-2-4 Activité antifongique :

Candida albicans est un champignon levure forme opportuniste qui est à l'origine de la plupart des candidoses cutanées. Ces infections sont souvent mortelles pour les sujets dont l'immunodéficience est très accentuée [12].

La souche fongique utilisée en ce travail est *Candida albicans* avec une référence de CECT1394.

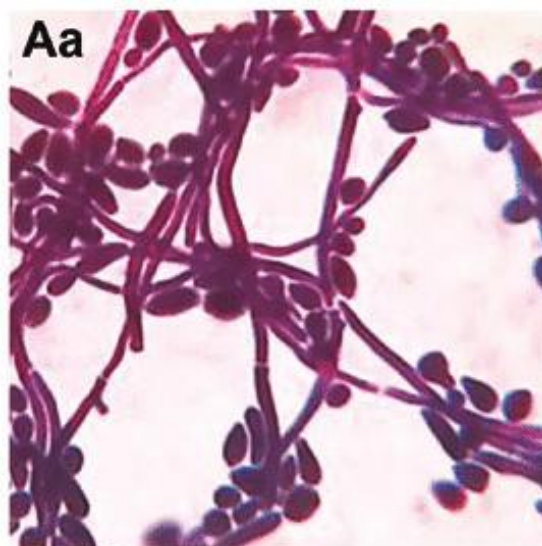


Figure B-3-5: Aspect de *Candida albicans*. [13]

B-3-2-5 Enrichissement

Une préparation au moins 24h avant l'incubation des souches, cette étape consiste à la régénération des microorganismes par les isolés de son milieu vers un autre milieu liquide, en les remettant dans des conditions favorables, pour obtenir des souches jeunes.

B-3-2-6 Milieux de culture

Gélose Mueller Hinton (MH) : milieu pour l'étude de la sensibilité des bactéries, en milieu solide, vis-à-vis des composés testés. On a préparé le milieu de culture en coulant la gélose (Muller Hinton) dans des boîtes de pétri stériles. Avant de commencer l'ensemencement sur ces boîtes on attend qu'ils solidifient.



Figure B-3-6: Préparation de milieu de culture.

B-3-2-6 Ensemencement

Dans la zone stérile, le milieu de culture est préalablement préparé, on ensemence à l'aide d'un écouvillon stérile. L'ensemencement s'effectue de telle sorte à assurer une répartition uniforme des bactéries et de champignon.

B-3-2-7 Préparation des disques

Les disques utilisés sont standard, disques en papier Whatman stériles dont 6mm de diamètre sont imbibés suffisamment avec les solutions préparées (environ 20 μ l), on met chaque disque sur le numéro de l'échantillon appropriée [14].

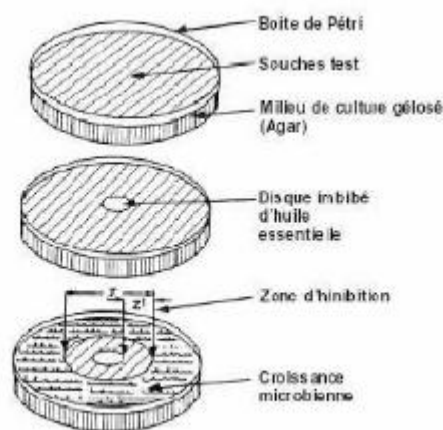


Figure B-3-7: Préparation des disques

B-3-2-8 Les disques des antibiotiques utilisés*Tableau B-3-2: Type d'antibiotiques utilisés.*

L'abreviation	Le nom d'antibiotique	La charge de disque (µg)
CT10	Céfotaxime	10
PI20	Pipéracilline	20
CZ30	Céfazoline	30
GEN50	Gentamicine	50

B-3-2-9 Boîtes témoins

En ces boîtes on répète le même démarche que les boîtes de péric de test des échantillons, mais au lieu des disques de Whatman on met des disques des antibiotiques (PI20, CT10, CZ30, GEN50).

B-3-2-10 Incubation des souches

Après un report au frais (4-6 °C) de 15 à 60 min des boîtes de pétris, on met ces dernières à l'étuve à température de 37 °C pendant 24h.

B-3-3 L'évaluation de l'activité antimicrobienne

Après 24 h d'incubation des disques utilisés pour le dépistage de l'activité biologique, on a put faire une lecture, on a fait l'antibiogramme sur trois 03 produits de synthèse, l'absence de croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du disque. L'activité antibactérienne s'est manifestée par l'apparition des zones d'inhibition autour des disques imprégnés des solutions de produits synthétisés.

