

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement et de la recherche scientifique

N°d'ordre :

Université de Saida– Dr. Moulay Tahar
Faculté des Sciences
Département de Chimie

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de

Doctorat de 3^{ème} Cycle

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie organique

Option : Structure, propriétés et réactivité des molécules et matériaux organiques

Par :

FAR Hadjer

Thème

**Synthèse, évaluation biologique de
ligands dérivés d'acides aminés et de
leurs complexes métalliques.**



Thèse soutenue le **21/06/2020** devant le jury composé de :

N°	Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	RAHMOUNI Ali	Prof.	Université de Saida – Dr. Moulay Tahar	Présidente
02	BENAISSA Tahar	MCA	Université de Saida – Dr. Moulay Tahar	Rapporteur
03	BELLEBIA Sohbi	MCA	Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès	Examineur
04	BENGHAREZ Zohra	Prof.	Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès	Examineur
05	AMMAM Abdelkader	MCA	Université de Saida – Dr. Moulay Tahar	Examineur

2019-2020

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

A *mes chers parents*

A *mon amie et ma chère mère, Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Je t'aime aujourd'hui plus qu'hier mais bien moins que demain. Que Dieu te Garde pour nous, te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

A *autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal. Je t'aime papa.*

A *mes agréables et adorables sœurs, Ines Iman et Aya, et mes frères Oussama et Yassine, qui ont toujours étaient avec moi.*

A *mes chères amies et mes collègues, en particulier à mon amie et collègue Ziani Hanan.*

A *les deux familles de Boutelija Mohamed et Chefrag Yacine (je suis très honoré à remercier de m'avoir hébergé pendant la durée de mon doctorat).*

Je dédie ce travail

REMERCIEMENT

Au nom de dieu, Louange à ALLAH, nous le louons pour nous avoir donné la santé et la volonté pour réaliser ce mémoire.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, **Monsieur BENAÏSSA Tahar**, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, en m'accueillant dans son équipe et pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche.. Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier vos qualités humaines et professionnelles. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral. Qu'il me soit permis de vous remercier et de vous exprimer mon estime et profond respect.

Je suis très honoré à remercier les membres de mon jury de thèse et je tiens à remercier :

Pr RAHMOUNI Ali, je suis très sensible à l'honneur, qu'il m'a fait pour sa participation à mon jury de thèse en qualité de président , pour le temps consacré à la lecture de cette thèse, et pour les suggestions et les remarques judicieuses qu'il m'a indiquées et pour l'aide qu'il m'a apportée dans l'aboutissement de cette thèse, en m'intégrant dans son équipe du laboratoire de modélisation et de méthodes de calcul.

Pr BENGHAREZ Zohra, je lui exprime mes vives reconnaissances d'avoir accepté de faire parti du jury de cette thèse en tant qu'examinatrice. et j'espère pouvoir profiter de son expérience de ses remarques et suggestions ne pouvant qu'enrichir cette thèse.

Dr AMMAM Abdelkader, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être membre de mon jury de thèse. Je tiens à l'assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il porte à ce travail. et des des différents analyses biologiques qu'il a effectuées pour le laboratoire d'études physicochimiques

Dr BELLEBIA Sohbi, pour sa participation à mon jury de thèse en qualité d'examineur de mon travail .Ces remarques intéressantes et suggestions ne peuvent qu'enrichir cette thèse.

J'adresse mes remerciements à M. Daoudi Sofiane, Maitre de conférences, pour son attention sur mes travaux, pour ses conseils et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse.

Je souhaiterais exprimer toute ma gratitude ma gratitude aux autres professeurs qui ont contribué dans l'étude théorique liée à la synthèse organique sans lesquels ma recherche serait certainement moins riche : Pr Rahmouni Ali .Dr Abdelhak Touadjine et Pr. Asma Mostefai.

Je remercie aussi les docteurs Adli Djallal Eddine et AMMAM Abdelkader enseignants département de biologie de la Faculté de science pour la les analyses biologiques qu'ils ont effectué.

SOMMAIRE

Introduction générale	01
-----------------------------	----

Partie I (Théorie)

Chapitre I : *Généralité*

I.	Généralité sur les acides aminés	09
II.	Etat de la question de la synthèse des aminoesters α -hétérocyclique	11
	II.1. Les acides aminés α hétérocycliques	11
	II.2. Synthèse de α -hétérocycle α , α diaminoesters	12
	II.3. Synthèse bihétérocycles α -aminoacides	13
	II.4. Synthèse des α - hétérocycle- α -aminophosphate	14
III.	Méthodes de protections des fonctions	14
	III.1. Les groupements protecteurs	14
	III.2 Protection et déprotection d'une fonction amine	16
	III.2.1 Protection N-Bn	16
	III.2.2 Sulfonamide (N-Ts, N-Ms)	18
	III.2.3 Acétamides	18
	III.2.4 Réaction d'amidification	19
	III.2.5 Le tert-Butyloxycarbonyl (N-Boc)	19
	III.2.6 Le Benzyloxycarbonyl (Cbz)	21
	III.2.7 Le 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (N-Fmoc)	23
	III.2.8 Le groupe phthalimido (PHT)	24
	III.2.9 Le groupement benzyloxycarbonyl (Z)	24
	III.3 Protection et déprotection d'une fonction acide	25
	III.3.1 Groupement protecteurs les plus courants	25
	III.3.2 Réactions de protections des acides carboxyliques	29
IV.	Généralité sur les hétérocycles et leurs méthodes de synthèse	30
	IV.1 Introduction	30
	IV.2 Méthodes de synthèse des hétérocycles Oxadiazole et Triazoles	31
	IV.2.1 Oxadiazole	31
	1. 1,3,4-Oxadiazoles	31
	1.1. Synthèse des 1,3,4-Oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CS ₂ et KOH	31

1.2. Synthèse des 1,3,4-Oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CBB et POCl ₃	32
1.3.. Synthèse des 1,3,4-Oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec du bromure de cyanogène CNBr	32
1.4. Synthèse des 1,3,4-Oxadiazoles à partir des tétrazoles	33
1.5. Synthèse des 1,3,4-Oxadiazoles par réaction de condensation ...	33
1.6. Synthèse des 1,3,4-Oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones	33
1.7. Synthèse de 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole....	34
IV.2.2 Triazole	35
1. 1,2,4-Triazoles	35
1.1.Synthèse des 1,2,4-Triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine	35
1.2. Synthèse des 1,2,4-Triazoles par réaction de condensation	35
1.3. Synthèse des 1,2,4-Triazoles par cyclisation des N-aminoamidines	36
1.4. Synthèse des 1,2,4-Triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides	36
1.5. Synthèse des bis(1,2,4-triazoles)	36
1.6.Synthèse des 1,2,4-Triazoles par acylation de l'amidrazone	37
1.7. Synthèse des 1,2,4-Triazoles par l'hydrazinolyse de l'ester N-acylimino	37
1.8. Synthèse des 1,2,4-Triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphénylphosphazoanilide	37
2. 4-amino- 1,2,4-Triazoles	37
2.1. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par l'hydrazinolyse des Dithiocarbazinates	38
2.2. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de condensation	38
2.3. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction des acides Carboxyliques avec le thiocarbohydrazide	39
3. 4-amino-1,2,4-triazole-3one	39
3.1. Synthèse a partir de (methyl/ethyl)-ester ethoxycarbonyl	40

hydrazone	
3.2. Synthèse de 4-aminotriazol-3-one à partir de 4-(trifluorométhyl) benzonitrile	40
3.3. Synthèse de 4-aminotriazol-3-one à partir des esters éthoxycarbonylhydrazones avec des amines primaires	40

Partie II (Expérimentale)

Chapitre I : *Synthèse des N-protégés aminoesters.*

I. Introduction	48
II. Synthèse et caractérisation des aminoesters	48
II. 1 Phénylalanine méthyle ester	49
II. 2 Méthionine méthyle ester	52
II. 3 L-proline ester	54
II.3 1 2-[(chloro-oxy)carbonyl]pyrrolidine	54
II.3 2 L-proline ester	55
II. 4 Glycine ester	57
III. Synthèse et caractérisation des aminoesters-N-protégés	59
III. 1 Synthèse et caractérisation des dérivés bromures	59
III. 2 Préparation du bromométhylpyridine	50
III. 3 Préparation du 2-bromométhyl-6-fluoropyridine	50
III. 4 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la méthyl 3-phényl- 2-(phénylamino) propanoate (H-1)	62
III. 5 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la méthyl 3-phényl-2-(phénylamino) propanoate (H-2)	65
III. 6 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-3)	67
III. 7 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-4)	69
III. 8 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la méthyl 2-(benzylamino)-4-(méthylsulfanyl) butanoate (M-1)	72
III. 9 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la méthyl 3-phényl-2-[(pyridin-2-ylméthyl) amino]propanoate (M-2)	74
III. 10 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la 4-[(2-méthoxy-	77

2-oxoethyl) amino]methyl}benzoic acid (G-1)	
III. 11 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la Methyl (benzylamino) acetate (G-2)	78
III. 12 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de la 1-(4- carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acide (P-1)	81
III. 13 Synthèse et caractérisation du 2-(bromomethyl)-5-undecyl-1,3,4- oxadiazole	82
IV. Complexation de la prolylate de méthyl N- benzylcarboxylique	88
IV. 1 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C de complexe de la 1- (4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acide (Pc)	89
IV. 2 Etude de l'activité biologique	90
Conclusion	93

Chapitre I-I : Partie expérimentale

V. Synthèse des dérivés de L-Phénylalanine	97
V. 1 Préparation de phénylalanine méthyle ester	97
V. 2 Préparation de méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-1)	98
V. 3 Préparation de méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-2)	99
V. 4 Synthèse de (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-3)	100
V. 5 Synthèse de (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-4)	101
VI. Synthèse des dérivés de L-Méthionine	102
VI. 1 Préparation de Méthionine méthyle ester (M)	102
VI. 2 Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1)	103
VI. 3 Préparation de methyl 4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino] butanoate (M-2)	104
VII. Synthèse des dérivés de L-Glycine	105
VII. 1 Préparation de methyl aminoacetate	105
VII. 2 Préparation de 4-[(2-methoxy-2-oxoethyl) amino]methyl}benzoic acid (G-1)	106
VII. 3 Préparation de methyl (benzylamino) acetate: (G-2)	106
VIII. Synthèse Des Composés Dérivés Du L-proline	108
VIII. 1 Préparation de methyl pyrrolidine-2-carboxylate P	108
VIII. 2 Préparation de 1-(4-carboxybenzyl)pyrrolidine-2-carboxylic acide (P-1)	109

VIII. 3 Préparation de complexe du composé P _C	110
---	-----

Chapitre II : Synthèse des hétérocycles dérivés azolé.

I.	Introduction	111
II.	Synthèse des hétérocycles azolés, leur complexation et caractérisation spectroscopique	111
II. 1	Synthèse des hétérocycles azolés	111
II. 2	Réaction des hétérocycles azolés cétoniques avec l'éthylène diamine	113
II. 3	Complexation avec des cations métalliques	113
II. 4	Caractérisation spectroscopique	116
II.4 1	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C de l'éthylhexanoate	116
II.4 2	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du N'-(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide (A-1)	118
II.4 3	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one	121
II.4 4	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du 5,5'(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine) (A-3)	123
II.4 5	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du N'-(hydrazinylcarbonyl) acetohydrazide C-1	125
II.4 6	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du 4-amino-5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one	127
II.4 7	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du 5,5'(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (C-3)	129
II.4 8	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C de l'éthylododecanoate	131
II.4 9	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du N'-(hydrazinylcarbonyl) dodecanehydrazide	133
II.4 10	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1, 2,4-triazol-3-one	135
II.4 11	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du ligand	137
II.4 12	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H , ¹³ C du ligand	139

	complexée avec le Co	
II.4 13	Caractérisation spectroscopique IR, RMN ¹ H, ¹³ C du ligand complexée avec le Cuivre	141
III.	Etude quantique	143
I.	Introduction	143
II.	Etude théorique	144
II. 1	Détails de calculs	144
III.	Etude structurale	145
III. 1	Spectroscopie infrarouge	145
III. 2	Spectroscopie ultra-violet	145
IV.	Comparaison expérience / théorie	146
IV. 1	Spectroscopie infrarouge	146
IV.1. 1	Comparaison entre les spectres expérimentaux	146
IV.1. 2	Comparaison entre l'expérimental et la théorie	147
	1. Complexe ligand-Co	147
	2. Complexe ligand-Cu	149
IV. 2	Spectroscopie ultra-violet	151
IV.	Activité biologique	152
IV. 1	Matériel et Méthodes	152
IV.1. 1	Matériel microbien	152
	1. Les souches bactériennes	152
	2. Les souches de moisissures	153
	3. Les souches de levure	153
	4. Analyses mycologiques.....	153
	4. 1 Préidentification des moisissures	153
	4. 2 Préidentification des genres	154
	4.2. 1 Technique de Micro culture	154
	4.2.1 1 Préidentification des espèces d'Aspergillus	154
	5. Essais d'activités antifongiques de l'HE sur les souches testées	155
	5. 1 Les espèces fongiques testées	155
	5. 2 Méthode de contact direct	155
	6. Test d'activité antifongique de l'HE vis-à-vis Candida albicans	156

6. 1	Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par La méthode des microdilutions sur milieu liquide	156
6. 2	Détermination de la concentration minimale fongicide (CMF)	159
7.	Evaluation de l'effet antibactérien de l'HE	160
7. 1	Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par la méthode des microdilutions sur milieu liquide	160
IV. 2	Résultats et interprétations	161
IV.2 1	Effets antifongique des produits chimiques	161
1.	L'activité inhibitrice de composé (B-2)	161
2.	L'activité inhibitrice de composé (B-3)	161
3.	L'activité inhibitrice de composé (B-4)	162
4.	L'activité inhibitrice de composé (B-5)	162
IV.2 2	Evaluation de l'effet antibactérien des produits chimiques	163
Chapitre II-I : Partie expérimentale		
V.	Synthèse Des hétérocycles dérivés d'acide hexanoïque	170
V.1.	Synthèse de l'éthylhexanoate (A)	170
V.2.	Préparation de <i>N'</i> -(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide A-1	171
V.3.	synthèse de 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (A-2) .	171
V.4.	Synthèse de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-amine) (A-3)	172
VI.	Synthèse Des hétérocycles dérivés d'acide acétique	173
VI.1.	Préparation de <i>N'</i> -(hydrazinylcarbonyl) acetohydrazide (C-1)	173
VI.2.	Préparation de 4-amino-5-methyl-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (C- 2).....	174
VI.3.	Préparation de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-amine) (C-3)	175
VII.	Synthèse Des hétérocycles dérivés D'acide laurique	176
VII.1.	Préparation du laurique ester (B)	177
VII.2.	Préparation de <i>N'</i> - (hydrazinylcarbonyl) dodecanehydrazide (B-1)	177
VII.3.	Préparation de 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one	178

(B-2)	
VII.4. Préparation de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis (azaneylylidene))bis(3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine) (B-3)	178
VII.5. Préparation du complexe de cuivre Cu(II)-L	179
VII.6. Préparation du complexe de cuivre Co(II)-L	180
VII.7. Préparation de laurique acide hydrazide (Lh)	181
VII.8. Préparation de 2-(bromomethyl)-5-undecyl-1,3,4-oxadiazole (Lo)	182

Chapitre III. *Incorporation des hétérocycles en position α des Acides aminés*

I. Introduction	183
II. Dérivés du L-Phénylalanine	183
II.1. N-benzyl-1-methoxy-3-phenyl-1-((5-undecyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy)propan-2-amine (H-1-1)	183
II.2. methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino]propanoate (H-2-1)	186
II.3. dimethyl 2,2'-((ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-methyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-yl-5-ylidene)) bis (azanediyl)) bis(3-phenyl-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)propanoate) (H-2-2)	187
III. Dérivés du L-Méthionine	190
III.1. methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1)	190
III.2. Methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate (M-1-1-1)	193
III.3. Methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate (M-1-1-2)	196
III.4. Methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate (M-1-1-2-1)	197
III.5. Methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (M-1-1-2-2)	200
III.6. Methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino]butanoate (M-2-1).....	203
III.7. methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-(methylthio) -2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate (M-2-1-1)	204

Chapitre III-I : Partie expérimentale

IV. Synthèse Des dérivés de L-Phénylalanine	210
IV.1. Préparation de N-benzyl-1-methoxy-3-phenyl-1-((5-undecyl-1,3,4-	210

oxadiazol-2-yl)methoxy)propan-2-amine (H-1-1)	
IV.2. Préparation de methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino] propanoate (H-2-1).....	211
IV.3. Préparation de dimethyl 2,2'-((ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-methyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-yl-5-ylidene))bis (azanediyl) bis(3-phenyl-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)propanoate) (H-2-2)	212
V. Synthèse Des dérivés de L- Méthionine	214
V.1. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1)	215
V.2. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate (M-1-1-1) ..	213
V.3. Préparation de methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1-2)	216
V.4. Préparation de methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate (M-1-1-2-1) ..	217
V.5. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (M-1-1-2-2)	218
V.6. Préparation de methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2-1)	219
V.7. Préparation de methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl) amino)-4-(methylthio)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate (M-2-1-1).....	220
Conclusion générale	221

LISTE DES FIGURES

Partie I (Théorie)

Chapitre I : *Généralité*

Figure I-I-1: Structures des deux groupements protecteurs	19
Figure I-I-2: Structures des deux hétérocycles	30
Figure I-I-3: Structures des quatre isomères des oxadiazoles	31
Figure I-I-4: Structures des deux isomères des triazoles	35

Partie II (Expérimentale)

Chapitre I : *Synthèse des N-protégés aminoesters.*

Figure II-I-1. Spectre infrarouge du composé (H) dans le KBr	50
Figure II-I-2. Spectre RMN ^1H du composé (H)	51
Figure II-I-3. Spectre RMN ^{13}C du composé (H)	51
Figure II-I-4. Spectre infrarouge du composé (M) dans le KBr	52
Figure II-I-5. Spectre RMN ^1H du composé (M)	53
Figure II-I-6. Spectre RMN ^{13}C du composé (M)	54
Figure II-I-7. Spectre infrarouge du composé (N) dans le KBr	55
Figure II-I-8. Spectre infrarouge du composé (P) dans le KBr	56
Figure II-I-9. Spectre RMN ^1H du composé (P)	56
Figure II-I-10. Spectre RMN ^{13}C du composé (P)	57
Figure II-I-11. Spectre infrarouge du composé (G) dans le KBr	58
Figure II-I-12. Spectre RMN ^1H du composé (G)	58
Figure II-I-13. Spectre RMN ^{13}C du composé (G)	59
Figure II-I-14. Les dérivés bromures utilisés	59
Figure II-I-15. Spectre infrarouge du composé (H-1) dans le KBr	63
Figure II-I-16. Spectre RMN ^1H du composé (H-1)	64
Figure II-I-17. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-1)	64
Figure II-I-18. Spectre infrarouge du composé (H-2) dans le KBr	65
Figure II-I-19. Spectre RMN ^1H du composé (H-2)	66
Figure II-I-20. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-2)	67
Figure II-I-21. Spectre infrarouge du composé (H-3) dans le KBr	68
Figure II-I-22. Spectre RMN ^1H du composé (H-3)	68
Figure II-I-23. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-3)	69
Figure II-I-24. Spectre infrarouge du composé (H-4) dans le KBr	70
Figure II-I-25. Spectre RMN ^1H du composé (H-4)	71
Figure II-I-26. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-4)	71
Figure II-I-27. Spectre infrarouge du composé (M-1) dans le KBr	72
Figure II-I-28. Spectre RMN ^1H du composé (M-1)	73
Figure II-I-29. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-1)	74
Figure II-I-30. Spectre infrarouge du composé (M-2) dans le KBr	75
Figure II-I-31. Spectre RMN ^1H du composé (M-2)	76
Figure II-I-32. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-2)	76
Figure II-I-33. Spectre infrarouge du composé (G-1) dans le KBr	77
Figure II-I-34. Spectre RMN ^1H du composé (G-1)	78

Figure II-I-35. Spectre infrarouge du composé (G-2) dans le KBr	79
Figure II-I-36. Spectre RMN ¹ H du composé (G-2)	80
Figure II-I-37. Spectre RMN ¹³ C du composé (G-2)	80
Figure II-I-38. Spectre infrarouge du composé (P-1) dans le KBr	81
Figure II-I-39. Spectre RMN ¹ H du composé (P-1)	82
Figure II-I-40. Spectre RMN ¹³ C du composé (P-1)	83
Figure II-I-41. Spectre infrarouge du composé l'hydrazide de l'acide laurique dans le KBr.....	84
Figure II-I-42. Spectre RMN ¹ H du composé l'hydrazide de l'acide laurique (Lh)	85
Figure II-I-43. Spectre RMN ¹³ C du composé l'hydrazide de l'acide laurique (Lh)	85
Figure II-I-44. Spectre infrarouge du composé 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (L3) dans le KBr	87
Figure II-I-45. Spectre RMN ¹ H du composé 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (Lo).....	87
Figure II-I-46. Spectre RMN ¹³ C du composé 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (Lo)	88
Figure II-I-47 : Spectre infrarouge du composé (Pc) dans le KBr	90

Chapitre II : Synthèse des hétérocycles dérivés azolés

Figure II-II-1. Structure de l'éthylènediamine	114
Figure II-II-2. Spectre IR de l'éthylènediamine	114
Figure II-II-3. Spectre infrarouge de l'éthylhexanoate (A) dans le KBr	117
Figure II-II-4. Spectre RMN ¹ H du composé (A)	117
Figure II-II-5. Spectre RMN ¹³ C du composé (A)	118
Figure II-II-6. Spectre infrarouge du composé (A-1) dans le KBr	119
Figure II-II-7. Spectre RMN ¹ H du composé (A-1)	120
Figure II-II-8. Spectre RMN ¹³ C du composé (A-1)	120
Figure II-II-9. Spectre infrarouge du composé (A-2) dans le KBr	121
Figure II-II-10. Spectre RMN ¹ H du composé (A-2)	122
Figure II-II-11. Spectre RMN ¹³ C du composé (A-2)	123
Figure II-II-12. Spectre infrarouge du composé (A-3) dans le KBr	124
Figure II-II-13. Spectre RMN ¹ H du composé (A-3)	124
Figure II-II-14. Spectre infrarouge du composé (C-1) dans le KBr	125
Figure II-II-15. Spectre RMN ¹ H du composé (C-1)	126
Figure II-II-16. Spectre RMN ¹³ C du composé (C-1)	126
Figure II-II-17. Spectre infrarouge du composé (C-2) dans le KBr	127
Figure II-II-18. Spectre RMN ¹ H du composé (C-2)	128
Figure II-II-19. Spectre RMN ¹³ C du composé (C-2)	128
Figure II-II-20. Spectre infrarouge du composé (C-3) dans le KBr	129
Figure II-II-21. Spectre RMN ¹ H du composé (C-3)	130
Figure II-II-22. Spectre RMN ¹³ C du composé (C-3)	130
Figure II-II-23. Spectre infrarouge du composé (B) dans le KBr	131
Figure II-II-24. Spectre RMN ¹ H du composé (B)	132
Figure II-II-25. Spectre RMN ¹³ C du composé (B)	132
Figure II-II-26. Spectre infrarouge du composé (B-1) dans le KBr	133
Figure II-II-27. Spectre RMN ¹ H du composé (B-1)	134
Figure II-II-28. Spectre RMN ¹³ C du composé (B-1)	135
Figure II-II-29. Spectre infrarouge du composé (B-2) dans le KBr	136
Figure II-II-30. Spectre RMN ¹ H du composé (B-2)	136
Figure II-II-31. Spectre RMN ¹³ C du composé (B-2)	137

Figure II-II-32. Spectre infrarouge du ligand (B-3) dans le KBr	138
Figure II-II-33. Spectre RMN ¹ H du ligand (B-3)	139
Figure II-II-34. Spectre infrarouge du complexe (B-4) dans le KBr	140
Figure II-II-35. Spectre RMN ¹ H du complexe (B-4)	140
Figure II-II-36. Spectre RMN ¹³ C du complexe (B-4)	141
Figure II-II-37. Spectre infrarouge du complexe (B-5) dans le KBr	142
Figure II-II-38. Spectre RMN ¹ H du complexe (B-5)	142
Figure II-II-39. Spectre IR de ligand, de leur complexe	147
Figure II-II-40. Spectre IR et le spectre IR théorique de complexe cobalt obtenus par DFT – B3LYP/6-31 G (d,p)	149
Figure II-II-41. Spectre IR et le spectre IR théorique de complexe cuivre obtenus par DFT B3LYP/6-31G(d,p)	150
Figure II-II-42. Spectre UV expérimental et théoriques de complexe cobalt obtenu par DFT - B3LYP/6-31 G(d,p)	152
Figure II-II-43. Spectre UV expérimental et théoriques de complexe cuivre obtenu par DFT - B3LYP/6-31 G(d,p)	152
Figure II-II-44. Méthode single spore	155
Figure II-II-45. Les composés biologiquement testés	165

Chapitre III. Incorporation des hétérocycles en position α des Acides aminées

Figure II-III-1. Spectre infrarouge de composé (H-1-1) dans le KBr	184
Figure II-III-2. Spectre RMN ¹ H du composé (H-1-1)	185
Figure II-III-3. Spectre RMN ¹³ C du composé (H-1-1)	186
Figure II-III-4. Spectre infrarouge de composé (H-2-1) dans le KBr	187
Figure II-III-5. Spectre infrarouge de composé (H-2-2) dans le KBr	188
Figure II-III-6. Spectre RMN ¹ H du composé (H-2-2)	189
Figure II-III-7. Spectre RMN ¹³ C du composé (H-2-2)	190
Figure II-III-8. Spectre infrarouge de composé (M-1-1) dans le KBr	191
Figure II-III-9. Spectre RMN ¹ H du composé (M-1-1)	192
Figure II-III-10. Spectre RMN ¹³ C du composé (M-1-1)	192
Figure II-III-11. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-1) dans le KBr	194
Figure II-III-12. Spectre RMN ¹ H du composé (M-1-1-1)	195
Figure II-III-13. Spectre RMN ¹³ C du composé (M-1-1-1)	196
Figure II-III-14. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-2) dans le KBr	197
Figure II-III-15. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-2-1) dans le KBr	199
Figure II-III-16. Spectre RMN ¹ H du composé (M-1-1-2-1)	199
Figure II-III-17. Spectre RMN ¹³ C du composé (M-1-1-2-1)	200
Figure II-III-18. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-2-2) dans le KBr	201
Figure II-III-19. Spectre RMN ¹ H du composé (M-1-1-2-2)	202
Figure II-III-20. Spectre RMN ¹³ C du composé (M-1-1-2-2)	203
Figure II-III-21. Spectre infrarouge de composé (M-2-1) dans le KBr	204
Figure II-III-22. Spectre infrarouge de composé (M-2-1-1) dans le KBr	206
Figure II-III-23. Spectre RMN ¹ H du composé (M-2-1-1)	207
Figure II-III-24. Spectre RMN ¹³ C du composé (M-2-1-1)	208

LISTE DES PHOTOS

Partie II (Expérimentale)

Chapitre I : *Synthèse des N-protégés aminoesters.*

Photo II-I-1. Méthode de scotch pour l'identification microscopique des moisissures ..	153
Photo II-I-2. Technique de Microculture pour l'identification microscopique des moisissures	154
Photo II-I-3. Microplaque stérile	157
Photo II-I-4. Une culture jeune de <i>Candida albicans</i> milieu Sabouraud gélifié	157
Planche II-I-5. Préparation de la microplaque	159

LISTE DES SCHÉMA

Partie I (Théorie)

Chapitre I : *Généralité*

Schéma I-I-1. Synthèse des acides aminés α hétérocycliques.....	11
Schéma I-I-2. Synthèse de α -hétérocycle α , α diaminoesters	12
Schéma I-I-3. Synthèse de dérivés d' α -aminoacides bihétérocyclique	13
Schéma I-I-4. Synthèse des α - hétérocycle- α -aminophosphate	14
Schéma I-I-5. Formation sélective de <i>N</i> -Bn	16
Schéma I-I-6. Benzoylation de la fonction amine <i>N</i> -Bn ₂ dans un milieu aqueux	17
Schéma I-I-7. Benzoylation de la fonction amine <i>N</i> -Bn dans un milieu aqueux	17
Schéma I-I-8. Déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse	17
Schéma I-I-9. Déprotection <i>N</i> -Bn par hydrogénolyse en présence d'acide acétique	17
Schéma I-I-10. sulfonylation de la fonction amine en présence de CsF-Celite	18
Schéma I-I-11. Désulfonylation NSO ₂ R en présence de CsF-Celite	18
Schéma I-I-12. Acylation sélective d'amine aromatique en présence de zéolite	18
Schéma I-I-13. Hydrolyse enzymatique d'amides	19
Schéma I-I-14. Réaction d'amidification la 4 Aminobenzo-1,5-couronne	19
Schéma I-I-15. <i>N</i> -tert-butoxycarbonylation sélective en présence de HPA	20
Schéma I-I-16: Protection dans l'eau sans réactifs additionnels	20
Schéma I-I-17. Déprotection <i>N</i> -Boc en présence de TFA	20
Schéma I-I-18. Déprotection <i>N</i> -Boc d'un dipeptide avec un acide carboxylique terminal	21
Schéma I-I-19. Déprotection dans l'eau supercritique	21
Schéma I-I-20. protection <i>N</i> -CBZ dans B-cyclodextrine	22
Schéma I-I-21. Protection en présence de lanthanum (III) hexahydraté	22
Schéma I-I-22. Hydrogénolyse du benzyloxycarbonyle et hydrogénation de la double liaison	22
Schéma I-I-23. Déprotection par Hydrogénolyse	22
Schéma I-I-24. Protection <i>N</i> -Fmoc dans un milieu basique	23
Schéma I-I-25. protection dans un milieu aqueux neutre	23
Schéma I-I-26. Déprotection <i>N</i> -Fmoc en présence DBU/1-octanethiol	24
Schéma I-I-27. Protection en présence de l'acide acétique	24
Schéma I-I-28. Protection d'un acide aminé ou un peptide par le chloroformate de Benzyle.....	25
Schéma I-I-29. Déprotection des α -aminoacides benzyloxycarbonyle	25
Schéma I-I-30. Estérification à partir d'un alcool	27
Schéma I-I-31. Estérification à partir de l'halogénure	27
Schéma I-I-32. Estérification par du carbonate de césium	27
Schéma I-I-33. Estérification de 2 ou 4-azidométhoxybenzyle	28
Schéma I-I-34. Réduction par le chlorure stanneux	28
Schéma I-I-35. Quelque réaction de protection d'acide carboxylique	29
Schéma I-I-36. Déprotection de l'ester de benzoate de tert-butyle	29
Schéma I-I-37. Préparation de la [2- mercapto1,3,4-oxadiazole-5-yl] pyridine	32
Schéma I-I-38. Exemple de la synthèse d'Oxadiazole	32
Schéma I-I-39. exemple de la synthèse de 1,3,4-oxadiazole	33
Schéma I-I-40. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des tétrazoles	33
Schéma I-I-41. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par réaction de condensation	33

Schéma I-I-42. exemple de la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles	34
Schéma I-I-43. exemple de la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles	34
Schéma I-I-44. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine	35
Schéma I-I-45. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de condensation	36
Schéma I-I-46. Cyclisation des N-aminoamidines	36
Schéma I-I-47. Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides	36
Schéma I-I-48. Synthèse des bis(1,2,4-triazoles)	36
Schéma I-I-49. Synthèse des 1,2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone	37
Schéma I-I-50. Synthèse des 1,2,4-triazoles par l'hydrazinolyse de l'ester N-acylimino	37
Schéma I-I-51. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphenylphosphazoanilide	37
Schéma I-I-52. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par l'hydrazinolyse des dithiocarbazinates	38
Schéma I-I-53. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de condensation	38
Schéma I-I-54. Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide	39
Schéma I-I-55. Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide	39
Schéma I-I-56. Synthèse des 4-Amino-5-(methyl/ethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one à partir de (methyl/ethyl)-ester ethoxycarbonyl hydrazone	40
Schéma I-I-57. Synthèse de 4-aminotriazol-3one à partir de 4-(trifluoromethyl) Benzonitrile	40
Schéma I-I-58. Synthèse de 4-aminotriazol-3one à partir des esters éthoxycarbonylhydrazones avec des amines primaires	40

Partie II (Expérimentale)

Chapitre I : *Synthèse des N-protégés aminoesters.*

Schéma II-I-1. Synthèse d'alkylation d'amine des aminoesters	49
Schéma II-I-2. Synthèse du bromométhylpyridine	60
Schéma II-I-3. Synthèse de 2-bromométhyl-6-fluoropyridine	60
Schéma II-I-4. Synthèse du 2-(bromométhyl)-5-undecyl-1,3,4-oxadiazole	83
Schéma II-I-5. Synthèse du complexe de la prolylate de méthyl N- benzylcarboxylique	89
Partie I-I : Partie expérimentale.	
Schéma II-I-I-1. Synthèse des dérivés du L-Phénylalanine	97
Schéma II-I-I-2. Phénylalanine méthyle ester	98
Schéma II-I-I-3. Méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-1)	98
Schéma II-I-I-4. Méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-2)	99
Schéma II-I-I-5. (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-3)	100
Schéma II-I-I-6. (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-4)	101
Schéma II-I-I-7. Synthèse des dérivés du L-Méthionine	102
Schéma II-I-I-8. Méthionine méthyle ester	102
Schéma II-I-I-9. methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1)	103
Schéma II-I-I-10. methyl 4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino] butanoate (M-2).....	104
Schéma II-I-I-11. Synthèse des dérivés du L-Glycine	105
Schéma II-I-I-12. methyl aminoacetate	105
Schéma II-I-I-13. 4-{[(2-methoxy-2-oxoethyl) amino]methyl}benzoic acid (G-1)	106

Schéma II-I-I-14. methyl (benzylamino) acetate (G-2)	107
Schéma II-I-I-15. Synthèse des dérivés du L-PROLINE	108
Schéma II-I-I-16. 2-[(chlorooxy)carbonyl]pyrrolidine	108
Schéma II-I-I-17. Proline méthyle ester	109
Schéma II-I-I-18. 1-(4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid (P-1)	109
Schéma II-I-I-19. Complexe de 1-(4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid Pc	110

Chapitre II : Synthèse des hétérocycles dérivés azolés

Schéma II-II-1. Synthèse des hétérocycles azolés	111
Schéma II-II-2. Synthèse des ligands à base de schiff	113
Schéma II-II-3. Synthèse des complexes	113

Chapitre II-I : Partie expérimentale.

Schéma II-II-I-1. Synthèse des dérivés d'acide hexanoïque	170
Schéma II-II-I-2. l'éthylhexanoate	170
Schéma II-II-I-3. N'-(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide	171
Schéma II-II-I-4. 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one	172
Schéma II-II-I-5. 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azanelylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine)	172
Schéma II-II-I-6. Synthèse des dérivés d'acide acétique	173
Schéma II-II-I-7. N'-(hydrazinylcarbonyl) acetohydrazide	173
Schéma II-II-I-8. 4-amino-5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one	174
Schéma II-II-I-9. 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azanelylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (C-3)	175
Schéma II-II-I-10. Synthèse des dérivés d'acide laurique	176
Schéma II-II-I-11. Laurique éthyle ester	177
Schéma II-II-I-12. N'-(hydrazinylcarbonyl) dodecanehydrazide	177
Schéma II-II-I-13. 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one	178
Schéma II-II-I-14. 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azanelylidene))bis(3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine)	179
Schéma II-II-I-15. Complexe de cuivre Cu(II)-L	180
Schéma II-II-I-16. Complexe de cobalt Co(II)-L	181
Schéma II-II-I-17. Laurique acide hydrazide	181
Schéma II-II-I-18. L'oxadiazole	182

Chapitre III. Incorporation des hétérocycles en position α des Acides aminés

Schéma II-III-1. Synthèse de N-benzyl-1-methoxy-3-phenyl-1-((5-undecyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy)propan-2-amine	183
Schéma II-III-2. Synthèse de methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate	186
Schéma II-III-3. Synthèse de composé (H-2-2)	188
Schéma II-III-4. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl)butanoate	190
Schéma II-III-5. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate	193
Schéma II-III-6. Préparation de methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate	196
Schéma II-III-7. Préparation de methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate	198
Schéma II-III-8. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-	200

1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate	
Schéma II-III-9. Préparation de methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino]butanoate	203
Schéma II-III-10. Préparation de methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2- yl) amino)-4- (methylthio)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate (M-2-1-1)	205
Chapitre III-I : Partie expérimentale	
Schéma II-III-I-1. Synthèse des dérivés du L-Phénylalanine	210
Schéma II-III-I-2. N-benzyl-1-methoxy-3-phenyl-1-((5-undecyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methoxy)propan-2-amine	211
Schéma II-III-I-3. methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino]propanoate	212
Schéma II-III-I-4. dimethyl 2,2'-((ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-methyl-4,5- dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-yl-5-ylidene))bis(azanediy))bis(3-phenyl-2- ((pyridin-2-ylmethyl)amino)propanoate)	213
Schéma II-III-I-5. Synthèse des dérivés du L-Méthionine.....	214
Schéma II-III-I-6. methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate.....	215
Schéma II-III-I-7. methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5- dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate	216
Schéma II-III-I-8. Préparation de methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1-2)	217
Schéma II-III-I-9. Methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2- (benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate	218
Schéma II-III-I-10. Methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3- triazol-1-yl)butanoate	219
Schéma II-III-I-11. methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino] butanoate	220
Schéma II-III-I-12. Methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4 -(methylthio)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate	221

LISTE DES TABLEAUX

Partie I (Théorie)

Chapitre I : *Généralité.*

Tableau I-I-1. Les composés synthétisés	11
Tableau I-I-2. Rendements des différents dérivés α,α diaminoesters synthèses.....	13
Tableau I-I-3. Les différents α bitriazolyl α -aminoacide	13

Partie II (Expérimentale)

Chapitre I : *Synthèse des N-protégés aminoesters.*

Tableau II-I-1. Les déplacements chimiques en ppm des protons de 2-fluoropyridines, substituées en position 6	61
Tableau II-I-2. Les esters aminoalkyles synthétisés.....	62
Tableau II-I-3. diamètre d'inhibition de produit (Pc)	92

Chapitre I-I : *Partie expérimentale*

Tableau II-I-I-1. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Phénylalanine	97
Tableau II-I-I-2. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Méthionine ...	102
Tableau II-I-I-3. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Glycine	105
Tableau II-I-I-4. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Proline	108

Chapitre II : *Synthèse des hétérocycles dérivés azolés*

Tableau II-II-1. Comparaison entre les fréquences calculées [B3LYP 6-31G(d,p)] de complexe cuivre	150
Tableau II-II-2. Liste des souches bactériennes testées	152
Tableau II-II-3. Liste des souches de moisissures testées	153
Tableau II-II-4. Liste des levures testées	153
Tableau II-II-5. Résultats de l'activité inhibitrice de (B-2) sur les souches fongiques testées. Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	161
Tableau II-II-6. Résultats de l'activité inhibitrice de (B-3) sur les souches fongiques testées. Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	162
Tableau II-II-7. Résultats de l'activité inhibitrice de (B-4) sur les souches fongiques testées. Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	162
Tableau II-II-8. Résultats de l'activité inhibitrice de (B-5) sur les souches fongiques Testées. Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	163
Tableau II-II-9: Résultats des CMI de (B-2) contre les souches bactériennes testées	163
Tableau II-II-10. Résultats des CMI de (B-3) contre les souches bactériennes testées	164
Tableau II-II-11. Résultats des CMI de (B-4) contre les souches bactériennes testées	164
Tableau II-II-12. Résultats des CMI de (B-5) contre les souches bactériennes testées	165

Chapitre II-I : *Partie expérimentale*

Tableau II-II-I-1. Les données physiques et analytiques des dérivés d'acide hexanoïque	170
Tableau II-II-I-2. Les données physiques et analytiques des dérivés d'acide acétique	173
Tableau II-II-I-3. Les données physiques et analytiques des dérivés d'acide laurique	176

Chapitre III. *Incorporation des hétérocycles en position α des Acides aminées*

Chapitre III-I : *Partie expérimentale*

Tableau II-III-I-1. Les données physiques et analytiques des dérivés du L-Phénylalanine	210
Tableau II-III-I-2. Les données physiques et analytiques des dérivés du L-Méthionine ...	215

ABRÉVIATIONS :

Spectroscopie

RMN	résonance magnétique nucléaire
SM	Spectométrie de masse
IR	spectre Infrarouge
UV	Ultraviolet
ppm	Partie par million
δ	Déplacement chimique

Chromatographie

CCM	Chromatographie sur couche mince
R_f	Rapport frontal

Unités et constantes physiques

C°	Degré Celsius
eq	Nombre d'équivalents grammes
g	Gramme
h	Heure
M	Masse moléculaire
min	Minute
mol	mole
P_f	Point du fusion

Catalyseurs

Bn	benzyle
HPA	Acide phosphotungstique (hétéropolyacide H ₃ PW ₁₂ O ₄₀)
<i>i</i>-PrNEt	diisopropyléthylamine

Groupelements protecteurs

Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
Bn	benzyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyle
Ms	Méthyle sulfonyle
Ac	Acétyle
Ts	chlorure de tosyle

Réactifs

AcOH	acide acétique
CS₂	disulfure de carbone
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DMAEMA	Diméthylaminoéthyl acrylate
K₂CO₃	carbonate de potassium
TFA	Acide trifluoroacétique
Ms	Méthyle sulfonyle

Introduction générale

Introduction générale

Au cours de ces vingt dernières années, des réactions de plus en plus sélectives ont été proposées et il semble qu'il n'existe plus de limites à la synthèse des composés organiques.

D'autre part le traitement des maladies constitue toujours une véritable préoccupation. Aussi le besoin de disposer de nouvelles molécules actives est plus que jamais d'actualité, surtout lorsque celles-ci peuvent avoir des modes d'action différents de ceux des antibiotiques habituels.

Le but de cette thèse s'articule autour de la synthèse des ligands dérivés d'acides aminés, d'intérêt fondamental et dans de nombreux domaines. Cet intérêt découle de leur rôle important en raison du large éventail d'activités qu'ils ont dans la médecine, la pharmacologie et l'enzymologie [1]. Dans cette optique, le travail que nous présentons fait partie d'un ensemble de recherches réalisées dans notre laboratoire. Il est axé sur la synthèse, la réactivité et l'étude spectroscopique, biologique et computationnelle de la formation des composés et leurs complexes.

La littérature récente montre que l'incorporation d'hétérocycles de type azole, dans la structure des acides aminés fait accrotre et apparaitre un large de spectre de propriétés pharmacologiques telles que des activités antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et leur confère une place importante dans des processus biologiques [2-7]

La synthèse de ces dérivés d'acides aminés comportant des hétérocycles en position α , nécessite préalablement et en premier lieu la protection des fonctions acides et amine, en faisant appel à des groupements protecteurs adéquats [8-9]

Les groupes fonctionnels contenus dans la structure des acides aminés, leurs permettent d'avoir des propriétés amphotères, amphiprotiques et se trouvent dans un état moléculaire connu en tant que Zwitteron [10]

L'estérification des acides est capable d'arrêter ce phénomène et de libérer le groupe amine, en effet les esters d'acides aminés, constituent des intermédiaires importants dans la synthèse organique [11]

La protection de la fonction amine a été menée dans la littérature avec divers groupements [12], en ce qui nous concerne nous avons choisi des dérivés bromés en faisant

varier la nature du radical, certains d'entre eux sont accessibles commercialement, d'autres nous les avons préparé préalablement, en mettant en œuvre un enchainement réactionnel multi étapes, comportant des réactions d'estérification [13], d'addition et enfin de cyclisation [14]

Constituant ainsi la voie que nous avons utilisée pour accéder à ces différents bromures.

Le choix de type de bromures, a été motivé par le fait que le traitement des esters aminés N protégé par hydrogénation catalytique permet la régénération de la fonction amine initiale avec de bons rendements [15]

Les aminoesters N protégés, ainsi synthétisés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques IR et RMN.

Par ailleurs et dans ce présent travail, nous avons mis à profit la fonction carboxylique présente dans leur structure, pour étudier leur complexation avec des cations métalliques, ainsi que les activités biologique induites, ceci a été motivé par le fait que ces dernières années, beaucoup de travaux ont été réalisés sur les complexés d'acides aminés en chimie bioorganique et servant de modèle de métalloprotéines [16-17]

L'incorporation en deuxième lieu d'hétérocycles dans la structure des acides aminés après protection, a été motivée par le fait qu'un très grand nombre de substances naturelles sont des composés hétérocycliques qui occupent une place importante sur les plans pharmaceutique et biologique [18-25]. De plus de nombreux composés naturels contiennent des fragments de type azole, thiol, etc. et qui sont facilement capables de se lier à une variété d'enzymes et de récepteurs dans les systèmes biologiques par diverses interactions d'où l'intérêt accordé dans la recherche de voie de leur synthèse, compte tenu de leurs potentialités d'applications dans différents domaines.

En ce qui nous concerne, nous avons développé une voie de synthèse d'hétérocycles que nous appellerons dérivés azolés par l'exploitation de la fonction acide contenue dans les acides gras, en faisant intervenir des réactions d'estérifications, d'addition et enfin de cyclisation et qu'ont permis d'obtenir des dérivés déversément substituées par des radicaux alkyls.

Les dérivés ainsi synthétisés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques IR et RMN.

Pour mener la synthèse des aminoesters α hétérocycliques nous nous sommes inspirés des voies de leur synthèse publiées dans la littérature, décrites à partir de la glycine, en ce qui nous concerne, nous avons développé un enchainement réactionnel comportant des réactions de substitution, d'utilisation des azides organiques et enfin de cyclisation, et qui a été effectué sur des structures d'acides amino N protégés esters préalablement bromés par voie radicalaire, en faisant varier leur chaîne latérale.

Les acides aminés α hétérocycliques ainsi synthésés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques IR et RMN. Parallèlement à ce travail, nous avons mis à profit l'existence de la fonction cétone dans des dérivés azolés, pour réagir avec des ligands bidentales afin d'obtenir des bases de schiff dont le site de l'azote a été utilisé pour obtenir des complexes métalliques. Ces derniers après caractérisation spectroscopique ont été testés biologiquement vis-à-vis de certaines moisissures et de certaines bactéries et levures et qui se sont révélés posséder un grand potentiel antibactérien et antifongique, ceci a été motivé par le fait que les cations métalliques utilisés sont impliqués dans le métabolisme, transport, et le stockage, ayant une grande affinité à l'éthylène diamine, en comparaison avec les métaux alcalins et métaux alcalinoterreux.

L'existence de la fonction amine présente dans les complexes métalliques peut être mise à profit dans un objet à moyen terme, en tant que nucléophile réagissant avec les azido organiques d'acides aminés, afin de détecter d'éventuelles applications biologiques dans le traitement des sujets souffrant de carence de cations métalliques source de cause ou de conséquence de certaines maladies.

Cette thèse est structurée en deux parties contenant chacune des chapitres

En ce qui concerne la première partie, elle est constituée d'un seul chapitre et s'articule autour de ce qui suit :

Autour de quatre points essentiels, en rapport avec les différentes synthèses réalisées au cours de ce travail et la thématique de recherche développée dans cette thèse :

Dans un premier point, un aperçu sur les généralités des acides aminés a été passé en revue et ceci compte tenu qu'ils constituent les produits au départ à partir desquels nous avons effectué les différentes synthèses ajouter à cela leur intérêt fondamental et dans de nombreux domaines. Cet intérêt découle de leur rôle important en raison du large éventail d'activités qu'ils ont dans la médecine, la pharmacologie et l'enzymologie

Dans le deuxième point, nous avons passé en revue l'état de la question de la synthèse des aminoesters α -hétérocyclique décrite dans la littérature :

Cette revue bibliographique montre les différentes méthodes de synthèse de quelques acides aminés α hétérocycliques, α , α diaminoesters, bihétérocycles et α - hétérocycle- α -aminophosphonate, ce qui nous a permis d'adopter les méthodes que nous avons utilisées dans cette étude. L'incorporation des hétérocycles confère aux aminoacides une place importante en synthèse organique et en chimie médicinale

Le troisième point abordé concerne les méthodes de protection de la fonction acide et la fonction amine, ceci a été motivé par le fait que la littérature montre que la transformation chimique des aminoacides, nécessite préalablement la protection des fonctions existantes en leur sein ;

Il est souvent nécessaire de faire la protection d'une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule telles que les groupes amino, hydroxy, thiol ou carboxylique pour réaliser des transformations chimiques satisfaisantes avec les aminoacides. Chaque groupement protecteur contient une spécificité de stabilité, fixation et élimination en fonction des conditions réactionnelles.

Concernant le groupe carboxylique, il peut facilement être converti en une fonction ester par simple estérification. La protection de la fonction acide s'effectue en générale par simple estérification de la fonction carboxyle. Les groupements les plus employés à cet effet sont le groupe tertio butyle et le groupe méthyle, dans la mesure où ils ne gênent pas trop l'analyse RMN. Ces derniers trouvent fréquemment leur usage dans la chimie des aminoacides et des peptides.

La fonction amine doit être protégée par un groupe qui est stable vis-à-vis de la plupart des manipulations chimiques et qui peut être facilement enlevé dans des conditions douces. Les groupements protecteurs tels que le tert-butoxycarbonyle (BOC) et le benzyloxycarbonyle (CBz) et le 9-Fluorenylméthoxyloxycarbonyle (Fmoc) ou le phtalimido (Pht), comptent parmi les plus employés pour la protection de la fonction amine.

Le quatrième point a été consacré à une revue bibliographique sur l'importance des hétérocycles dans le domaine biologique ainsi sur les méthodes récentes de leur synthèse en se limitant aux noyaux oxadiazole et triazoles, intervenant dans la synthèse que nous avons effectuée sur les aminoacides, ceci a été motivé par le fait que les liaisons carbone-azote sont

omniprésentes dans les produits naturels médicaments. La formation de liaisons carbone-azote est parmi les transformations chimiques les plus importantes en synthèse totale d'hétérocycles et en chimie médicinale et l'incorporation de ce fait d'hétérocycles conférés aux aminoacides un large spectre d'activité

Quant à la deuxième partie, elle s'articule autour de trois chapitres

Le premier chapitre a été consacré, à la présentation de nos résultats en matière de synthèse que nous avons effectuée, ainsi qu'à la caractérisation spectroscopique par différentes méthodes IR, RMN. Les résultats concernent ce qui suit :

-La synthèse des différents aminoesters

-La préparation des dérivés de bromures diversement substitués (alkyl, aryl, heterocycle, oxadiazole).

-La synthèse des aminoesters N protégés obtenus par protection de l'amine par différents groupements protecteurs ; bromure de benzyl, fluorobromométhylpyridine, bromométhylpyridine, bromométhyl oxadiazole

-Les résultats concernant l'étude de la complexation des esters amino-N-protégés comportant une fonctionnalité acide, qui a été mise à profit dans la complexation de type carboxylate avec des cations tels que le cuivre et le cobalt ceci a été motivé par le fait que Les complexes métalliques d'acides aminés jouent un rôle important dans le domaine de la chimie bio- inorganique. La coordination de métaux avec des acides aminés a fait l'objet d'un grand nombre d'études car ce sont des systèmes simples pouvant servir de modèle des systèmes métallo protéiniques ajouter à cela ces complexes métalliques ont reçu beaucoup d'attention parce qu'ils sont connus pour être des agents antibactériens et ils sont utilisés également comme médicaments

Est joint à la fin de ce chapitre la partie expérimentale comportant les modes opératoires décrivant la synthèse des différents composés et leurs données spectroscopiques IR, RMN

Le deuxième chapitre a été consacré en premier lieu à nos résultats expérimentaux relatifs la synthèse des dérivés azolés contenant une fonction cétone que nous appellerons communément dérivés cetoazolés, à partir des acides gras, en mettant en œuvre des réactions d'estérification, d'addition et enfin de cyclisation. dérivés ainsi synthétisés, ont été

caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques IR et RMN. Vu que la chimie des dérivés azolés a reçu une attention particulière ces dernières années, en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pharmaceutique et biologique, c'est pourquoi un intérêt a été accordé au développement de leurs méthodes de synthèse

En deuxième lieu, il concerne les bases de shifts obtenues par la coordination des dérivés cetoazolés avec l'éthylenediamine comme espaceur, l'étude de leur complexation avec des cations métalliques, enfin leur évaluation biologique pour déceler leur potentiel antibactérien et antifongique. Un bref aperçu sur les bases de schiff ainsi que des généralités très brèves sur les cations métalliques utilisés ont été passés en revue

En troisième lieu, les résultats de l'étude par chimie computationnelle des complexes métalliques ayant conduit à la détermination des caractéristiques spectrales UV et IR et leur comparaison avec celles déterminées expérimentalement et qui a mis en évidence une grande concordance. Ceci a été motivé par le fait que les ligands utilisés sont connus pour leur forte capacité à coordonner les métaux qui font d'eux de bons candidats largement utilisés en catalyse d'où la nécessité d'appréhender leur réactivité.

-Quant au troisième chapitre, il a été consacré aux résultats en matière de synthèse et de caractérisation des aminoesters α hétérocycliques. Pour mener cette synthèse nous avons développé une voie de synthèse comportant des réactions de substitution des azides organiques obtenus à partir de leurs analogues bromés dans des conditions de transfert de phase et enfin de cyclisation, et qui a été effectué sur des structures d'esters amino esters N protégés aminés préalablement bromés par voie radicalaire sous irradiation UV, en faisant varier leur chaîne latérale.

Une conclusion partielle vient clore cette partie.

La partie expérimentale décrivant les modes opératoires de synthèse des différents composés ainsi que leur caractérisation spectroscopique

Ce présent travail de thèse se termine comme de coutume par une conclusion générale

Référence :

1. Mabrouk, E. H., Abdelrhani, E., Anouar, A., Jean, M., & Vallery, R. (2013). Synthesis of new racemic α -heterocyclic α , α -diaminoesters and α -aminoester carboxylic. *Arabian Journal of Chemistry*, 6(1), 93-96
2. Boschelli, D. H., Connor, D. T., Bornemeier, D. A., Dyer, R. D., Kennedy, J. A., Kuipers, P. J., ... & Wright, C. D. (1993). 1, 3, 4-Oxadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, and 1, 2, 4-triazole analogs of the fenamates: in vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *Journal of medicinal chemistry*, 36(13), 1802-1810.
3. Unangst, P. C., Shrum, G. P., Connor, D. T., Dyer, R. D., & Schrier, D. J. (1992). Novel 1, 2, 4-oxadiazoles and 1, 2, 4-thiadiazoles as dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 35(20), 3691-3698.
4. Huang, J., & Chen, R. (2001). Synthesis and bioactivities of 1, 3, 2-benzodiazaphosphorin-2-carboxamide 2-oxides containing α -aminophosphonate groups. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 12(2), 97-101.
5. Saad, H., (1996). Determination of ranitidine in pharmaceutical preparations using manual and flow injection potentiometry and spectrophotometry. *Analytical Chemical Adda. Indian J. Chem.* 35B, 980.
6. Srivastava, N., Bahadur, S., Verma, H.N., Khan, M.M., (1984). Synthesis of new 5, 3/5 and 2-substituted (1, 3, 4)-oxadiazoles and their related products as potential antifungal and antiviral agents. *Current Science*, 235-239.
7. Hui, X.P., Zang, C.H., Wang, Q., Zhang, Q., (2002). *Indian J. Chem.*41B, 2176.
8. Costantino, G., Marinozzi, M., Camaioni, E., Natalini, B., Sarichelou, I., Micheli, F., ... & Pellicciari, R. (2004). Stereoselective synthesis and preliminary evaluation of (+)-and (-)-3-methyl-5-carboxy-thien-2-yl-glycine (3-MATIDA): identification of (+)-3-MATIDA as a novel mGluR1 competitive antagonist. *Il Farmaco*, 59(2), 93-99.
9. Jørgensen, C. G., Bräuner-Osborne, H., Nielsen, B., Kehler, J., Clausen, R. P., Krogsgaard-Larsen, P., & Madsen, U. (2007). Novel 5-substituted 1-pyrazolol analogues of ibotenic acid: synthesis and pharmacology at glutamate receptors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(10), 3524-3538.
10. IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") (1997). Online corrected version 2006.
11. Li, J., & Sha, Y. (2008). A convenient synthesis of amino acid methyl esters. *Molecules*, 13(5), 1111-1119.
12. Achamlale, S., Elachgar, A., El Hallaoui, A., Alamil, A., Elhajji, S., Roumestant, M. L., & Viallefont, P. (1999). Synthesis of biheterocyclic α -amino acids. *Amino Acids*, 17(2), 149-163.
13. Graf, E. (1992). Synthesis of new tetradentate ligands containing both 2, 2'-bipyridine and 3-pyridyl-1, 2, 4-triazine moieties. *Synthesis (Stuttgart)*, (6), 519-521.
14. KADA, Z. O., BENAÏSSA, T., HAMINI-KADAR, N., & DAOUDI, S. (2016). « Synthesis and Antifungal Evaluation of Quaternary Ammonium Salts Derivatives of Dialkylaminoethyl Methacrylate Bearing 1,3,4-Oxadiazoles Moieties » *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 67, 37.

15. Turgut, Y., & Hoşgören, H. (2003). Synthesis of chiral monoaza-15-crown-5 ethers from l-valinol and the enantiomeric recognition of chiral amines and their perchlorates salts. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(23), 3815-3818.
16. Stanila, A., Nagy, C., Marcu, A., Cozma, D., Rusu, D., & David, L. (2009). Spectroscopic investigations of new metallic complexes with leucine as ligand. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267(2), 419-421.
17. Nath, M., Pokharia, S., & Yadav, R. (2001). Organotin (IV) complexes of amino acids and peptides. *Coordination Chemistry Reviews*, 215(1), 99-149.
18. Glamkowski, E. J., Fortunato, J. M., Spaulding, T. C., Wilker, J. C., & Ellis, D. B. (1985). 3-(1-Indolinyl) benzylamines: a new class of analgesic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 28(1), 66-73.
19. a) Chapleo, R.B; Fagan, G.P. *Ann. Drug Data Rep* (1993), 15, 59.
b) *Chem. Abstr.* (1992), 117; 90283.
20. Kamat, A. G., Gadaginarnath, G. S. (1994), *Indian J. Chem*, Sect B. 33, 255-259.
21. a) Unangst, P. C., Connor, D. T., Stabler, S. R., Weikert, R. J., Carethers, M. E., Kennedy, J. A., ... & Conroy, M. C. (1989). Novel indolecarboxamidotetrazoles as potential antiallergy agents. *Journal of medicinal chemistry*, 32(6), 1360-1366., b) Unangst, P. C., Carethers, M.E., Webster, W., Janik, G.M; Robichaud, L.J. (1984). *J. Med Chem.* 27, 1692-1633.
22. a) Robichaud, L. J., Stewart, S. F., & Adolphson, R. L. (1987). CI-922—A novel, potent antiallergic compound—I. Inhibition of mediator release in vitro. *International journal of immunopharmacology*, 9(1), 41-49. b) Wright, C. D., Hoffman, M. D., Thueson, D. O., & Conroy, M. C. (1987). Inhibition of Human Neutrophil Activation by the Allergic Mediator Release Inhibitor, CI-922: Differential Inhibition of Responses to a Variety of Stimuli. *Journal of leukocyte biology*, 42(1), 30-35.
23. Hazarika, J., & Katakya, J. C. S. (1998). Studies on biologically active heterocyclics. Part VII synthesis and biological activity of some new 3-substituted 5-(2-chlorophenyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-thiones and their derivatives. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(3), 197-200.
24. Dabhi, T. P., Shah, V. H., & Parikh, A. R. (1992). Studies on 1, 3, 4-Oxadiazoles: Preparation and Antimicrobial Activity of 2-Mercapto-/Carboxy-Methylthio-5-(p-Arylamino-sulfophenyl)-1, 3, 4-Oxadiazoles. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54, 98-98.
25. Shah, H. P., Shah, B. R., Bhatt, J. J., Desai, N. C., Trivedi, P. B., & Undavia, N. K. (1998). Synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles as potential antimicrobial, anticancer and anti-HIV agents. *Indian Journal of Chemistry, Section B*, 37(2), 180-182.

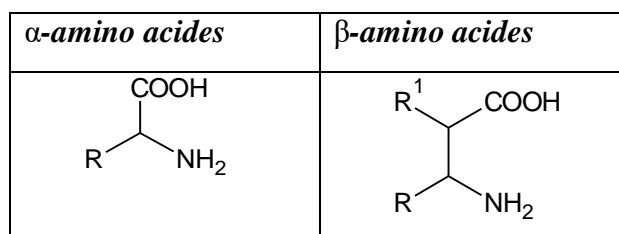
Partie I (théorie)
Chapitre I : Généralité

I. Généralité sur les acides aminés :

Les acides aminés constituent l'unité de base de tous systèmes vivants et ils remplissent un rôle essentiel dans le maintien de la vie. L'agencement des acides aminés forme des chaînes peptidiques qui agissent en tant qu'enzymes, hormones, protéines structurales, contractiles, de transport, de stockage et immunologiques. [1] On comprend donc l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les acides aminés puisqu'ils interviennent dans tous les processus biologiques. On retrouve aussi les acides aminés comme agents agroalimentaires, agrochimiques et cosmétiques, [2] en plus d'être utilisés comme réactifs et ligands chiraux dans les synthèses asymétriques.[3] Les acides aminés sont également intégrés dans la biosynthèse des alcaloïdes et de plusieurs autres métabolites secondaires.

Les amino acides sont des composés qui possèdent une fonction amine (basique) et une fonction acide carboxylique (acide). Elle se divise en deux groupes

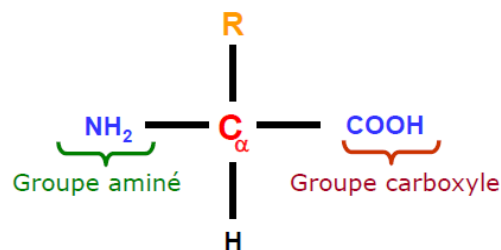
- Les α -amino acides (les fonctions amines et acides carboxyliques sont portés par le même carbone)
- les β -amino acides (la fonction acide est en β de la fonction amine)



Les alpha-acides aminés (α -AAs) nous intéressent plus particulièrement, sont des composantes essentielles de la vie. Outre leur fonction primaire en tant qu'éléments structuraux des peptides et des protéines, ils servent également d'innombrables fonctions biologiques dans la plupart des êtres vivants. Ainsi, outre 20 acides aminés protéinogènes / codés, on a trouvé des centaines d' α -AA structurellement variés dans les peptides des parois cellulaires et des capsules de nombreuses bactéries et champignons ainsi que dans divers antibiotiques naturels. En outre, des α -AA naturels ont été continuellement utilisés en tant que "pool chiral" pour la préparation d'une pléthore de composés biologiquement et pharmacologiquement actifs et sont largement utilisés dans les industries pharmaceutique, agrochimique et alimentaire.

Des α -AA sont de plus en plus utilisés dans la préparation de nouvelles enzymes synthétiques, d'hormones et d'immunostimulants. Plus récemment, les α -AA ont trouvé des applications fondamentales dans la conception rationnelle de nouveaux peptides et peptidomimétiques avec une stabilité métabolique améliorée et des fonctions physiologiques. La diversité structurale, l'activité biologique et l'application de α -AA dans la synthèse organique, la biochimie, l'alimentation, les parfums et Les sciences liées à la santé sont beaucoup trop vastes pour être couvertes par un seul examen. [4]

Les α -acides aminés ont en commun d'être des molécules bifonctionnelles. Leur formule générique s'écrit :



Le résidu **R** est un résidu variable qu'on appelle la **chaîne latérale**.

Les protéines sont formées à partir d'un répertoire de 20 acides aminés qui sont donc l'élément de base des protéines, de sorte que La connaissance des acides aminés est importante. Cependant, les propriétés individuelles peuvent être plus ou moins fortement modifiées en fonction de leur environnement. Les fonctions acides carboxyliques et amine portées par le carbone alpha (α) sont presque toutes mobilisées par les liaisons peptidiques

II. Etat de la question de la synthèse des aminoesters α -hétérocyclique:

II.1 Les acides aminés α hétérocycliques :

Compte tenu du large éventail biologiques [5] des acides aminés hétérocycliques et de leur intérêt particulier pour la biochimie, et la neurochimie, plusieurs travaux ont été publiés [6] Un intérêt est accordé à leur transformation, en utilisant des hétérocycles et leurs dérivés en tant que Nucléophiles ce qui a nécessité l'élaboration de nombreuses méthodes de synthèses, décrite sur le méthylester glycine selon le schéma réactionnel suivant [7-8] :

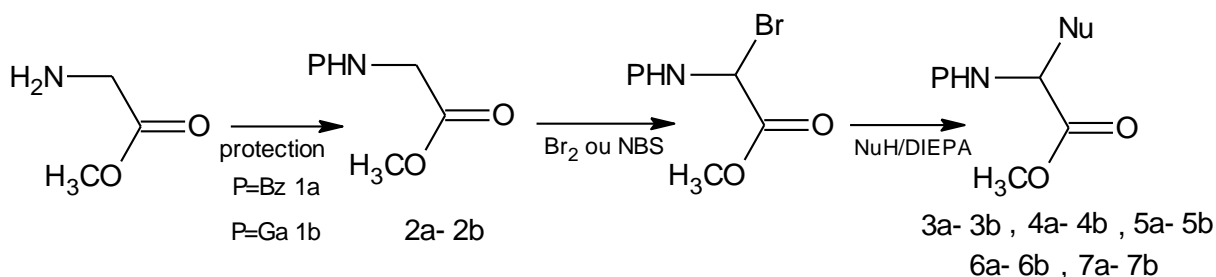
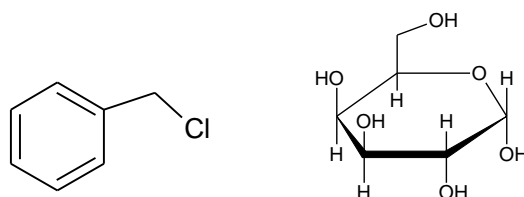


Schéma I-I-1. Synthèse des acides aminés α hétérocycliques.

Utilisant comme groupement protecteur le Bz et le galactopyranose



Cette réaction d'accès aux α aminoesters, α hétérocycliques, a utilisé les nucléophiles Nu tels que le benzimidazole, pyrazole, imidazole, 1, 2, 4-triazole, et imidazolidinone, en présence de base telle que le DIEPA (diisopropylethylamine) les composés synthétisés sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau I-I-1. Les composés synthétisés.

Composé	P	Nu-H	Rd%
3a	Bz	Benzimidazole	83
3b	Ga	-	78
4a	Bz	Pyrazole	84
4b	Ga	-	56
5a	Bz	Imidazole	81
5b	Ga	-	69
6a	Bz	1,2,4-triazole	69
6b	Ga	-	55
7a	Bz	Imidazolidinone	75
7b	Ga	-	74

La voie de synthèse décrite précédemment, comporte plusieurs étapes :

- 1 ère étape consiste en une protection de la fonction amine qui a eu lieu avec les groupements du benzoyle et du galacto pyranose -1 décrit dans la littérature [7]
- La deuxième étape consiste en une bromation avec le brome ou le N-bromosuccinimide (NBS), décrite dans la littérature [8]
- La substitution avec les différents nucléophiles a été effectuée à température ambiante dans l'acétone, en présence du diisopropylethylamine

II.2 Synthèse de α -hétérocycle α, α diaminoesters

Les α -hétérocycle α, α diaminoesters ont été obtenus par substitution de méthyl α -azidoglycinate N-benzoyl ; avec des amines, dans l'acétone, à température ambiante [9], selon la voie réactionnelle suivant :

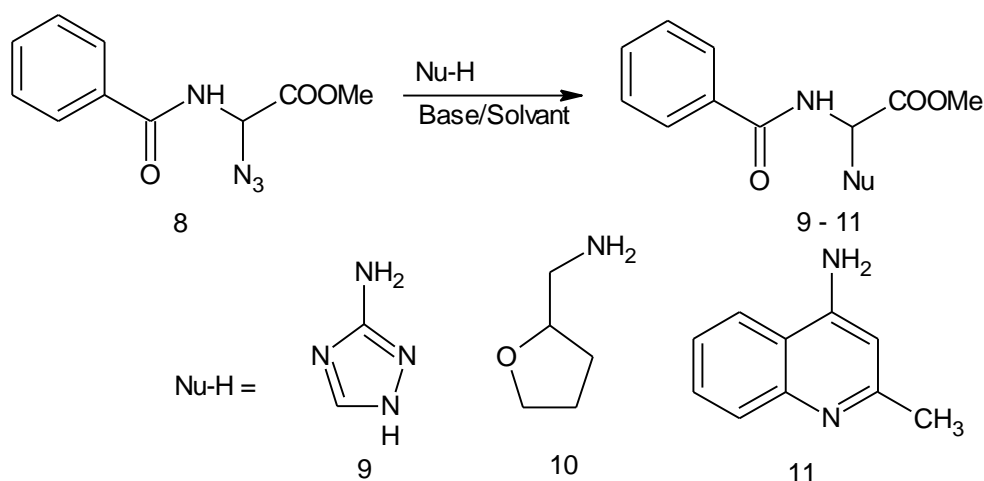


Schéma I-I-2. Synthèse de α -hétérocycle α, α diaminoesters

La protection de l'amine, a eu lieu dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine ou pyridine, la réaction des aminoesters N-protèges est suivie par chromatographie sur gel de silice

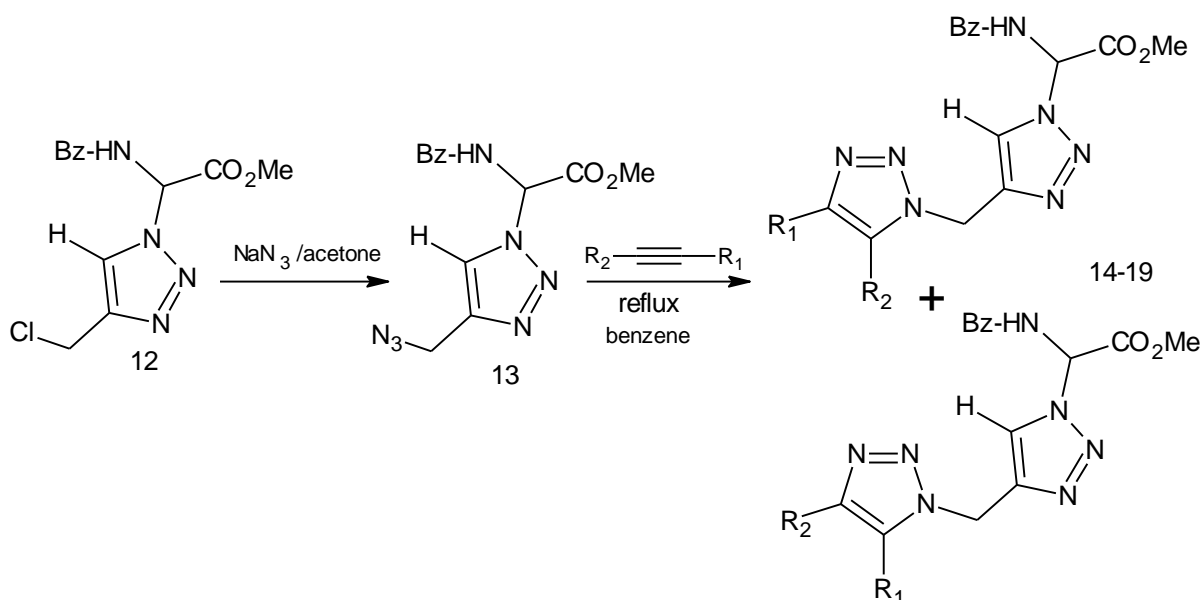
Le méthyl α - azido glycinate N-benzoyle, est obtenu à partir du méthyl- α -bromoglycinate par substitution avec l'azide [10], la réaction est conduite dans le dichlorométhane ou l'acétone, les différents dérivés α, α diaminoesters synthèses sont rassemblés dans le tableau suivant : [9]

Tableau I-I-2. Rendements des différents dérivés α,α diaminoesters synthèses.

Produit	Nu-H	DCM	DIEPA avec DCM	DIEPA acétone
9	3- amino-1, 2,4-triazole	Traces	42%	77.5%
10	2-tetrahydrofuran-2-yl methanamine	Traces	39%	72%
11	2-méthylquinoline-4-amine	Traces	32.5%	60%

II.3 Synthèse bihétérocycles α -aminoacides

Ces dérivés d' α -aminoacides bihétérocyclique ont été préparés par cycloaddition réalisée par réaction des composés acétyléniques avec les α -azido α -aminoesters qui eux même sont obtenu à partir du benzoylamino-2-(4-chloromethyl triazolyl) glycine méthylester, [11] selon la voie réactionnelle suivante :

**Schéma I-I-3.** Synthèse de dérivés d' α -aminoacides bihétérocyclique

La réaction de substitution avec l'azide a eu lieu dans l'acétone à reflux. La réaction de cycloaddition de l'azide, en présence des composés acétyléniques, dépend des radicaux et elle est conduite à température ambiante et à reflux dans le benzène

Tableau I-I-3. Les différents bitriazolyl α -aminoacide

Produits	R ₁	R ₂	Temps	Rend %	rapport des isomères
14	CO ₂ Me	CO ₂ Me	16 h	86	-
15	H	CO ₂ Et	56 h	87	88/12
16	H	Ph	48 h	83	56/44
17	Ph	Ph	28 h	38	-
18	H	CH ₂ Cl	48 h	75	66/34
19	H	CH(OH) C ₂ H ₅	48 h	79	60/40

II.4 Synthèse des α -heterocycle- α -aminophosphonate :

Ces composés ont été obtenus avec de bons rendements à partir de diéthyl- α -azido- α -amino méthyl phosphonate [12] obtenus eux même par substitution par l'azido de l' α -bromo- α -aminophosphonate, selon la réaction suivante

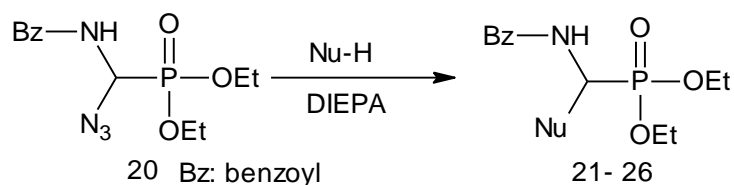


Schéma I-I-4. Synthèse des α -hétérocycle- α -aminophosphonate

La réaction a eu lieu avec différents nucléophiles (Nu : Benzimidazole, imidazole, pyrazole, 3,5-diméthylpyrazole et le 1,2,4-triazole) dans l'acétone en présence du DIEPA (diisopropylethylamine)

Cette méthode d'alkylation constitue une voie d'accès aux aminophosphonates diversément substitués en α par des hétérocycliques, ayant des applications diverses : antibiotiques [13], inhibiteurs d'enzymes [14], agents anticancer [15], et herbicides

III. Méthodes de protections des fonctions

Il est souvent nécessaire de faire la protection d'une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule telles que les groupes amino, hydroxy, thiol ou carboxylique pour réaliser des transformations chimiques satisfaisantes avec les aminoacides. Chaque groupement protecteur possède une spécificité de stabilité, de fixation et d'élimination en fonction des conditions réactionnelles.

III.1 Les groupements protecteurs :

Le groupement protecteur est caractéristique d'une ou de plusieurs fonctions. Il est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, il doit résister aux conditions réactionnelles. Il peut également coexister avec un autre groupement orthogonal sur la même molécule, ce qui permet la protection/déprotection de façon sélective.

Un groupement protecteur devient très intéressant lorsqu'il est :

- ✓ Facile à greffer sur la fonction à protéger d'une part et facile à cliver d'autre part afin de retrouver la fonction originale avec des bons rendements.
- ✓ Stable dans les conditions de réactions ultérieures projetées.

- ✓ Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- ✓ Facile à caractériser par les méthodes d'analyse (RMN, SM, IR, etc.).
- ✓ Stable vis-à-vis les techniques de séparation et de purification comme la chromatographie.
- ✓ Le coût de la réaction de protection et de déprotection d'un groupement ne doit pas être trop élevé.
- ✓ Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection. [16]

L'utilisation d'un groupement protecteur est-elle nécessaire en synthèse organique? Non, elle devrait être évitée si c'est possible. Cependant, en synthèse multi-étape, l'utilisation d'un ou plusieurs groupements protecteurs est difficile à éviter. [17]

Le choix des groupements protecteurs convenables est une étape importante lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse organique et plus particulièrement pour les molécules polyfonctionnelles. Quand une réaction chimique doit être effectuée sélectivement sur une seule fonction réactive dans une molécule polyfonctionnelle, d'autres sites réactifs doivent être temporairement protégés afin d'empêcher des réactions secondaires. [18]

Un chimiste organicien doit prendre en considération l'effet des réactifs, des conditions réactionnelles et la réactivité des groupements fonctionnels impliqués lors de l'élaboration d'une synthèse multi-étape pour sélectionner un groupement protecteur spécifique. En effet, il doit évaluer les fonctions organiques avec tous les réactifs utilisés dans la séquence réactionnelle afin de prévoir ceux qui sont instables vis-à-vis les conditions choisies et de prévoir les protections appropriées.

L'utilisation des groupements protecteurs en synthèse organique a pris un essor important au cours de ces dernières années, en témoignant les nombreuses méthodes décrites dans la littérature consacrées à ce sujet. Les considérations environnementales et économiques ont été mises en évidence pour les recherches académiques et industrielles en concevant des procédés de synthèse propres, sélectives, rentables et faciles à mettre en œuvre. [19]

Le but d'une protection est de préserver une fonction intacte. Ainsi, en protégeant une fonction on la préserve en l'empêchant de réagir. La fonction ainsi

protégée n'est plus la fonction d'origine, elle ne réagit donc plus de la même façon vis-à-vis des différents réactifs. Il est alors possible de protéger une fonction réactive de façon de faire de nombreuses étapes d'aménagement fonctionnel sur d'autres parties de la molécule. Puis, lors d'une ultime étape de déprotection on récupère la fonction protégée précédemment. Il apparaît alors que les étapes de protection et de déprotection sont des étapes qui doivent se faire avec des rendements proches de 100%.

III. 2 Protection et déprotection d'une fonction amine :

Le groupement amine est très réactif : le doublet électronique de l'azote est un puissant nucléophile. Cette réactivité a été utilisée dans l'identification des aminoacides et l'élucidation des structures primaires des protéines.

Plusieurs composés organiques biologiquement actifs contenant la fonction amine, ont fait l'objet de plusieurs travaux de protection/déprotection ces dernières années en synthèse organique. [20]

III. 2.1 Protection N-Bn:

La protection N-Bn est largement utilisée en synthèse organique vue la stabilité de ce motif dans diverses condition réactionnelles (traitement acide/base et les catalyseurs nucléophiles.) [21].

Le groupe Bn est introduit sélectivement sur la fonction amine, à l'aide du chlorure de benzyle en présence du carbonate de sodium [22].

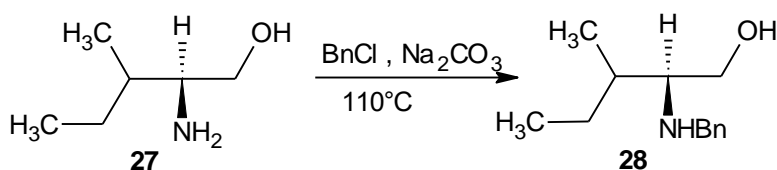


Schéma I-I-5. Formation sélective de N-Bn

Il a été également rapporté dans la littérature [23] la protection de la fonction amine des aminoesters dans un milieu aqueux basique.

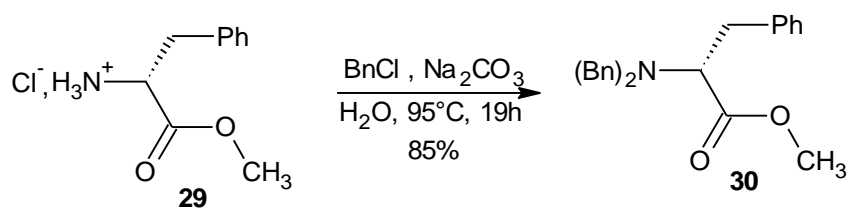


Schéma I-I-6. Benzoylation de la fonction amine *N*-Bn₂ dans un milieu aqueux

La *N*-alkylation des amines est obtenue par réaction avec le chlorure de benzyle en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30%. [24]

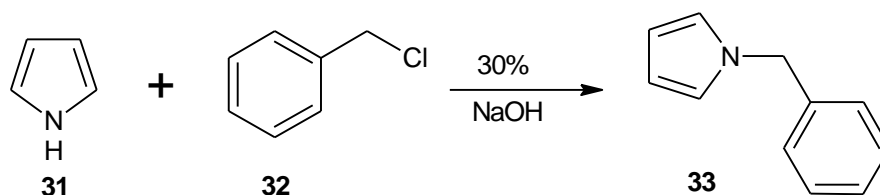


Schéma I-I-7. Benzoylation de la fonction amine *N*-Bn dans un milieu aqueux

Déprotection

Le groupement *N*-Bn peut être clivé par hydrogénolyse en présence de Pd/C dans EtOH. [25]

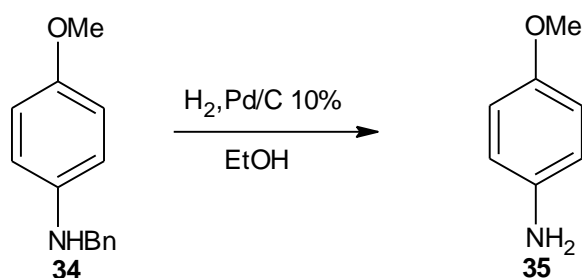


Schéma I-I-8. Déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse

Le traitement d'acide aminé *N*-Bn₂ par H₂/Pd/C dans MeOH/AcOH, permet la régénération de la fonction amine-bis protégée avec le benzyle avec de bons rendements [26]

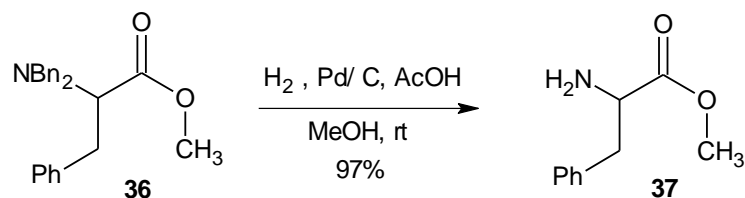


Schéma I-I-9. Déprotection *N*-Bn par hydrogénolyse en présence d'acide acétique.

III. 2.2 Sulfonamide (N-Ts, N-Ms) :

Les sulfonamides sont une classe très importante de composés utilisées en industrie pharmaceutique, étant très employés comme des anticancéreux, anti tumoraux et antiviraux. [27] Le groupement sulfonyle est couramment employé pour la protection de la fonction amine. [28] La mono-sulfonylation des amines primaires et secondaires utilisant le TsCl et PhSO₂Cl a été effectuée en présence de CsF-Celite comme un catalyseur hétérogène. [29]

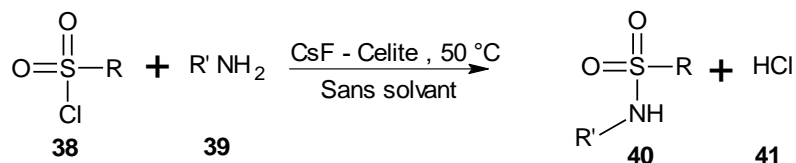


Schéma I-I-10. sulfonylation de la fonction amine en présence de CsF-Celite.

Déprotection :

Tamaddon et al. [29] ont employés le CsF-Celite sous MW ou à 120°C pour la déprotection N-Ts et N-Ms, les rendements obtenus sont excellents.

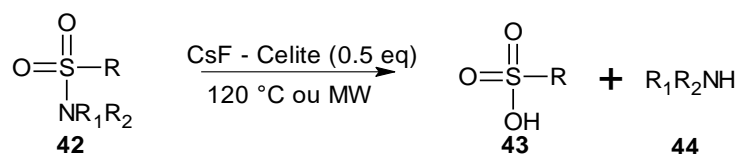


Schéma I-I-11. Désulfonylation NSO₂R en présence de CsF-Celite

III. 2.3 Acétamides

Kulkarni et al [30] ont développés une nouvelle approche d'acylation chimiosélective d'amines aliphatiques, aromatiques et cycliques. Celle-ci est effectuée par l'acide acétique en présence de zéolite Y (un cristal).

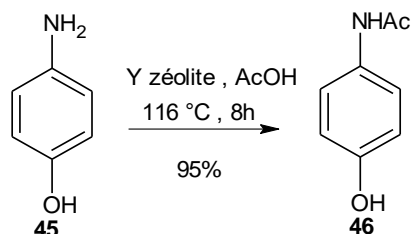


Schéma I-I-12. Acylation sélective d'amine aromatique en présence de zéolite.

Déprotection:

L'hydrolyse enzymatique de l'acétamide avec l'acylase de Hog kidney a été effectuée avec une résolution énantiosélective importante. [31]

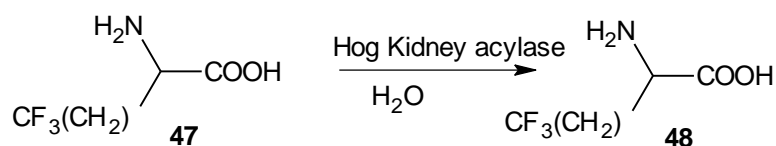


Schéma I-I-13. Hydrolyse enzymatique d'amides

III. 2.4 Réaction d'amidification entre un chlorure d'acide et une amine :

Smet et cool ont préparé le bromoacetamide par traitement de la 4 Aminobenzo-1,5-couronne avec le bromure de bromoacétyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine. Un rendement de 81% est obtenu. [32]

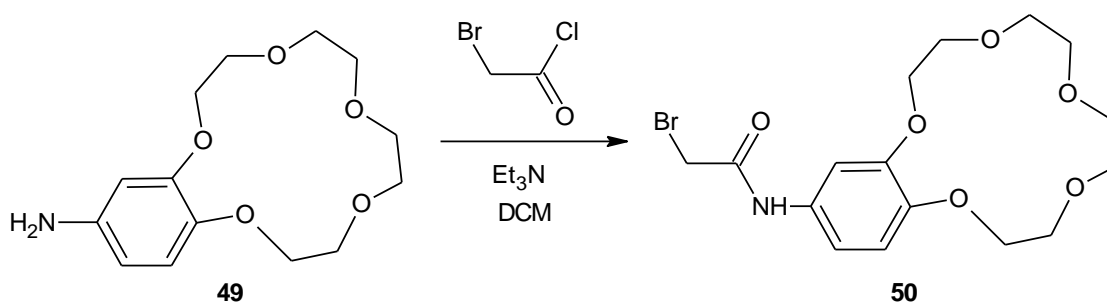


Schéma I-I-14. Réaction d'amidification de la 4 Aminobenzo-1,5-couronne.

III. 2.5 Le tert-Butyloxycarbonyl (N-Boc)

- Les composés CBZ (carboxybenzyle) et BOC-Cl sont des groupements protecteurs d'amines en synthèse organique, ils sont communément utilisés pour la synthèse peptidique [33].

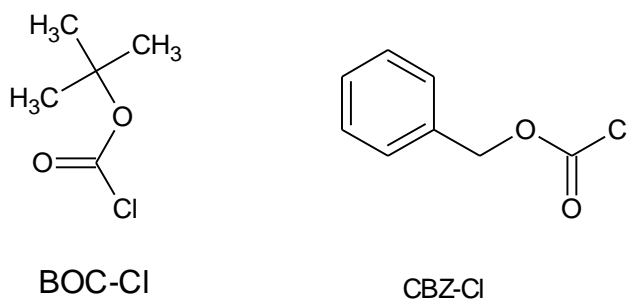


Figure I-I-1: Structures des deux groupements protecteurs.

Des procédures de synthèse bien connues, sont utilisées pour la protection des groupes aminés.

Heydari et al. [34] ont développés une méthode efficace avec de bons rendements. La Ntert-butoxycarbonylation des amines primaires et secondaires est effectuée dans un milieu hétérogène en utilisant le di-tert-butyle dicarbonate en présence d'hétéropolyacide $H_3PW_{12}O_{40}$. (Schéma I-I-15)

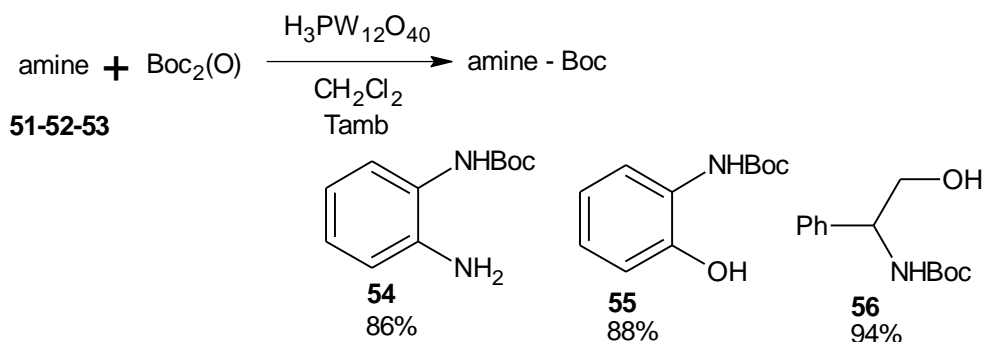


Schéma I-I-15. N-tert-butoxycarbonylation sélective en présence de HPA

Protection N-Boc dans l'eau :

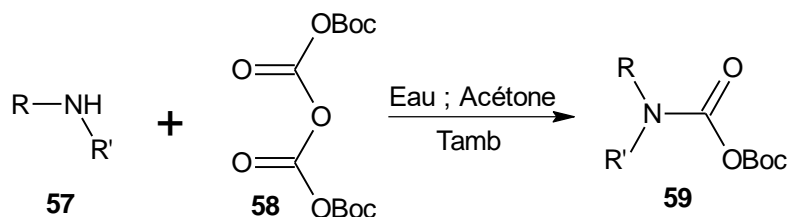


Schéma I-I-16. Protection dans l'eau sans réactifs additionnels

Déprotection

La déprotection chimiosélective N-Boc est communément réalisée par un traitement acide et est accomplie rapidement en utilisant 5 équivalents de TFA à 60°C pendant 30 min. [35]

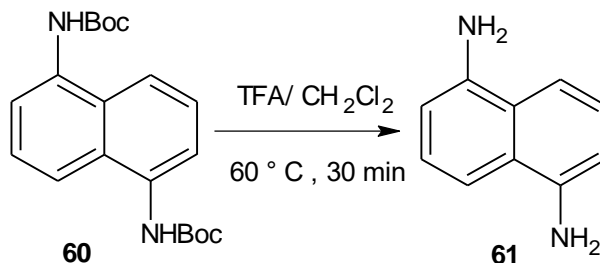


Schéma I-I-17. Déprotection N-Boc en présence de TFA

- **Déprotection N-Boc dans l'eau sous MW :**

Thaqi et al. [36] ont procédé à plusieurs essais de déprotection du groupement Boc d'un dipeptide (N-Boc, COOBn) sous irradiation micro-onde (170°C) dans l'eau, la réaction n'est pas accomplie. (Schéma I-I-18)

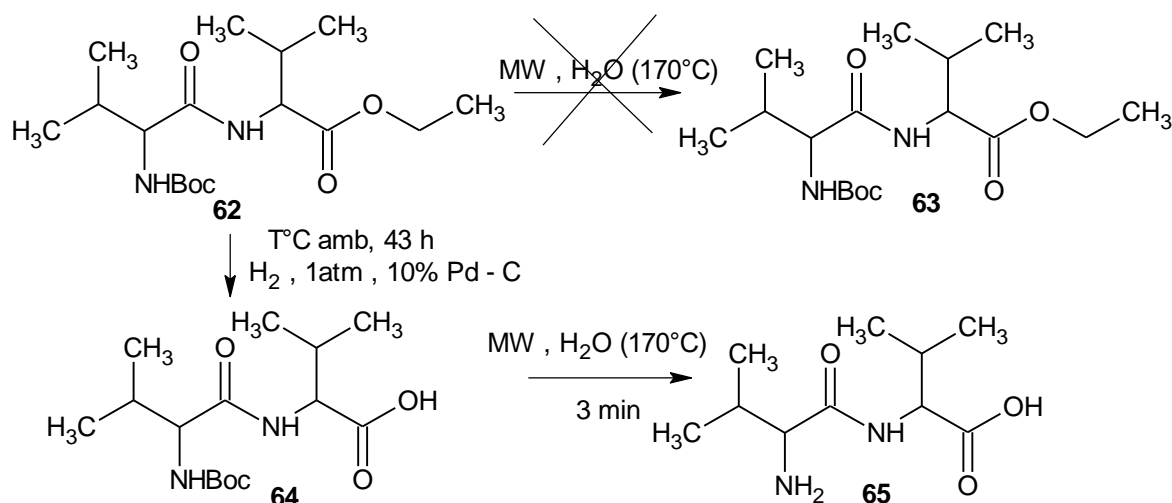


Schéma I-I-18. Déprotection N-Boc d'un dipeptide avec un acide carboxylique terminal

- **Déprotection N-Boc dans l'eau sous pression :**

Wang et al. [37] ont montré que la déprotection de tert-butyle carbamate d'amines primaires, secondaires, aliphatiques ou aromatiques dans l'eau sous pression (conditions d'autoclave) à $\geq 150^\circ\text{C}$ donnait les amines correspondantes avec de bons rendements, mais avec des temps de réaction de 4 à 16h.

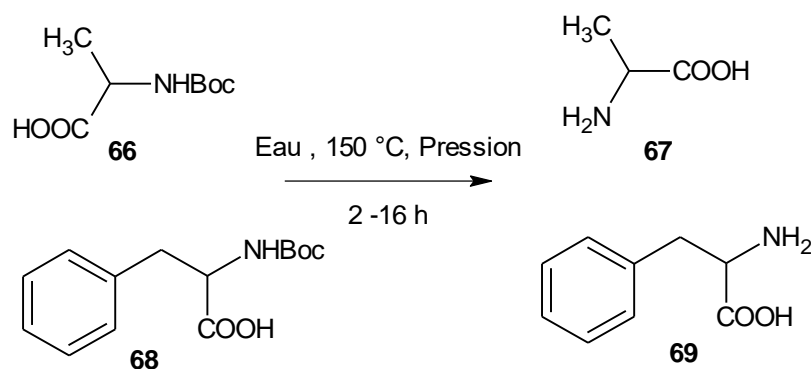


Schéma I-I-19. Déprotection dans l'eau supercritique

III. 2.6 Le Benzyloxycarbonyl (Cbz)

Le benzyloxycarbonyl (Cbz) est un groupement très utile pour la protection des amines en synthèse organique et particulièrement en synthèse des peptides, des alcaloïdes et des acides aminés. [38-39]

Une protection simple et sélective des amines et acides aminés avec le chlorure de benzyloxycarbonyl (CBZ-Cl), a été réalisée en phase aqueuse en présence de β -cyclodextrine comme catalyseur.