Les souches testées ont montré une résistance totale aux tous les produits synthétisés (**B-2**, **B-3** et **B-4**). Tel que :

(B-2): 1,1,3-tris(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazoledium bromide.

(B-3): Synthèse de 1,1,3-tris(2-hydrazino-2-oxoethyl)-1H-imidazoledium bromide.

(B-4) : 1,3-bis[(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(5-thioxo-1,2,4-triazolidin-3-yl)methyl]-1H-imidazoledium bromide.

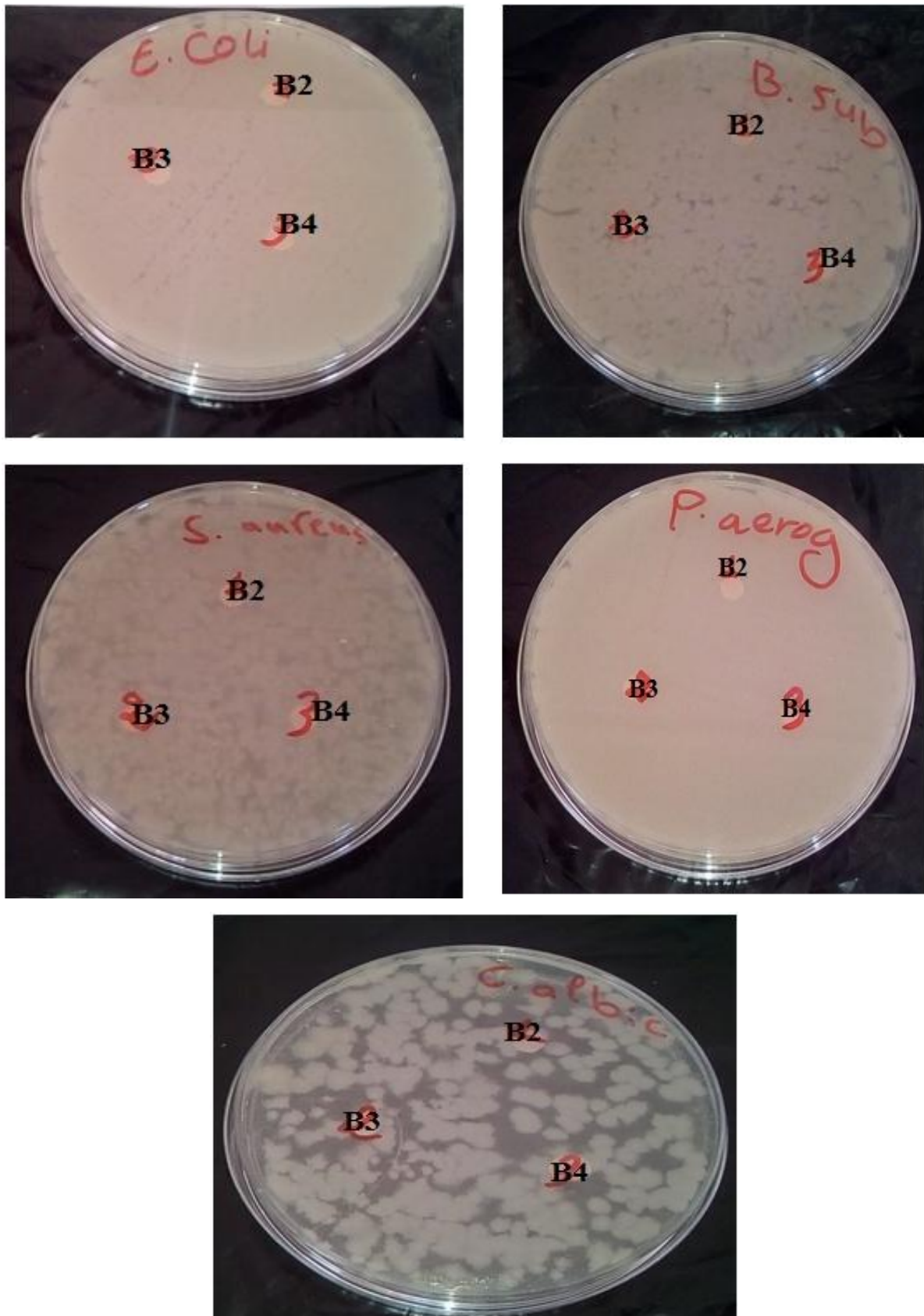


Figure B-3-8 : les résultats d'activité antimicrobienne après 24h d'incubation

B-3-4 La sensibilité aux antibiotiques

Les souches utilisées pour l'investigation de l'activité antimicrobienne des produits synthétisés, ont mis en test pour l'évaluation de leurs sensibilités et résistance aux certains antibiotiques avec différent charges des disques.