Excellents rendements ont été obtenus à température ambiante. Cette réaction se déroule pour la formation d'un seul produit. [40]

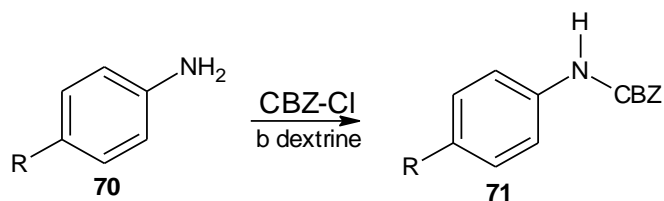


Schéma I-I-20. Protection N-CBZ dans B-cyclodextrine.

Le traitement des amines aliphatiques (cyclique, acyclique) et aromatiques par le chloroformate de benzyle en présence de nitrate de lanthanum(III) hexahydraté ($\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) conduit aux carbamates correspondants. La chimiosélectivité de la Nbenzyloxycarbonylation est réalisée en présence des hydroxyles d'alcools aliphatique et phénols. [41]

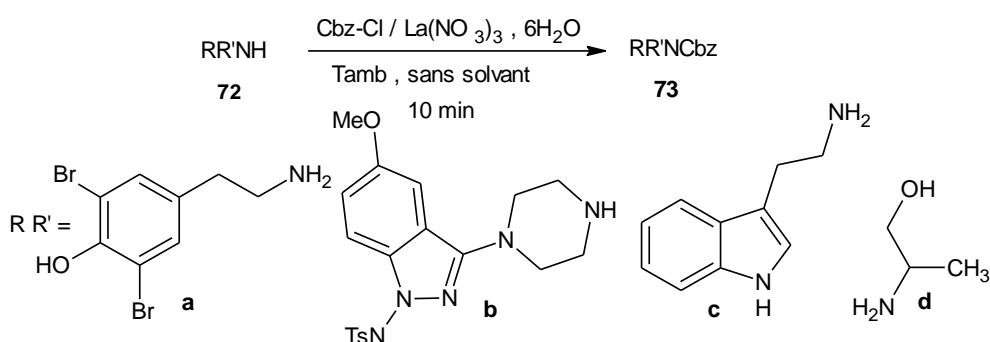


Schéma I-I-21. Protection en présence de lanthanum (III) hexahydraté

Déprotection

La déprotection N-Cbz est couramment effectuée dans les conditions d'hydrogénation catalytique. [42] L'hydrogénolyse du benzyl 4-(2-ethoxy-2-oxoethylidene) pipéridine-1 carboxylate abouti à la déprotection de N-Cbz et aux composés secondaires 82 et 83. [43]

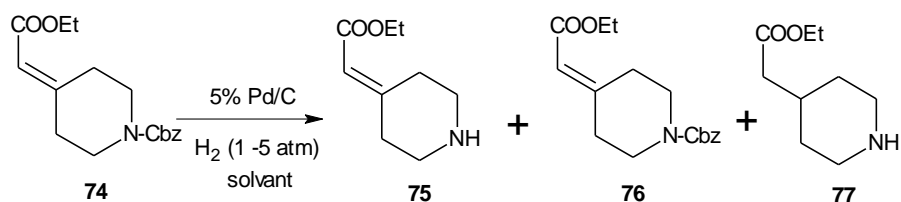


Schéma I-I-22. Hydrogénolyse du benzyloxycarbonyle et hydrogénation de la double liaison

Déprotection: Hydrogénolyse, HBr / $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$

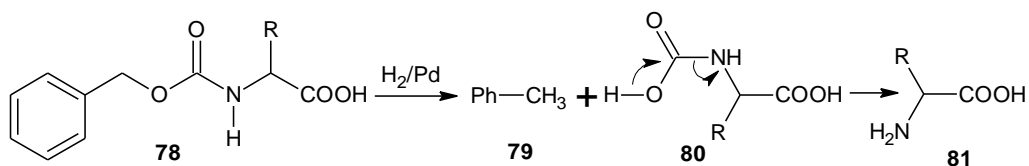


Schéma I-I-23. Déprotection par hydrogénolyse.

III. 2.7 Le 9-Fluorenylmethyloxycarbonyle (N-Fmoc)

La forme carbamique N-Fmoc est largement utilisée pour la protection de la fonction amine en synthèse peptidique sur phase solide ou en solution, vu sa stabilité dans les conditions acides et son orthogonalité vis-à-vis les formes N-Boc et N-Cbz.[44]

La protection N-Fmoc d'acide aminé qui possède une fonction amine secondaire est effectuée utilisant le Fmoc-Cl en excès (4,4 éq) dans un mélange du (dioxane/H₂O : 2/1) en présence du diisopropyléthylamine à température ambiante. [45] (Schéma 24)

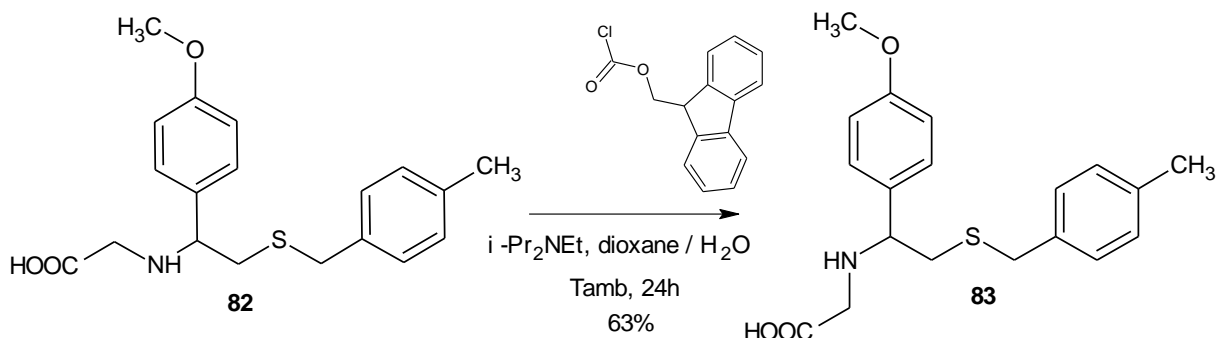


Schéma I-I-24. Protection N-Fmoc dans un milieu basique.

La protection par le 9-Fluorenylméthyle d'une série d'amines aliphatiques et aromatiques, acides aminés, amino alcools est rapporté dans un milieu aqueux dans des conditions douces et en absence de catalyseurs. L'utilisation de l'éthanol comme un co-solvant est indispensable dans le cas des solutés insolubles dans l'eau. [46]

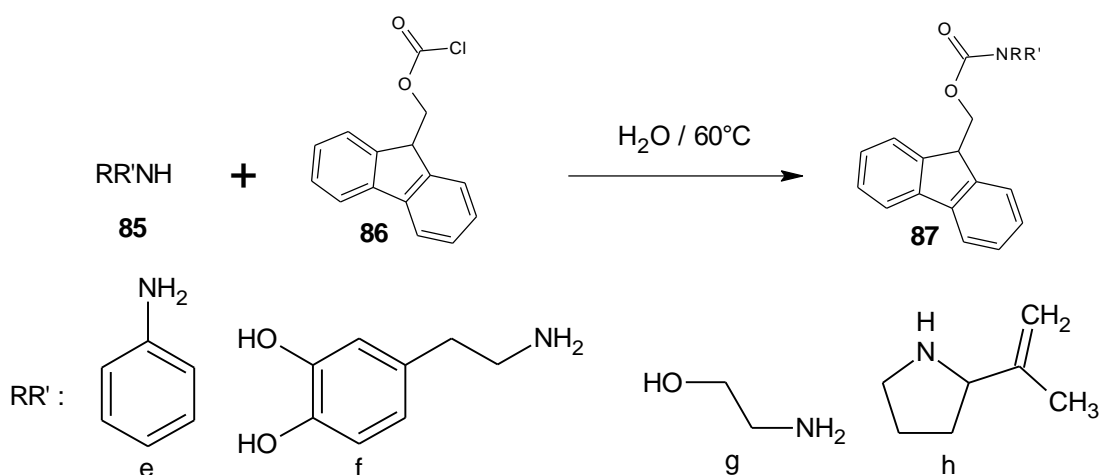


Schéma I-I-25. Protection dans un milieu aqueux neutre

Déprotection

Le Fmoc est souvent stable dans les conditions d'hydrogénolyse. Cependant, il a été observé que dans des conditions particulières, il peut être clivé par traitement avec H₂/Pd/C, dans le mélange AcOH/MeOH. [47]

James et al. [48] ont rapportés la déprotection du N-Fmoc en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene (DBU) en quantité catalytique et le 1-octanethiole. (Schéma 26)

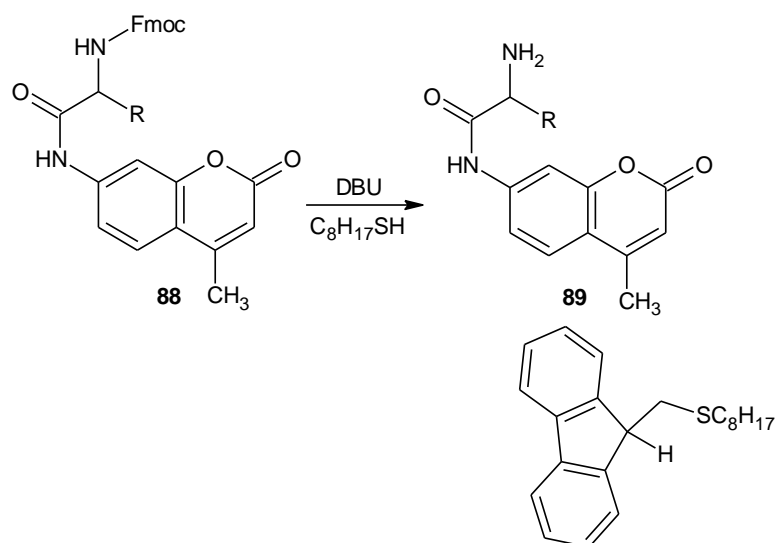


Schéma I-I-26. Déprotection N-Fmoc en présence DBU/1-octanethiol.

III. 2.8 Le groupe phthalimido (PHT) :

Le groupe phthalimido a été décrit comme groupe protecteur de la fonction amine dans la synthèse des peptides par Kidd et King en 1948 [49]. Son utilisation en tant que groupement protecteur s'effectue par une réaction de condensation de l'acide aminé avec l'anhydride phthalique, sous reflux, dans l'acide acétique glacial [50] (Schéma 27).

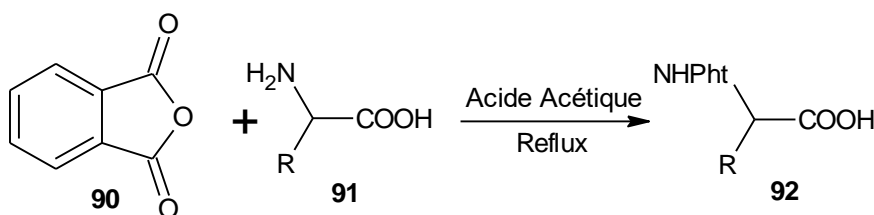


Schéma I-I-27. Protection en présence de l'acide acétique.

III. 2.9 Le groupement benzyloxycarbonyle (Z)

Proposé par Zervas et Bergman en 1932, le groupe Z a été très largement utilisé en synthèse peptidique [51]. Son introduction sur un acide aminé ou un peptide est réalisée à partir du chloroformate de benzyle dans des conditions de Schotten-Bauman (schéma I-I-28).

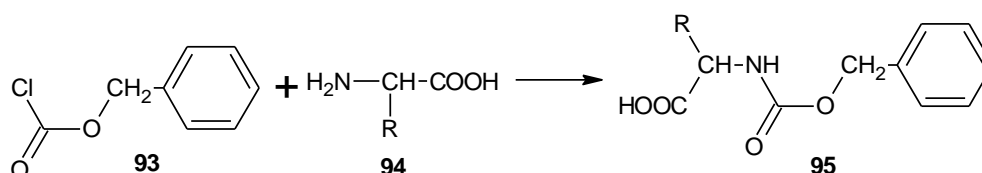


Schéma I-I-28. Protection d'un acide aminé ou un peptide par le chloroformate de benzyle

Les α -aminoacides sont stables en milieu basique, nucléophile et faiblement acide. Ils sont clivés par hydrogénation catalytique (e), par le sodium dans l'ammoniac liquide (f) ou par l'acide bromhydrique 6N dans l'acide acétique (g) (schéma I-I-29).

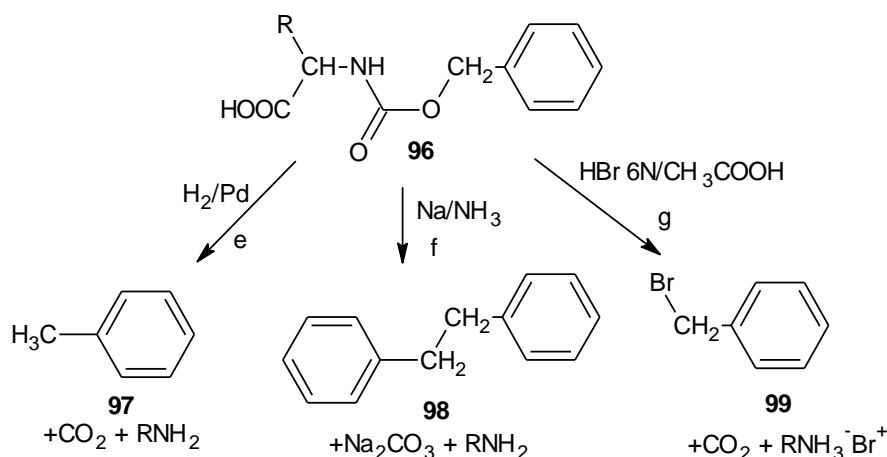


Schéma I-I-29. Déprotection des α -aminoacides benzyloxycarbonyle.

III. 3 Protection et déprotection d'une fonction acide:

Les acides carboxyliques sont très présents biologiquement, représentant notamment les acides gras, les acides aminés. De nombreuses méthodes existent pour protéger la fonction acide carboxylique [52]. Il serait difficile de toutes les citer. Nous nous contenterons de rappeler les plus utilisées ainsi que celles directement liées à notre sujet.

III. 3.1 Groupes protecteurs les plus courants

Parmi les méthodes les plus employées on peut distinguer celles qui impliquent les esters suivants:

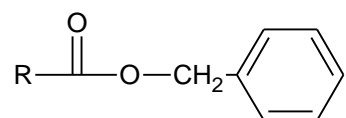
Esters de méthyle et d'éthyle



Les plus utilisés en synthèse peptidique, leur préparation est réalisée en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol ou l'éthanol à froid. Ils sont également

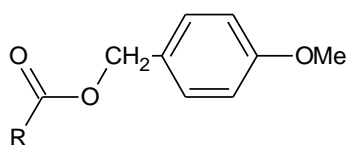
préparés à chaud dans MeOH ou EtOH en utilisant une catalyse acide. Ils sont stables en milieu acide et réducteur. [53]

Esters de benzyle (Bzl)



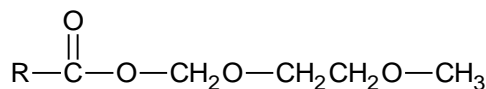
Egalement très répandus en synthèse peptidique, ils sont préparés directement à partir d'alcool benzylique dans le benzène en présence d'un catalyseur acide. Leur déprotection est réalisée par hydrogénation catalytique. [53]

Esters de para méthoxybenzyle



Préparés à partir du carboxylate de l'acide aminé et du bromure de p-méthoxybenzyle, ils constituent une variante du groupe précédent plus sensible en milieu acide. Ils sont clivés par hydrogénation catalytique, par l'acide trifluoroacétique et l'acide formique [54]

Esters de méthoxyéthoxyméthyle (MEM)



La synthèse des esters de MEM est réalisée à partir du chlorure de MEM en présence d'une amine tertiaire dans le chlorure de méthylène. Ces esters sont peu utilisés en synthèse peptidique. Ils sont scindés par l'acide chlorhydrique 3N dans le tétrahydrofurane. [55]

Estérification à partir de l'alcool

Cette méthode décrite par Hassner et ses collaborateurs [56] est particulièrement facile à mettre en œuvre et de coût modéré.

Les acides peuvent être estérifiés en présence d'alcools en général par catalyse acide pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester. (Réaction irréversible)

L'alcool et l'acide réagissent avec de bons rendements en présence d'un équivalent de dicyclohexylcarbodiimide et d'une quantité catalytique d'aminopyridine. L'application donnée de bons résultats avec de nombreux acides.

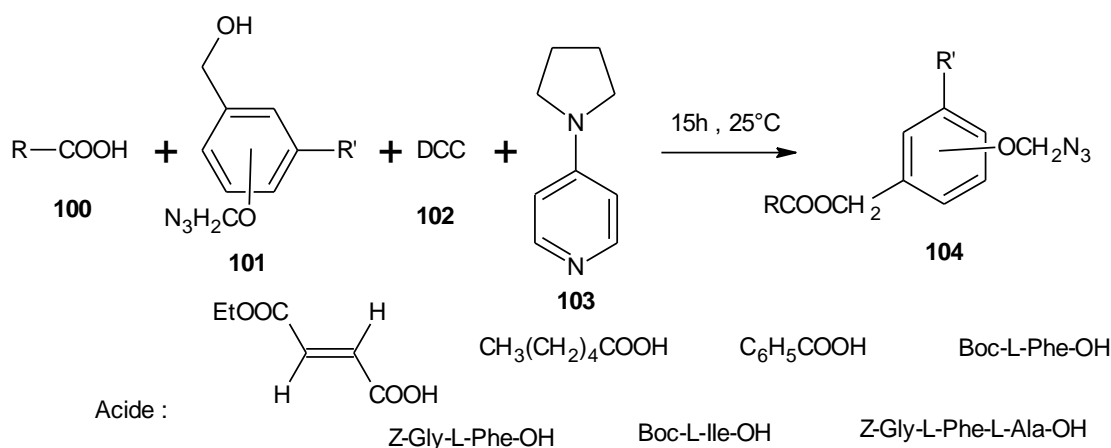


Schéma I-I-30. Estérification à partir d'un alcool.

Estérification à partir de l'halogénure

Ils sont préparés par action d'un équivalent de chlorure ou de bromure de mésyle en présence d'un équivalent de triéthylamine sur un équivalent d'alcool en solution dans le chlorure de méthylène (schéma 30).

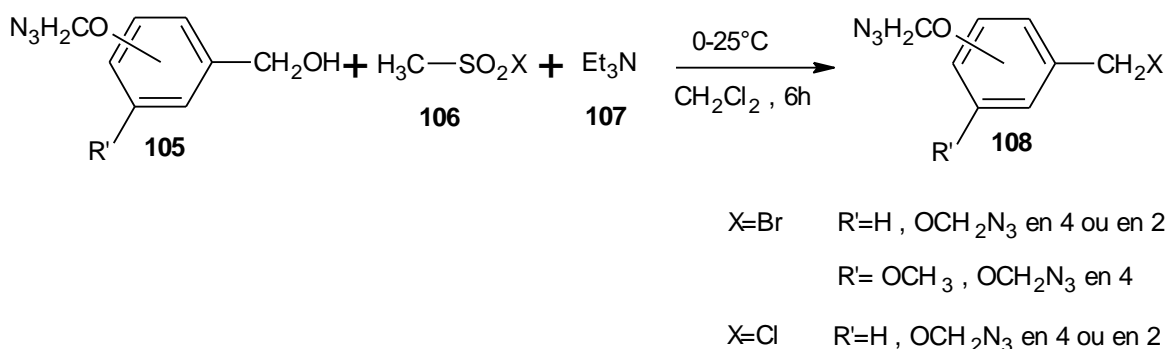


Schéma I-I-31. Préparation de l'halogénure.

Elle est effectuée en deux temps selon une méthode décrite par Wang et ses collaborateurs [57]. Dans un premier temps, l'acide est traité par du carbonate de césium en solution dans du méthanol à 90 % pour conduire au carboxylate correspondant. Le sel ainsi obtenu est séché au dessiccateur, puis mélangé à 1,3 équivalent d'halogénure d'azidométhoxybenzyle dans la diméthylformamide à 25°C.

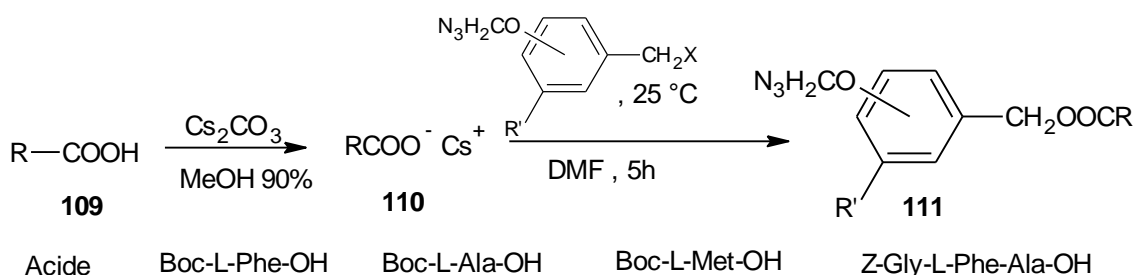


Schéma I-I-32. Estérification par du carbonate de césium.

- **Déprotection à partir de l'azidure sans isoler le phénol intermédiaire**

Réduction avec la triphénylphosphine

Le déblocage de différents acides en utilisant simultanément un équivalent de triphénylphosphine pour réduire l'azide et trois équivalents de diéthylamine pour initier l'élimination et piéger la méthylènequinone.

Les esters de 2 ou 4-azidométhoxybenzyle sont des composés relativement stables, ceux de 2 ou de 4-hydroxybenzyle facilement obtenus par réduction des précédents évoluent rapidement sous l'influence d'un nucléophile ou d'une base vers la méthylènequinone en expulsant le carboxylate [58-59].

Le déblocage d'un ester de ABz, comme nous l'avons vu, nécessite deux étapes:

- réduction
- élimination par l'ajout d'un nucléophile ou d'une base.

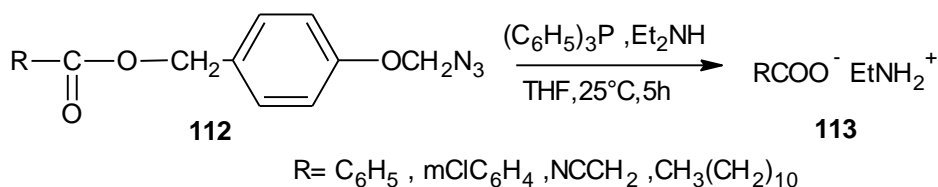


Schéma I-I-33. Estérification de 2 ou 4-azidométhoxybenzyle.

- **Déprotection avec isolement du phénol intermédiaire**

En utilisant toujours l'ester de 4-ABz de l'acide benzoïque comme modèle, il a été préparé et isolé le phénol intermédiaire (schéma 34) puis testé dans différentes conditions de déblocage.

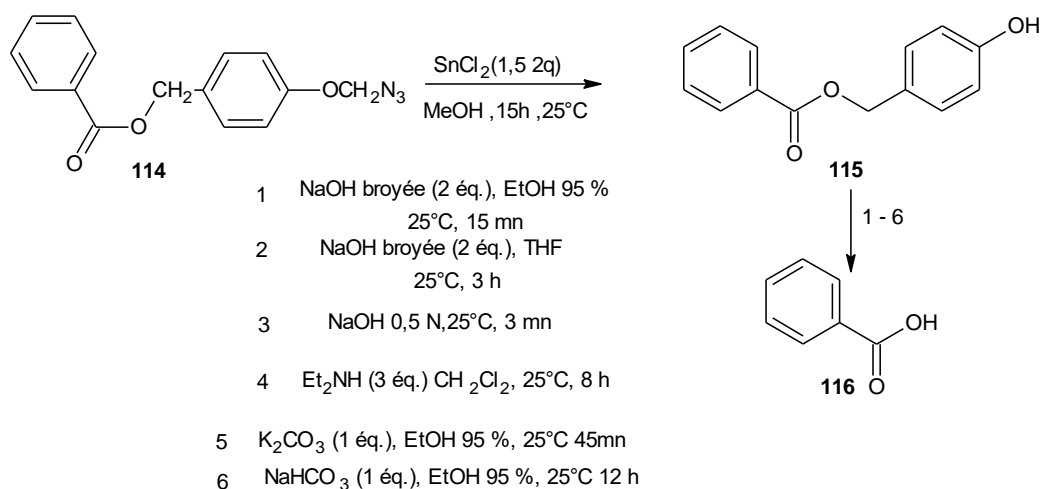


Schéma I-I-34. Déprotection avec isolement du phénol intermédiaire.

III. 3.2 Réactions de protections des acides carboxyliques:

On résume différents types des réactions des acides carboxyliques comme ce que suit: [60]

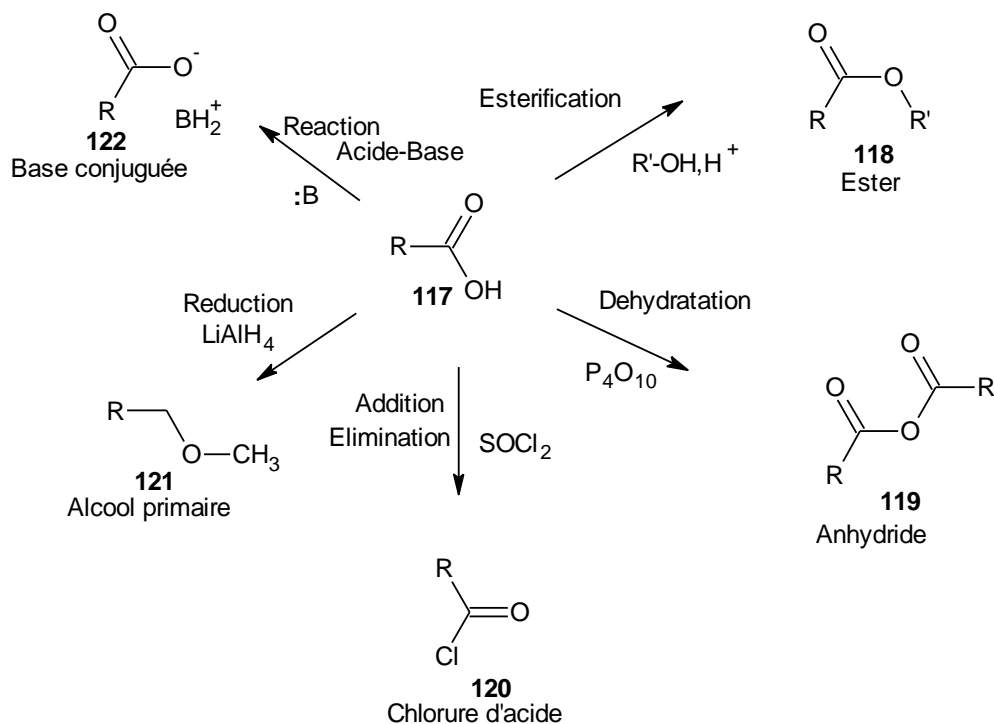


Schéma I-I-35. Quelques réactions de protection d'acides carboxyliques.

Déprotection

Le clivage de l'ester de benzoate de tert-butyle en utilisant du NaH dans du DMF implique le clivage de l'ester de BAC2 par NaOH dérivé de NaH. Le KOH en poudre dans le THF est une alternative beaucoup plus sûre et plus simple qui effectue le clivage des benzoates de tert-butyle à la température ambiante avec un excellent rendement. [61]

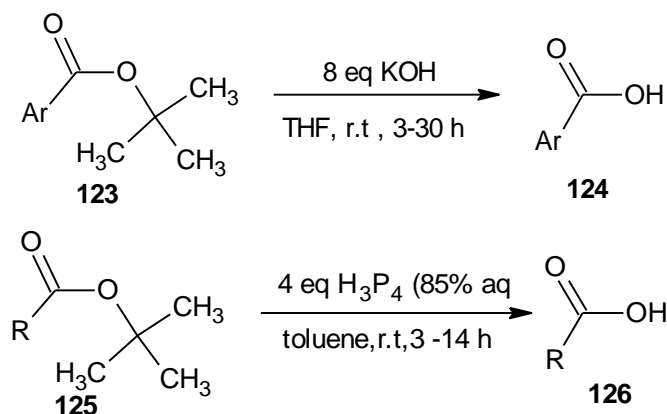


Schéma I-I-36. Déprotection de l'ester de benzoate de tert-butyle.

IV. Généralité sur les hétérocycles et leurs méthodes de synthèse

Les hétérocycles sont des molécules chimiques bioactive, de points de départ préféré de la chimie médicinal pour élaborer des molécules actives, ils peuvent aussi utiliser comme intermédiaires de synthèse pour plusieurs médicaments et en tant que précurseur de produits naturels. Donc le développement de la synthèse des hétérocycles est nécessaire et très important puisqu'elle ouvre la voie de la biosynthèse, L'optimisation de la synthèse des hétérocycles reste un sujet d'actualité pour les équipes de recherche qui y sont impliquées. Les hétérocycles possèdent un atome ou plus de carbone remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène, qu'on se propose de les passer en revue. Cette revue bibliographique regroupe les différentes formes d'hétérocycle comme 1,2,4 triazole et 1,3,4 oxadiazole, leurs méthodes de synthèse ainsi que leurs applications pharmaceutiques.

Les azoles sont une classe des composés hétérocycles insaturés à cinq atomes, possédant un ou plusieurs atomes d'azote [62].

IV. 1 Introduction

Les dérivés azolés sont des composés hétérocycles insaturés à cinq atomes, possédant un ou plusieurs atomes d'azote et un intérêt particulier leur est accordé, dans la recherche de voie de leur synthèse compte tenu de leurs propriétés remarquables. En effet, de nombreux hétérocycles azotés tels les triazoles sont connus pour leurs vertus diverses, permettant ainsi le développement dans différents domaines, d'autre part les composés hétérocycliques occupent une place très importante sur les plans pharmaceutique et biologique [63]. De plus, des nombreux composés naturels contiennent un fragment imidazole (diazole) [64] tels que l'histamine, l'histidine, l'allantoïne

Compte tenu de leur importance biologique et de leur utilisation multiple, Nous passerons en revue dans ce chapitre, les différentes voies de préparation des composés hétérocycliques azolés comme 1,3,4-oxadiazoles et le 1,2,4-triazoles représentés ci-dessus :

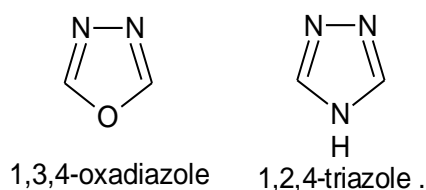


Figure I-I-2: Structures des deux hétérocycles.

IV. 2 Méthodes de synthèse des hétérocycles Oxadiazole et Triazoles :

IV.2 .1 Oxadiazole :

Oxadiazole ont une longue histoire d'application dans les industries pharmaceutiques en raison de leur activité. Un grand nombre de 1,3,4-oxadiazoles a été discuté dans la littérature en raison de l'application comme, anti-fongiques [65-66], anti-inflammatoires [67], anti-microbiens [68-70]. Ils possèdent également des activités calmantes, antituberculeuses, hypoglycémiques, herbicides, antivirales, amibicides, insecticides, hypnotiques et sédatifs [71].

Les oxadiazoles sont des hétérocycles à cinq chaînons contenant un atome d'oxygène et deux atomes d'azotes. Il existe quatre composés différents par leur position des hétéroatomes : 1, 2,3- et 1, 3,4-oxadiazoles, deux autres isomères possible 1,2,5- et 1,2,4- oxadiazoles.

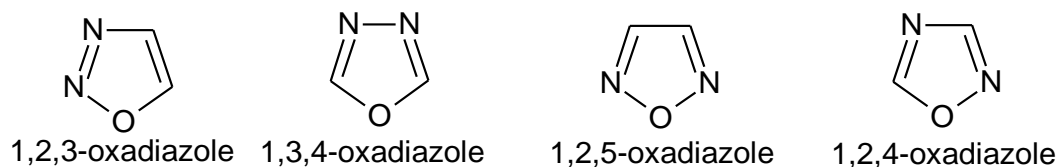


Figure I-I-3 : Structures des quatre isomères des oxadiazoles

1. 1,3,4 – Oxadiazoles

Les composés 1,3,4-oxadiazoles, substitués sont largement connus par leurs utilisations multiples dans des domaines aussi variés tels domaines de la technologie moderne [72], les applications pharmaceutiques [73], la chimie médicinale [74], les industries de teinture et dans les procédés photographiques [75].

Les hétérocycliques 1,3,4-oxadiazoles sont généralement préparés par un mélange de l'hydrazine hydratée [76], en présence de CS_2 , à reflux dans l'éthanol à titre d'exemple

1. 1. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CS_2 et KOH:

Préparation de la [2- mercapto1,3,4-oxadiazole-5-yl] pyridine (130):

A un mélange d'hydrazide d'acide isonicotinique (129) dans l'éthanol, on a ajouté une solution de KOH dans l'éthanol suivie de CS_2 . Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 8 heures. [77]

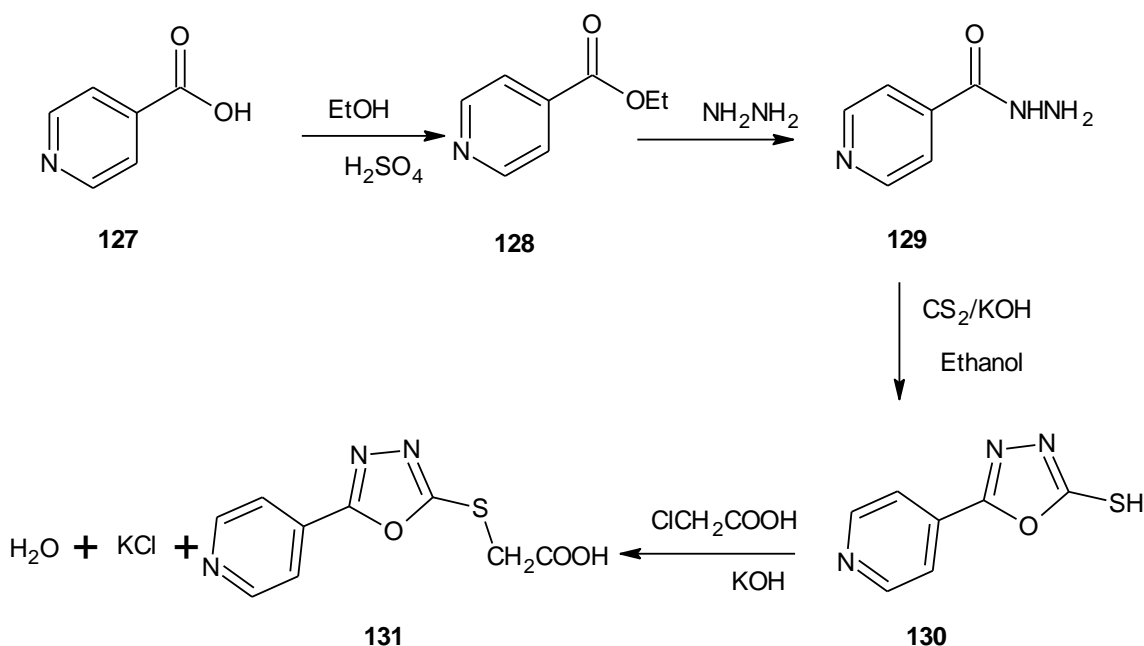


Schéma 37. Préparation de la [2-mercapto-1,3,4-oxadiazole-5-yl]pyridine

1. 2. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CBB et POCl_3

Le chlorure de 4-bromobenzoylé (CBB) avec du 4-bromo-benzohydrazide dans la pyridine sont chauffés sous reflux pour obtenir le N,N'-bis(4-bromobenzoylé)-hydrazine, qui conduit avec le POCl_3 au produit 2,5-bis(4-bromophényl)-[1,3,4]oxadiazole. [78]

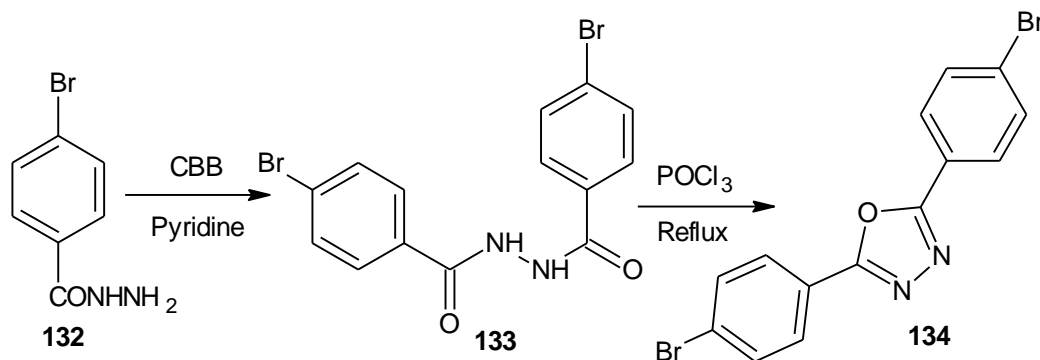


Schéma I-I-38. Exemple de la synthèse d'Oxadiazole.

1. 3. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec du bromure de cyanogène CNBr :

Un mélange de l'hydrazide de l'acide gras correspondant avec du bromure de cyanogène CNBr est chauffé sous reflux puis neutralisé avec une solution du bicarbonate de sodium pour donner finalement le produit 5-(alcenyl)-2-amino-1,3,4-oxadiazole. [79].

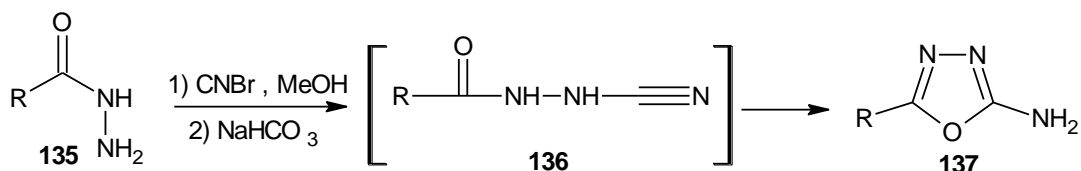


Schéma I-I-39. exemple de la synthèse de 1,3,4-oxadiazole.

1. 4. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des tétrazoles

Le tétrazole avec le chlorure de 3,5-dinitrobenzoylé dans la pyridine sont chauffés sous reflux jusqu'à l'évolution de l'azote, pour donner finalement le produit 2-(5-(3,5-dinitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl) pyridine. [80]

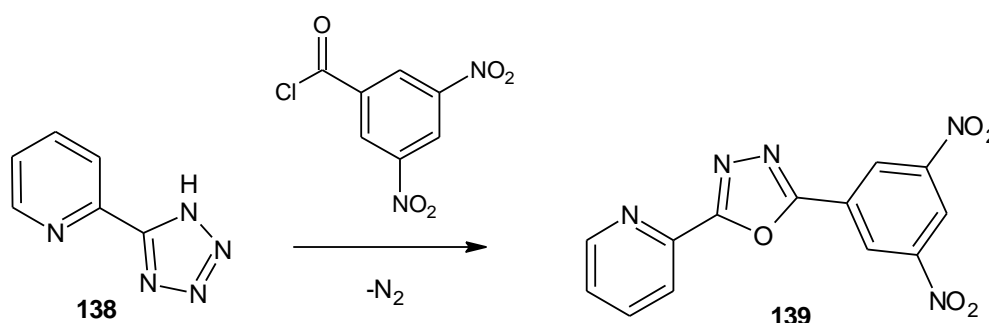


Schéma I-I-40. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des tétrazoles

1. 5. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par réaction de condensation

Le composé 2,5-bis-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole est préparé par réaction de l'acide isonicotinique avec l'hydrazine dichlorhydratée en présence de P_2O_5 , $POCl_3$, et H_3PO_4 . [81].

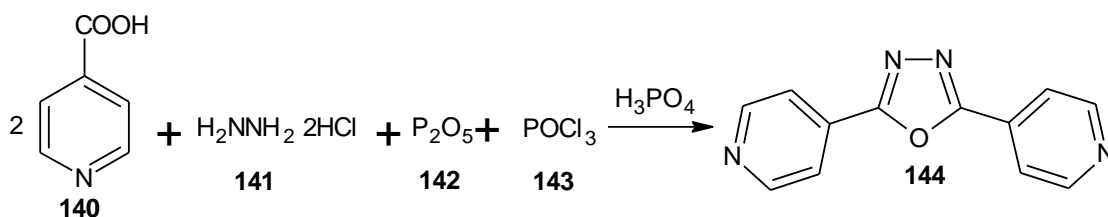


Schéma I-I-41. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par réaction de condensation

1. 6. Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones

L'aryle semicarbazone est formé par réaction entre le semicarbazide et l'aldéhyde substitué [82]. Le 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole est préparé par cyclisation de en présence de l'acide acétique glacial et le brome. [83].

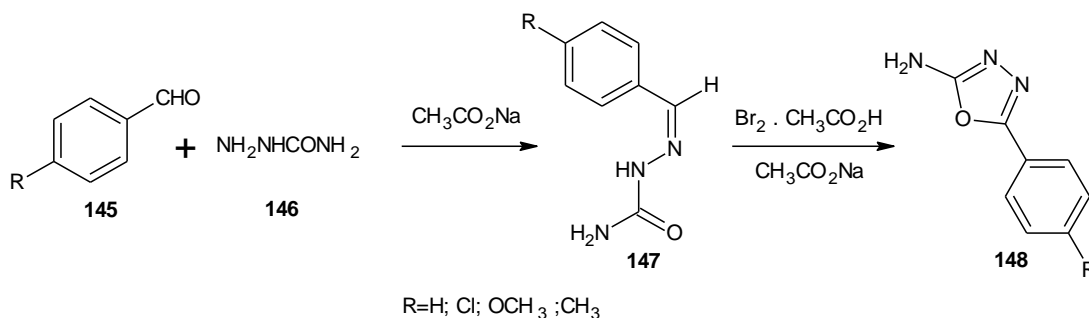


Schéma I-I-42. exemple de la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles.

1. 7. Synthèse de 2-(bromométhyl)-5-undécyl-1,3,4-oxadiazole

Une quantité équimolaire de DEAEMA (0,29 g, 0,0015 mol) et de 2-(bromométhyl)-5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (152) (0,5 g, 0,0015 mol) dans de l'acétone sèche (50 ml) Quantité d'hydroquinone a été ajoutée, ce mélange a été légèrement chauffé pendant 8 heures. [84]

Une quantité équimolaire du composé (152) et de l'acide aminé tertiaire DMAEMA a été dissoute dans de l'acétone avec une petite quantité d'hydroquinone. Ce mélange a été refluxé pendant 8 heures [85]

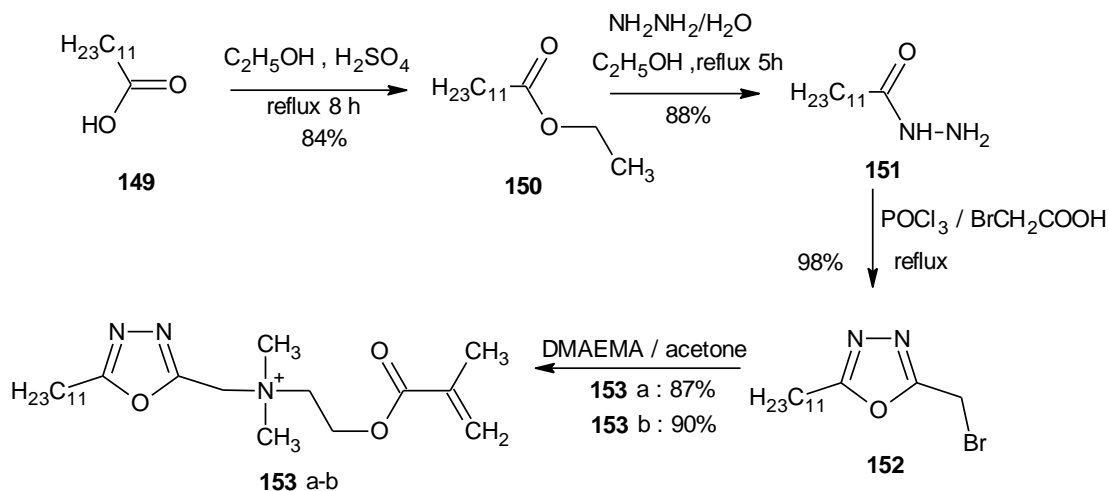


Schéma I-I-43. exemple de la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles.

IV.2.2 Triazoles :

Les triazines sont des pharmacophores communs, trouvés aussi dans l'industrie pharmaceutique et les arènes agrochimiques

1. 1,2,4-triazoles :

La chimie de 1,2,4-triazole et ses dérivés est reçue un développement réussi dans les dernières décennies [86]. Les anneaux triazoles sont largement utilisés en thérapie humaine, vétérinaire et l'agriculture [87] ; Sont des composés pharmaceutique importants en raison de leurs activités antimicrobiennes [88], antifongiques [89], anticancéreuses [90], antioxydantes [91], antihypertenseurs et antiviraux [92]. On a démontré que les composés avec le fragment 1,2,4-triazole ont une activité anticonvulsivante [93, 94]. En plus du 1,2,4-triazole, un autre isomère 1,2,3-triazole est également possible [95-96].

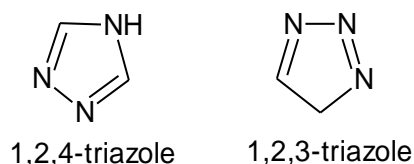


Figure I-I-4: Structures des deux isomères des triazoles

Les composés 1,2,4-triazole peuvent être préparés par plusieurs méthodes, parmi ces méthodes il existe :

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

En présence d'une quantité équimolaire de KOH, le 2-nitroguanidine a réagi avec l'acide hydrazide pour donner après l'acidification avec HCl le produit substitué-3-nitroamino-1,2,4-triazole . [97]

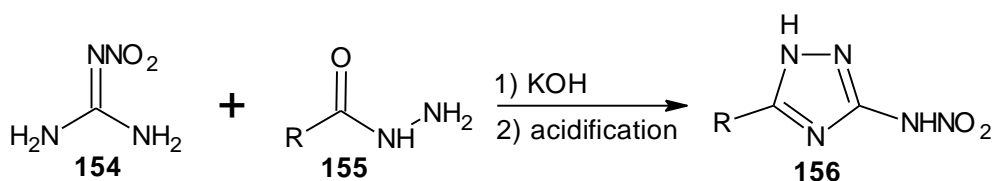


Schéma I-I-44. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine

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

(Z)-3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)prop-2-énoïque est obtenu par réaction de N 3 -substitués amidrazone avec l'anhydride maléique. Mais l'isomère (E) (est obtenu par chauffage à reflux dans une solution d'acide acétique. [98].

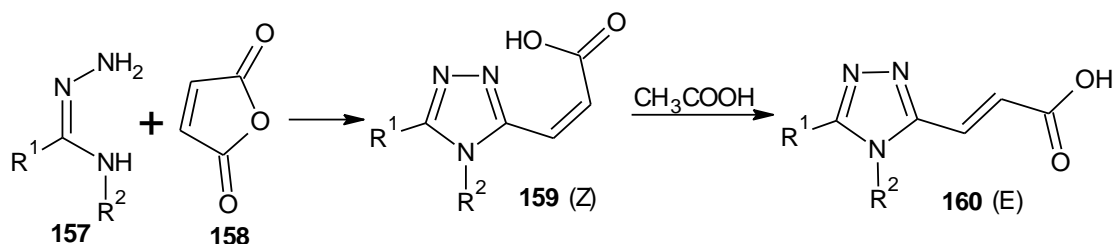


Schéma I-I-45. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de condensation

1. 3. Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des N-aminoamidines

La réaction du N-aminophthalimidine avec l'ester imidique conduit à la formation de l'amidine, qui a subi une cyclisation pour donner le composé 2R- 5H-1,2,4-triazolo[5,1-a]isoindole [99].

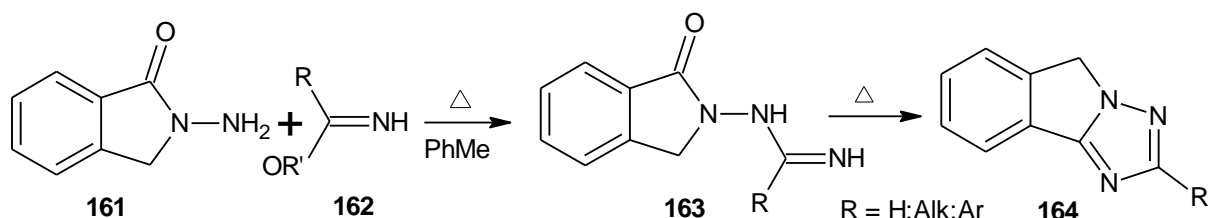


Schéma I-I-46. Cyclisation des N-aminoamidines

1. 4. Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides

Le chlorure de benzoyle réagit avec le thiosemicarbazide pour donner le produit 2-(arylcarbonyl)-hydrazine carbothioamide, qui est chauffé sous reflux avec le KOH pour former finalement le produit 3-aryle-1,2,4-triazole-5-thione [100].

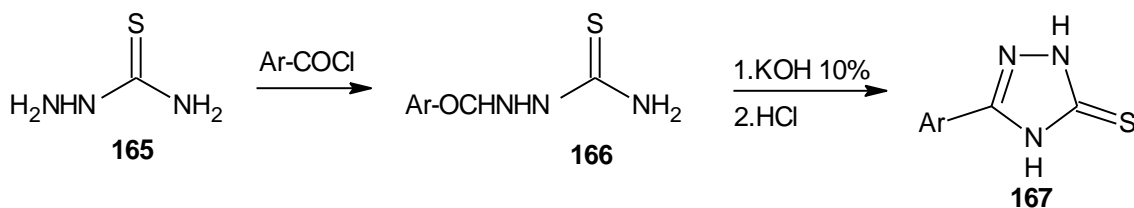


Schéma I-I-47. Synthèse des 1,2,4-triazoles par cyclisation des thiosemicarbazides

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

Le bis(1,2,4 triazole) est préparé à partir d'adipoyldihydrazide en présence de thiocyanate d'alkyle [101]

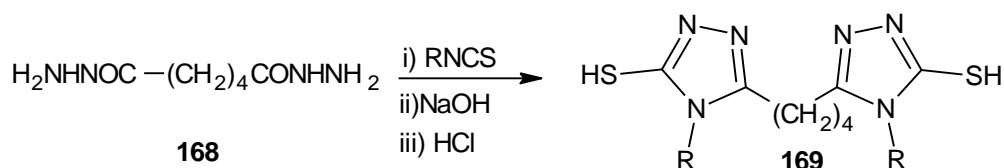


Schéma I-I-48. Synthèse des bis(1,2,4-triazoles)

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

Le chauffage (100-120°C) de l'amidrazone avec un excès du chlorure d'acyle dans un solvant inerte (toluène, DMF, dioxane) a donné le produit 1,3,5-trisubstitués-1H-1,2,4-triazole [102].

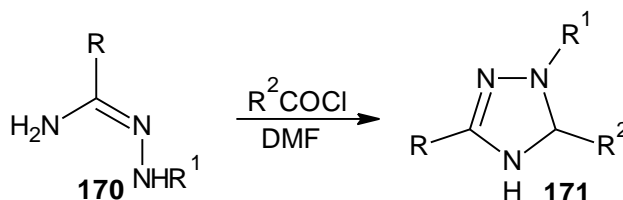


Schéma I-I-49. Synthèse des 1,2,4-triazoles par acylation de l'amidrazone

1. 7. Synthèse des 1,2,4-triazoles par l'hydrazinolyse de l'ester N-acylimino

Le 1,3,5-trisubstitués-1H-1,2,4-triazoles est formé par l'hydrazinolyse de l'esters N-acylimino avec l'hydrazine dans le dioxane anhydre ou DMF [102].

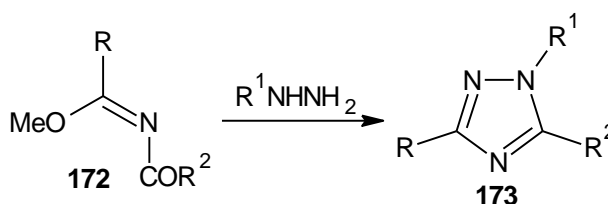


Schéma I-I-50. Synthèse des 1,2,4-triazoles par l'hydrazinolyse de l'ester N-acylimino

1. 8. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphenylphosphazoanilide

Le composé 3-méthyl-4-phényl-5-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole est synthétisé par réaction de N-acétyl-N'-(2-pyridoyl)hydrazine avec le diphenylphosphazoanilide dans le N,N-diméthylaniline anhydre [103].

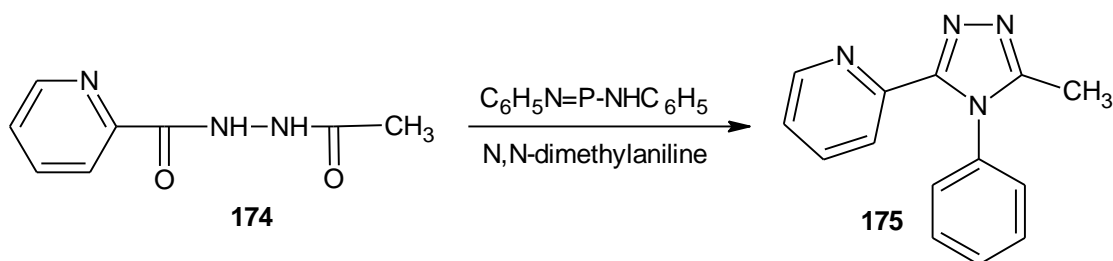


Schéma I-I-51. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de l'acétohydrazide avec le diphenylphosphazoanilide

2. 4-amino-1,2,4-triazoles

Il existe plusieurs méthodes pour la synthèse des dérivés du 4-amino-1,2,4-triazole, parmi ces méthodes, on note les suivantes comme suit :

2. 1. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par l'hydrazinolysis des dithiocarbazinates

Le dithiocarbazinate de potassium (**177**) est préparé par réaction de l'acide hydrazide (**1**) avec CS₂ en présence du KOH [104]. Le 4-amino-5-mercapto-3-[1-(4-isobutylphényl)éthyle]-1,2,4-triazole (**178**) est préparé par addition de l'hydrazine hydratée au composé (**177**) [105]

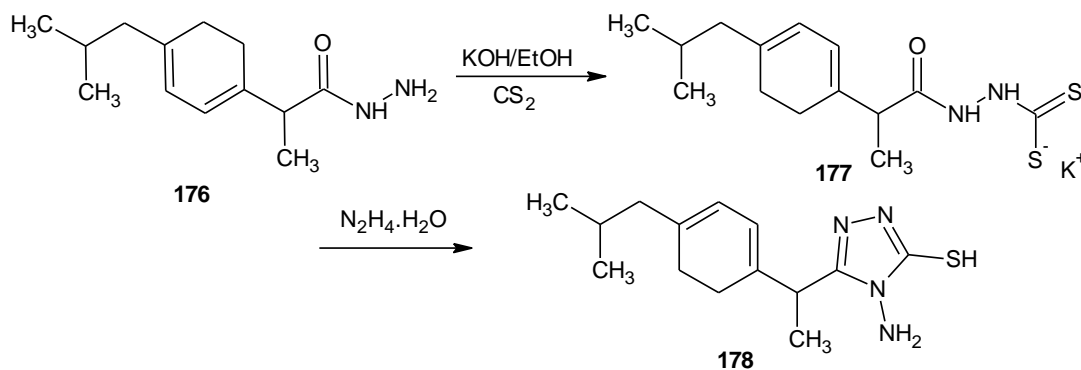


Schéma I-I-52. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par l'hydrazinolysis des dithiocarbazinates

2. 2. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de condensation

Le chlorure d'hydrazonyle (**180**) est synthétisé à partir de l'hydrazide (**179**) en présence de POCl₃. Puis en présence de l'acétonitrile (MeCN), le (**180**) subit une condensation avec de l'hydrazide (**179**) qui n'a pas réagi pour donner 4-arylideneamino 1,2,4-triazole (**181**), qui est hydrolysé en présence de l'acide chlorhydrique pour obtenir le produit 4-amino-3,5-diaryl-1,2,4-triazole (**182**) [106].

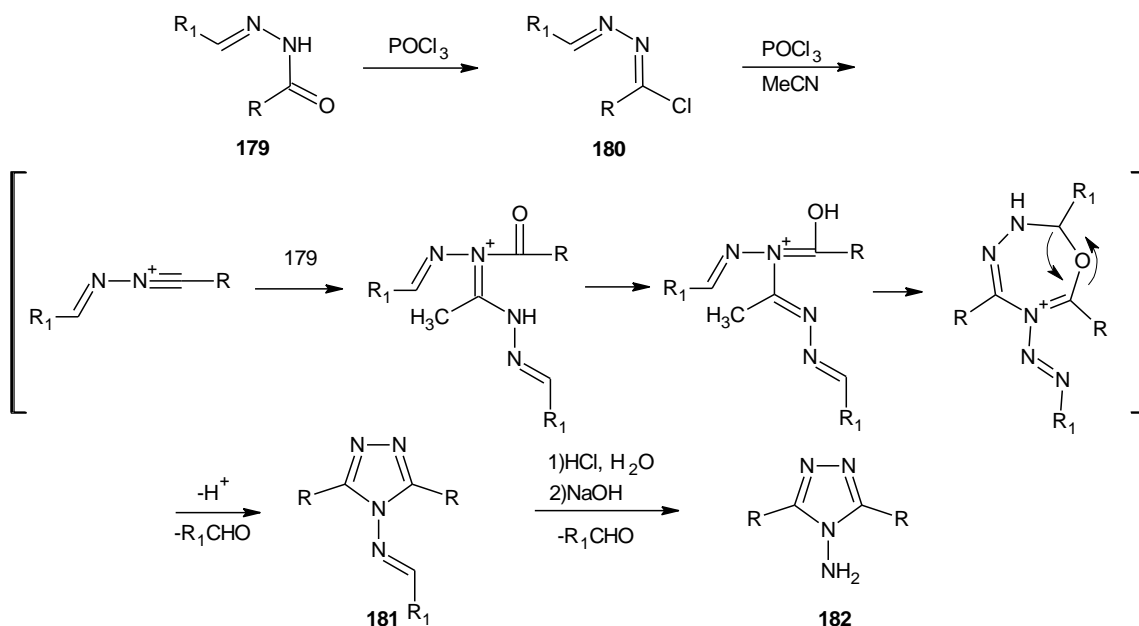


Schéma I-I-53. Synthèse des 4-amino-1,2,4-triazoles par réaction de condensation

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

La synthèse des 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols est également signalée dans la littérature par la fusion des acides carboxyliques solides avec le thiocarbohydrazide. A titre d'exemple, une série de bis [4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-yl]alcanes a été obtenue par fusion des acides maloniques, succiniques ou adipiques avec le thiocarbohydrazide pendant 15-20 minutes [107].

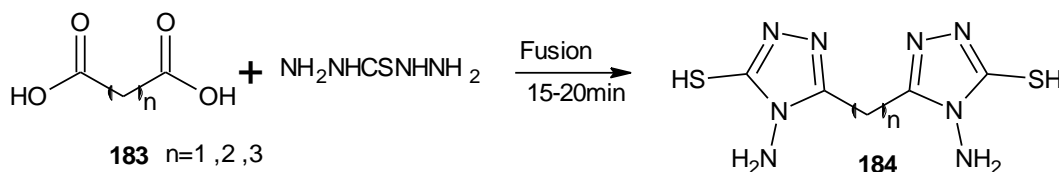


Schéma I-I-54. Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide

Une autre méthode a été adoptée pour la synthèse du 5-(anilinoéthyl)-4-amino-3-mercapto-4*H*-1,2,4-triazole consiste à chauffer à reflux pendant 4 h les dérivés de l'acide anilinoacétique avec le thiocarbohydrazide [108] (Schéma 54).

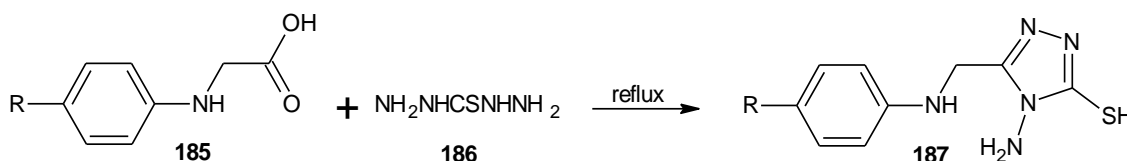


Schéma 55. Synthèse des 1,2,4-triazoles par la réaction des acides carboxyliques avec le thiocarbohydrazide

3. Les composés 4-amino-1,2,4-triazole-3-one

La synthèse de 1,2,4-triazole-3-one ont attiré un intérêt croissant au cours de la dernière décennie en raison de la diversité de leurs propriétés pharmacologiques, comme antimicrobien, antifongique [109-111], anti-inflammatoire, [112] antihypertenseur, [113] anticonvulsivant et Antiviral.[114]

Il existe plusieurs méthodes pour la synthèse les dérivés du 4-amino-1,2,4-triazole, parmi ces méthodes on note le suivant:

Référence :

1. Horton, H., Moran, L., Ochs, R., Rawn, J., Scrimgeour, K., Principes de Biochimie, 1994, De Boeck-Université, Paris-Bruxelles. ISBN-10: 280411578X; ISBN-13: 978-2804115784.
2. Izumi, Y., Chibata, I., & Itoh, T. (1978). Production and utilization of amino acids. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 17(3), 176-183.
3. Coppola, G. M., Schuster, H. F., & Schuster, H. F. (1987). *Asymmetric synthesis: construction of chiral molecules using amino acids*. Wiley-interscience.
4. Kunisuke Izawa, Vadim A. Soloshonok,. (2009) American Chemical Society ISBN 978-0-8412-6974-3.
5. a) Schenk, S. U., & Werner, D. (1991). β -(3-isoxazolin-5-on-2-yl)-alanine from Pisum: allelopathic properties and antimycotic bioassay. *Phytochemistry*, 30(2), 467-470. b) Monn, J. A., Valli, M. J., True, R. A., Schoepp, D. D., Leander, J. D., & Lodge, D. (1993). Synthesis and pharmacological characterization of l-trans-4-tetrazolylproline (1y300020): A novel systemically-active ampa receptor agonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3(1), 95-98. c) Lee, Y., Martasek, P., Roman, L. J., Masters, B. S. S., & Silverman, R. B. (1999). Imidazole-containing amino acids as selective inhibitors of nitric oxide synthases. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 7(9), 1941-1951.
6. a) Murray, P. J., Starkey, I. D., & Davies, J. E. (1998). The enantiospecific synthesis of novel lysine analogues incorporating a pyrrolidine containing side chain. *Tetrahedron letters*, 39(37), 6721-6724. b) Kim, D. K., Lee, N., Kim, Y. W., Chang, K., Im, G. J., Choi, W. S., & Kim, K. H. (1999). Synthesis and evaluation of amino acid esters of 6-deoxypenciclovir as potential prodrugs of penciclovir. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 7(2), 419-424. c) Ferreira, P. M., Maia, H. L., & Monteiro, L. S. (1999). High yielding synthesis of heterocyclic β -substituted alanine derivatives. *Tetrahedron letters*, 40(21), 4099-4102. d) Welch, M., & Phillips, R. S. (1999). Enzymatic syntheses of 6-(4H-Selenolo [3, 2-b] pyrrolyl)-L-alanine, 4-(6H-selenolo [2, 3-b] pyrrolyl)-L-alanine, and 6-(4H-furo [3, 2-b] pyrrolyl)-L-alanine. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9(5), 637-640. e) Pajouhesh, H., & Curry, K. (1998). An efficient and general enantioselective synthesis of some isoxazole-containing analogues of the neuroexcitant glutamic acid. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9(16), 2757-2760. f) Barbaste, M., Rolland-Fulcrand, V., Roumestant, M. L., Viallefont, P., & Martinez, J. (1998). Rapid solid phase synthesis of α -amino acids. *Tetrahedron letters*, 39(35), 6287-6290.
7. Castro, B., Dormoy, J. R., Evin, G., & Selve, C. (1975). REACTIFS DE COUPLAGE PEPTIDIQUE. IV. L'HEXAFLUOROPHOSPHATE DE BENZOTRIAZOLYL N-OXYTRISDIMETHYLAMINO PHOSPHONIUM (BOP). *Tetrahedron Letters*, 16(14), 1219-1222.
8. Kober, R., & Steglich, W. (1983). Untersuchungen zur Reaktion von Acylaminobrommalonestern und Acylaminobromessigestern mit Trialkylphosphiten—eine einfache Synthese von 2-Amino-2-(diethoxyphosphoryl) essigsäure-ethylester. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1983(4), 599-609.
9. Mabrouk, E. H., Abdelrhani, E., Anouar, A., Jean, M., & Vallery, R. (2013). Synthesis of new racemic α -heterocyclic α , α -diaminoesters and α -aminoester carboxylic. *Arabian Journal of Chemistry*, 6(1), 93-96.
10. Achamlal, S., Elachgar, A., El Hallaoui, A., El Hajji, S., Roumestant, M. L., & Viallefont, P. (1997). Synthesis of α -triazolyl α -amino acid derivatives. *Amino Acids*, 12(3-4), 257-263.
11. Achamlale, S., Elachgar, A., El Hallaoui, A., Alamil, A., Elhajji, S., Roumestant, M. L., & Viallefont, P. (1999). Synthesis of biheterocyclic α -amino acids. *Amino Acids*, 17(2), 149-163.
12. Boukallaba, K., Elachqar, A., Elhallaoui, A., Alam, A., Elhajji, S., & Labriti, B., (2006). phosphorées, salfar, and siliesn, 181-pp 819-823.

13. Atherton, F. R., Hassall, C. H., & Lambert, R. W. (1986). Synthesis and structure-activity relationships of antibacterial phosphonopeptides incorporating (1-aminoethyl) phosphonic acid and (aminomethyl) phosphonic acid. *Journal of medicinal chemistry*, 29(1), 29-40.
14. Delombarat, S., Leblanchaid, Tan, T., Sakane, Berry, C., & Ghai, R.D., (1996). *Brorg Med. Chem. Let*, 5,145
15. Kafarski, P., & Lejczak, B. (2001). Aminophosphonic acids of potential medical importance. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 1(3), 301-312.
16. Mr. CHERAIET. Z; thèse doctorat, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA; 2013.
17. Schelhaas, M., & Waldmann, H. (1996). Protecting group strategies in organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(18), 2056-2083.
18. Green, T. W., & Wuts, P. G. M. (2007). Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. *John Wiley & Sons, New Jersey*.
19. Sartori, G., & Maggi, R. (2010). *Chemical reviews*.113 pp. PR1-PR54
20. a) Theodoridis, G. (2000). Nitrogen protecting groups: recent developments and new applications. *Tetrahedron*, 16(56), 2339-2358. b) Sartori, G., Ballini, R., Bigi, F., Bosica, G., Maggi, R., & Righi, P. (2004). Protection (and deprotection) of functional groups in organic synthesis by heterogeneous catalysis. *Chemical Reviews*, 104(1), 199-250.
21. Jie, J. J., Limberabas, C., Pflun, D.A. (2006) Modern organic synthesis in the laboratory, Pfizer Global Research, Development. OXFORD amersty press. p.177.
22. Turgut, Y., & Hoşgören, H. (2003). Synthesis of chiral monoaza-15-crown-5 ethers from l-valinol and the enantiomeric recognition of chiral amines and their perchlorates salts. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(23), 3815-3818.
23. Suzuki, T., Honda, Y., Izawa, K., & Williams, R. M. (2005). Remarkable Diastereomeric Rearrangement of an α -Acyloxy β -Ketosulfide to an α -Acyloxy Thioester: A Novel Approach to the Synthesis of Optically Active (2 S, 3 S) β -Amino α -Hydroxy Acids. *The Journal of organic chemistry*, 70(18), 7317-7323.
24. Murugan, E., & Gopinath, P. (2007). Synthesis and characterization of novel bead-shaped insoluble polymer-supported tri-site phase transfer catalyst and its efficiency in N-alkylation of pyrrole. *Applied Catalysis A: General*, 319, 72-80.
25. Bailey, P. D., Beard, M. A., Dang, H. P., Phillips, T. R., Price, R. A., & Whittaker, J. H. (2008). Debenzylation using catalytic hydrogenolysis in trifluoroethanol, and the total synthesis of (-)-raumacline. *Tetrahedron Letters*, 49(13), 2150-2153.
26. Suzuki, T., Honda, Y., Izawa, K., & Williams, R. M. (2005). Remarkable Diastereomeric Rearrangement of an α -Acyloxy β -Ketosulfide to an α -Acyloxy Thioester: A Novel Approach to the Synthesis of Optically Active (2 S, 3 S) β -Amino α -Hydroxy Acids. *The Journal of organic chemistry*, 70(18), 7317-7323.
27. (a) Supuran, C. T., Casini, A., & Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(5), 535-558. (b) Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A., & Supuran, C. T. (2003). Anticancer and antiviral sulfonamides. *Current medicinal chemistry*, 10(11), 925-953.
28. Nishida, A., Hamada, T., & Yonemitsu, O. (1988). Hydrolysis of tosyl esters initiated by an electron transfer from photoexcited electron-rich aromatic compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, 53(14), 3386-3387.
29. Tamaddon, F., Nasiri, A., & Farokhi, S. (2011). CsF–Celite as an efficient heterogeneous catalyst for sulfonylation and desulfonylation of heteroatoms. *Catalysis Communications*, 12(15), 1477-1482.

30. Narender, N., Srinivasu, P., Kulkarni, S. J., & Raghavan, K. V. (2000). Liquid phase acylation of amines with acetic acid over HY zeolite. ICT Communication No. 4457. *Green Chemistry*, 2(3), 104-105.
31. (a) Tsushima, T., Kawada, K., Ishihara, S., Uchida, N., Shiratori, O., Higaki, J., & Hirata, M. (1988). Fluorine containing amino acids and their derivatives. 7. Synthesis and antitumor activity of α - and γ -substituted methotrexate analogs. *Tetrahedron*, 44(17), 5375-5387. (b) Cox, R. J., Sherwin, W. A., Lam, L. K., & Vederas, J. C. (1996). Synthesis and evaluation of novel substrates and inhibitors of N-succinyl-LL-diaminopimelate aminotransferase (DAP-AT) from *Escherichia coli*. *Journal of the American Chemical Society*, 118(32), 7449-7460.
32. Snet, M., & Dehacen, W. (2000). *Molecules*, 5, 620-625.
33. Veitía, M. S. I., Brun, P. L., Jorda, P., Falguières, A., & Ferroud, C. (2009). Synthesis of novel N-protected β -amino nitriles: study of their hydrolysis involving a nitrilase-catalyzed step. *Tetrahedron: Asymmetry*, 20(18), 2077-2089.
34. Heydari, A., Shiroodi, R. K., Hamadi, H., Esfandyari, M., & Pourayoubi, M. (2007). N-tert-Butoxycarbonylation of amines using $H_3PW_{12}O_{40}$ as an efficient heterogeneous and recyclable catalyst. *Tetrahedron Letters*, 48(33), 5865-5868.
35. Srinivasan, N., Yurek-George, A., & Ganesan, A. (2005). Rapid deprotection of N-Boc amines by TFA combined with freebase generation using basic ion-exchange resins. *Molecular diversity*, 9(4), 291-293.
36. Thaqi, A., McCluskey, A., & Scott, J. L. (2008). A mild Boc deprotection and the importance of a free carboxylate. *Tetrahedron Letters*, 49(49), 6962-6964.
37. Wang, G., Li, C., Li, J., & Jia, X. (2009). Catalyst-free water-mediated N-Boc deprotection. *Tetrahedron Letters*, 50(13), 1438-1440.
38. Bailey, P. D. *An Introduction to Peptide Chemistry*; Wiley: Chichester, 1990; pp 114.
39. Fieser, L. F., & Fieser, M. (1967). In *Reagents in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons: New York. Vol. 1, p 109.
40. Kumar, V. P., Reddy, M. S., Narender, M., Surendra, K., Nageswar, Y. V. D., & Rao, K. R. (2006). Aqueous phase mono-protection of amines and amino acids as N-benzyloxycarbonyl derivatives in the presence of β -cyclodextrin. *Tetrahedron Letters*, 47(36), 6393-6396.
41. Mahesh, K. C., Narasimhulu, M., Reddy, T. S., Suryakiran, N., & Venkateswarlu, Y. (2007). A mild and efficient chemoselective protection of amines as N-benzyloxycarbonyl derivatives in the presence of $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 48(1), 55-59.
42. Bergmann, M., Zervas, L., & Ross, W. F. (1935). On proteolytic enzymes VII. The synthesis of peptides of L-lysine and their behavior with papain. *Journal of Biological Chemistry*, 111(1), 245-260.
43. Hattori, K., Sajiki, H., & Hirota, K. (2000). Pd/C (en)-Catalyzed chemoselective hydrogenation with retention of the N-Cbz protective group and its scope and limitations. *Tetrahedron*, 56(43), 8433-8441.
44. (a) Carpino, L. A., & Han, G. Y. (1972). 9-Fluorenylmethoxycarbonyl amino-protecting group. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(22), 3404-3409. (b) Koole, L. H., Moody, H. M., Broeders, N. L., Quaedflieg, P. J., Kuijpers, W. H., Van Genderen, M. H., ... & Buck, H. M. (1989). Synthesis of phosphate-methylated DNA fragments using 9-fluorenylmethoxycarbonyl as transient base protecting group. *The Journal of Organic Chemistry*, 54(7), 1657-1664.
45. Tchertchian, S., Hartley, O., & Botti, P. (2004). Synthesis of N α -(1-Phenyl-2-mercaptoethyl) Amino Acids, New Building Blocks for Ligation and Cyclization at Non-Cysteine Sites: Scope and Limitations in Peptide Synthesis. *The Journal of organic chemistry*, 69(26), 9208-9214.
46. Gawande, M. B., & Branco, P. S. (2011). An efficient and expeditious Fmoc protection of amines and amino acids in aqueous media. *Green chemistry*, 13(12), 3355-3359.

47. Carpino, L. A., & Han, G. Y. (1972). 9-Fluorenylmethoxycarbonyl amino-protecting group. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(22), 3404-3409.
48. Sheppeck II, J. E., Kar, H., & Hong, H. (2000). A convenient and scaleable procedure for removing the Fmoc group in solution. *Tetrahedron Letters*, 41(28), 5329-5333.
49. King, F. E., & Kidd, D. A. A. (1949). 693. A new synthesis of glutamine and of γ -dipeptides of glutamic acid from phthalylated intermediates. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3315-3319.
50. Mathieu J, Panico R. Mécanismes réactionnels en chimie organique **1972**, Hermann Ed. n° 1357
51. Bergmann, M., & Zervas, L. (1932). A general process for the synthesis of peptides. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, 65, 1192-1201.
52. Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis*. 152
53. Gérardin, P. (1990). *Synthèse d'analogues de la Fumaramidmycine. Nouvelles méthodes de protection des acides carboxyliques et des amines* (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
54. Stelakatos, G. C., & Argyropoulos, N. (1970). Amino-acid 4-methoxybenzyl esters. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, (7), 964-967.
55. Gérardin, P. (1990). *Synthèse d'analogues de la Fumaramidmycine. Nouvelles méthodes de protection des acides carboxyliques et des amines* (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1). articles L 335.2- L 335.10.
56. Hassner, A., Krepski, L. R., & Alexanian, V. (1978). Aminopyridines as acylation catalysts for tertiary alcohols. *Tetrahedron*, 34(14), 2069-2076.
57. Wang, S. S., Gisin, B. F., Winter, D. P., Makofske, R., Kulesha, I. D., Tzougraki, C., & Meienhofer, J. (1977). Facile synthesis of amino acid and peptide esters under mild conditions via cesium salts. *The Journal of organic chemistry*, 42(8), 1286-1290.
58. Wakselman, M. (1983). *Nouveau Journal de Chimie*, 7. pp. 439-447
59. Loubinoux, B., Miazimbakana, J., & Gerardin, P. (1989). Reactivity of new precursors of quinone methides. *Tetrahedron letters*, 30(15), 1939-1942.
60. Paul Depovere livre AIDE-MEMOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE, Paris, 2006 ISBN 210 0494724.
61. Li, B., Berliner, M., Buzon, R., Chiu, C. K. F., Colgan, S. T., Kaneko, T., ... & Marquez, B. (2006). Aqueous phosphoric acid as a mild reagent for deprotection of tert-butyl carbamates, esters, and ethers. *The Journal of organic chemistry*, 71(24), 9045-9050.
62. Katritzky. A. R., Short Course on Heterocyclic Chemistry, 2 ème edition, University of Florida 2000.
63. Tumosienė, I., & Beresnevičius, Z. J. (2009). Synthesis of azoles from 3, 3'-[(4-alkoxyphenyl) imino] bis (propanoic acid hydrazides). *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 140(12), 1523.
64. Kurbatova, S. V., Parshikova, O. V., & Belousova, Z. P. (2008). Correlation between the structure and chromatographic retention of some azole derivatives. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 81(4), 651-656.
65. Zou XZ and Zhang Jin G, "3,3-Diphenyl-3-(2-alkyl-1,3,4-Oxadiazole-5yl)", *J.Chem, ress Synopses*, 228. 2002.
66. Zou, X. J., Lai, L. H., Jin, G. Y., & Zhang, Z. X. (2002). Synthesis, fungicidal activity, and 3D-QSAR of pyridazinone-substituted 1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(13), 3757-3760.
67. Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T., & Altinok, G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, 57(2), 101-107.
68. Halla , BS.,Gonaslaves, R., and Shenoy S,Eur. (2002), "Synthesis of 2-amino-5-substituted1,3,4-oxadiazole" *J. Med Chem*, 35, 267.
69. Cesur, N., Birteksöz, S., & Ötük, G. (2002). Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1, 3, 4-oxadiazole and 1, 2, 4-triazole-

- 3-thione derivatives bearing imidazo [1, 2-a] pyridine moiety. *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 44(1).
70. Laddi, U. V., Desai, S. R., Bennur, R. S., Bennur, R. S., & Bennur, S. C. (2002). Efficient phosphonium-Mediated synthesis of 2-Amino-1, 3, 4. *Indian, J. Heterocycl Chem*, 11, 319.
71. Lee, C. H., Cho, H. I., & Lee, K. J. (2001). Synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles having phenol or thiophenol group. *BULLETIN-KOREAN CHEMICAL SOCIETY*, 22(10), 1153-1155.
72. Trifonov, R. E., & Ostrovskii, V. A. (2006). Protolytic equilibria in tetrazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 42(11), 1585-1605.
73. Kumar, A., D'Souza, S. S., Nagaraj, S. R. M., Gaonkar, S. L., Salimath, B. P., & Rai, K. L. (2009). Antiangiogenic and antiproliferative effects of substituted-1, 3, 4-oxadiazole derivatives is mediated by down regulation of VEGF and inhibition of translocation of HIF-1 α in Ehrlich ascites tumor cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 64(6), 1221-1233.
74. Avci, D., & Atalay, Y. (2009). Effects of different GIAO and CSGT models and basis sets on 2-aryl-1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Structural Chemistry*, 20(2), 185-201.
75. Jordanov, B., Tsankov, D., Hinrichs, K., Dietel, R., & Korte, E. H. (2003). Vibrational analysis of 2-[4-(N-dodecanoylamino) phenyl]-5-(4-nitrophenyl)-1, 3, 4-oxadiazole. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 375(8), 1246-1249.
76. Jasinski, J. P., Butcher, R. J., Mayekar, A. N., Yathirajan, H. S., Narayana, B., & Sarojini, B. K. (2009). Synthesis and Crystal Structure of 5-[2-(6-bromonaphthalenyloxymethyl)]-3-(4-morpholinomethyl)-1, 3, 4-oxadiazole-2 (3H)-thione. *Journal of Chemical Crystallography*, 39(10), 761-765.
77. Najeeb, D. A. (2011). Some Transition Metal Complexes with 2-thioacetic acid-5-pyridyl-1, 3, 4-oxadiazol. *Al-Nahrain Journal of Science*, 14(3), 35-39.
78. Liu, C., Zhao, P., & Huang, W. (2007). New oxadiazole derivatives as promising electron transport materials: synthesis and characterization of thermal, optical and electrochemical properties. *Open Chemistry*, 5(1), 303-315.
79. Banday, M. R., Mattoo, R. H., & Rauf, A. (2010). Synthesis, characterization and anti-bacterial activity of 5-(alkenyl)-2-amino-and 2-(alkenyl)-5-phenyl-1, 3, 4-oxadiazoles. *Journal of chemical sciences*, 122(2), 177-182.
80. Mansoori, Y., et al, (2011) *Polymer Bulletin* , 10, 535-542.
81. Karle, I. L., Rajesh, Y. B. R. D., & Ranganathan, S. (2009). Crystal engineering: A unique cyclic assembly of a 40 membered module composed from two alternating units each of benzenehexacarboxylic acid (mellitic acid, MA) and 2, 5-bis-(4-pyridyl)-1, 3, 4-oxadiazole (4-BPO): Assembly of modules to macromolecules by intermolecular hydrogen bonding. *Journal of Chemical Crystallography*, 39(3), 201.
82. Gupta, A., et al, (2010). *Medicinal chemistry research*, 2, 9475-9480.
83. Jain, N., et al, (2010). *Medicinal chemistry research*, 10, 9496-950.
84. KADA, Z. O., BENAÏSSA, T., HAMINI-KADAR, N., & DAOUDI, S. (2016). « Synthesis and Antifungal Evaluation of Quaternary Ammonium Salts Derivatives of Dialkylaminoethyl Methacrylate Bearing 1,3,4-Oxadiazoles Moieties » *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 67, 37.
85. Gao, Q., Liu, S., Wu, X., Zhang, J., & Wu, A. (2015). Direct annulation of hydrazides to 1, 3, 4-oxadiazoles via oxidative C (CO)-C (methyl) bond cleavage of methyl ketones. *Organic letters*, 17(12), 2960-2963.
86. Kofman, T. P. (2002). 5-Amino-3-nitro-1, 2, 4-triazole and Its Derivatives. *Russian journal of organic chemistry*, 38(9), 1231-1243.
87. Ji, X. B., Lu, W. C., Cai, Y. D., & Chen, N. Y. (2007). Support vector classification for structure-activity-relationship of 1-(1H-1, 2, 4-triazole-1-yl)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-substituted-2-propanols. *Journal of Shanghai University (English Edition)*, 11(5), 521-526.

88. Kahveci, B., Yilmaz, F., Menteşe, E., & Beriş, F. Ş. (2012). Effect of microwave irradiation on the synthesis of 1, 2, 4-triazol-3-one derivatives and their antimicrobial activities. *Journal of Chemical Research*, 36(8), 484-488.
89. Sun, N. B., Fu, J. Q., Weng, J. Q., Jin, J. Z., Tan, C. X., & Liu, X. H. (2013). Microwave assisted synthesis, antifungal activity and DFT theoretical study of some novel 1, 2, 4-triazole derivatives containing the 1, 2, 3-thiadiazole moiety. *Molecules*, 18(10), 12725-12739.
90. Flefel, E. M., Tantawy, W. A., El-Sayed, W. A., Sayed, H. H., & Fathy, N. M. (2013). Synthesis and Anticancer Activity of New Substituted Pyrazoles and Their Derived 1, 2, 4-Triazoles and Sugar Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50(2), 344-350.
91. Ilango, K., Valentina, P., Umarani, N., & Beena, K. P. (2010). Eco-benign mediated versatile synthesis of newer quinazolin-4-(3H)-one clubbed isatin derivatives as potent antimicrobial agents. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 1(2).
92. El-Sayed, H. A., Moustafa, A. H., & Haikal, A. E. F. Z. (2013). Synthesis, antiviral, and antimicrobial activity of 1, 2, 4-triazole thioglycoside derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188(5), 649-662.
93. Shalini, M., Yogeeswari, P., Sriram, D., & Stables, J. P. (2009). Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity of 4, 5-diphenyl-2H-1, 2, 4-triazol-3 (4H)-one. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 63(3), 187-193.
94. Shu, B., Zheng, Y., Wang, S. B., Deng, X. Q., & Quan, Z. S. (2013). Design, Synthesis, and Anticonvulsant Activity Evaluation of 4-(3-Alkoxy-phenyl)-2, 4-dihydro-[1, 2, 4] triazol-3-ones. *Archiv der Pharmazie*, 346(2), 127-133.
95. Vereschagin, L. I., Pokatilov, F. A., Kizhnyayev, V. N., (2008). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 44. (1), 3-15.
96. Rozin, Y. A., Vorob'ova, E. A., Morzherin, Y. Y., & Bakulev, V. A. (2001). Synthesis and Investigation of Ring-chain Isomerism of the Derivatives of N-Amino-5-hydroxy-1, 2, 3-triazole-4-carboxylic Acid. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37(3), 294-304.
97. Metelkina, E. L., & Novikova, T. A. (2004). 2-Nitroguanidine Derivatives. New Synthesis of 5 (3)-Substituted 3 (5)-Nitroamino-1, 2, 4-triazoles. *Russian journal of organic chemistry*, 40(4), 593-593.
98. Modzelewska-Banachiewicz, B., Michalec, B., Kamińska, T., Mazur, L., Koziół, A. E., Banachiewicz, J., ... & Kandefer-Szerszeń, M. (2009). Synthesis and biological activity of (Z) and (E) isomers of 3-(3, 4-diaryl-1, 2, 4-triazole-5-yl) prop-2-enoic acid. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 140(4), 439-444.
99. Voitenko, Z. V., Egorova, T. V., & Kovtunencko, V. A. (2002). Triazolo-and Tetrazoloisoindoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38(9), 1019-1039.
100. Tozkoparan, B., Aytac, S. P., Gürsoy, Ş., & Aktay, G. (2012). Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 21(2), 192-201.
101. Purohit, M., & Mayur, Y. C. (2012). Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antimicrobial studies of 1, 4-bis (4-substituted-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl) butanes. *Medicinal Chemistry Research*, 21(2), 174-184.
102. a) Kelarev, V. I., Silin, M. A., Kobrakov, K. I., Rybina, I. I., & Korolev, V. K. (2003). Synthesis of 1, 3, 5-Trisubstituted 1H-1, 2, 4-Triazoles Containing Hetaryl Fragments. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39(6), 736-743. b) Metelkina, E. L., & Novikova, T. A. (2004). 2-Nitroguanidine Derivatives. New Synthesis of 5 (3)-Substituted 3 (5)-Nitroamino-1, 2, 4-triazoles. *Russian journal of organic chemistry*, 40(4), 593-593.
103. Liu, C., Wang, Z., Xiao, H., Lan, Y., Li, X., Wang, S., ... & Chen, Z. (2009). Synthesis and Crystal Structure of 3-Methyl-4-phenyl-5-(2-pyridyl)-1, 2, 4-triazole. *Journal of Chemical Crystallography*, 39(12), 881.

104. Naseema, K., Rao, V., Sujith, K. V., & Kalluraya, B. (2009). A phase-matchable nonlinear optical crystal 4-amino-5-mercapto-3-[1-(4-isobutylphenyl)ethyl]-1, 2, 4-triazole: Synthesis, crystal growth and characterization. *Pramana*, 73(4), 719.
105. Bijev, A. T., & Prodanova, P. (2007). Derivatives of 4-amino-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiols linked to the pyrrole cycle and some products of their S-alkylation. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43(3), 306-313.
106. Zielinski, W., & Czardybon, W. (2001). Synthesis of 3, 5-Diaryl-4-benzylideneamino-1, 2, 4-triazoles and 4-Amino-3, 5-diaryl-1, 2, 4-triazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37(9), 1107-1110.
107. Tien, N. B., BUU-HOÏ, N. P., & Xuong, N. D. (1958). Tuberculostatic N-arylglycines and derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 23(2), 186-188.
108. Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S. & Shivaneta, M. K. (2002), *Eur. J. Med. Chem.*, **37**
109. Holla, B. S., Gonsalves, R., & Shenoy, S. (1998). Studies on some N-bridged heterocycles derived from bis-[4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl] alkanes. *Il Farmaco*, 53(8-9), 574-578.
110. Ersan, S., Nacak, S., & Berkem, R. (1998). Synthesis and antimicrobial activity of N-[(α -methyl benzylidene)-(3-substituted-1, 2, 4-triazol-5-yl-thio)acetohydrazides. *Il Farmaco*, 53(12), 773-776.
111. Özil, M., Menteşe, E., Yilmaz, F., İslamoğlu, F., & Kahveci, B. (2011). Synthesis of novel triazol compounds containing isatin as potential antibacterial and antifungal agents by microwave and conventional methods. *Journal of Chemical Research*, 35(5), 268-271.
112. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E., & Ertan, M. (2000). 6-benzylidenethiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6h)-onessubstituted with ibuprofen: Synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. *European journal of medicinal chemistry*, 35(7-8), 743-750.
113. Emilsson, H., Salender, H. & Gaarder, J. (1985). *Eur. J. Med. Chem.*, **21**, 333.
114. Kritsanida, M., Mouroutsou, A., Marakos, P., Pouli, N., Papakonstantinou-Garoufalias, S., Pannecouque, C., ... & De Clercq, E. (2002). Synthesis and antiviral activity evaluation of some new 6-substituted 3-(1-adamantyl)-1, 2, 4-triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazoles. *Il Farmaco*, 57(3), 253-257.
115. Karaali, N., Mentese, E., Imaz, F. Y., Usta, A., & Kahveci, B. (2013). Microwave-assisted synthesis of some 1H-1, 2, 4-triazol-3-one derivatives. *South African Journal of Chemistry*, 66, 72-76.
116. Kahveci, B., Menteşe, E., Akkaya, E., Yilmaz, F., Doğan, İ. S., & Özel, A. (2014). Synthesis of Some Novel 1, 2, 4-Triazol-3-one Derivatives Bearing the Salicyl Moiety and Their Anticonvulsant Activities. *Archiv der Pharmazie*, 347(6), 449-455.
117. DEMİRBAŞ, N., DEMİRBAŞ, A., BAYRAK, H., BEKTAŞ, H., & KARAOĞLU, Ş. A. (2010). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1, 2, 4-triazole derivatives. *TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY*, 34(6), 835-846.

Partie II (Expérimentale)
Chapitre II : Synthèse des N-protégés
aminoesters.

I. Introduction

Les esters méthyliques d'acides aminés sont des intermédiaires importants dans la synthèse organique, qui ont été utilisés dans divers domaines tels que la synthèse peptidique [1], la chimie médicinale [2-3], les sources chirales [4-7] et les matériaux polymères [8-9].

Une variété de réactifs a été rapportée pour la transformation des acides aminés en esters méthyliques d'acides aminés, qui comprennent les acides protiques (acide chlorhydrique gazeux [10], acide sulfurique et acide p-toluènesulfonique), le chlorure de thionyle [11], 2, Le 2-diméthoxypropane [12] et les résines échangeuses d'ions (Amberlyst™ -15, [13]). Il existe d'autres méthodes qui nécessitent des réactions en plusieurs étapes pour obtenir les produits, telles que la séquence de N-protection, l'estérification et la déprotection. Bien que certains d'entre eux soient largement utilisés, ils présentent encore plusieurs inconvénients, notamment des procédures de traitement fastidieuses, des problèmes de sécurité et d'élimination des déchets et des conditions de réaction difficiles. Il a été démontré que le méthanol / triméthylchlorosilane est un système pratique pour la préparation d'esters méthyliques de divers acides carboxyliques [14, 15]. Cette méthode a été utilisée pour la transformation des acides N-Boc- α -aminés en α -amino-méthyl esters non protégés [16] et d'autres esters méthyliques d'acides aminés ont été préparés en utilisant ce système [17-20].

II. Synthèse et caractérisation des aminoesters:

Comme il a été signalé précédemment, la protection des fonctions acide et amine constitué un préalable à tous transformations chimiques des aminoacides, une grande variété réactifs est recensée pour protéger la fonction acide, par l'acide p toluènesulfonique [10], le chlorure de thionyl [11], le 2,2-diméthoxypropane[12] et les résines échangeuses [13]

Concernant la fonction amine, des groupements protecteurs tels que le bictoxycarbonyle (Boc) [21] et le benzyloxycarbonyl (Cbz)[22], 9 fluorophenylmethoxycarbonyl (Fmoc) [23] comptent parmi les plus employées

Nous nous somme proposés d'alkylée le groupement amine dans les aminoacides après protection par estérification selon le schéma réactionnel global comme suit :

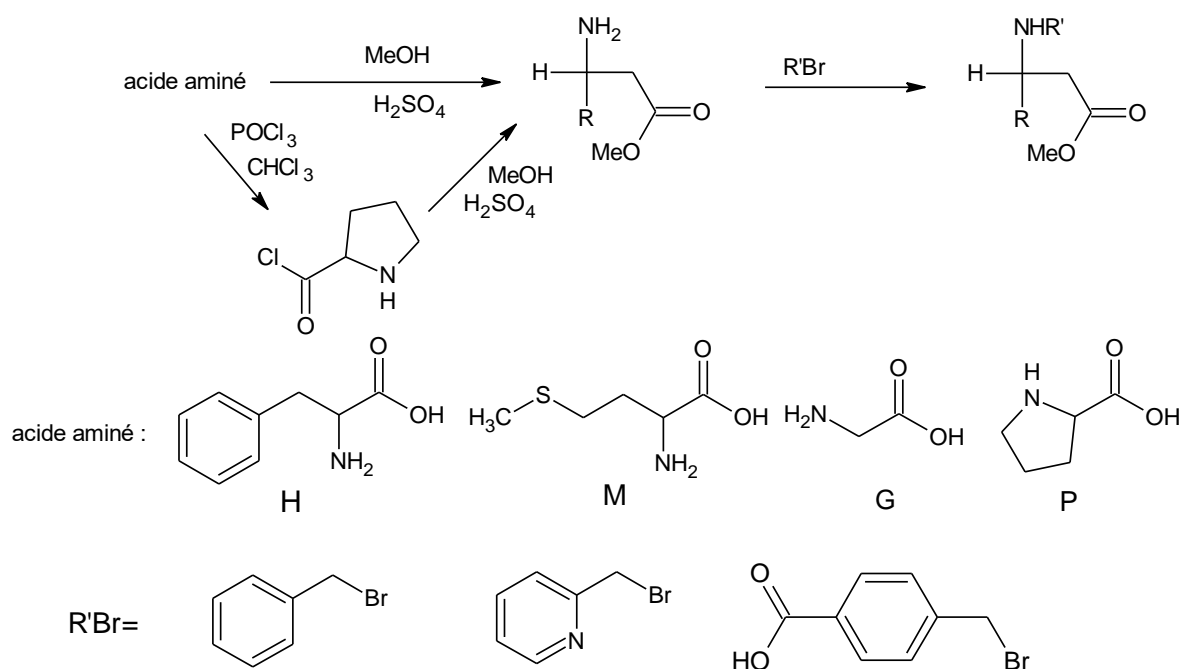


Schéma II-I-1. Synthèse d'alkylation d'amine des aminoesters.