Les souches testées ont montrés une sensibilité contre deux antibiotiques, pipéracilline avec une charge de disque de **20µg (PI20)**, et gentamicine avec une charge de disque **50µg (GEN50)**. Alors que, les souches ont montré une résistance contre deux antibiotiques, Céfotaxime avec une charge de disque de **10µg (CT10)** et Céfazoline, charge de disque **30µg (CZ30)**.

La sensibilité présentée par les souches variait de résistante à très sensible en fonction du diamètre de la zone d'inhibition entourant le disque d'antibiotique. Les résultats de la sensibilité sont présentés dans le tableau **B-3-3**.

Les antibiotiques utilisés :

CT10 : Céfotaxime 10µg

PI20 : Pipéracilline 20µg

CZ30 : Céfazoline 30µg

GEN50 : Gentamicine 50µg

Tableau B-3-3: Résultats de sensibilité aux antibiotiques

Les souches	Gram	Les antibiotiques			
		CT10	PI20	CZ30	GEN50
<i>Escherichia coli</i>	-	0	14	0	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	0	14	0	24
<i>Bacillus Subtilus</i>	+	0	15	0	27
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	0	16	0	29
<i>Candida albicans</i>		0	19	0	30

D'après le tableau précédent les deux antibiotiques **Céfotaxime 10µg** et **Céfazoline 30µg** ont montré le même effet que les produit synthétisés, et donc une résistance des souches contre ces composés.

Par comparaison de structures entre les deux antibiotiques et les composés synthétisés (**Figure B-3-9**), on trouve qu'il ya des points communs.

En aspect général, tous les composés contiennent au moins un hétérocycle à cinq chaînons en sa structure. Les composés **B-4**, céfotaxime et céfazoline contiennent des atomes de soufre en sa composition. La présence du lien (C=O) est aussi un point commun entre les composés. Par contre, l'absence du groupement amine quaternaire était remarquable en structures des deux antibiotiques.