La 1^{ère} étape consiste en l'estérification a eu lieu comme suit :

Ces esters ont été préparés selon la procédure rapportée dans la littérature [24]. L'acide est dissous dans le méthanol absolu et en présence d'acide sulfurique concentré en tant que catalyseur. Le mélange a été chauffé, l'évolution de la réaction étant surveillée par CCM. Après achèvement de la réaction, l'éthanol en excès est éliminé sous pression réduite et le résidu est extrait avec du chloroforme. L'extrait de couche organique est lavé avec une solution de bicarbonate de sodium (5%), puis le solvant est évaporé et le produit est recueilli. Les esters obtenus ont été caractérisés par IR et RMN, les citer

II. 1 Phénylalanine méthyle ester

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de **Phénylalanine méthyle ester (H)**, après 16h de reflux L'analyse par CCM montre la disparition totale du produit de départ, l'aspect du produit est un solide de couleur orange

Avec :

❖ **Rendement =84%**

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2954.7 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1747.4 (C=O), 3485.1 (NH), 1562.2 (C=C), 1008.7(C-O-C).

Le spectre infrarouge du Phénylalanine méthyle ester (**H**) révèle une bande forte d'élongation située à 1747.4 cm^{-1} correspondante au groupement (C=O), et une autre bande située à 1008.7 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C-O-C), ces deux bandes confirment la formation de l'ester. La bande du groupement (N-H) est située à 3485.1 cm^{-1} celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1562.2 cm^{-1} .

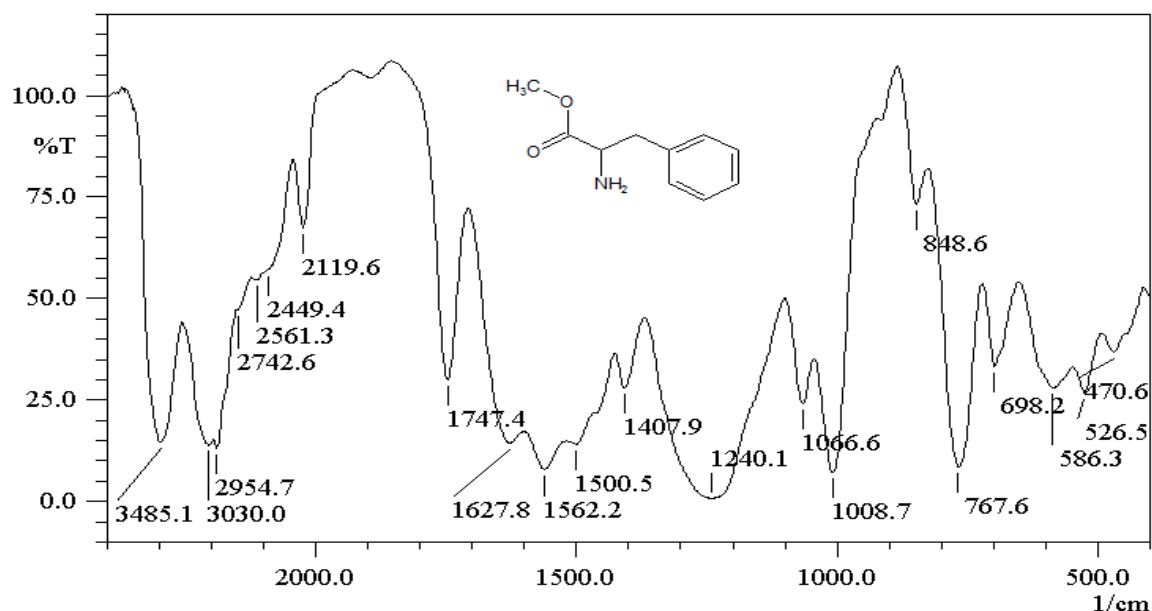
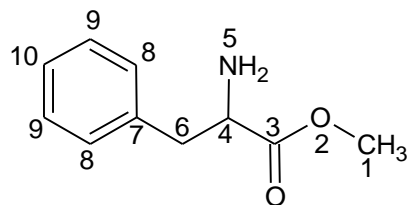


Figure II-I-1. Spectre infrarouge du composé (H) dans le KBr.

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):



RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du produit (**H**) présentent des signaux du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.351 et 7.216 ppm, le proton de carbone du groupement CH-NH_2 apparaît à son tour à 4.201 ppm, les deux protons du carbone porteur de cycle aromatique $-\text{CH}_2\text{-Ar}$ se manifestent à 3.139 et 3.110 ppm. On retrouve le groupement méthyle $-\text{O-CH}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singulet à 3.434 ppm, on note la présence des deux protons du groupement (NH_2) située à 4.963 ppm.

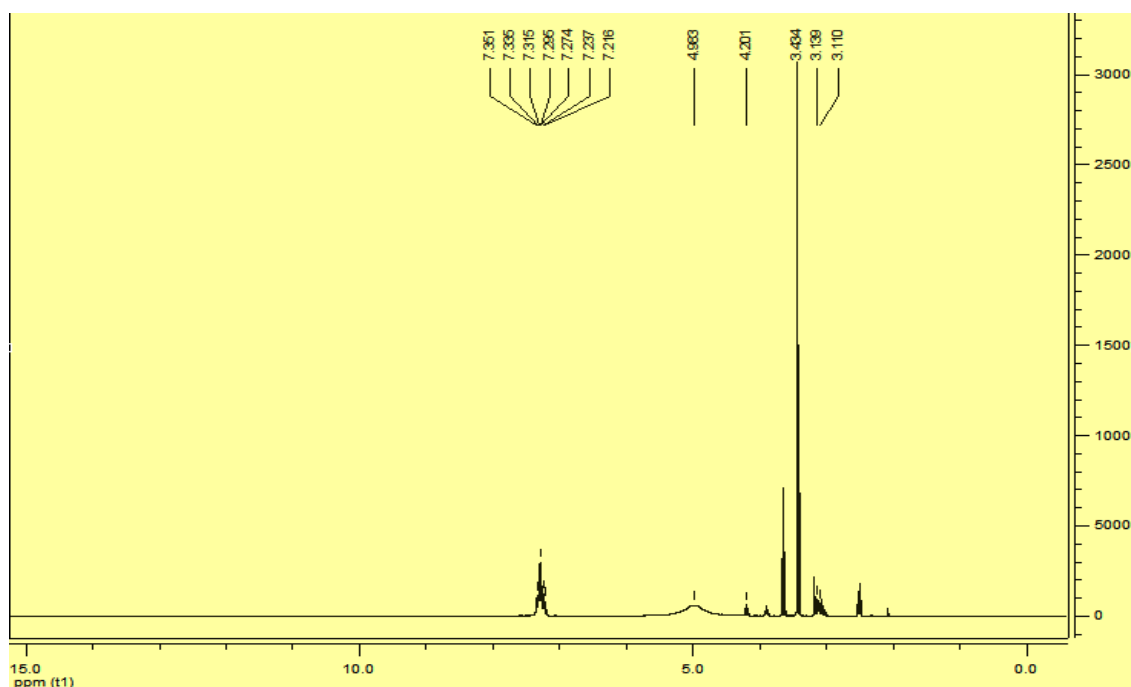


Figure II-I-2. Spectre RMN ¹H du composé (H).

RMN ¹³C

L'étude du spectre RMN ¹³C du produit (H) fournit la présence de pic à 170.190 ppm attribués au carbone du groupement $\text{C}=\text{O}$. Les carbones aromatiques sont observés entre 135.580 et 126.842 ppm, le carbone $\text{CH}_2\text{-CH-}$ présente un pic à 40.110 ppm, le pic à 54.088 ppm correspond au carbone CH-NH_2 . Le pic à 52.913 ppm, correspond au groupement méthyle éther- O-CH_3

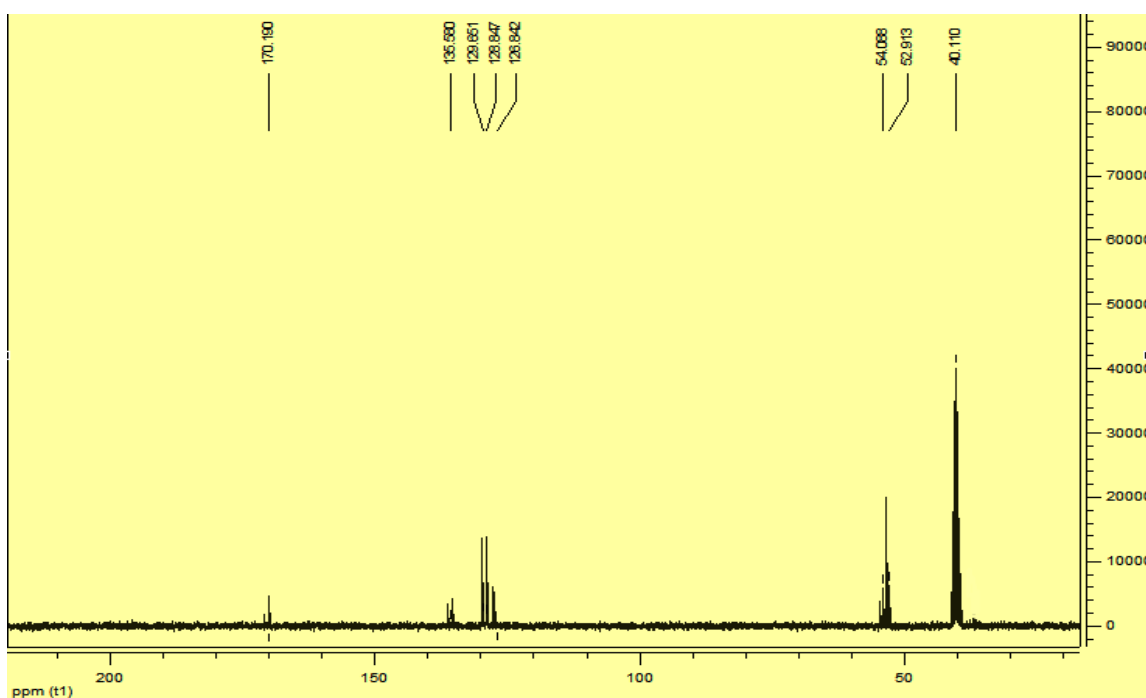


Figure II-I-3. Spectre RMN ¹³C du composé (H).

II. 2 Méthionine méthyle ester (M)

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de **Méthionine méthyle ester (M)**, après 16h de reflux L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.66$ dans l'éluant (CHCl_3/Me 4/1), le produit obtenu est obtenu sous forme de solide blanc

Avec :

Rendement =67%

Point de fusion : 234-235°C

✚ **Spectroscopique Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2923.9-2858.3 (C-H) aliphatique, 1743.5 (C=O), 3413.8 (NH), 542.0 (C-S), 1016.4 (C-O-C).

Le spectre infrarouge de la méthionine méthyle ester (M) montre une forte bande d'absorption pour l'élongation du groupe (C=O) à 1743.5 cm^{-1} , ainsi que la présence de la bande du groupe (C-O-C) de l'ester à 1016.4 cm^{-1} , celle de la fonction amine se situe a 3413.8 cm^{-1} et celle de la fonction thioéther apparait à 542.0 cm^{-1} .

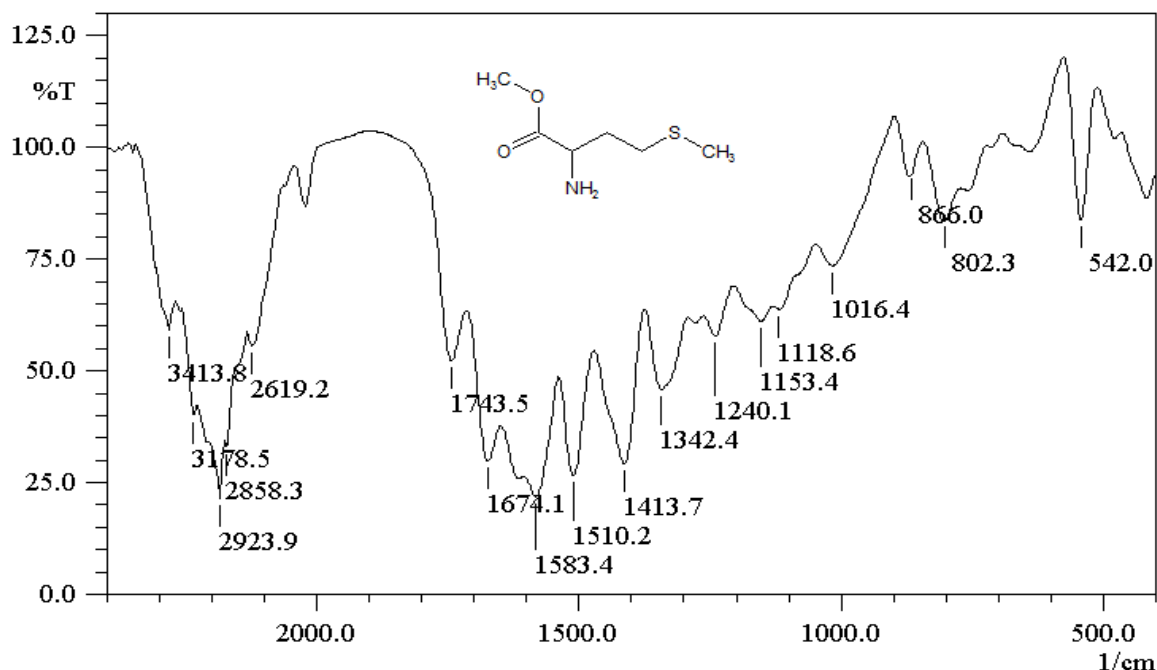


Figure II-I-4. Spectre infrarouge du composé (M) dans le KBr.

✚ **Spectroscopique RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**

Les déplacements chimiques du ^1H et ^{13}C de l'ester méthionine dans l'eau à température ambiante montre les signaux suivants

RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du produit (**M**) présentent des signaux du carbone du groupement $\text{C}\underline{\text{H}}-\text{NH}_2$ apparaît à son tour à 3.956 ppm, les deux protons du carbone $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}$ se manifestent à 2.964 ppm, le pic à 3.001 ppm correspond aux deux protons du carbone $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{S}$, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $-\text{S}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$ et observé sous forme d'un singulet à 2.791 ppm. On retrouve le groupement méthyle $-\text{O}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singulet à 3.662 ppm. On note la présence des deux protons du groupement ($\text{N}\underline{\text{H}}_2$) située à 4.689 ppm.

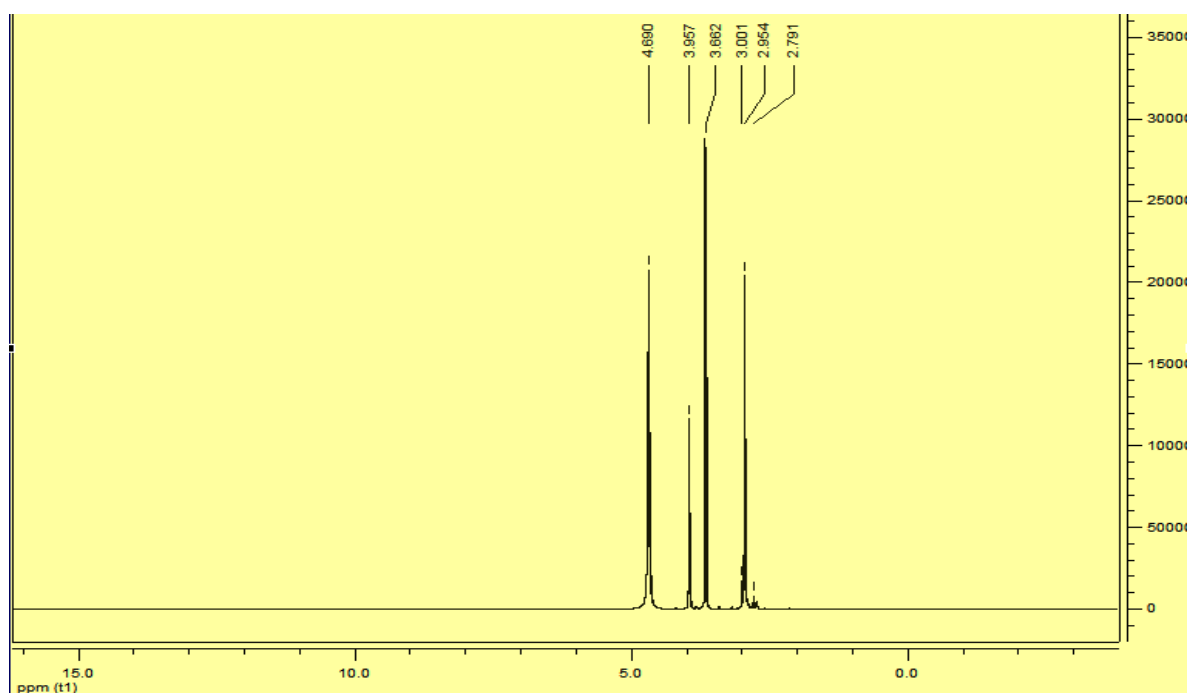


Figure II-I-5. Spectre RMN ^1H du composé (M).

RMN ^{13}C

L'étude du spectre RMN ^{13}C du produit (M) fournit la présence de pic à 188.973 ppm attribuées au carbone du groupement $\text{C}=\text{O}$. le carbone $\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}-$ présente un pic à 30.237 ppm, le pic à 56.434 ppm correspond au carbone $\text{C}\underline{\text{H}}-\text{NH}_2$, on note un déplacement chimique à 30.237 ppm du groupement $\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{S}$. Le pic à 55.823 ppm, correspond au groupement méthyle ether- $\text{O}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$

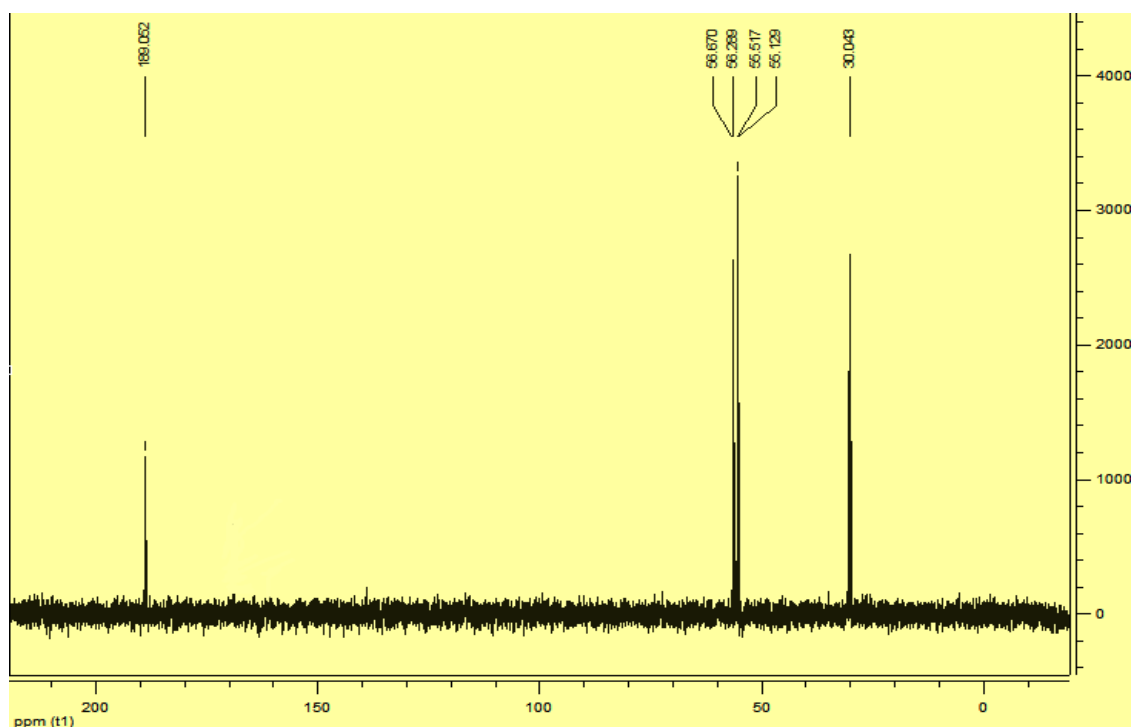


Figure II-I-6. Spectre RMN ^{13}C du composé (M).

II. 3 L-proline ester (P)

II.3 1 2-[(chloroxy)carbonyl]pyrrolidine

✚ L'analyse CCM indique :

Après 19 h de reflux L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.85$ dans l'éluant (CHCl_3).

Avec :

Aspect du produit: gel de couleur orange.

Rendement = 43.5%

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2887.2-2933.5 (C-H) aliphatique, 1658.7 (C=O), 3425.3 (NH), 634.5 (O-Cl).

Le spectre IR du 2-[(chloroxy)carbonyl]pyrrolidine présente des importantes bandes, la première est située à 1658.7 cm^{-1} caractérise le groupement carbonyle de l'acide (C=O), la deuxième se situe à 3425.3 cm^{-1} correspondant au groupement (NH-CH₂), concernant la bande (Cl), elle est déplacée vers 634.5 cm^{-1} .

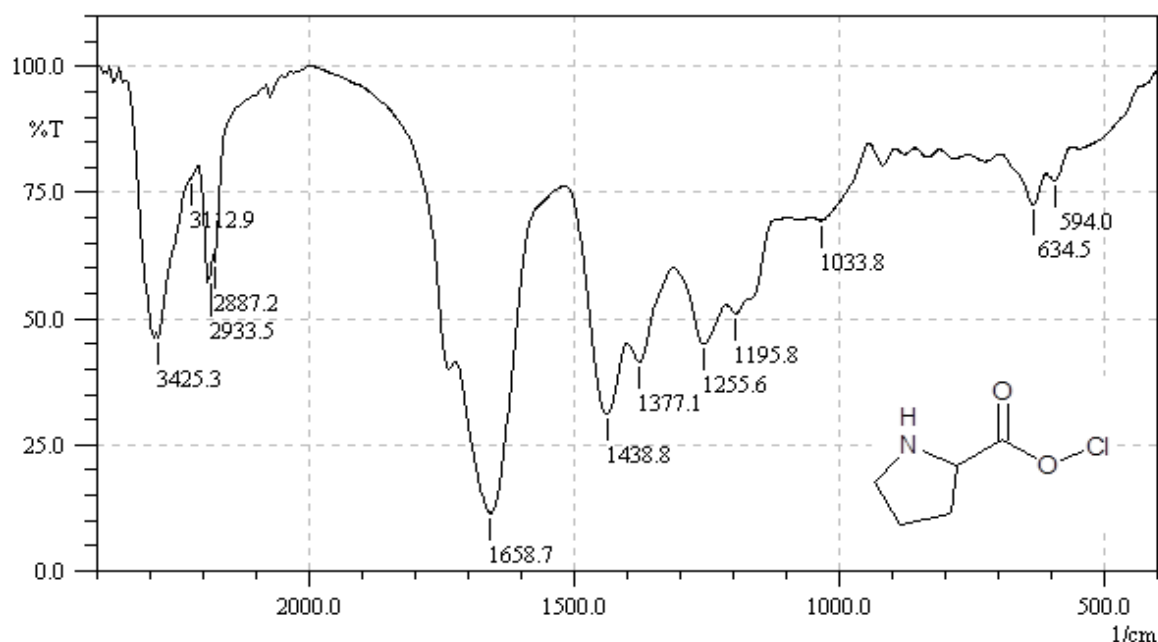


Figure II-I-7. Spectre infrarouge du composé (N) dans le KBr.

II.3 2 L-proline ester (P)

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM montre la disparition totale du produit de départ après 16 h de $R_f = 0.76$, en utilisant comme éluant un mélange de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 /1

Avec :

Aspect du produit: gel de coulure blanche.

Rendement = 96.5%

Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2740.7 (C-H) aliphatique, 1745.5 (C=O), 3436.9 (NH), 1049.2 (C-O-C).

Le spectre IR du G présente deux importantes bandes, la première est située à 1745.5 cm^{-1} caractérise le groupement carbonyle de l'acide (C=O), la deuxième se situe à 1049.2 cm^{-1} est qui correspond au groupement (C-O-C), autre bande située à 3436.9 cm^{-1} correspondant au groupement (NH-CH₂).

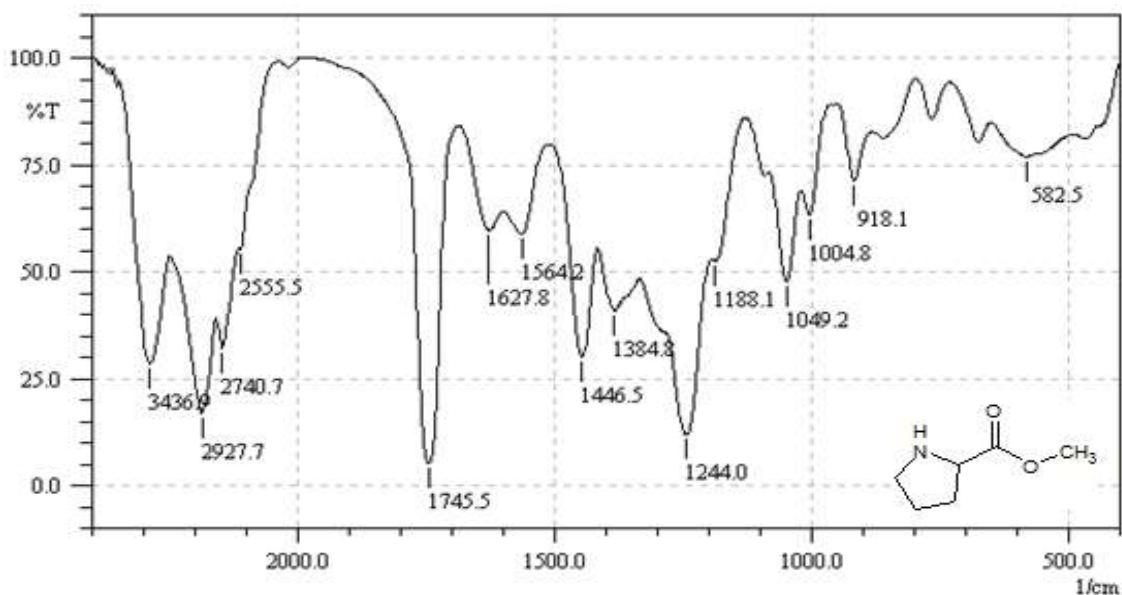


Figure II-I-8. Spectre infrarouge du composé (P) dans le KBr.

✚ **Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**

RMN ^1H

Les données de RMN ^1H du composé (P) affirment que les protons du groupement $\text{CH}_3\text{-O}$ apparaissent vers 3.778 ppm, le signal présent à 3.388 ppm correspond au proton $\text{CH}_2\text{-NH}$. Un signal aux environs de 2.013 ppm est attribué au proton du carbone $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$, et pour les protons de $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$ de l'amine sont observés à 2.399 ppm, et le signal présent à 4.452 ppm correspond au proton HC-CH_2 le signal présent à 4.698 ppm correspond au proton $\text{CH}_2\text{-NH}$

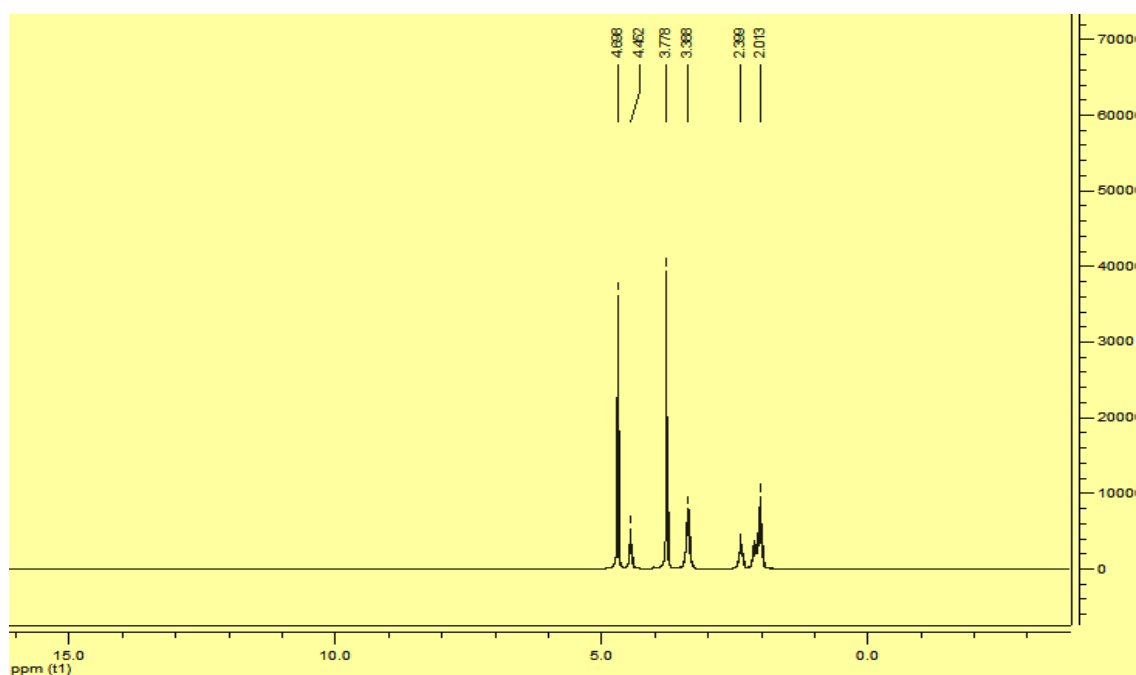


Figure II-I-9. Spectre RMN ^1H du composé (P)

Le spectre RMN du carbone confirme la formation de l'ester par la présence de deux pics à 53.848 et 170.382 ppm correspondant respectivement à la résonance du carbone du $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ et $\underline{\text{C}}=\text{O}$. On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$ à 28.095 ppm et celui du carbone $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2$ à 23.556 ppm, on note un déplacement chimique à 46.147 ppm du groupement $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}$, le carbone du groupe méthyle $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$ résonne à 59.743 ppm.

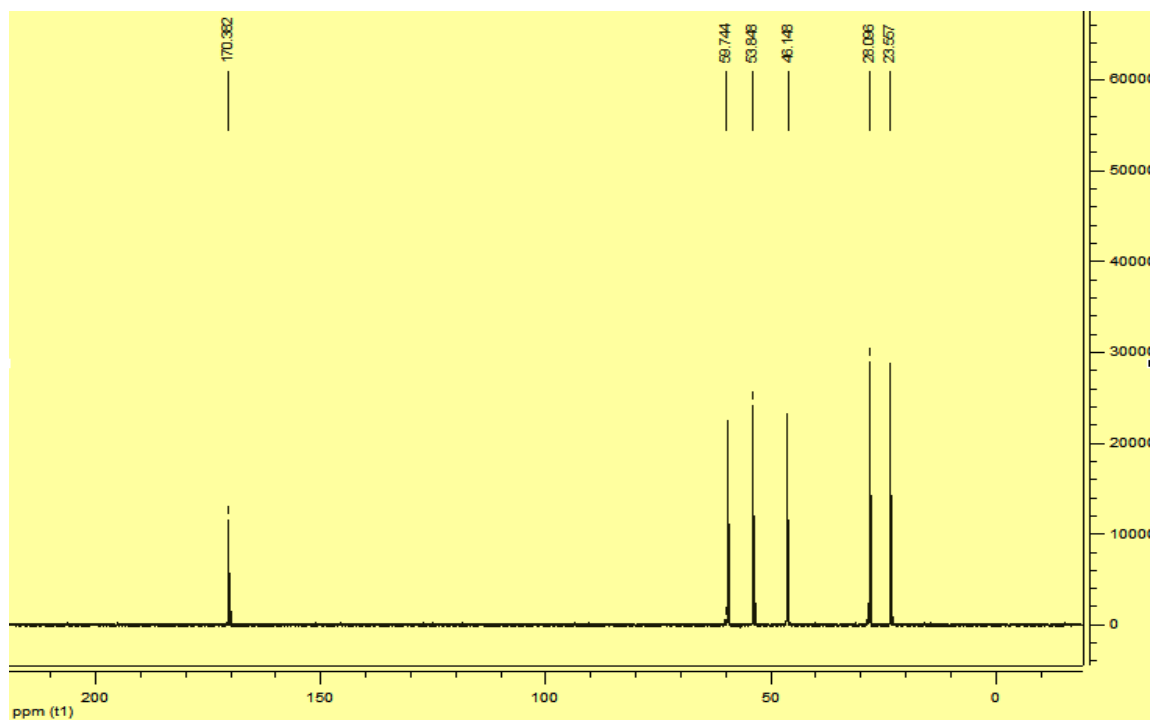


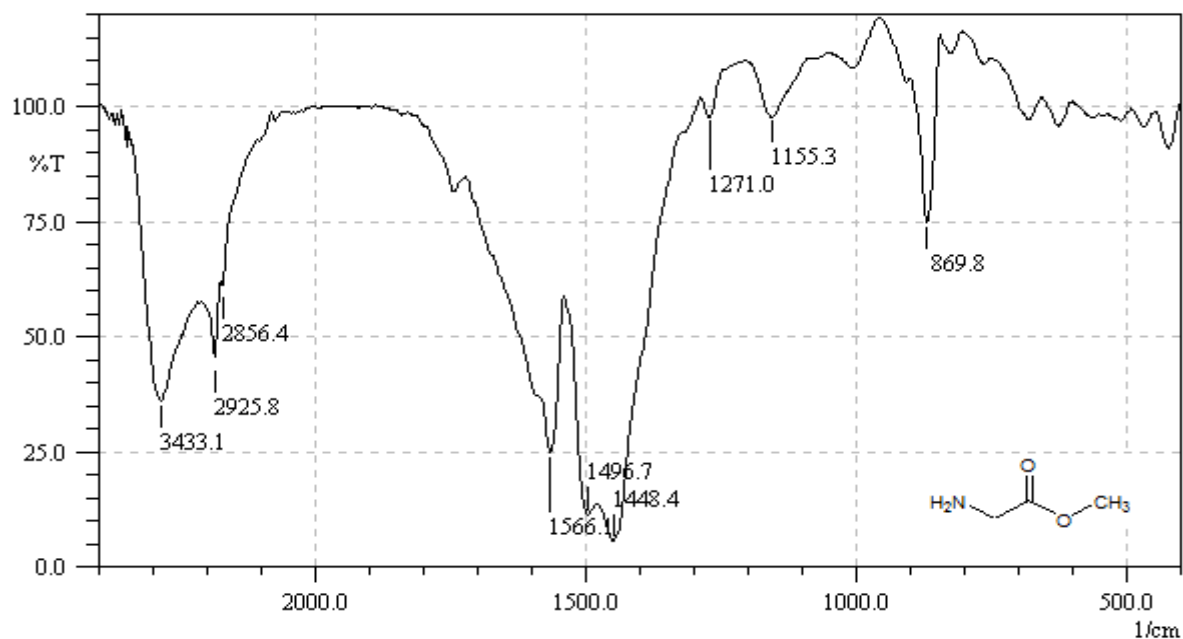
Figure II-I-10. Spectre RMN ¹³C du composé (P)

II. 4 Glycine ester (G)

Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2925.8-2856.4 (C-H) aliphatique, 1566.1 (C=O), 3433.1 (NH), 1155.3 (C-O-C).

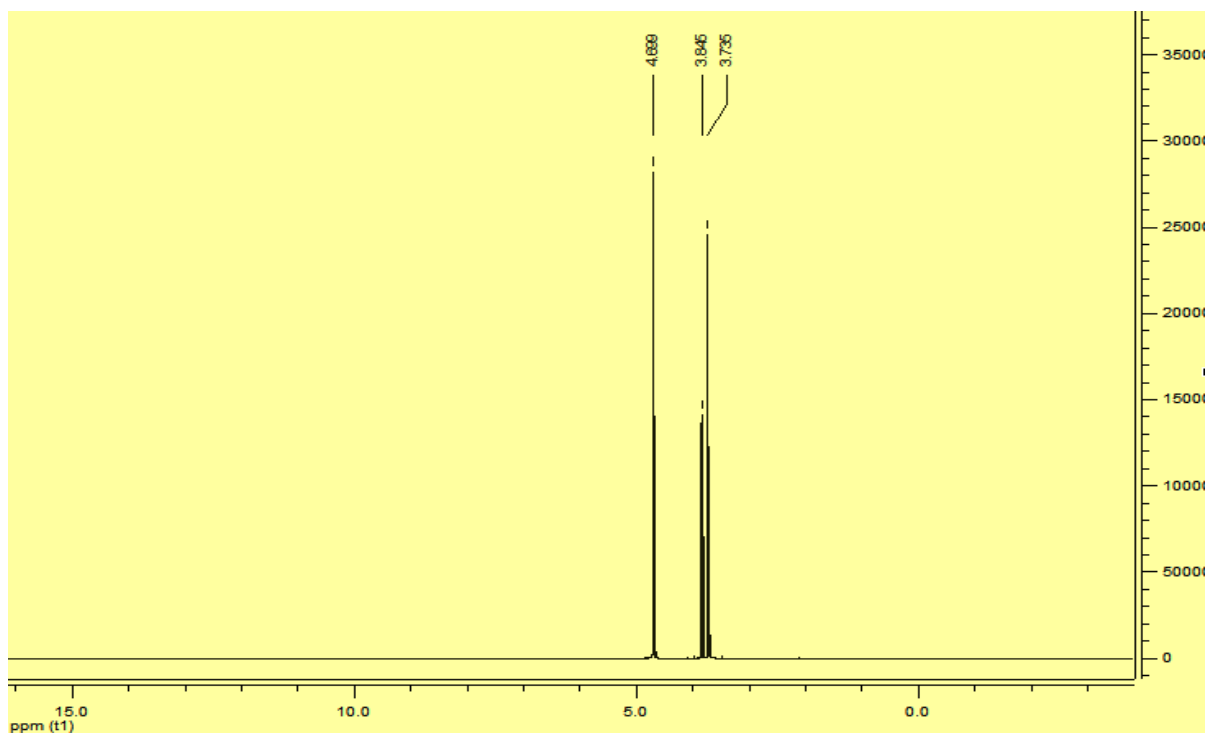
Le spectre IR du G présente deux importantes bandes, la première est située à 1566.1 cm⁻¹ caractérise le groupement carbonyle de l'acide (C=O), la deuxième se situe à 1155.3 cm⁻¹ et qui correspond au groupement (C-O-C), une autre bande située à 3433.1 cm⁻¹ correspondant au groupement (NH₂).



Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

Les données de RMN ^1H du composé (G) affirment que les protons du groupement $\text{CH}_3\text{-O}$ apparaissent vers 3.735 ppm, le signal présent à 3.845 ppm correspond au proton $\text{CH}_2\text{-NH}$. Un pic environ de 4.699 ppm est attribué au proton de l'azote $\text{NH}_2\text{-CH}_2$.



RMN ^{13}C

Le spectre RMN du carbone confirme la formation de l'ester par la présence de deux pics à 52.963 et 168.414 ppm correspondant respectivement à la résonance du carbone du $\text{CH}_3\text{-O}$ et CH-C=O . On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ à 40.068 ppm.

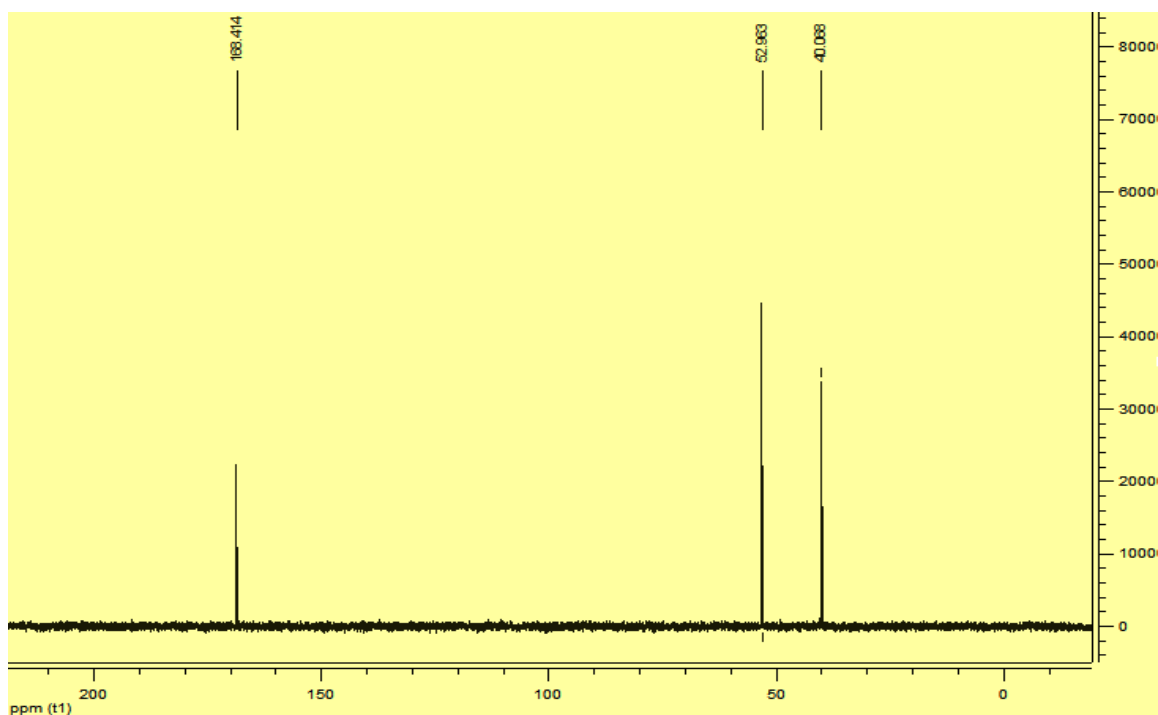


Figure II-I-13. Spectre RMN ^{13}C du composé (G)

Les données spectroscopiques sont en accord avec celles publiées dans la littérature à propos de l'estérification des aminoacides dans le méthanol en présence de TMSCl

III. Synthèse des aminoesters-N-protégés :

III. 1. Synthèse et caractérisation des dérivés bromures :

La protection de la fonction amine a été menée par alkylation ou arylation aux moyens de dérivés bromures. La méthode la plus simple pour alkyler une amine, consiste à la faire réagir avec une dérive halogénée, avec une amine primaire dans notre cas des aminoacides, on obtient une amine secondaire

Les bromures utilisés sont rassemblées dans la figure (14); certains sont accessibles commercialement, d'autres bromures ont été préalablement préparés.

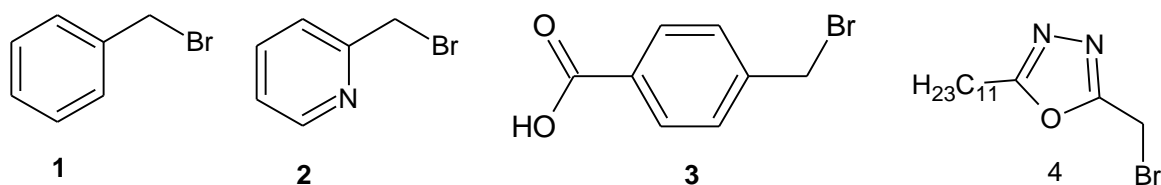


Figure II-I-14. Les dérivés bromures utilisés.

Le composé 1 et le troisième composé sont commercialisés, tandis que le deuxième et le quatrième nous les avons préparés. [25-26]

III. 2. Préparation du bromométhylpyridine :

La bromation du groupe méthyle de la pyridine se déroule selon le schéma réactionnel En utilisant le N-bromosuccinide NBS sous irradiation UV, en présence d'aza-bis(2-méthyl propronitrile) et conduit à un mélange de monobromé et dibromé qui a été séparé par chromatographie liquide (gel de silice, éther de pétrole/ CHCl_3 7/3). Le déplacement chimique du groupe méthyle CH_3 dans CDCl_3 apparaissant vers 6.71 ppm indiquant la présence de CH_2Br .

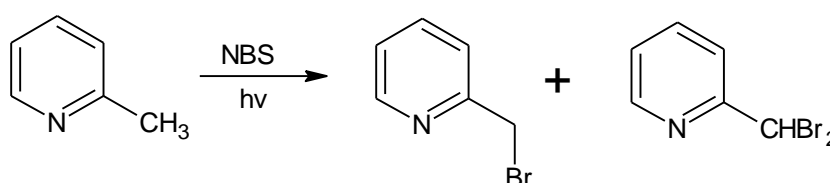


Schéma II-I-2. Synthèse du bromométhylpyridine.

III. 3. Préparation du 2-bromométhyl-6-fluoropyridine :

Nous avons procédé à la synthèse de ce composé, en utilisant la voie réactionnelle décrite dans la littérature [27] ; selon le schéma réactionnel

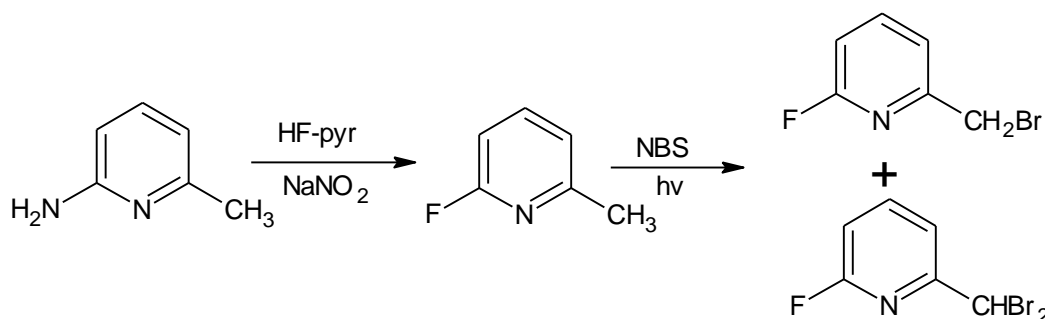


Schéma II-I-3. Synthèse de 2-bromométhyl-6-fluoropyridine

- Le 6-fluoro-2-méthylpyridine a été préparé à partir de la 6-amino-2-méthylpyridine par fluorodesamination avec NaNO_2 et HF-pyridine à 70%. Le produit ainsi obtenu est purifié par distillation (Eb 44-52 °C à 12 mm).

^1H : $\delta = 6.71$ ppm (d.d., 1H, H-3, $^3J_{\text{H-3H-4}} = 8.0$; $^3J_{\text{H-3F}} = 3.0$)

$\delta = 7.02$ ppm (d.d., 1H, H-5, $^3J_{\text{H-5H-4}} = 7.5$; $^3J_{\text{H-5F}} = 2.5$)

$\delta = 7.66$ ppm (q., 1H, H-4, $^3J_{\text{H-3H-4}} = 8.0$; $^3J_{\text{H-5H-4}} = 7.5$; $^3J_{\text{H-4F}} = 8.0$)

$\delta = 2.50$ ppm (s, 3H, CH_3)

^{19}F : $\delta\text{F} = 93.81$ pic large

6-amino-2-méthylpyridine

^1H : $\delta = 2.50$ ppm (s, 3H, CH₃) ; 6.29(d, 1H, J=8) ; 6.49 (d, 1H, J=7.5) ; 7.30(t, 1H, H-4, J=7.5)

- La picolline réagit en présence du N-bromosuccinimide NBS et l'AIBN, à reflux sous irradiation UV, après évaporation du solvant on obtient un mélange contenant 65% de composés monobromé et 25% de dibromé.