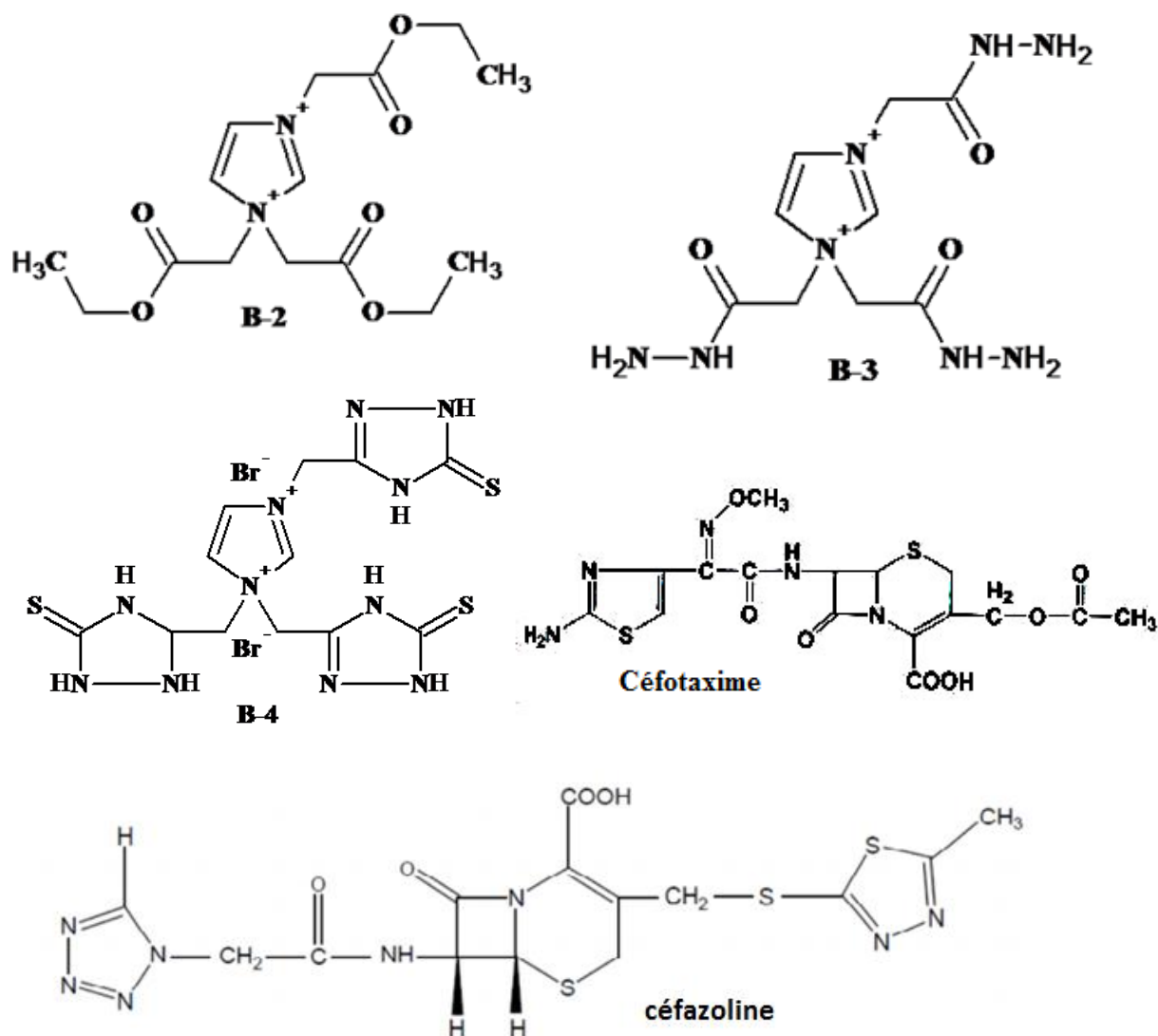


Figure B-3-9 : structures des composés auxquels les souches utilisées ont montré une résistance [15][16].

Pour le produit **B-4** peut la géométrie de leur structure influence sa performance antimicrobienne, de telle sorte la fonction ammonium quaternaire est probablement “enrobée” par les hétérocycles 1,2,4-triazole. Ce qui a empêché l'interaction du groupement ammonium quaternaire avec les microorganismes.

Référence :

- [1].Lambrechts AA, Human IS, Doughari JH, Lues JFR, Bacterial contamination of the hands of food handlers as indicator of hand washing efficacy in some convenient food industries. *Pak J Med Sci*, **2014**, 30(4), 755–758.
- [2].Erhabor J O, Oshomoh E O, Timothy O, OsazuwaE S, Idu, Antimicrobial activity of the methanol and aqueous leaf extracts of Emilia Coccinea (Sims) G. Don. *Nig J. Biotech*, **2013**, 25 , 37-45.
- [3].Aslanidis T, Ourailoglou V, Bouloukas E, Giannakou-Peftoulidou M, Accidental poisoning with biodiesel preservative biocide. *Hippokratia*, **2014**, 18(2): 166–167.
- [4].Nidhi G, Colin H, Paul R R, Tom P B , Mark A F , Paul D C. The prevalence and control of Bacillus and related spore-forming bacteria in the dairy industry, *Front Microbiol*, **2015**, 6, 1418.
- [5].Zainab M. Hussain, Abdulhaq Hadi Abedali Alhaddad, Somayah Ahmead, Improvement properties of self-Healing concrete by using bacteria. **2019**,584, 1.
- [6].Rodney A W, The genus Escherichia. *Prokaryotes*, **2006**, 6, 60–71.
- [7].Yu-Hang Jiang, Wei-Gang Xin, Lin-Yu Yang, Jian-Ping Ying, Zi-Shun Zhao, Lian-Bing Lin, Xiu-Zhang Li, Qi-Lin Zhan, A novel bacteriocin against Staphylococcus aureus from Lactobacillus paracasei isolated from Yunnan traditional fermented Yogourt: Purification, antibacterial characterization, and antibiofilm activity. **2022**, 105, 3, 2094-2109.
- [8].Wozniak R, Middleton J, Chmel H, de la Cruz C, Young R, Gram-negative endocarditis caused by campylobacter fetus. *South Med J*. **1978**, 71(10), 1311-2.
- [9].Yinfeng Lyu, Yang Yang, Xiting Lyu, Na Dong, Antimicrobial activity, improved cell selectivity and mode of action of short PMAP-36-derived peptides against bacteria and candida, *Sci report* **2016**, 6, 1.
- [10].Schukken Y, Chuff M, Moroni P, Gurjar A, Santisteban C, Welcome F, Zadoks R, The “other” gram-negative bacteria in mastitis: Klebsiella, Serratia, and more. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, **2012**, 28(2), 239-56.
- [11].Sagar S. Arya, Mansi M. Sharma, Ratul K. Das, James Rookes, David Cahill, Sangram K. Lenka. Vanillin mediated green synthesis and application of gold nanoparticles for reversal of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, **2019**, 5, 7.
- [12].Tatiane F A , Célia L L F F, The genus enterococcus as probiotic : safety concerns. *Braz. Arch. Biol. Technol*, **2013**, 56, 3, 457-466.

- [13]. Shengli Ma, Hui Li, Chuang Yan, Dan Wang, Weijun Guan. Antagonistic effect of protein extracts from streptococcus sanguinis on pathogenic bacteria and fungi of the oral cavity, *Exper. Ther. Med.* **2014**, 7, 6, 1486-1494.
- [14]. Tristan O D, Christopher W C, Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical, and optimal management. *Infect Drug Resist*, **2015**, 8, 217–230.
- [15]. J.R. Anacona, Gladys Da Silva, Synthesis and antibacterial activity of cefotaxime metal complexes. *J.Chil. Chem*, **2005**, 50, 2, 447-450.
- [16]. Spaolonzi, M.P, da Silva, M.G.C. & Vieira, M.G.A. Adsorption of antibiotic cefazolin in organoclay fixed-bed column: Characterization, mathematical modeling, and DFT-based calculations. *Environ Sci Pollut Res*, **2022**, 29, 31646-31658.

Conclusion générale

Conclusion générale

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

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à préparer des nouvelles molécules à intérêt biologique. Les molécules synthétisées présentent plusieurs groupes fonctionnels actifs, contenant en leur structure des ammoniums quaternaires et un hétérocycle à cinq chaînons de type 1.2.4 triazole. Ces derniers sont très connus dans la littérature pour leurs diverses applications biologiques.

Les composés cibles ont été synthétisés par plusieurs étapes, la voie de synthèse est déclenchée à partir de l'estérification de l'acide bromoacétique. Suivi par réaction de quaternisation de l'imidazole par l'action de l'ester, la conversion de la fonction ester en acide hydrazide, puis dans la troisième étape nous avons effectuée la réaction de cyclisation pour former l'hétérocycle 1.2.4 triazole.

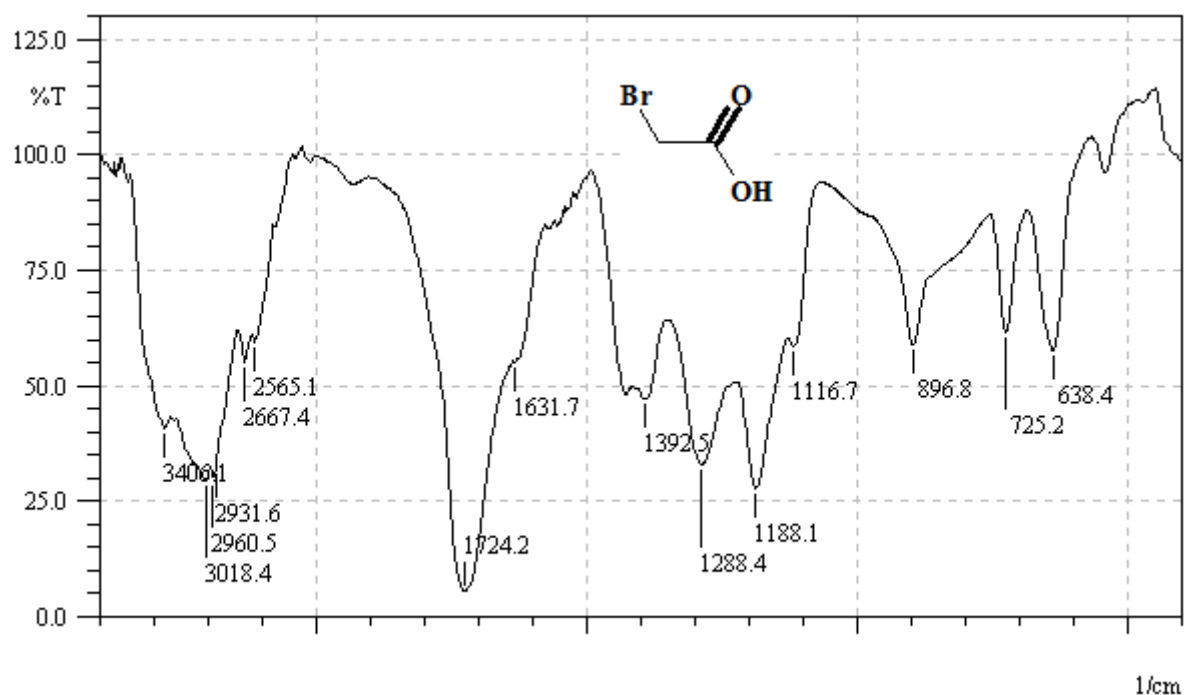
Les molécules synthétisées ont été isolées et caractérisées par les méthodes physiques et spectroscopiques telles que le point de fusion, la chromatographie sur couche mince, la spectroscopie infrarouge ainsi, que RMN ^1H et RMN ^{13}C .