Le mélange est séparé par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant : éther de pétrole/ chloroforme ; 7/3)

^1H : $\delta = 6.87$ ppm (d.d., 1H, H-3, $^3J_{\text{H-3H-4}} = 8.0$; $^3J_{\text{H-3F}} = 2.5$)

$\delta = 7.32$ ppm (d.d., 1H, H-5, $^3J_{\text{H-5H-4}} = 7.5$; $^3J_{\text{H-5F}} = 2.0$)

$\delta = 7.80$ ppm (q, 1H, H-4, $^3J_{\text{H-3H-4}} = 8.0$; $^3J_{\text{H-5H-4}} = 7.5$; $^3J_{\text{H-4F}} = 8.0$)

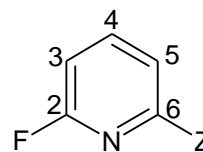
$\delta = 4.40$ ppm (s, 2H, CH₂Br)

^{19}F : $\delta = 95.25$ signal large

Les déplacements chimiques des protons δ_{H} et du fluor δ_{F} du ^{13}C , dans les 2-fluoropyridines, substituées en position 6 (solvant : CDCl₃-référence ^{19}F : C₆F₆)

Tableau II-I-1. Les déplacements chimiques en ppm des protons de 2-fluoropyridines, substituées en position 6

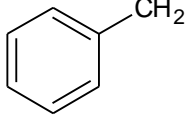
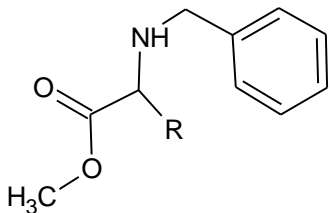
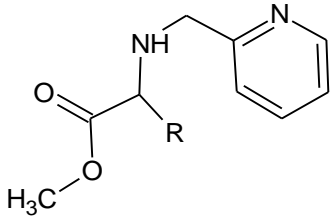
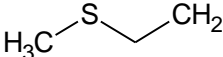
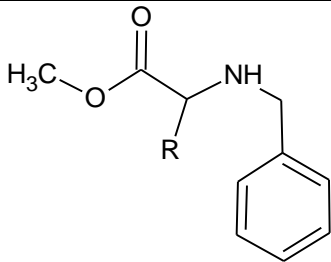
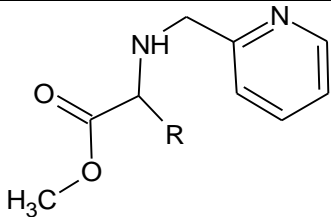
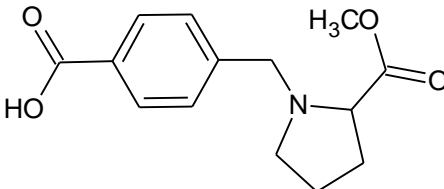
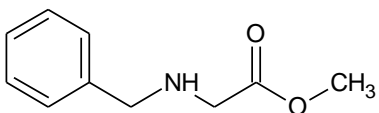
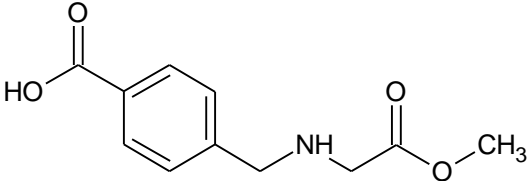
Z	CH ₃	CH ₂ Br	CHBr ₂
$\delta_{\text{H-3}}$	6.71	6.87	6.92
$\delta_{\text{H-4}}$	7.66	7.80	7.89
$\delta_{\text{H-5}}$	7.02	7.32	7.65
δ_{F}	93.81	95.25	95.39
δ_{C2}	162.76	162.76	161.74
δ_{C3}	105.73	108.94	110.40
δ_{C4}	140.88	141.94	142.48
δ_{C5}	120.16	120.56	118.80
δ_{C6}	157.35	155.41	257.09



L'objectif de départ non atteint était de pouvoir utiliser le fluor pour étudier l'avancement de la réaction de la protection de la fonction amine avec ce dérivé fluoré faute de disponibilité de RMN du fluor. En ce qui concerne sa synthèse est décrite complètement dans ce chapitre (I) relatif à la synthèse des N-protégés aminoesters page (82-87)

Les esters aminoalkyles synthétisés sont rassemblés dans le tableau, ils sont caractérisés par différentes méthodes spectroscopique.

Tableau II-I-2. Les esters aminoalkyles synthétisés.

R	Structure des composés dérivés du L-Phénylalanine	
		
	Structure des composés dérivés du L-Méthionine	
		
	Structure des composés dérivés du L-proline	
		
	Structure des composés dérivés du L-glycine	
		

III. 4. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la méthyl 3-phényl-2-(phénylamino) propanoate (H-1) :

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de **méthyl 3-phényl-2-(phénylamino) propanoate (H-1)**, après 7-8 h de reflux : $R_f = 0.9$ dans l'éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 / 1.

Avec :

❖ **l'aspect du produit** : solide de couleur blanche

❖ Rendement = 46.5%

❖ Point du fusion : 150°C

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7 (C-H) aliphatique, 3028.0 (C-H) aromatique, 1741.6 (C=O), 3475.5 (NH), 1500.5 (C=C), 1066.6 (C-O-C).

Parmi les principales bandes du spectre IR du composé (**H-1**) méthyl benzyldénylalaninate, on note la présence de la bande du groupement (NH) située à 3475.5 cm^{-1} celle du carbonyle (C=O) apparaît à 1741.6 cm^{-1} , et une autre bande située à 1066.6 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C-O-C), celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1500.5 cm^{-1} . Ces données spectrales confirment la formation de méthyl benzyldénylalaninate. Figure ci-dessous :

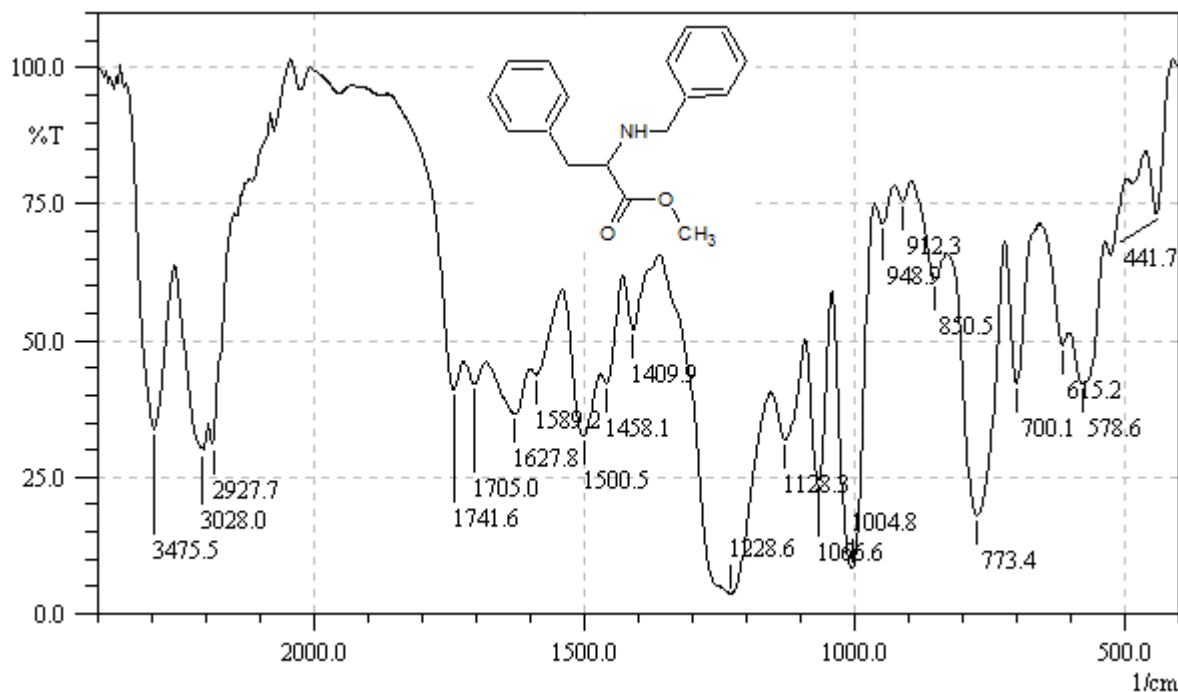


Figure II-I-15. Spectre infrarouge du composé (H-1) dans le KBr

✚ **Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**

RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du produit (**H-1**) présentent des signaux du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.590 et 7.240 ppm, le proton de carbone du groupement CH-NH apparaît à son tour à 3.805 ppm, les deux protons du carbone porteur de cycle aromatique $\text{CH-CH}_2\text{-Ar}$ se manifestent à 3.155 et 3.064 ppm et de $\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$ résonne à 3.645 ppm. On retrouve le groupement méthyle $-\text{O-CH}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singlet à 3.429 ppm, on note la présence de proton du groupement (NH) située à 5.955 ppm.

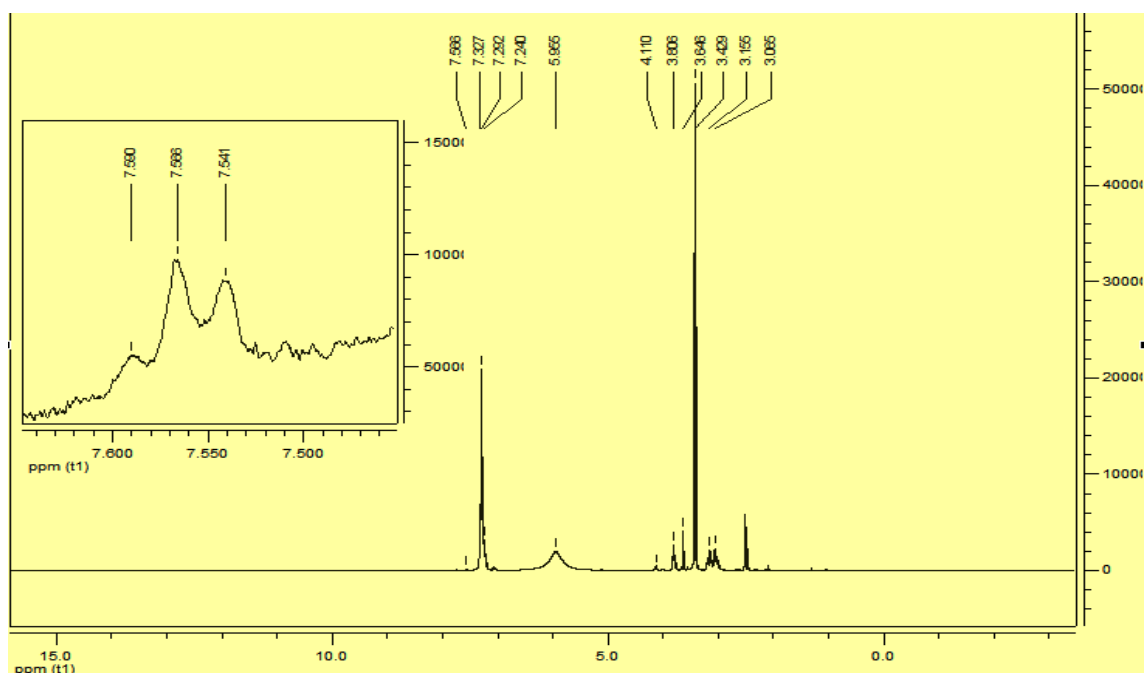


Figure II-I-16. Spectre RMN ^1H du composé (H-1)

RMN ^{13}C

L'étude du spectre RMN ^{13}C du produit (H-1) fournit la présence de pic à 171.082 ppm attribuée au carbone du groupement $\text{C}=\text{O}$. Les carbones aromatiques sont observés entre 137.567 et 127.215 ppm, le carbone $\text{CH}_2\text{-CH-}$ présente un pic à 36.906 ppm, on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_2\text{-NH}$ à 52.877 ppm, le pic à 54.995 ppm correspond au carbone CH-NH_2 . Le pic à 52.966 ppm, correspond au groupement méthyle éther- O-CH_3 .

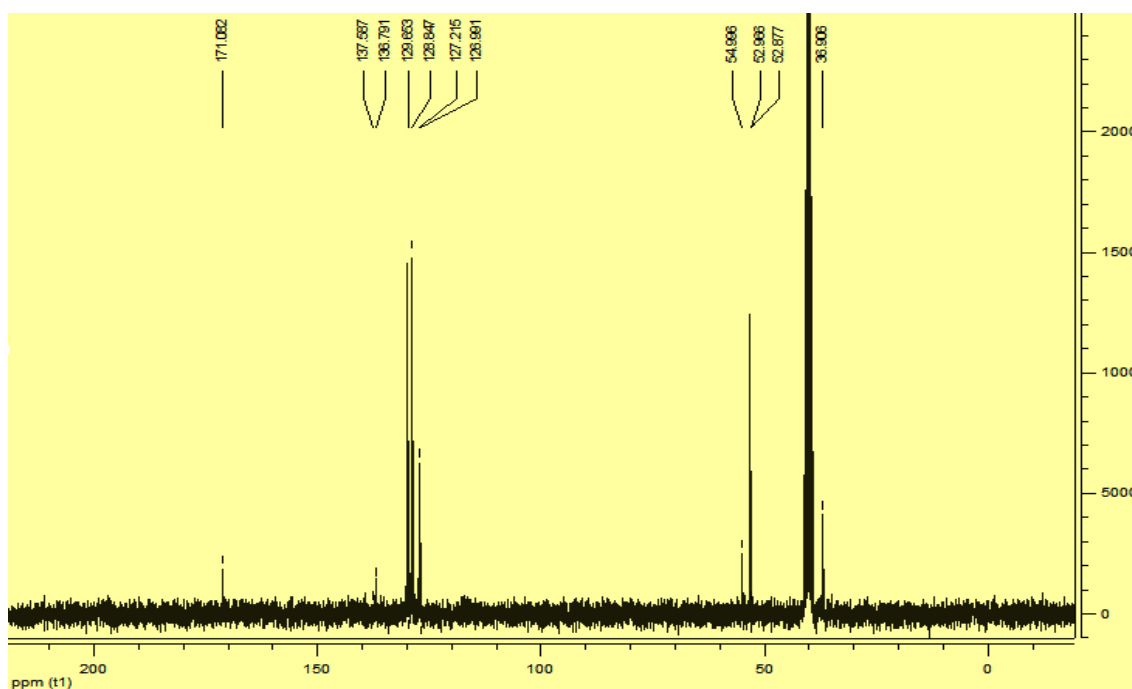


Figure II-I-17. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-1)

III. 5. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la méthyl 3-phényl-2-(phénylamino) propanoate (H-2) :

✚ L'analyse CCM indique :

Après 7-8 h, l'analyse par CCM indique l'apparition d'une seule tache de $R_f = 0.85$ dans l'éluant EtOH.

Avec :

❖ l'aspect du produit : gel de couleur marron

❖ Rendement = 44.93%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2852.5 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1733.9 (C=O), 3402.2 (NH), 1571.9 (C=C), 1130.2 (C-O-C).

Parmi les principales bandes du spectre IR du composé (H-2) méthyl benzyphénylalaninate, on note la présence de la bande du groupement (NH) située à 3402.2 cm^{-1} celle du carbonyle (C=O) apparaît à 1733.9 cm^{-1} , et une autre bande située à 1130.2 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C-O-C), celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1571.9 cm^{-1} . Ces données spectrales confirment la formation de méthyl benzyphénylalaninate.. Figure ci-dessous :

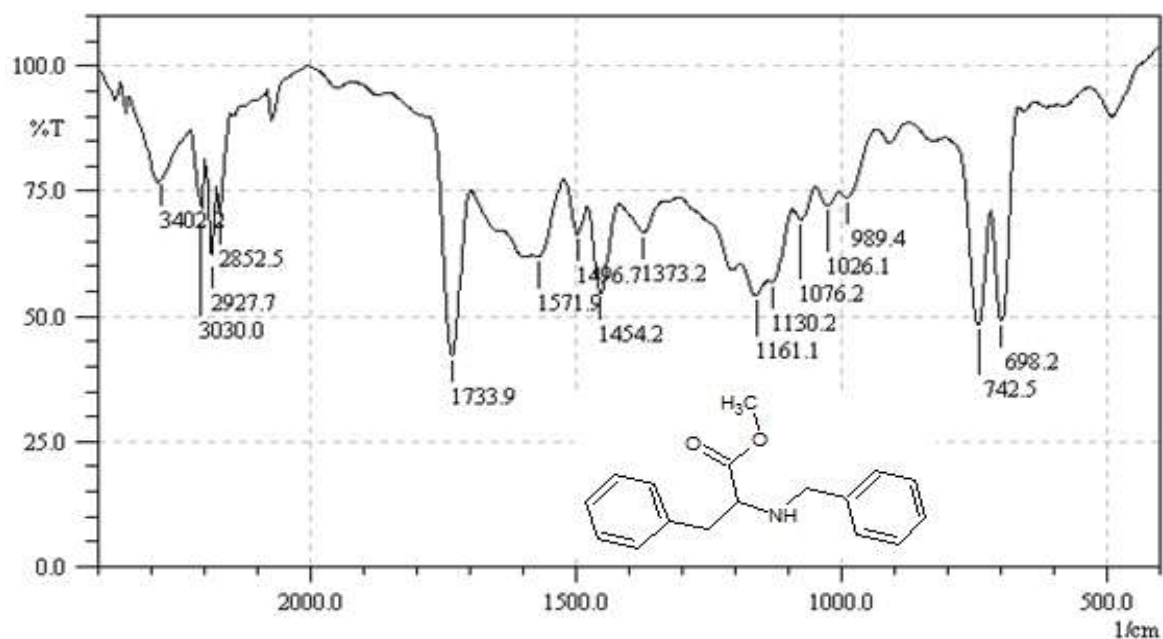


Figure II-I-18. Spectre infrarouge du composé (H-2) dans le KBr

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du produit (**H-2**) présentent des signaux du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.938 et 7.245 ppm, le proton de carbone du groupement CH-NH apparaît à son tour à 3.863 ppm, les deux protons du carbone porteur de cycle aromatique $\text{CH-CH}_2\text{-Ar}$ se manifestent à 2.926 et 3.068 ppm et de $\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$ résonne à 3.844 ppm. On retrouve le groupement méthyle $-\text{O-CH}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singlet à 3.574 ppm, on note la présence le proton du groupement (NH) située à 5.135 ppm.

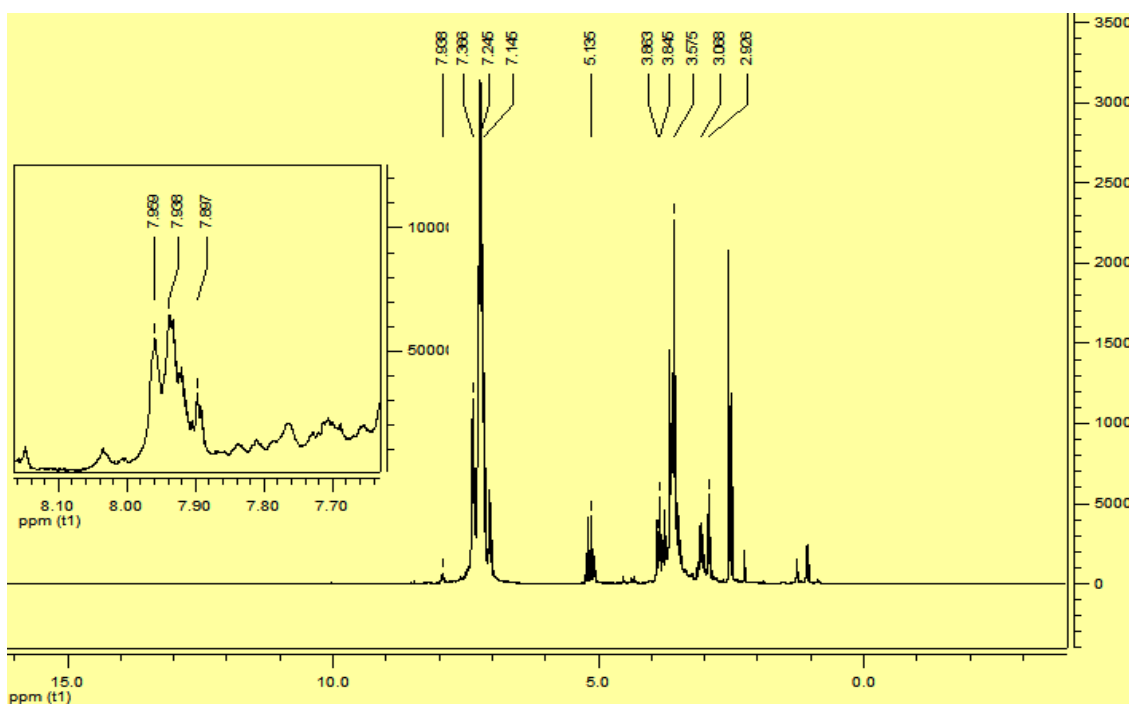


Figure II-I-19. Spectre RMN ^1H du composé (H-2)

RMN ^{13}C

L'étude du spectre RMN ^{13}C du produit (**H-2**) fournit la présence de pic à 172.081 ppm attribuée au carbone du groupement C=O . Les carbones aromatiques sont observés entre 139.546 et 127.178 ppm, le carbone $\text{CH}_2\text{-CH-}$ présente un pic à 40.538 ppm, on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_2\text{-NH}$ à 51.273 ppm, le pic à 54.369 ppm correspond au carbone CH-NH_2 . Le pic à 51.666 ppm, correspond au carbone de groupement méthyle éther- O-CH_3 .

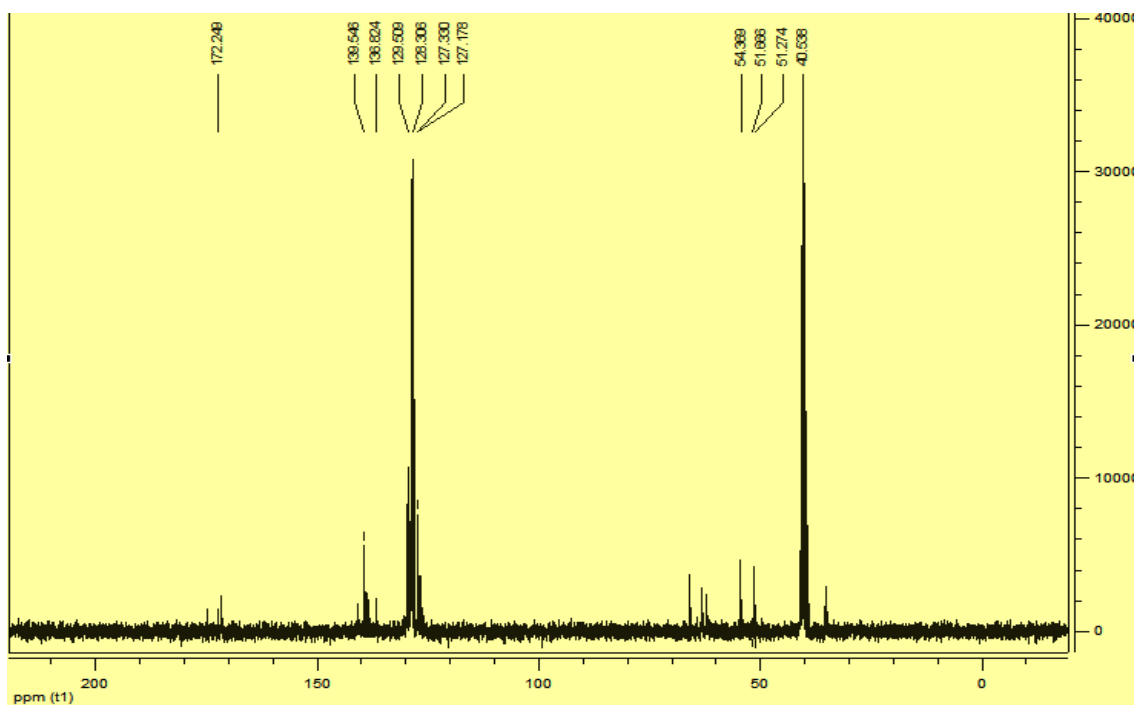


Figure II-I-20. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-2).

III. 6. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-3)

✚ L'analyse CCM indique :

Après 7-8 h, l'analyse par CCM indique l'apparition d'une seule tache de $R_f = 0.7$ dans l'éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 3/1$.

Avec :

- ❖ l'aspect du produit : solide de couleur blanche
- ❖ Rendement = 92.02%
- ❖ Point du fusion : 222°C

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2852.5 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1739.7 (C=O), 3205.5 (NH), 1460.0 (C=C), 1666.4 (C=N), 1176.5 (C-O-C).

La formation du composé (H-3) est confirmé par la présence de cinq principales bandes du spectre IR, nous notons une bande d'élongation de groupement (C=N) située à 1666.4 cm^{-1} , la bande du groupement (C-O-C) apparait à 1176.5 cm^{-1} , celle du groupement (C=O) est située à 1739.7 cm^{-1} une bande d'absorption située 3205.5 cm^{-1} du groupement (NH), celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1460.0 cm^{-1} .

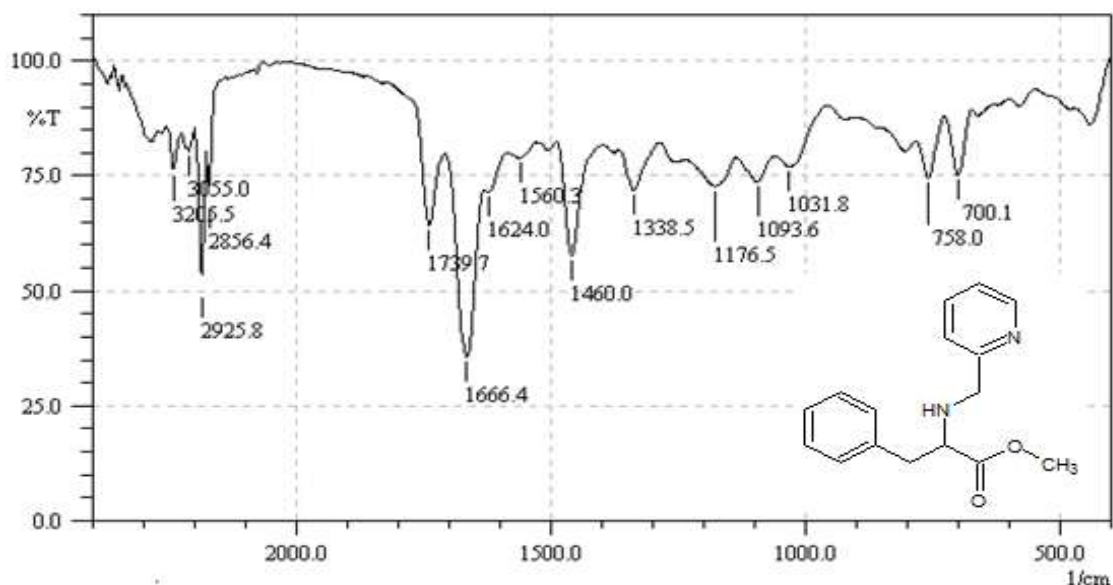


Figure II-I-21. Spectre infrarouge du composé (H-3) dans le KBr

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du produit (**H-3**) présentent des signaux du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.683 et 7.090 ppm, la fonction imine $\text{CH}=\text{N}$ apparaît à 8.472 ppm et de $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ résonne à 3.988 ppm, le proton de carbone du groupement $\text{CH}-\text{NH}$ apparaît à son tour à 3.782 ppm, les deux protons du carbone porteur de cycle aromatique $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ se manifestent à 2.963 et 2.924 ppm et de $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ résonne à 3.864 ppm. On retrouve le carbone groupement méthyle $-\text{O}-\text{CH}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singlet à 3.331 ppm.

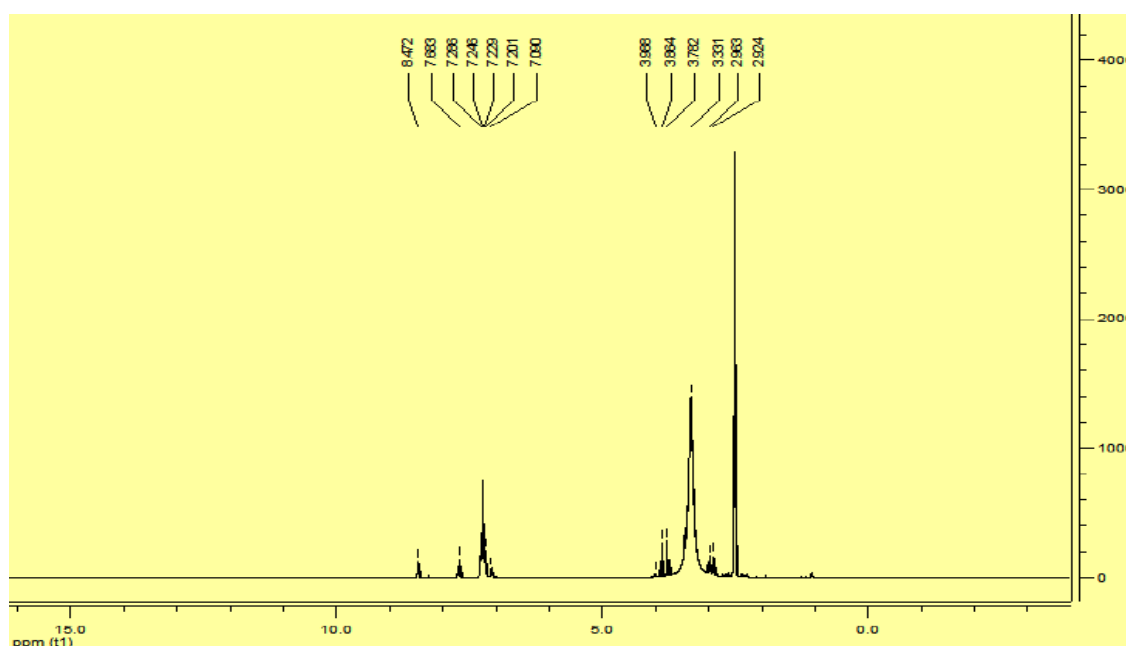


Figure II-I-22. Spectre RMN ^1H du composé (H-3)

RMN ^{13}C

L'étude du spectre RMN ^{13}C du produit (**2Ph**) fournit la présence de pic à 167.353 ppm attribuées au carbone du groupement $\text{C}=\text{O}$. Les carbones aromatiques sont observés entre 122.240 à 129.186 ppm et les deux $\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$ résonne à 128.436 à 162.481 ppm, la fonction imine $\text{CH}=\text{N}$ se résonne à 130.541 ppm, le carbone $\text{CH}_2-\text{CH}-$ présente un pic à 39.973 ppm, on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone CH_2-NH à 40.252 ppm, le pic à 62.072 ppm correspond au carbone $\text{CH}-\text{NH}_2$. Le pic à 40.530 ppm, correspond au groupement méthyle ether- $\text{O}-\text{CH}_3$

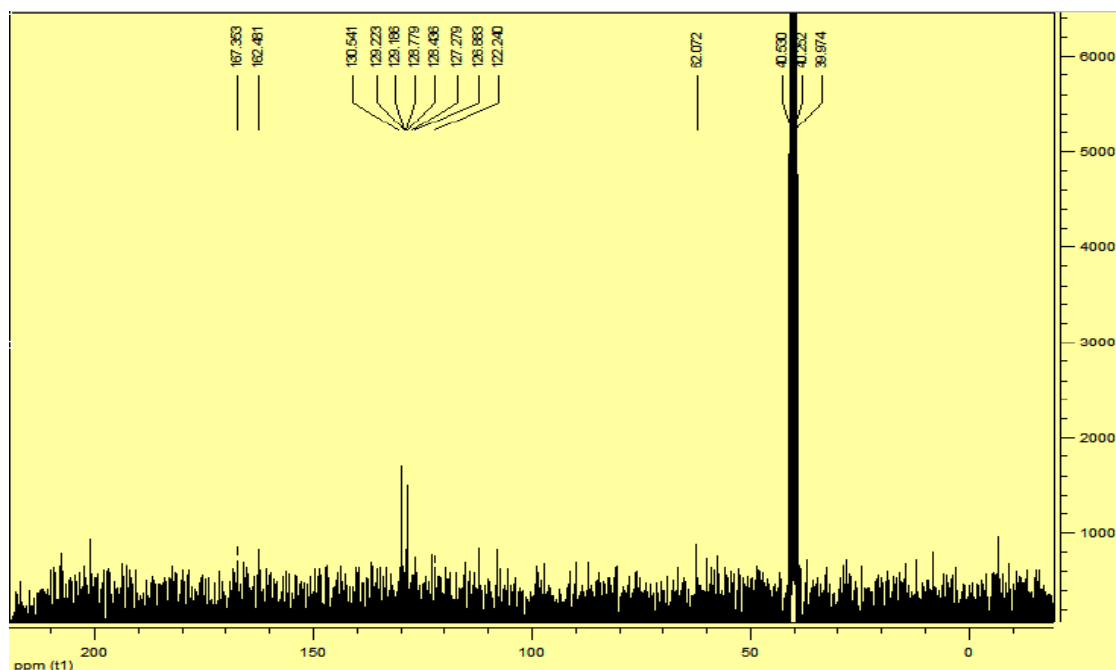


Figure II-I-23. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-3)

III. 7. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la(pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-4)

✚ L'analyse CCM indique :

Après 7-8 h, l'analyse par CCM indique l'apparition d'une seule tache de $R_f = 0.7$ dans l'éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 3/1$.

Avec :

- ❖ l'aspect du produit : gel de couleur marron
- ❖ Rendement = 25.58 %

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2928.5 (C-H) aliphatique, 3029.2 (C-H) aromatique, 1731.1 (C=O), 3062.5 (NH), 1453.9 (C=C), 1660.3 (C=N), 1163.3 (C-O-C).

La formation du composé (**H-4**) est confirmé par la présence de cinq principales bandes du spectre IR, nous notons une bande d'élongation de groupement (C=N) située à 1660.3 cm^{-1} , la bande du groupement (C-O-C) apparaît à 1163.3 cm^{-1} , celle du groupement (C=O) est située à 1731.1 cm^{-1} une bande d'absorption située 3062.5 cm^{-1} du groupement (NH), celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1453.9 cm^{-1} .

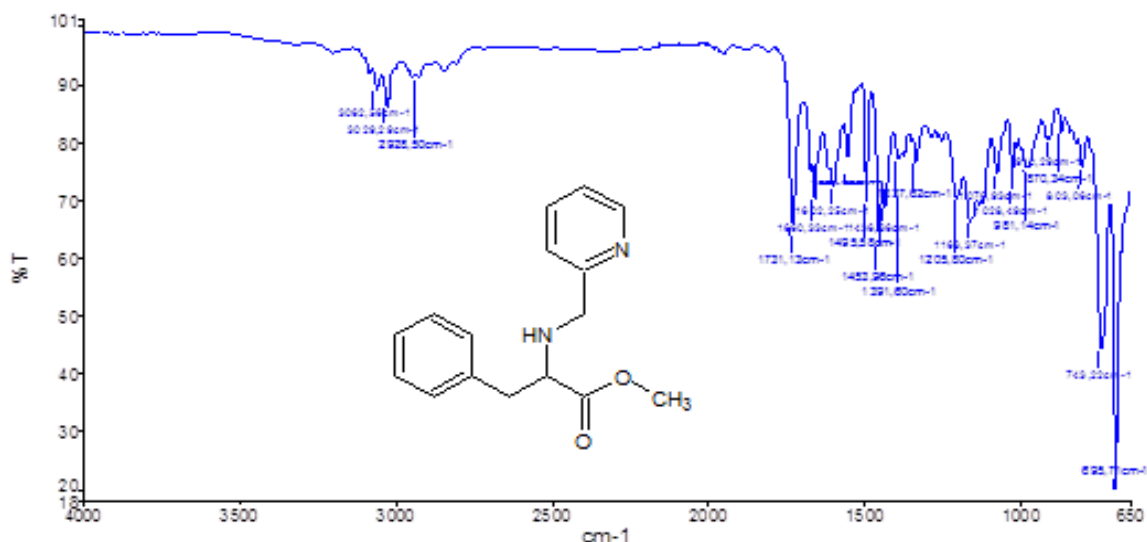


Figure II-I-24. Spectre infrarouge du composé (H-4) dans le KBr

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du produit (**H-4**) présentent des signaux du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.630 et 7.228 ppm, la fonction imine $\text{CH}=\text{N}$ résonnée à 8.496 ppm et de $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ résonne à 4.131 ppm, le proton de carbone du groupement $\text{CH}-\text{NH}$ apparaît à son tour à 3.744 ppm, les deux protons du carbone porteur de cycle aromatique $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ se manifestent à 3.404 et 3.570 ppm et de $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ résonne à 4.009 ppm. On retrouve le groupement méthyle $-\text{O}-\text{CH}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singlet à 3.699 ppm.

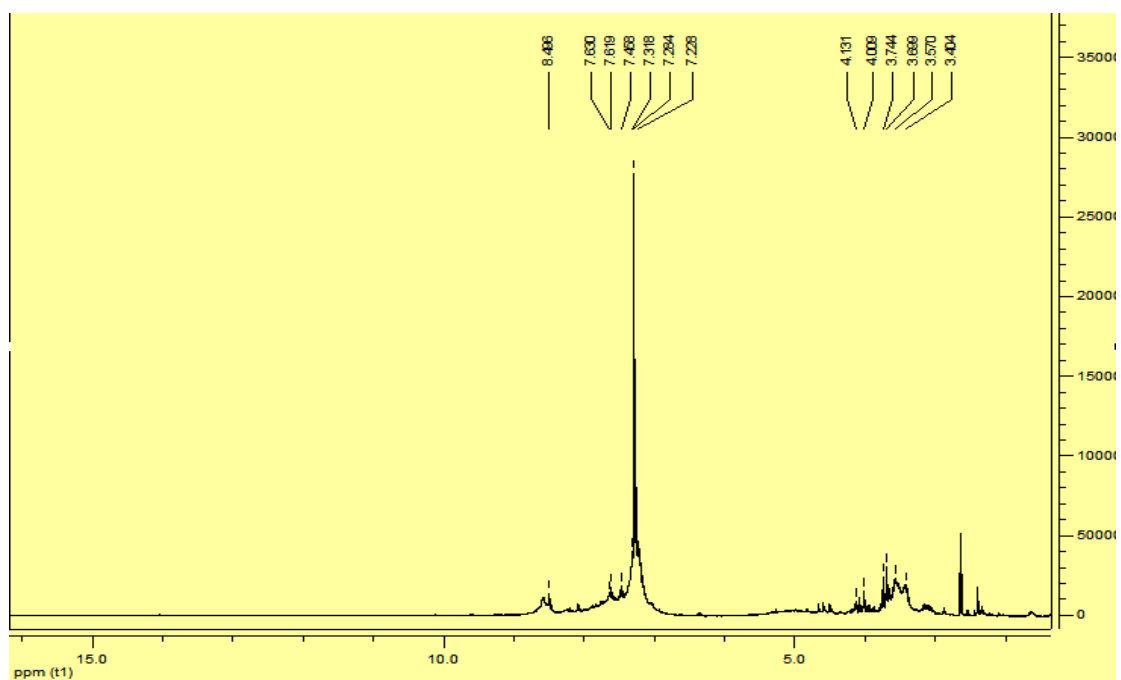


Figure II-I-25. Spectre RMN ^1H du composé (H-4)

RMN ^{13}C

L'étude du spectre RMN ^{13}C du produit (H-4) fournit la présence de pic à 168.537 ppm attribuée au carbone du groupement $\text{C}=\text{O}$. La fonction imine $\text{CH}=\text{N}$ se résonne à 151.732 ppm.

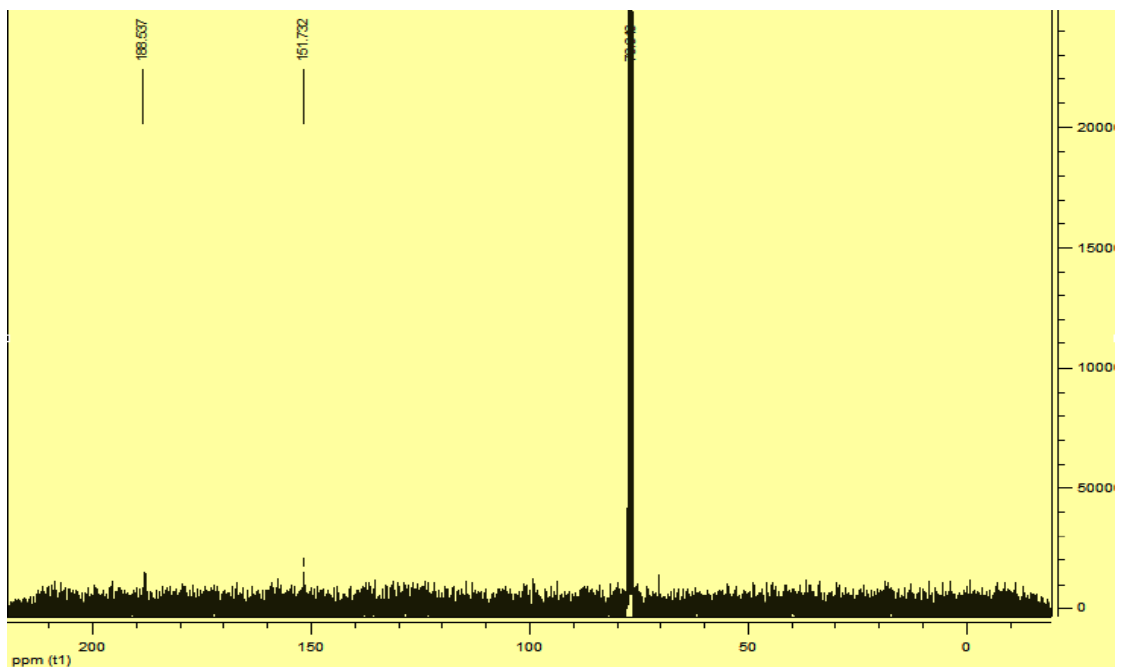


Figure II-I-26. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-4)

III. 8. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1)

✚ L'analyse CCM indique :

Après 7-8 h, l'analyse par CCM indique l'apparition d'une seule tache de $R_f = 0.81$ en utilisant comme éluant CHCl_3

Avec :

- ❖ l'aspect du produit : Poudre de couleur blanche
- ❖ Rendement = 63.69 %
- ❖ Point du fusion > 300

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2966.3-2810.1 (C-H) aliphatique, 3022.2 (C-H) aromatique, 1670.2 (C=O), 3473.6 (NH), 1544.9 (C=C), 786.9 (C-S).

Les résultats de la caractérisation par spectroscopie infrarouge du composé methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1) présentent une importante bande qui confirme la formation de composés est situé à 3473.6 cm^{-1} correspondant au groupement (NH-CH₂), concernant la bande carbonyle (C=O) ; elle est déplacée vers 1670.2 cm^{-1} celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1504.4 cm^{-1} .

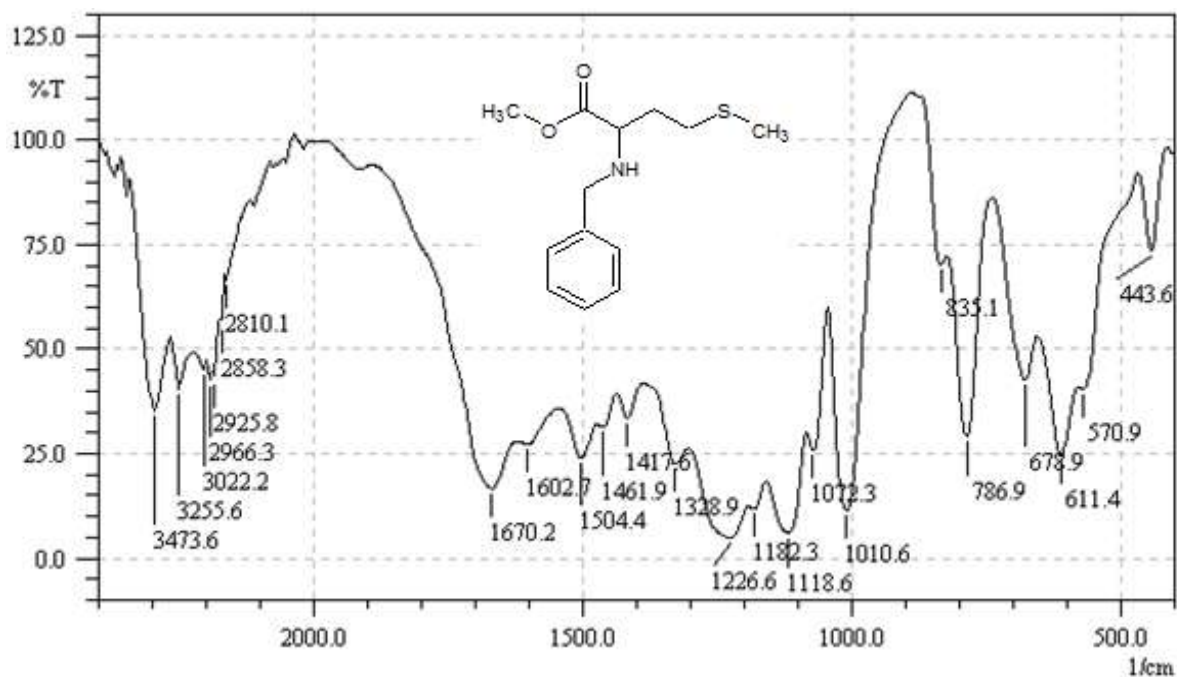


Figure II-I-27. Spectre infrarouge du composé (M-1) dans le KBr.

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

Les données du spectre RMN du proton du produit (M-1) présentent des signaux du carbone du groupement CH-NH apparaît à 3.390 ppm, du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.305 et 7.228 ppm, les deux protons du carbone- $\text{CH}_2\text{-CH}$ se manifestent à 2.930 ppm, le pic à 3.148 ppm correspond aux deux protons du carbone $-\text{CH}_2\text{-S}$, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $-\text{S-CH}_3$ et observé sous forme d'un singulet à 2.694 ppm. On retrouve le groupement méthyle $-\text{O-CH}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singulet à 3.640 ppm, les deux protons du carbone porteur de cycle aromatique $\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$ se manifestent à 3.938 ppm et de $\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$ résonne à 4.693 ppm

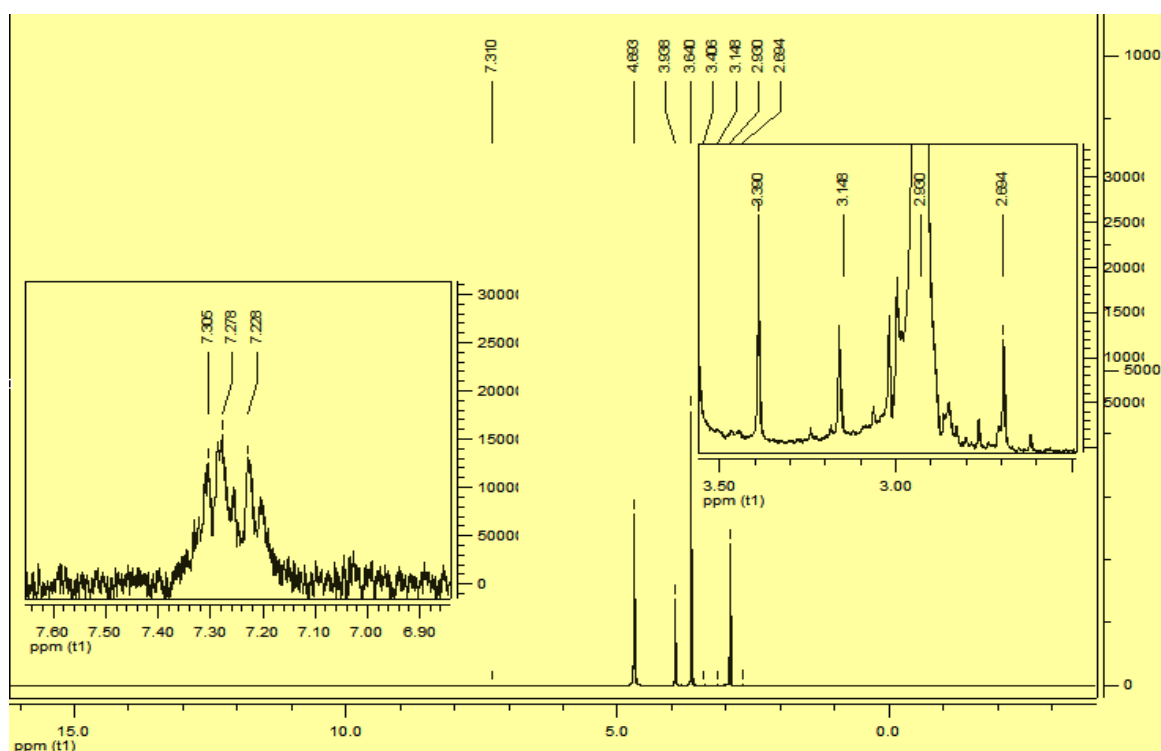


Figure II-I-28. Spectre RMN ^1H du composé (M-1).

RMN ^{13}C

L'étude du spectre RMN ^{13}C du produit (M-1) fournit la présence de pic à 169.278 ppm attribuées au carbone du groupement C=O . le carbone $\text{CH}_2\text{-CH-}$ présente un pic à 30.204 ppm, le pic à 56.428 ppm correspond au carbone CH-NH_2 , on note un déplacement chimique à 29.800 ppm du groupement $\text{CH}_2\text{-S}$. Le pic à 55.496 ppm, correspond au groupement méthyle éther- O-CH_3 , on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_2\text{-NH}$ à 55.113 ppm, et pour le carbone du benzène et $-\text{C-CH=}$ ils résonnent à 160.365 ppm.

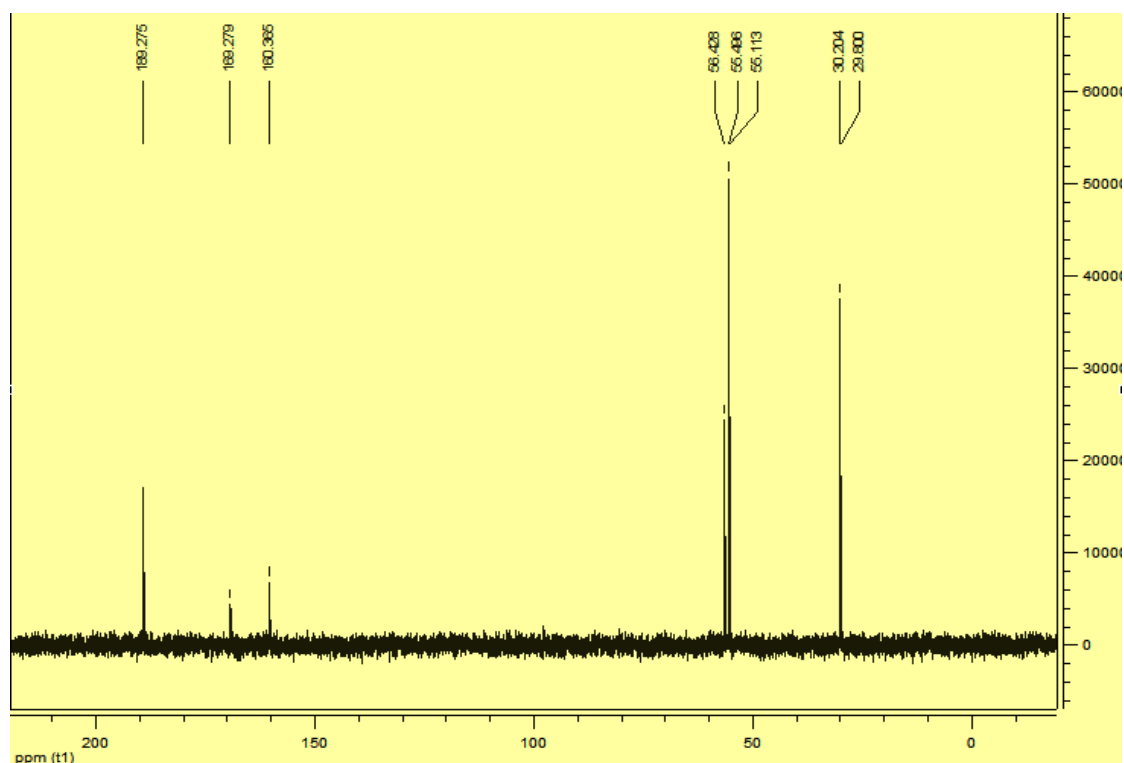


Figure II-I-29. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-1).

III. 9. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la méthyl 3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino]propanoate (M-2)

✚ L'analyse CCM indique :

Après 7-8 h, l'analyse par CCM indique l'apparition d'une seule tache de $R_f=0.91$ dans l'éluant(CHCl_3).

Avec :

- ❖ l'aspect du produit : gel de couleur marron
- ❖ Rendement = 35.5%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2860.2 (C-H) aliphatique, 3064.7 (C-H) aromatique, 1706.9 (C=O), 3338.6 (NH), 1433.0 (C=C), 1660.6 (C=N), 763.8 (C-S), 1056.9 (C-O-C).

Le spectre IR du composé (M-2) présente une bande d'absorption située à 3338.6 cm^{-1} du groupement (NH), une bande située à 1660.6 cm^{-1} du groupement (C=N), une bande située à 1706.9 cm^{-1} du groupement (C=O), ainsi que la présence de la bande de la fonction éther(C-O-C) située à 1056.9 cm^{-1} celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1433.0 cm^{-1} .

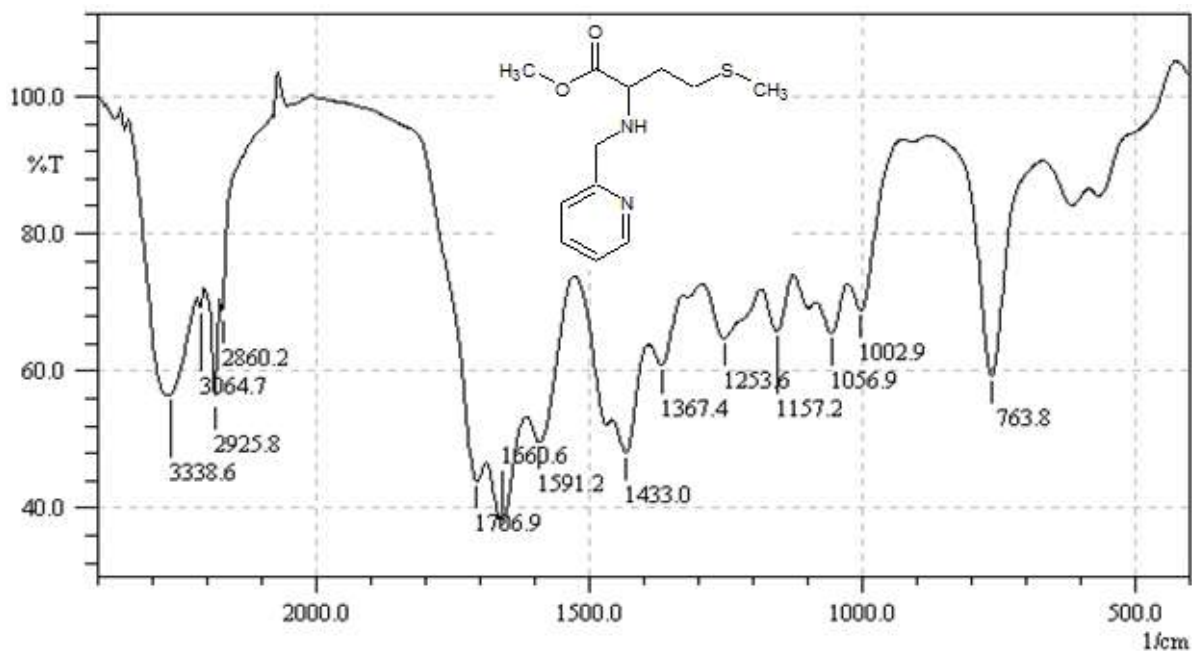


Figure II-I-30. Spectre infrarouge du composé (M-2) dans le KBr.

✚ **Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**

RMN ^1H

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé (M-2) montre quelques signaux caractéristiques : le proton NH-CH est observé à 4.332 ppm, le proton du carbone CH-NH résonne à 2.946 ppm, du noyau aromatique qui apparaît dans la zone entre 7.328 et 7.825 ppm, le pic à 2.746 ppm correspond aux deux protons du carbone $-\text{CH}_2-\text{S}$, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $-\text{S-CH}_3$ est observé sous forme d'un singulet à 2.514 ppm, et les protons du carbone CH-CH_2 apparaissent à 2.502 ppm, On retrouve le groupement méthyle $-\text{O-CH}_3$ de la fonction éther qui résonne sous forme de singulet à 3.332 ppm, les deux protons du carbone porteur de cycle aromatique $\text{NH-CH}_2-\text{Ar}$ se manifestent à 3.696 ppm et de N=CH-CH aromatique résonne à 8.430 ppm.

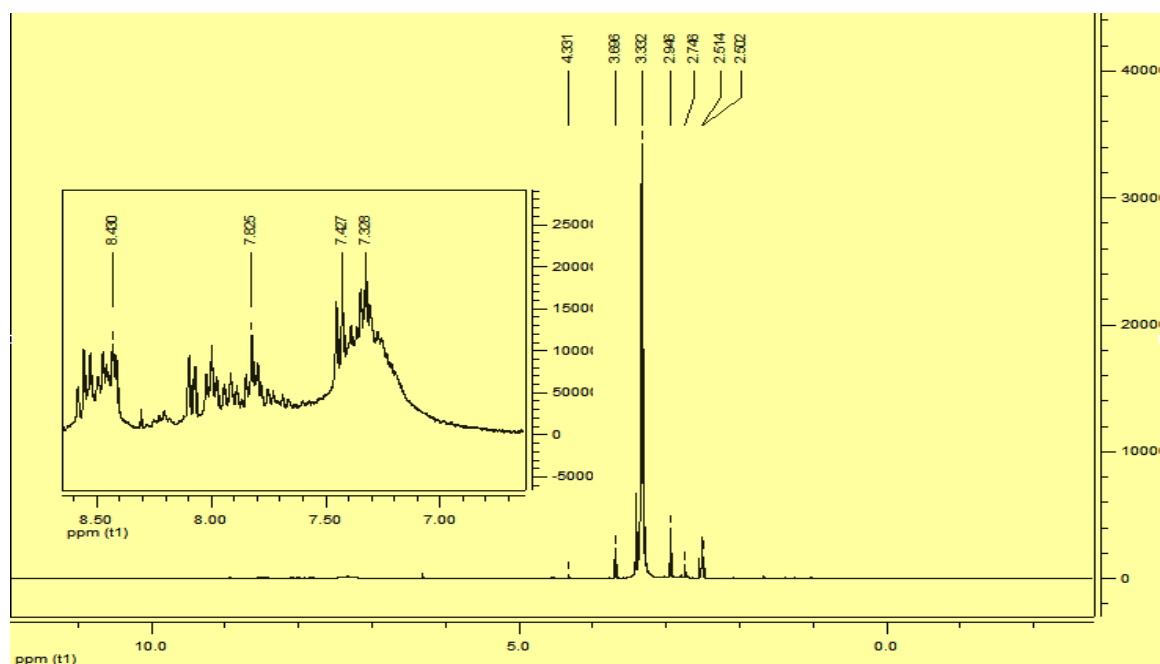


Figure II-I-31. Spectre RMN ^1H du composé (M-2).

RMN ^{13}C

L'étude du spectre RMN ^{13}C du produit (M-2) fournit la présence de pic à 56.893 ppm attribuée au carbone du groupement $\text{HC}=\text{C}=\text{O}$. le carbone $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ présente un pic à 40.188 ppm, le pic à 53.039 ppm correspond au carbone $\text{CH}_2\text{-NH}$. Le pic à 53.460 ppm, correspond au groupement méthyle éther- O-CH_3 , on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone -S-CH_3 à 31.554 ppm, on note un déplacement chimique à 39.554 ppm du groupement $\text{CH}_2\text{-S}$, le carbone du groupe méthyle O=C résonne à 185.763 ppm.

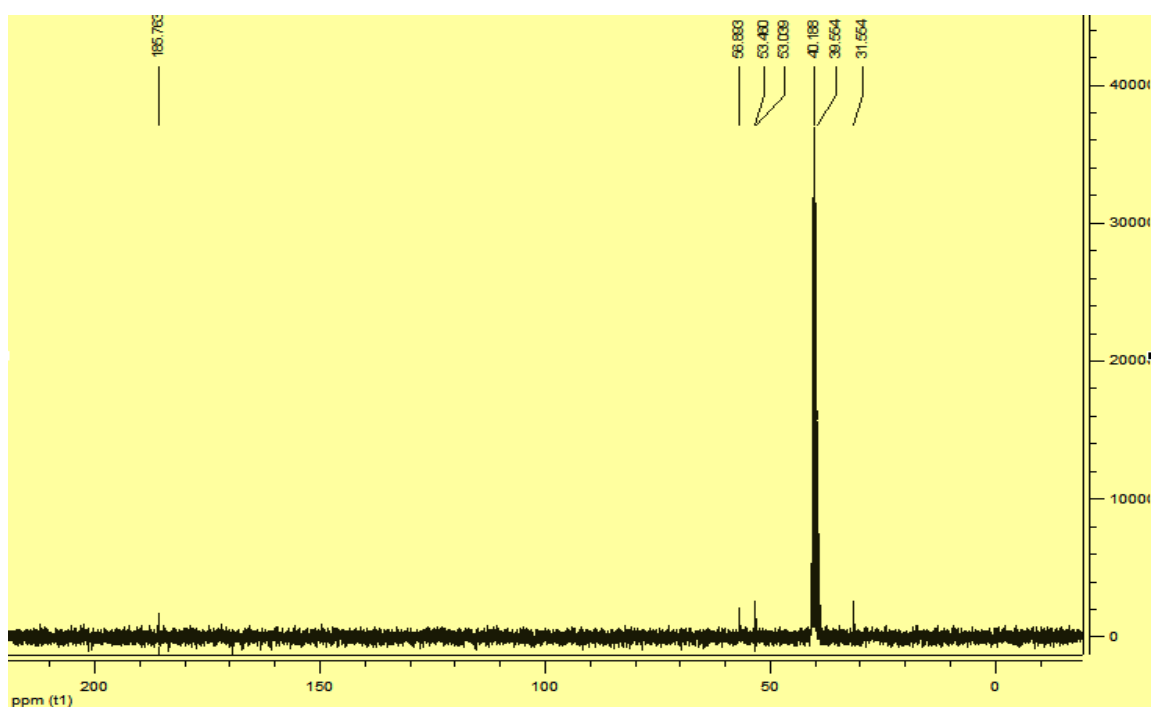


Figure II-I-32. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-2).

III. 10. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la 4-[(2-methoxy-2-oxoethyl) amino]methyl}benzoic acid (G-1)

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.7$ dans l'éluant EtOH/ CHCl_3 : 3/1

Avec :

❖ l'aspect du produit : Poudre de couleur blanche

❖ Rendement = très faible

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2856.4 (C-H) aliphatique, 1710.7 (C=O), 3415.7 (NH), 1423.4 (C=C), 3226.7 (OH), 1097.4 (C-O-C).

Le spectre IR du G-1 présente deux importantes bandes, la première est située à 1710.7 caractérise le groupement carbonyle de l'acide (C=O), la deuxième se situe à 1097.4 est qui correspond au groupement (C-O-C), autre bande située à 3415.7 cm^{-1} correspondant au groupement (NH-CH₂), concernant la bande large (OH) ; elle est déplacée vers 3226.7 cm^{-1} celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1423.4 cm^{-1} .

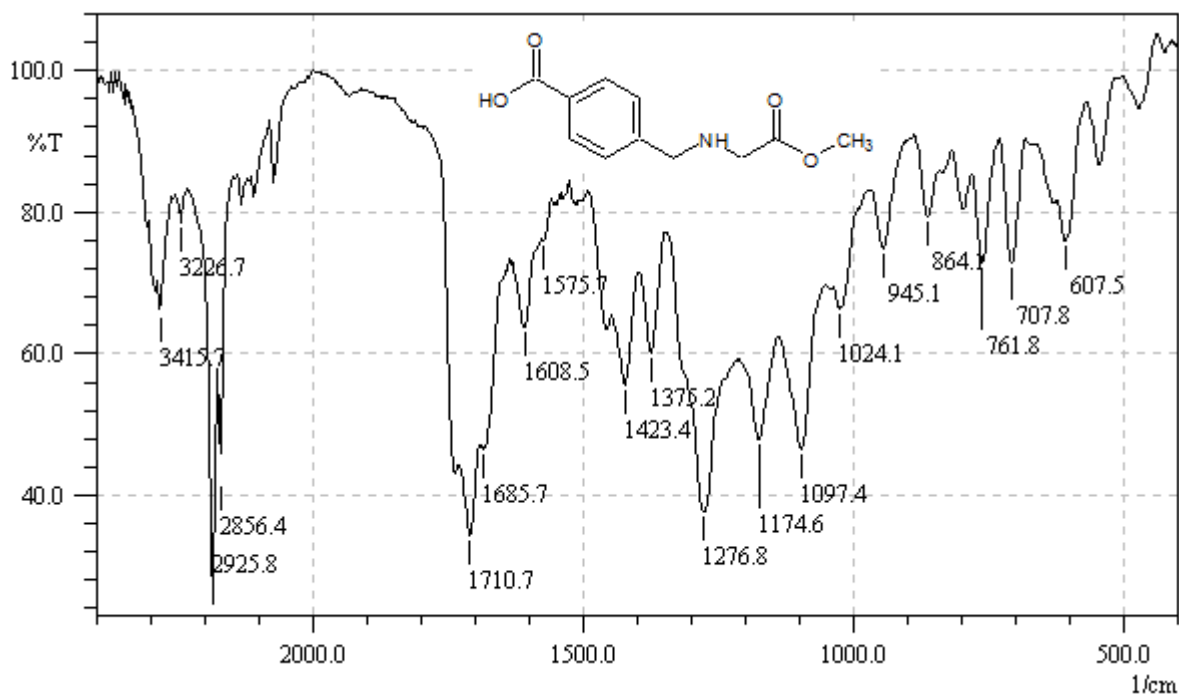


Figure II-I-33. Spectre infrarouge du composé (G-1) dans le KBr.

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

les données de RMN ^1H du composé (**G-1**) affirment que les protons du groupement $\text{CH}_3\text{-O}$ apparaissent vers 3.216 ppm, le signal présent à 3.592 ppm correspond au proton $\text{-Ar-CH}_2\text{-NH}_2$, du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.627 et 7.993 ppm. Un signal aux environs de 2.261 ppm est attribué au proton du carbone $\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$, et pour les protons de NH-CH_2 de l'amine sont observés à 4.060 ppm, et le signal présent à 10.144 ppm correspond aux proton de HO-.

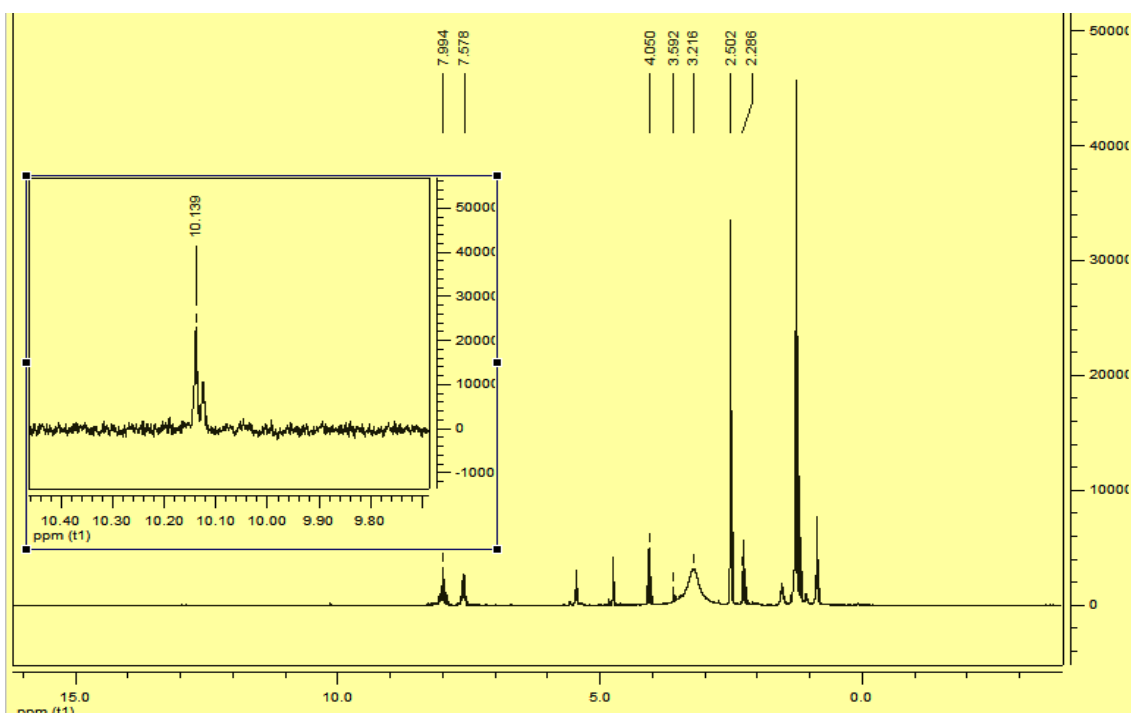


Figure II-I-34. Spectre RMN ^1H du composé (**G-1**).

III. 11. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la Methyl (benzylamino) acetate: (G-2**)**

L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.92$ dans l'éluant CHCl_3 qui indique la formation du composé **G-2**

Avec :

- ❖ l'aspect du produit : Poudre de couleur blanche
- ❖ Rendement = très faible

Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2918.1-2534.3 (C-H) aliphatique, 3026.1 (C-H) aromatique, 1755.1 (C=O), 3458.3 (NH), 1494.7 (C=C), 1026.1 (C-O-C).

Les données spectrales de l'IR de le **methyl (benzylamino) acetate (G-2)**, révèle une importante bande située à 3458.3 du groupement (NH), et une autre située à 1755.1 du groupement (C=O), nous notons également la présence des bandes d'absorptions à 1026.1 qui correspond au groupement (C-O-C), celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1494.7 cm^{-1} , qui confirme la formation de ce composé.

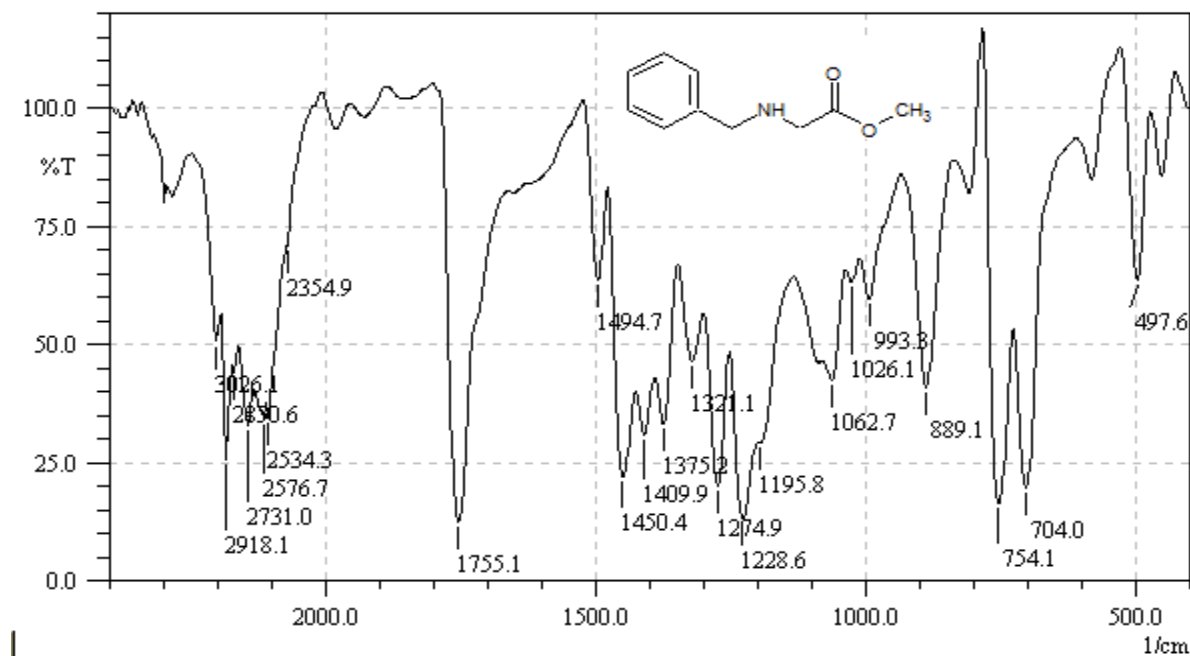


Figure II-I-35. Spectre infrarouge du composé (G-2) dans le KBr

Spectroscopie RMN ¹H et RMN ¹³C (ppm):

RMN ¹H

les données de RMN ¹H du composés (**G-2**) affirment que les protons du groupe amine **NH** et ceux de l'amine apparaissent à 4.200 ppm, les protons du groupement **CH₃-O** apparaissent vers 3.766 ppm, du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.273 et 7.442 ppm, le signal présent à 3.610 ppm correspond au proton Ar-**CH₂**-NH-CH₂, Un signal aux environs de 2.520 ppm est attribué au proton du carbone -**CH₂**-C=O.

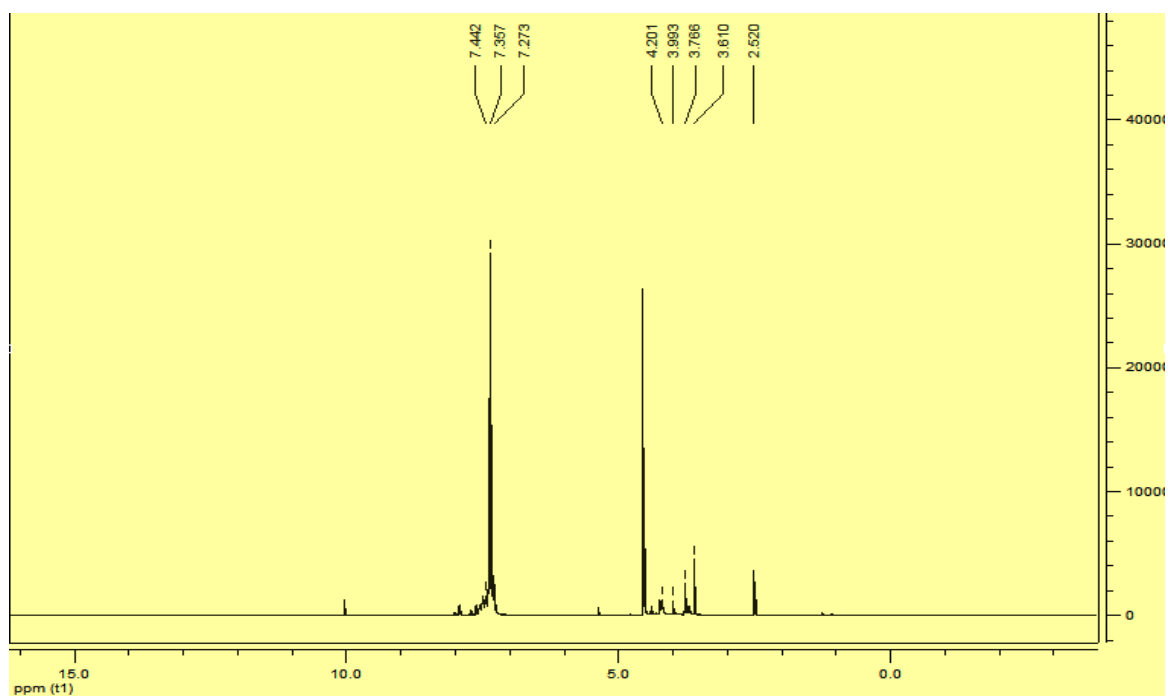


Figure II-I-36. Spectre RMN ^1H du composé (G-2)

RMN ^{13}C

L'analyse par RMN ^{13}C confirme la présence du signal correspondant au carbone sp^2 de la fonction imine $\text{C}=\text{O}$ à 193.240 ppm. Le carbone de la fonction amine $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{NH}$ résonne à 58.552 ppm, le pic à 40.278 ppm caractérise le carbone $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-$. Les carbones aromatiques sont observés entre 127.325 et 130.664 ppm et $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2$ du benzène est située à 139.111 ppm. Le pic à 52.552 ppm, correspond au groupement méthyle ether- $\text{O}-\text{CH}_3$.

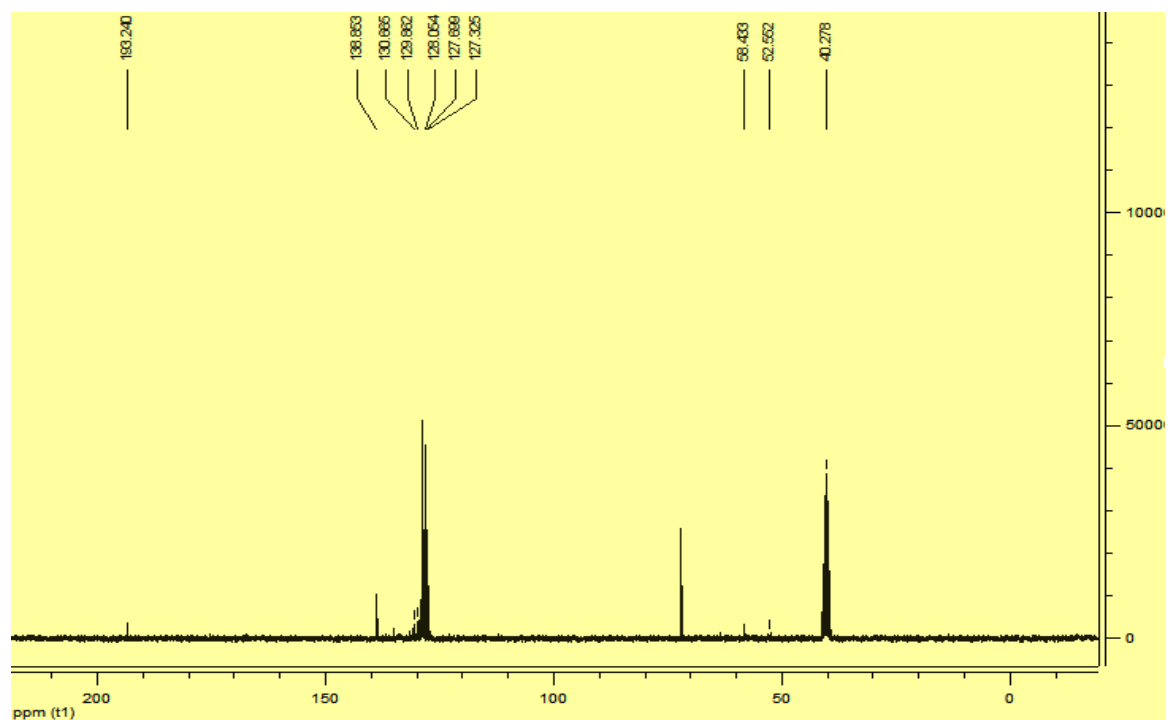


Figure II-I-37. Spectre RMN ^{13}C du composé (G-2).

III. 12. Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de la 1-(4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid: (P-1)

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM montre la disparition totale du produit de départ après 4-5 h de $R_f = 0.7$, en utilisant comme éluant un mélange de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 /1

Avec :

❖ l'aspect du produit : Solide de couleur blanche

❖ Rendement = 40.54%

❖ Point de fusion : 199 °C

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2549.7 (C-H) aliphatique, 1703.0 (C=O), 2856.4-3400.3 (OH), 1575.7 (C=C), 1097.4 (C-O-C).

Le spectre infrarouge du (P-1) révèle une bande forte d'élongation située à 1703.0 cm^{-1} correspondante au groupement (C=O), et une autre bande située à 1097.4 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C-O-C), ces deux bandes confirment la formation de l'ester. La bande du groupement (N-H) est située à 3400.3 cm^{-1} celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1575.7 cm^{-1} , la bande large (OH) ; elle est déplacée vers 2856.4 à 3400.3 cm^{-1}

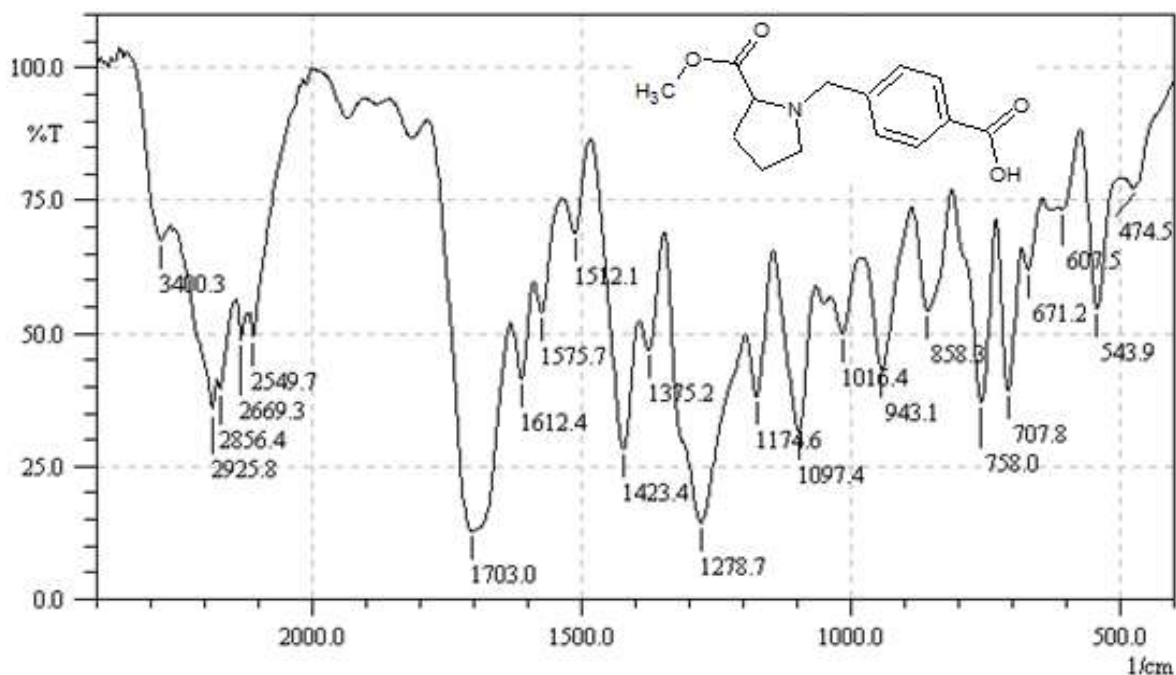


Figure II-I-38. Spectre infrarouge du composé (P-1) dans le KBr.

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

les données de RMN ^1H du composé (**P-1**) affirment que les protons du groupement $\text{CH}_3\text{-O}$ apparaissent vers 3.667 ppm, le signal présent à 3.488 ppm correspond au proton $\text{-Ar-CH}_2\text{-N}$, les protons du noyau aromatique qui apparaissent dans la zone entre 7.567 et 7.967 ppm. Un signal aux environs de 3.336 ppm est attribué au proton du carbone -CH-C=O , et pour les protons de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ et de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ de cycle sont observés à (2.501, 2.375); (1.919, 1.973) et (2.098, 1.855) ppm, et le signal présent à 10.134 ppm correspond au proton HO- .

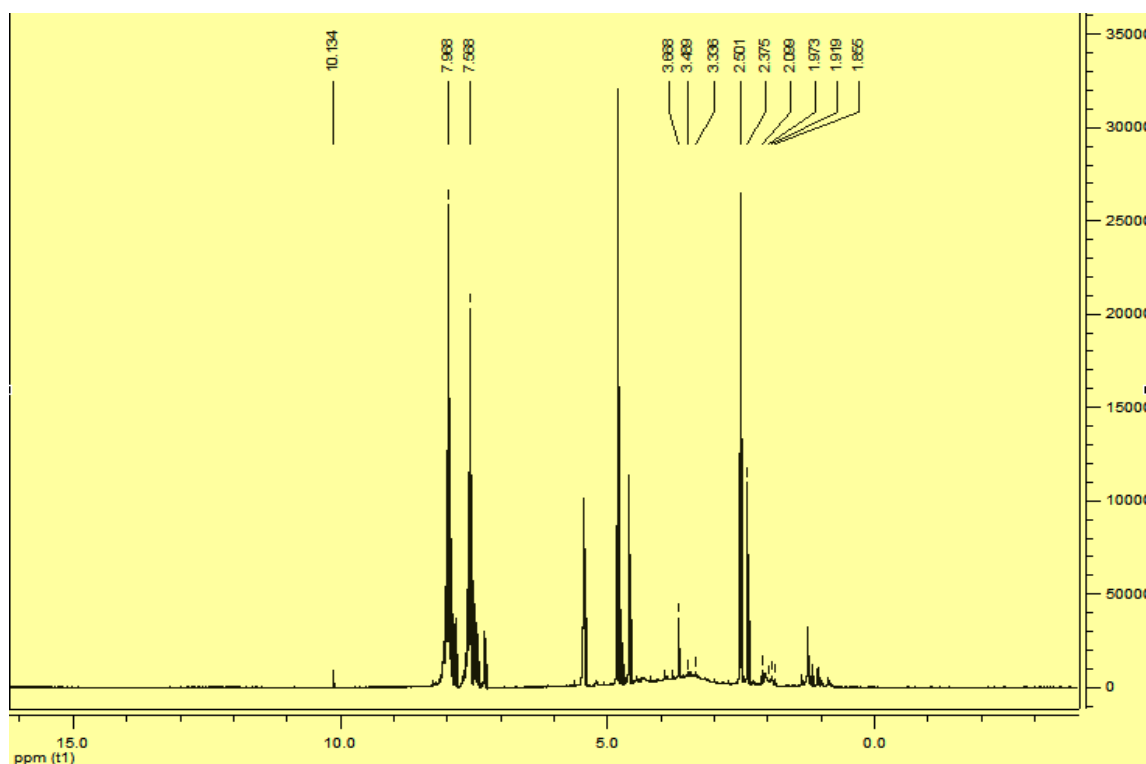


Figure II-I-39. Spectre RMN ^1H du composé (P-1).

RMN ^{13}C

L'analyse par RMN ^{13}C confirme la présence du signal correspondant au carbone sp^2 de la fonction ester C=O à 179.984 ppm et de la fonction acide C=O à 167.497 ppm. Le carbone de la fonction amine $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ résonne à 63.927 ppm, les pics à 45.502, 39.964 et 40.242 ppm caractérisent les carbones $\text{N-CH}_2\text{-}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ et de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$. Les carbones aromatiques sont observés entre 128.036 et 129.496 ppm, Le pic à 63.565 ppm, correspond au groupement méthyle ether- O-CH_3

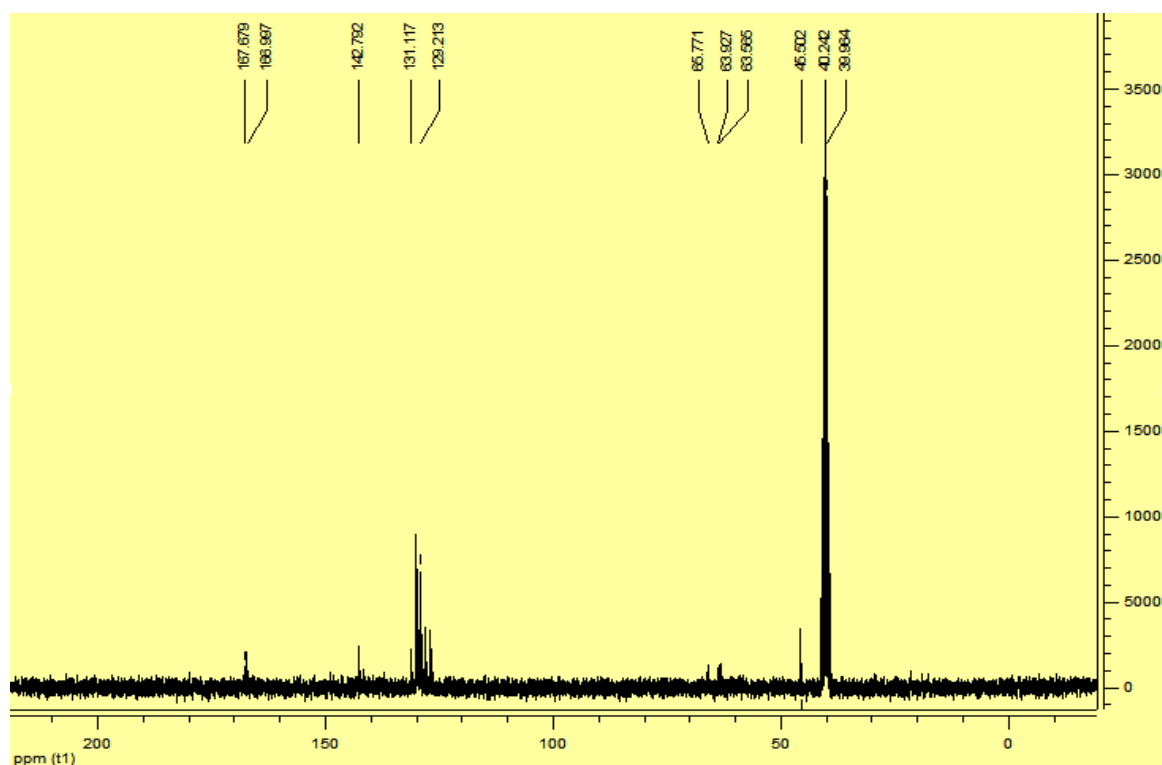


Figure II-I-40. Spectre RMN ^{13}C du composé (P-1).

III. 13. Synthèse et caractérisation du 2-(bromométhyl)-5-undécyl-1,3,4-oxadiazole :

Le composé décrit dans la littérature [28] a été préparé selon le schéma réactionnel suivant :

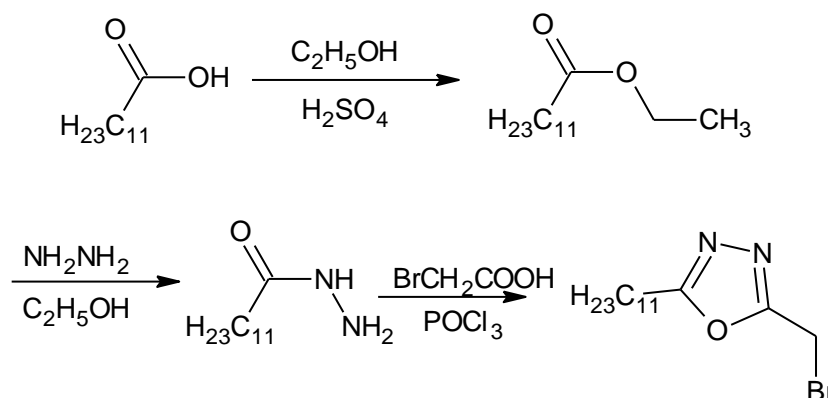


Schéma II-I-4. Synthèse du 2-(bromométhyl)-5-undécyl-1,3,4-oxadiazole

Faisant intervenir les séquences suivantes :

- La première étape : consiste en l'estérification elle a eu lieu, en utilisant l'éthanol en présence d'acide sulfurique, l'excès d'acide est neutralisé par le bicarbonate de sodium et le solvant est évaporé. Les résultats des analyses physiques et chimiques sont résumés ci-dessus.

- La deuxième étape consiste en une réaction d'addition, d'hydrazine hydratée dans l'éthanol, l'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de l'hydrazide de l'acide laurique (Lh), après 5h de reflux : $R_f = 0.33$ en utilisant comme éluant CHCl_3 .

Avec :

- Rendement = 65.21 %
- Point de fusion : 145-146°C
- Caractérisation spectroscopique Infrarouge :

IR (KBr): ν (cm^{-1}): 3315.4 ($-\text{NH}-\text{NH}_2$), 2922 ($\text{C}-\text{H}$)_{saturé}, 1631.7 ($\text{C}=\text{O}$).