Les produits synthétisés ont fait l'objet des tests antimicrobiens *in vitro* ont été effectués contre des bactéries dont deux à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* CECT110 et *Escherichia coli* CECT515) et deux à gram positif (*Staphylococcus aureus* CECT240 et *Bacillus subtilis* CECT498), et une souche fongique (*Candida albicans* CECT1394) qui n'ont montré aucune inhibition vis à vis les souches étudiées.

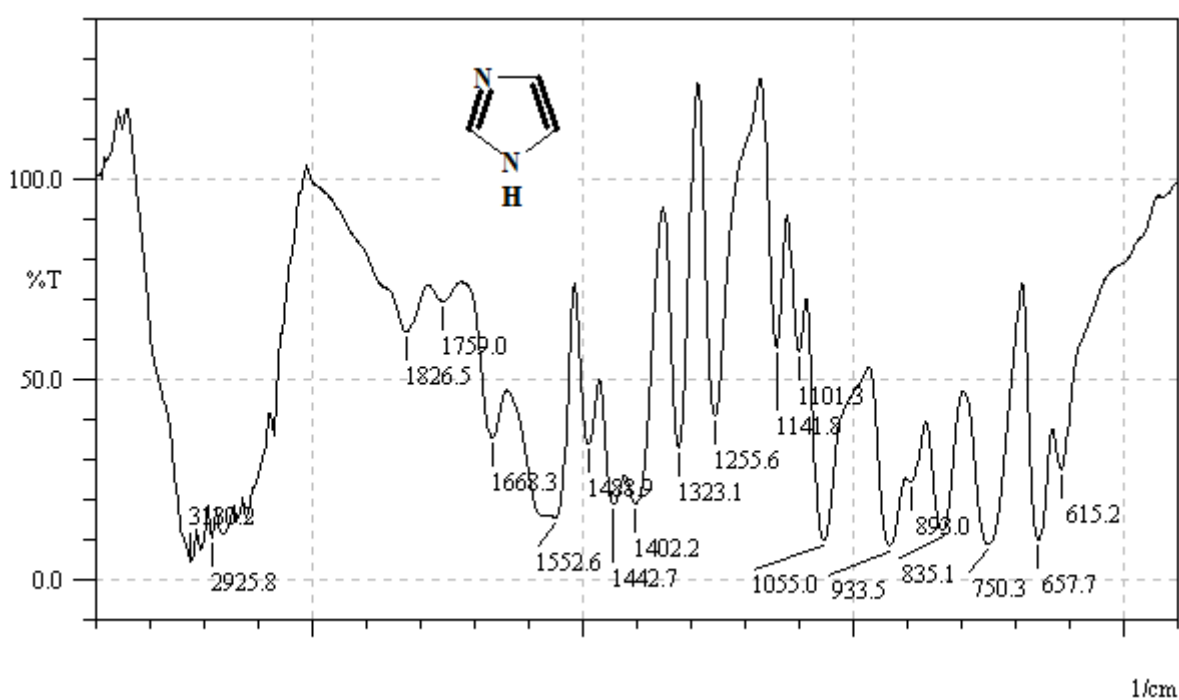
Il est cependant nécessaire de synthétiser d'autres composés polyfonctionnels et d'effectuer les tests nécessaires afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques nécessaires à l'obtention d'un candidat médicament valorisable.

En perspective, et il serait très intéressant d'étudier l'activité thérapeutique de manière plus exhaustive de ses molécules. Nous comptons réaliser des tests anticancéreux afin d'optimiser les caractéristiques Pharmacologiques de ces composés à motif hétérocyclique, nécessaires à l'obtention de nouveaux composés valorisables.

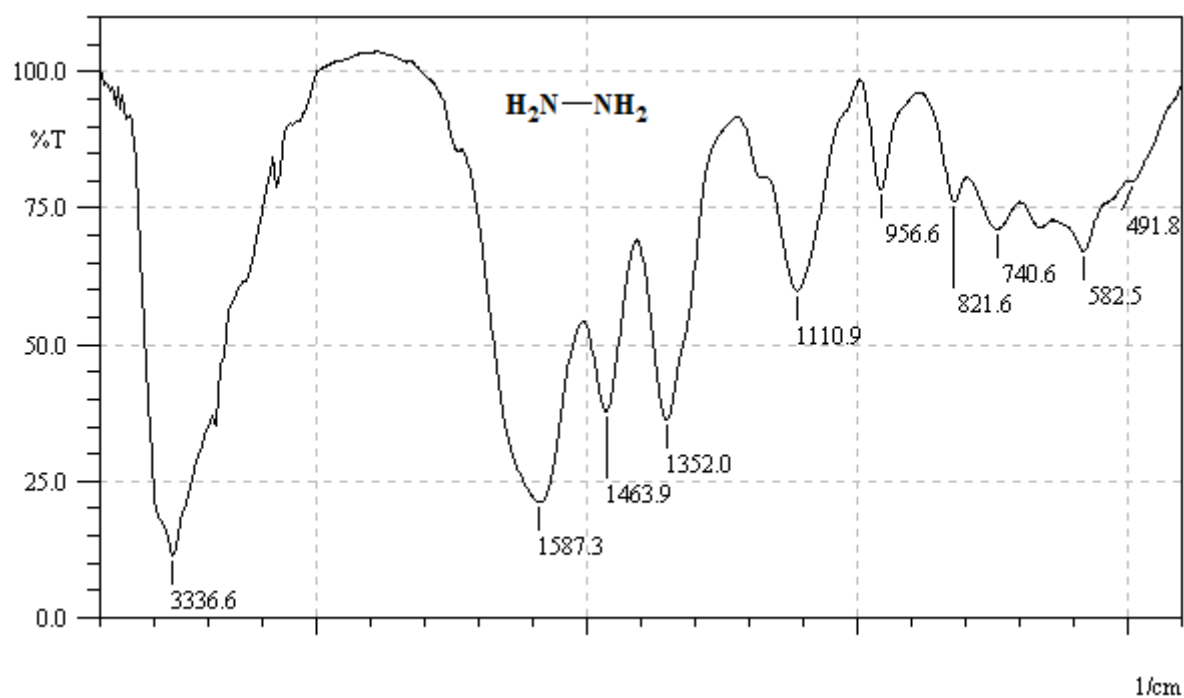
Annexe



Annexe-1- Spectre infrarouge du composé acide bromoacetique dans le KBr.



Annexe-2- Spectre infrarouge de l'imidazole dans le KBr.



Annexe-3- Spectre infrarouge de l'hydrazine dans le KBr.

الملخص:

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

الكلمات المفتاحية: إيميدازول ، 1.2.4 تريازول ، نشاط مضاد الميكروبات

Résumé

Ce manuscrit décrit la synthèse et l'étude de l'activité antimicrobienne d'un nouveau molécule organique contenant un tris cycle de type 1.2.4 triazole attaché aux cycle imidazole les hétérocycles et les intermédiaires ont été synthétisés et caractérisés par les méthodes physico-chimique tel que la CCM, Tf, IR et RMN ^{13}C , ^1H , tous les composés ont été évalué pour leurs pouvoir antimicrobienne contre des souches à Gram positive et à Gram négative et une souche fongique .

Mots clés: imidazole, 1.2.4 triazole, Activité antimicrobienne.

Abstract

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

Keywords: Imidazole, 1.2.4 triazole, Antimicrobial activity.