Le spectre IR du produit Lh, montre l'apparition des bandes de vibrations caractéristiques du produit : une bande de vibration d'élongation forte vers 3315.4 cm^{-1} caractéristique du groupement ($-\text{NH}-\text{NH}_2$), une bande de vibration d'élongation vers 2922 cm^{-1} correspond à la liaison ($\text{C}-\text{H}$)_{saturé}, $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1631.7 \text{ cm}^{-1}$ correspond à la liaison ($\text{C}=\text{O}$)_{ester}. Figure ci-dessous :

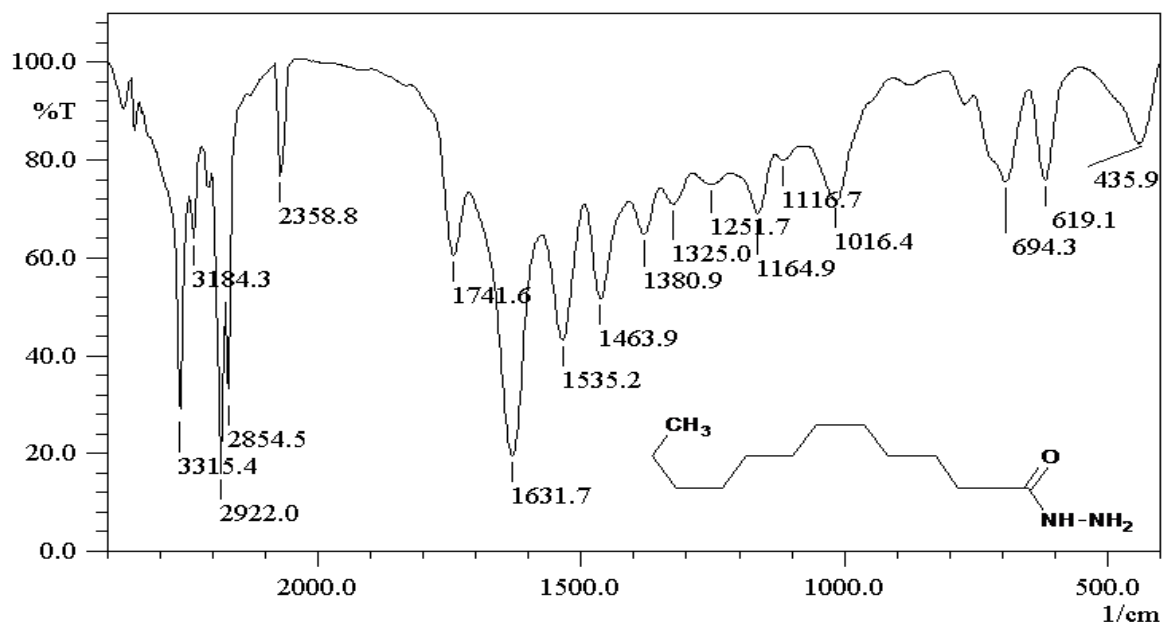


Figure II-I-41 : Spectre infrarouge du composé l'hydrazide de l'acide laurique dans le KBr

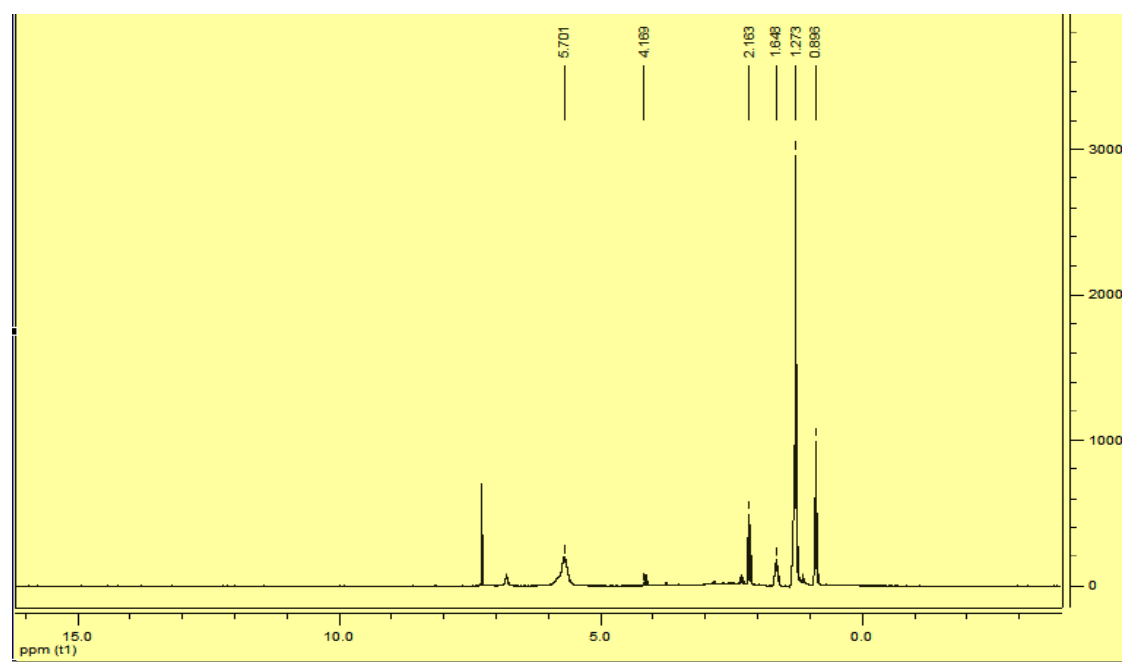
➤ Caractérisation spectroscopique RMN ^1H et RMN ^{13}C :

Figure II-I-42 : Spectre RMN ^1H du composé l'hydrazide de l'acide laurique (Lh)

le spectre RMN ^1H du composé (**Lh**) présente un signal du proton NH-C=O et les deux protons de la fonction amine $-\text{NH}_2$ sont observés à 5.701 et 4.169 ppm, concernant le proton du carbone $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, il résonne à 0.896 ppm, le pic à 1.272 ppm est attribué aux deux protons du carbone $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2$, le déplacement chimique des deux protons des groupes $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_9\text{-CH}_2$ observé à 1.647 et 2.162 ppm.

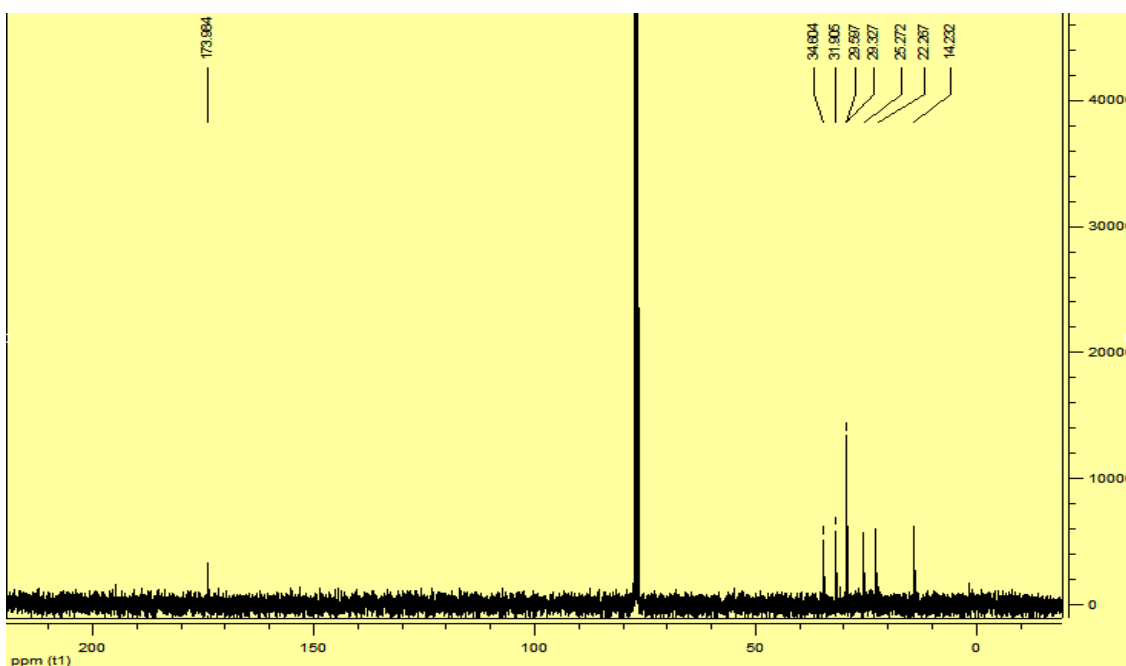


Figure II-I-43 : Spectre RMN ^{13}C du composé l'hydrazide de l'acide laurique (Lh)

RMN ^{13}C

Le spectre RMN du carbone montre la présence de d'un pic à 173.983 ppm caractérise la résonance de carbone du l'acétone $\underline{\text{C}}=\text{O}$, les pic caractéristiques du carbonnes $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ et $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ se situent à 22.266 et 31.904 ppm et celui des carbonnes $(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ à 29.326-29.597 ppm. Le déplacement chimique à 25.272 ppm correspond au groupement $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ et le déplacement à 34.604 ppm correspond au groupement $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{O}$, le carbone du méthyle de la de la méthionine résonne à 14.231 ppm.

- La troisième étape consiste en la conversion de l'hydrazide en 2-(bromométhyl)-5-undécyl-1,3,4-oxadiazole, par l'utilisation de l'acide bromoacétique, en présence de POCl_3 . La réaction est conduite à reflux. Le produit est filtré, après l'évaporation du solvant.
- La spectroscopie IR, montre l'apparition de bande vers 1600 cm^{-1} , caractérisant $\text{C}=\text{N}$ est la bande $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ apparait vers 1000 cm^{-1} et celle enfin de $\text{C}-\text{Br}$ apparent vers 500 cm^{-1} .

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache du 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (Lo)
, après 6-8h de reflux : $R_f=0.44$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3/1).

Avec :

- **Rendement = 92 %**
- **Point de fusion : 104°C**

✚ **Caractérisation spectroscopique Infrarouge :**

IR (KBr): ν (cm^{-1}): 2922.0 (**C-H**) aliphatique, 1598.9 ($\text{C}=\text{N}$), 1002.9 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 495.7 ($\text{C}-\text{Br}$).

Le spectre IR du produit **Lo**, montre l'apparition des bandes de vibrations caractéristiques du produit : une bande de vibration d'élongation forte vers 1598.9 cm^{-1} caractéristique de la liaison ($\text{C}=\text{N}$), une bande de vibration d'élongation vers 1002.9 cm^{-1} correspond à la fonction (**C-O-C**), $\nu_{\text{C-Br}}$ se située 495.7 cm^{-1} correspond à la liaison (**C-Br**) dans les composés halogénés. Figure ci-dessous :

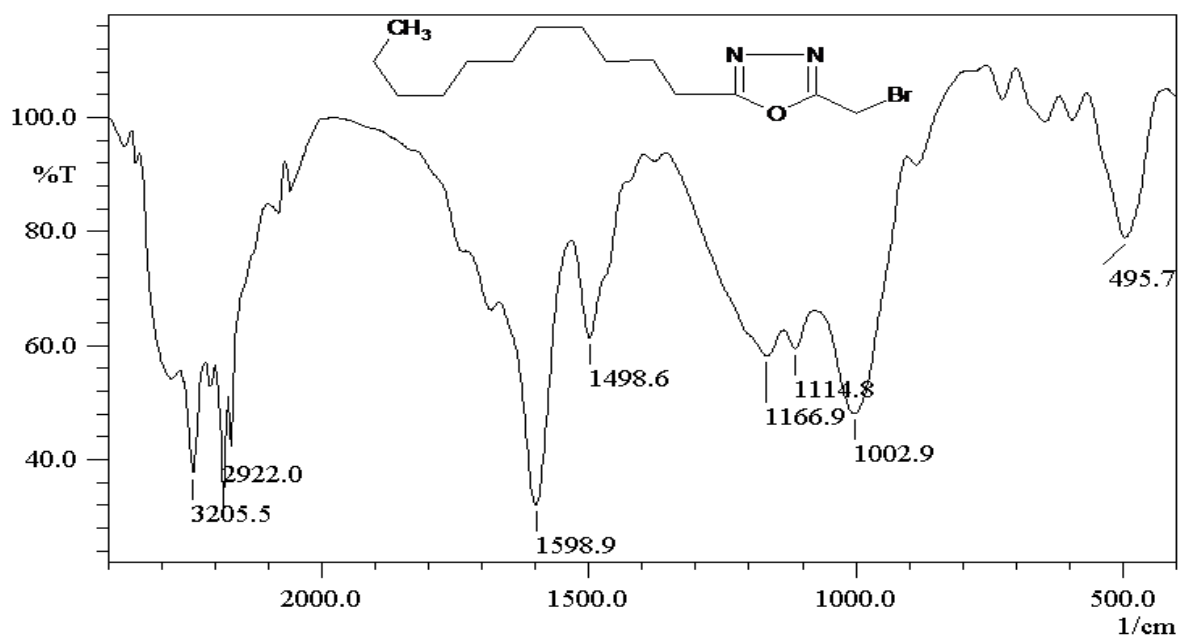


Figure II-I-44 : Spectre infrarouge du composé 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (L3) dans le KBr

✚ Caractérisation spectroscopique RMN ^1H et RMN ^{13}C :

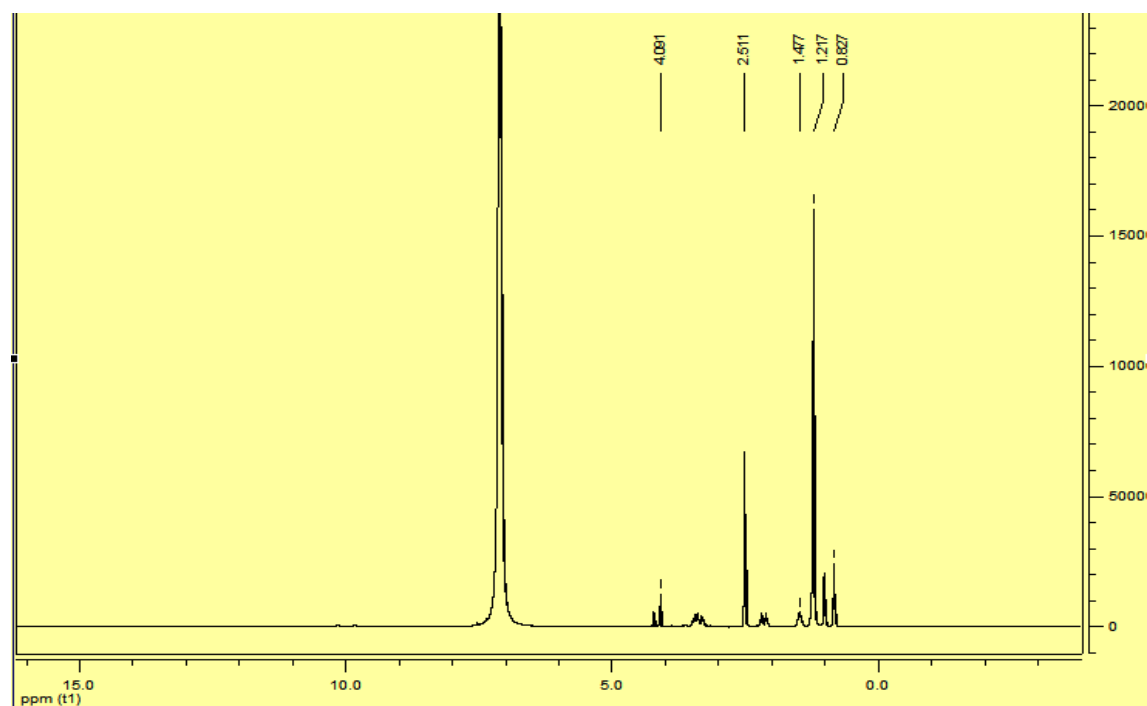


Figure II-I-45 : Spectre RMN ^1H du composé 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (Lo)

RMN ^1H

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé (Lo) montre quelques signaux caractéristiques : les protons $\text{CH}_2\text{-Br}$ sont observés à 4.091 ppm, le pic à 2.511 ppm correspond aux deux protons du carbone $\text{-CH}_2\text{-C-O}$, le proton du carbone $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$

résonne à 1.477 ppm, le déplacement chimique des trois protons du groupe CH_3 est observé à 0.826 ppm, et les protons du carbone $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8$ apparaissent à 1.217 ppm.

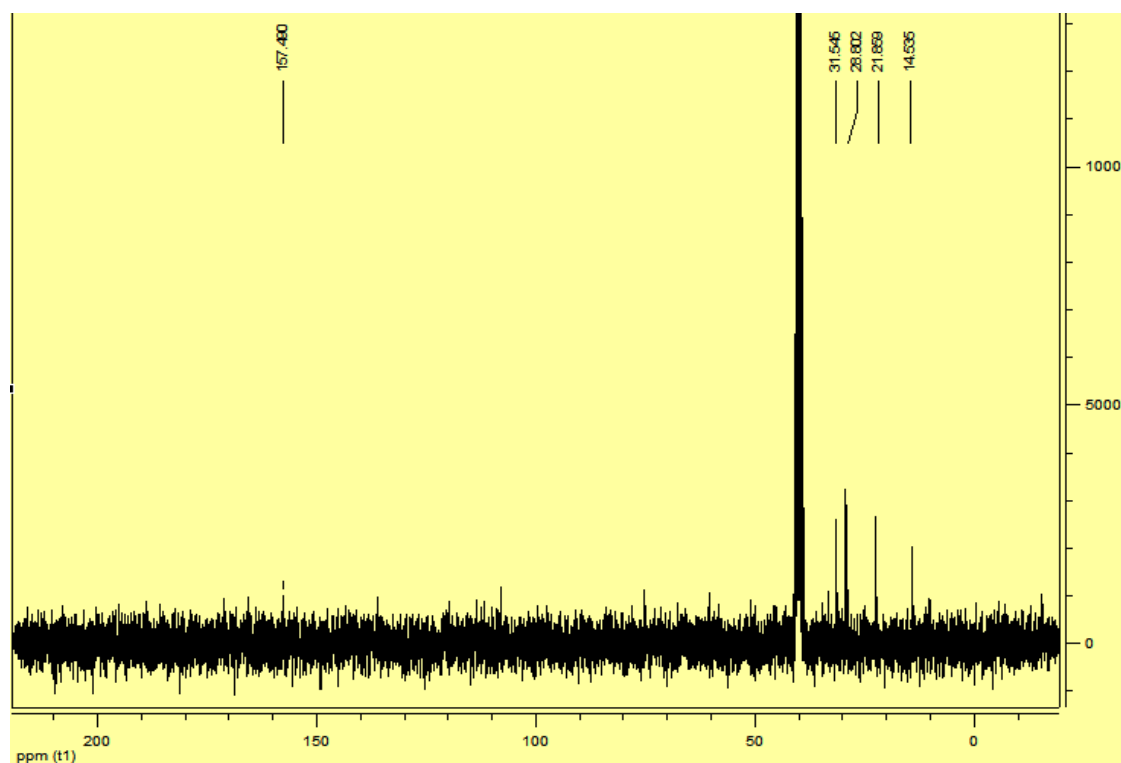


Figure II-I-46 : Spectre RMN¹³C du composé 2- (bromométhyl) -5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (Lo)

RMN ¹³C

Le spectre RMN du carbone confirme la formation du cycle 1.3.4 oxadiazole par la présence de pic à 157.489 ppm correspondant à la résonance du carbone $\text{C}=\text{N}$. On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ à 28.802 ppm et celui du carbone CH_3-CH_2 est à 21.859 ppm, on note un déplacement chimique à 31.545 ppm du groupement $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$, le carbone du groupe méthyle résonne à 14.535 ppm.

IV. Complexation de la prolylate de méthyl N- benzylcarboxylique :

Nous nous sommes proposés d'étudier la complexation de l'aminoester représenté dans la schéma (5), en mettant au profit, le site carboxylique, pour étudier sa coordination avec les cations métalliques, ceci a été motivé par le fait que Les complexes métalliques avec des acides aminés ont reçu beaucoup d'attention parce qu'ils sont connus pour être des agents antibactériens. Ils sont utilisés comme médicaments [29]. Les ions métalliques se coordinent avec les acides aminés par les atomes donneurs N, O, S qu'ils contiennent dans leur chaîne latérale [30]. Ces dernières décennies, beaucoup de travaux ont été mené sur la chimie de coordination des composés ayant une activité biologique [31]

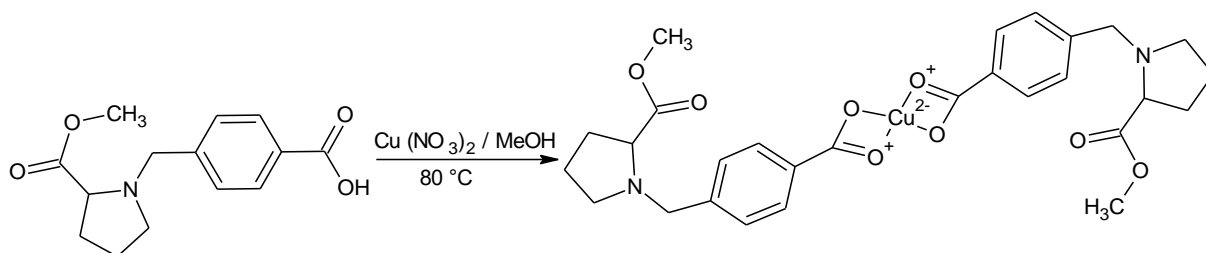


Schéma II-I-5, synthèse du complexe de la prolynate de méthyl N- benzylcarboxylique

IV. 1 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de complexe de la 1-(4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid: (Pc)

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM montre la disparition totale du produit de départ après 4-5 h de $R_f = 0.62$, en utilisant comme éluant un mélange de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 /1

Avec :

- ❖ l'aspect du produit : Solide de couleur vert
- ❖ Rendement = 68.18%
- ❖ Point de fusion : 148 °C

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

En réalisation un mélange de composé et de sels métalliques dans des proportions 2/1, dans l'éthanol. Le mélange est porté à reflux, et après traitement adéquat, on isole le complexe. La réaction a été suivie par spectroscopie IR. La bande large OH de l'acide carboxylique, comprenant les liaisons C-H aliphatique et aromatique, a disparu, avec abaissement de l'intensité de la fréquence d'absorption C=O, les caractéristiques spectrales sont rassemblées comme suite :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2856.4 (C-H) aliphatique, 1620.1 (C=O), 1384.8 (O-M), 1575.7 (C=C).

Le spectre IR du produit **Pc**, montre la présence d'une bande de vibration vers 1620.1 cm^{-1} montre la présence de la fonction C=O, il existe aussi la liaison O-Métal à 1384.8 cm^{-1} .

Figure ci-dessous :

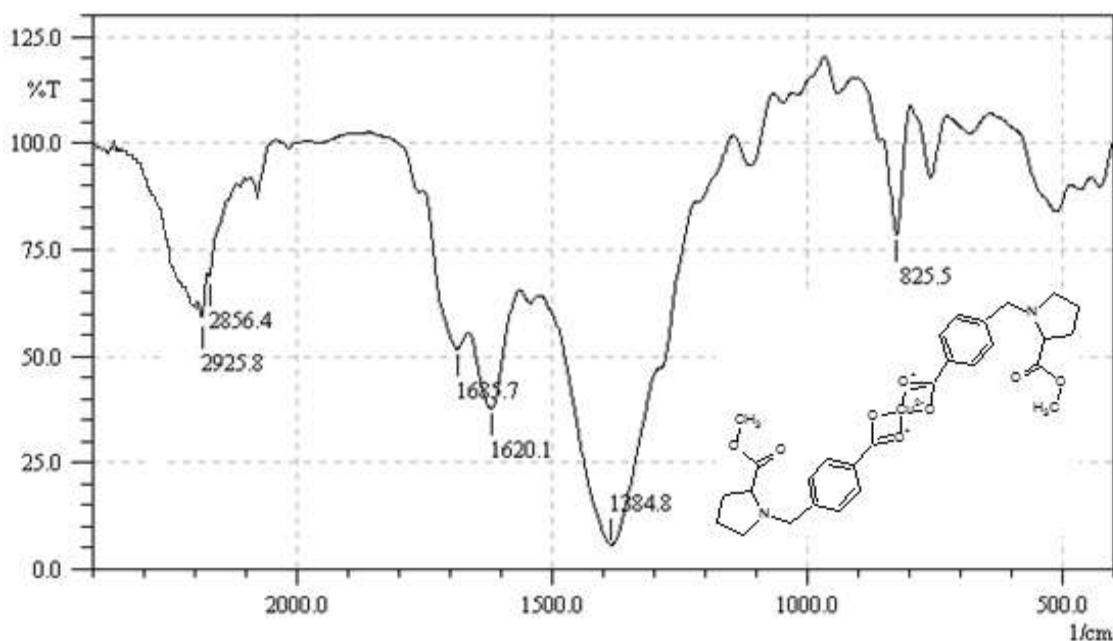


Figure II-I-47 : Spectre infrarouge du composé (Pc) dans le KBr

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

les données de RMN ^1H du composé (**Pc**) affirment que les protons du groupement $\text{CH}_3\text{-O}$ apparaissent vers 3.669 ppm, le signal présent à 3.628 ppm correspond au proton $\text{-Ar-CH}_2\text{-N}$, ceux du noyau aromatique apparaissent dans la zone entre 7.169 et 7.337 ppm. Un signal aux environs de 3.186 ppm est attribué au proton du carbone -CH-C=O , et pour les protons de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ et de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ de cycle sont observés à (2.402, 2.305) ; (1.641, 1.543) et (2.069, 1.851) ppm.

RMN ^{13}C

L'analyse par RMN ^{13}C confirme la présence du signal correspondant au carbone sp^2 de la fonction ester C=O à 173.319 ppm. Le carbone de la fonction amine $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ résonne à 63.927 ppm, les pics à 57.504, 22.096 et 26.622 ppm caractérisent les carbones N-CH_2 -, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ et de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$. Les carbones aromatiques sont observés entre 126.184 et 138.627 ppm, Le pic à 51.955 ppm, correspond au groupement méthyle éther- O-CH_3 .

IV. 2 étude de l'activité biologique :

Matériel biologique :

➤ Les souches bactériennes utilisées :

Les bactéries qui ont été testées sont les suivantes :

- **Bactérie à GRAM (-) :** *Klebsiella pneumoniae* ATCC700603 ; *Citrobacter freundii* ATCC8090 ; *Salmonella typhi* ATCC13311 ; *Enterobacter coloaecae* ATCC13047.

- **Bactérie à GRAM (+) :** *Staphylococcus aureus* ATCC25923.

Ces souches de collection internationale ATCC ont tous été fournis par le laboratoire de recherche de l'université Aboubakr Belkaid Tlemcen.

Conservation des souches :

Les souches ont été conservées à 5°C dans le réfrigérateur dans des tubes stériles contenant 10 ml de milieu de culture incliné gelose nutritive (GN).

Préparation de pré-cultures :

Les souches bactériennes à tester ont été cultivées dans des tubes inclinés. Après 18h d'incubation à 37°C, elles sont cultivées dans un BN.

Préparation de la suspension bactérienne :

Prendre un inoculum de chaque souche bactérienne : (*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter coloaecae*, *Staphylococcus aureus*).

- Prendre à l'aide de l'anse de platine. (02 ou 03 colonies).
- Mettre chaque inoculum de chaque souche dans un tube de 05ml d'eau distillée.
- Agiter bien la suspension par le vortex.

Préparation du milieu MH :

On utilise le milieu MH dans les essais d'aromatogramme à cause de ses caractéristiques de permettre de la diffusion des EM.

- prendre à l'aide d'une spatule et verre de montre 38g de composant de MH et la peser par la balance.
- Mettre la quantité du composant dans le bécher et le compléter par l'eau distillée jusque 1000ml.
- Mettre le Barrou magnétique dans le bécher et disposer ce dernier sur plaque chauffante (et agitateur) qui est en fonction.
- Verser le milieu dans des flacons.
- Stériliser les flacons du milieu de culture dans l'autoclave pendant 30min.

Mode opératoire :

- Mettre le bain marie en fonction pour liquéfier le milieu de culture MH.
- Préparer un poste de travail en allumant le bec benzène pour créer un champ aseptique.
- Mettre les boîtes de Pétri sur la paillasse semi-ouverte et les couler par le milieu après sa liquéfaction.

- Attendre jusqu'à que le milieu se solidifie dans les boîtes.
- Agiter les suspensions bactériennes par le vortex pour l'homogénéisation.
- Mettre l'écouvillon dans le tube qui contient la première souche (*Klebsiella pneumoniae*) et l'imbiber.
- Ensemencer en étalant toute la surface du boîte de Pétri.
- Prendre le disque de papier Wattman à l'aide d'un pince et l'imbiber dans le composé Pc juste quelques secondes et le disposer sur la boîte de Pétri.
- Répéter le même procédé avec les souches qui restent (*Citrobacter freindii*, *Salmonella typhii*, *Enterobacter coloacae*, *Staphylococcus aureus*).
- Incuber les boîtes a ensemencées dans l'étuve pendant 24h, à 37 °C.

Résultats des tests d'effet antibactérien :

Principe

Il consiste à tester la sensibilité des souches bactériennes par la diffusion de complexe sur le milieu solide dans une boîte de Pétri. L'apparition et l'importance du diamètre de la zone d'inhibition reflète l'impact sur les souches bactériennes. Ainsi, ces dernières seront qualifiées de sensibles ou très sensibles, ou résistantes (Ouibrahim, 2015). [32]

On a cinq souches bactériennes *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freindii*, *Salmonella typhii*, *Enterobacter coloacae*, *Staphylococcus aureus*.

- On teste leur sensibilité via LE PRODUIT Pc
- Les résultats des diamètres R (zone d'inhibition) (mm) sont rapportés au tableau suivant :

Tableau II-I-3. Diamètre d'inhibition de produit (Pc).

Souche Bactérienne	Concentration		
	75%	50%	25%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	11	11
<i>Citrobacter freindii</i>	19	11	10
<i>Salmonella typhii</i>	17	13	8
<i>Enterobacter coloacae</i>	09	09	08
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	14	10

Conclusion

Les esters amino N protégés constituent des intermédiaires importants dans la synthèse organique, qui ont été utilisés dans divers domaines tels que la synthèse peptidique, la chimie médicinale, les sources chirales et les matériaux polymères. Une variété des réactifs a été rapportée pour la transformation des acides aminés en esters méthyliques d'acides aminés, en ce qui concerne nous avons protégé la fonction acide par estérification en utilisant la voie classique dans des conditions réactionnelles douces, traitement simple et de rendements.

En ce qui concerne la protection de la fonction amine, nous avons utilisé comme groupements protecteurs des bromures qui ont nécessité leur préparation préalable qui sont facilement hydrogénés catalytiquement permettant de régénérer la fonction initiale d'amine.

Ces composés obtenus et caractérisés spectroscopiquement nous serviront à incorporer des hétérocycles en leur sein et en position α , objet de la deuxième partie de ce travail.

Par ailleurs nous avons mis à profit la fonction carboxylique présente dans les acides aminés pour étudier leur complexation avec des cations métalliques. Les complexes obtenus ont montré d'intéressantes propriétés biologiques

Référence

1. Barrett, G.C. 'Amino Acids, Peptides and Proteins' R.S.C. 1996, Publications: London 27, 1.
2. Lall, M. S., Ramtohul, Y. K., James, M. N., & Vederas, J. C. (2002). Serine and threonine β -lactones: A new class of hepatitis A virus 3C cysteine proteinase inhibitors. *The Journal of organic chemistry*, 67(5), 1536-1547.
3. Tandon, V.K., Yadav, D.B., Singh, R.V., Chaturvedi, A.K., & Shukla, P.K. (2005). Synthesis and activity of oleanolic acid derivatives, a novel class of inhibitors of osteoclast formation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 5324-5328.
4. Zielinski, T., Achmatowicz, M., & Jurczak, J. (2002). A simple synthesis of chiral macrocyclic tetraamides derived from α -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 13(18), 2053-2059.
5. Kim, J. K., Kim, J., Song, S., Jung, O. S., & Suh, H. (2007). Enantiomeric recognition of d- and l-amino acid methyl ester hydrochlorides by new chiral bis-pyridino-18-crown-6 substituted with urea, and diphenyl groups. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, 58(1-2), 187-192.
6. Somlai, C., Peter, A., Forgo, P., & Penke, B. (2003). One-pot synthesis of N-protected β -chiral amino alcohols. *Synthetic communications*, 33(11), 1815-1820.
7. Pollini, G. P., Baricordi, N., Benetti, S., De Risi, C., & Zanirato, V. (2005). A simple entry to chiral non-racemic 2-piperazinone derivatives. *Tetrahedron letters*, 46(21), 3699-3701.
8. Nagai, A., Miyagawa, T., Kudo, H., & Endo, T. (2003). Controlled cationic ring-opening polymerization of 1, 3-oxazolidine-2-thione derived from L-serine. *Macromolecules*, 36(25), 9335-9339.
9. Sanda, F., & Endo, T. (1999). Syntheses and functions of polymers based on amino acids. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 200(12), 2651-2661.
10. Andersson, P. G., Guijarro, D., & Tanner, D. (1997). Preparation and use of aziridino alcohols as promoters for the enantioselective addition of dialkylzinc reagents to N-(diphenylphosphinoyl) imines. *The Journal of organic chemistry*, 62(21), 7364-7375.

11. Jones, S. M., Urch, J. E., Kaiser, M., Brun, R., Harwood, J. L., Berry, C., & Gilbert, I. H. (2005). Analogues of thiolactomycin as potential antimalarial agents. *Journal of medicinal chemistry*, 48(19), 5932-5941.
12. Rachele, J. R. (1963). The Methyl Esterification of Amino Acids with 2, 2-Dimethoxypropane and Aqueous Hydrogen Chloride¹. *The Journal of Organic Chemistry*, 28(10), 2898-2898.
13. Anand, R. C., & Vimal. (1998). A mild and convenient procedure for the esterification of amino acids. *Synthetic communications*, 28(11), 1963-1965.
14. Nakao, R., Oka, K., & Fukumoto, T. (1981). A simple method for the esterification of carboxylic acids using chlorosilanes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 54(4), 1267-1268.
15. Brook, M. A. (1983). A simple procedure for the esterification of carboxylic acids. *Synthesis*, 201-203.
16. Chen, B. C., Skoumbourdis, A. P., Guo, P., Bednarz, M. S., Kocy, O. R., Sundeen, J. E., & Vite, G. D. (1999). A facile method for the transformation of N-(tert-butoxycarbonyl) α -amino acids to N-unprotected α -amino methyl esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 64(25), 9294-9296.
17. Muñoz-Muñiz, O., & Juaristi, E. (2003). Enantioselective alkylation and protonation of prochiral enolates in the asymmetric synthesis of β -amino acids. *Tetrahedron*, 59(23), 4223-4229.
18. De Brabandere, V. I., Stöckl, D., Thienpont, L. M., & De Leenheer, A. P. (1998). *Journal of mass spectrometry*, 33(10), 1032-1032.
19. Lebedev, A. V., Lebedeva, A. B., Sheludyakov, V. D., Shatunov, V. V., & Ovcharuk, S. N. (2007). Organosilicon synthesis of isocyanates: IV. Synthesis of isocyanates from aliphatic and alkylaromatic amino acid esters. *Russian Journal of General Chemistry*, 77(4), 581-585.
20. Corey, E. J., & Ishihara, K. (1992). Highly enantioselective catalytic Diels-Alder addition promoted by a chiral bis (oxazoline)-magnesium complex. *Tetrahedron letters*, 33(45), 6807-6810.
21. a) Greene, T. W., & Wuts, P. G. (1999). *Protective groups in organic synthesis*, 2nd Ed., Wiley NewYork, 1999, p 503. b) Xiao, X. Y., Ngu, K., Chao, C., & Patel, D. V. (1997). *The Journal of Organic Chemistry*, 62(20), 6968-6973.

22. Bergmann, M., & Zervas, L. (1932). A general process for the synthesis of peptides. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, 65, 1192-1201.
23. Carpino, L. A., & Han, G. Y. (1972). 9-Fluorenylmethoxycarbonyl amino-protecting group. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(22), 3404-3409.
24. Li, J., & Sha, Y. (2008). A convenient synthesis of amino acid methyl esters. *Molecules*, 13(5), 1111-1119.
25. Kleemann, A. (1977). Pyridine-Derivatives as Drug Components. *Chemiker-Zeitung*, 101(9), 389-399.
26. Graf, E. (1992). Synthesis of new tetradentate ligands containing both 2, 2'-bipyridine and 3-pyridyl-1, 2, 4-triazine moieties. *Synthesis (Stuttgart)*, (6), 519-521.
27. Benaisa. T, thèse de doctorat d'université Grenoble
28. Zohra. O.K, Taher. B, synthèse des polymères à base d'ammoniums, et étude de leurs applications. thèse de doctorat université de Saida 2018.
29. Stanila, A., Nagy, C., Marcu, A., Cozma, D., Rusu, D., & David, L. (2009). Spectroscopic investigations of new metallic complexes with leucine as ligand. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 267(2), 419-421.
30. Reddy, P. R., Radhika, M., & Manjula, P. (2005). Synthesis and characterization of mixed ligand complexes of Zn (II) and Co (II) with amino acids: Relevance to zinc binding sites in zinc fingers. *Journal of Chemical Sciences*, 117(3), 239-246.
31. Nath, M., Pokharia, S., & Yadav, R. (2001). Organotin (IV) complexes of amino acids and peptides. *Coordination Chemistry Reviews*, 215(1), 99-149.
32. OUIBRAHIM, A., KAKI, Y. T. A., BENNADJA, S., MANSOURI, R., KAKI, S. A., KHBIZI, S., & DJEBAR, M. R. (2015). Activité antioxydante et anti-candidosique de l'huile essentielle de *Laurus nobilis* L. provenant de la région d'El Kala (Nord-Est Algérien). *ALGERIAN JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS*, 3(3), 209-216.

Partie II (Expérimentale)
Chapitre I : Synthèse des N-protégés
aminoesters.
Chapitre I-I : Partie expérimentale.

V. Synthèse Des dérivés de L-Phénylalanine

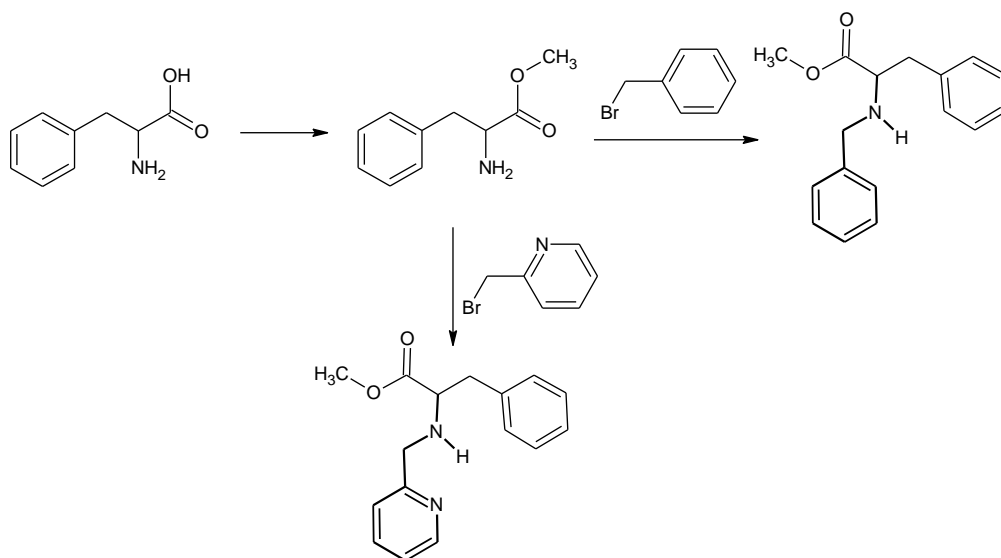


Schéma II-I-I-1. Synthèse des dérivés du L-Phénylalanine.

Les réactions de formations des dérivés d'acide aminé N-protégée sont suivies par Chromatographie sur couche mince (CCM) via leur rapport frontal (R_f). Les composés obtenus sont de différentes couleurs. Les points de fusion aussi sont différents que celui de l'acide aminé, ce qui constitue une preuve de transformation de ces derniers. Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau II-I-I-1. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Phénylalanine.

Composé	couleur	Rendement %	Point de fusion °C	R_f valeur	Système de solvant	Formule brute
H	Marron	84	-	0.74	CHCl ₃ /EtOH ₃ /1	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂
H-1	Blanc	46.5	150	0.9	CHCl ₃ /EtOH ₃ /1	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂
H-2	marron	44.93	-	0.85	EtOH	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂
H-3	blanc	92.02	222	0.7	CHCl ₃ /MeOH ₃ /1	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂
H-4	marron	25.58		0.7	CHCl ₃ /MeOH ₃ /1	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂

V. 1 Préparation de phénylalanine méthyle ester

L'acide aminé le L- Phénylalanine (3g; 0,018 mol) est dissous dans le méthanol (50ml), avec (2ml) d'acide sulfurique H₂SO₄ concentré utilisée comme catalyseur, le mélange est porté à reflux dans un bain d'huile à une température de 80 C°, l'avancement de la réaction a été suivie par la CCM dans l'éluant (CHCl₃) qui confirme la fin de la réaction par l'apparition du spot de $R_f= 0.8$. Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante par de l'eau glacée et l'acide est neutralisé par du bicarbonate de sodium jusqu'au

pH atteint de 7, ensuite le produit est extrait par le chloroforme puis séché sur du sulfate de magnésium MgSO_4 , et enfin isolé sous forme de solide, après filtration et évaporation du solvant.

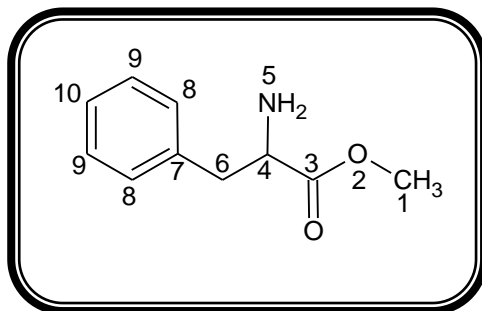


Schéma II-I-I-2. Phénylalanine méthyle ester.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2954.7 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1747.4 (C=O), 3485.1 (NH), 1562.2 (C=C), 1008.7(C-O-C).

RMN ^1H (300Hz, DMSO) δ (ppm) : 3.434 (3H, C1), 3.139-3.110 (2H, C6), 7.315-7.335-7.351 (1H, C10), 7.237-7.216 (1H, C9), 7.295-2.274 (1H, C8), 4.963 (2H, N5), 4.201 (1H, C4).

RMN ^{13}C (300Hz, DMSO) δ (ppm): 52.913(C1), 170.190 (C3), 135.580 (C7), 126.842 (C10), 129.651(C9), 128.847 (C8), 40.110 (C6), 54.088 (C4).

V. 2 Préparation de méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-1)

Un mélange équimolaire de Phénylalanine méthyle ester (**H**) (0.6g ; 0.0033 mol) et de (bromométhyl)benzène (0.57g ; 0.0033mol) est dissous dans l'acétone (50ml) , puis porté à reflux à une température de 80°C , pendant 7-8 h. L'avancement de la réaction est suivi par la CCM qui indique une seule tache de $R_f=0.9$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 /1), ensuite le produit final est obtenu après évaporation du solvant.

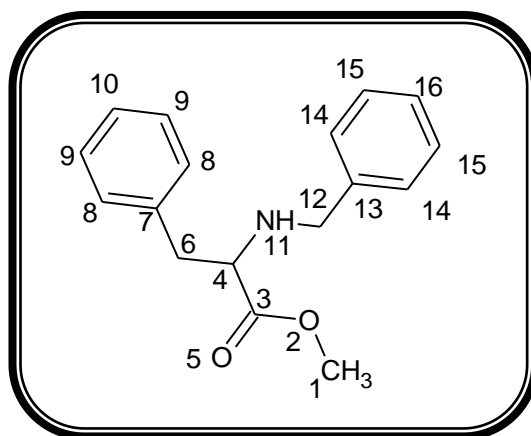


Schéma II-I-I-3. méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-1)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7 (C-H) aliphatique, 3028.0 (C-H) aromatique, 1741.6 (C=O), 3475.5 (NH), 1500.5(C=C), 1066.6 (C-O-C).

RMN ^1H (300MHz, DMSO) δ (ppm): 3.429 (3H, C1), 3.645 (2H, C12), 3.155-3.064 (2H, C6), 3.805(H, C4), 7.326 (m,1H, C10), 7.240 (d,1H, C8), 7.292 (d,1H, C9), 7.590 (H, C14), 7.566 (H, C15), 7.541 (H, C16), 5.955 (H, N11).

RMN ^{13}C (300Hz, DMSO) δ (ppm): 171.081 (C3), 52.877 (C12), 54.995 (C4), 36.906 (C6), 127.215 (C16), 126.991 (C10), 129.653 (C15, C9), 128.847 (C14, C8), 136.791 (C13), 137.567 (C7), 52.966 (C1).

V. 3 Préparation de méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-2)

Un mélange de phénylalanine méthyle ester (**H**) (0.55g, 0.003mol) et de (bromométhyl)benzène (0.52g, 0.003mol) est dissous dans une solutions d'acétone/ eau (60%/40%) en présence de NaHCO_3 et porté à reflux dans un bain marie à une température de 80°C . La progression de la réaction a été suivi par la CCM qui indique une seul tache dans l'éluant EtOH de $R_f=0.85$. Enfin le mélange est refroidi à température ambiante et le produit est obtenu après évaporation de solvant.

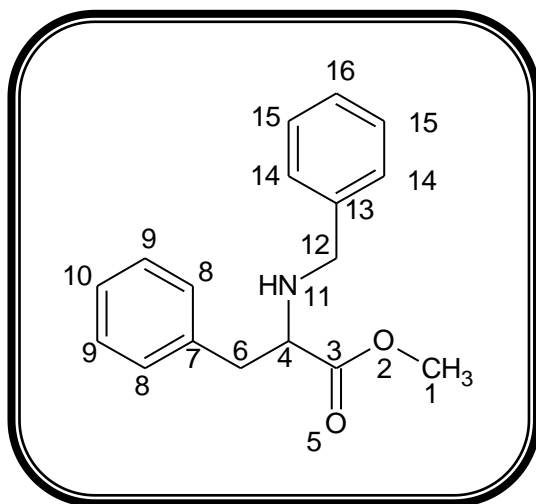


Schéma II-I-I-4. Méthyl 3-phényl-2-(phenylamino) propanoate (H-2)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2852.5 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1733.9 (C=O), 3402.2 (NH), 1571.9 (C=C), 1130.2 (C-O-C).

RMN ^1H (300MHz, DMSO) δ (ppm): 3.574 (3H, C1), 3.844 (2H, C12), 3.068-2.926 (2H, C6), 3.863(H, C4), 7.366 (m, 1H, C10), 7.145 (d, 1H, C8), 7.245 (d, 1H, C9), 7.959 (1H, C14), 7.938 (1H, C15), 7.897 (1H, C16), 5.135 (1H, N11).

RMN ^{13}C (300Hz, DMSO) δ (ppm): 172.081 (C3), 51.273 (C12), 54.369 (C4), 40.538 (C6), 127.330 (C16), 127.178 (C10), 129.509 (C15, C9), 128.306 (C14, C8), 136.824 (C13), 139.546 (C7), 51.666 (C1).

V. 4 Synthèse de (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-3)

A une solution de Phénylalanine méthyle ester (H) (0.3 g, 0.016 mol) dissoute dans un mélange d'acétone-eau (40%, 60%), est ajouté le (bromométhyl) pyridine (0.29 g, 0.016 mol), en présence de NaHCO_3 , le mélange ainsi obtenu est porté à reflux à une température de 80°C , dans un bain de l'huile. La réaction est suivie par la CCM dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3/1), qui révèle une seule spot de $R_f = 0.7$. Le solvant est évaporé, et le produit est isolé.

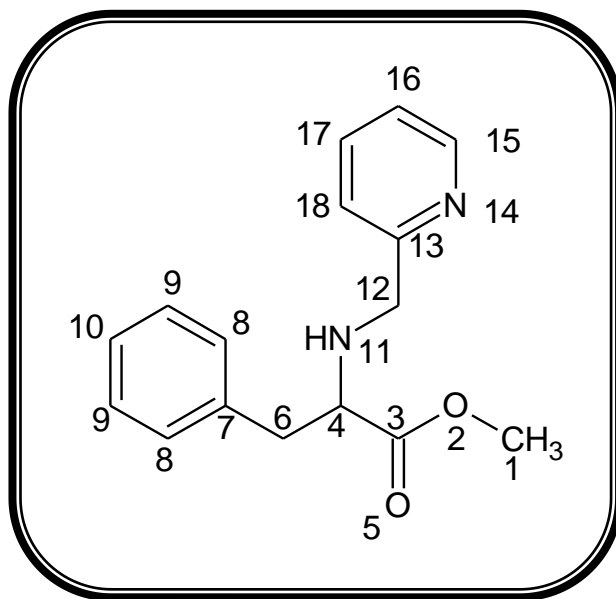


Schéma II-I-I-5. (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-3)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2852.5 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1739.7 (C=O), 3205.5 (NH), 1460.0 (C=C), 1666.4 (C=N), 1176.5 (C-O-C).

RMN ^1H (300MHz, DMSO) δ (ppm): 3.331 (3H, C1), 3.864 (2H, C12), 2.963-2.924 (2H, C6), 3.782(1H, C4), 7.090 (1H, C8), 7.201 (1H, C9), 7.229 (1H, C10), 7.246 (1H, C16), 7.683 (1H, C17), 7.286 (1H, C18), 8.472 (H, C15), 3.988(1H, N11).

RMN ^{13}C (300MHz, DMSO) δ (ppm): 40.252 (C12), 39.973 (C6), 62.072 (C4), 127.279 (C10), 128.779 (C9), 129.186 (C8), 128.436 (C7), 167.353 (C3), 162.481 (C13), 126.883 (C18), 129.223 (C17), 122.240 (C16), 130.541 (C15), 40.530 (C1).

V. 5 Synthèse de (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-4)

Le protocole que nous avons appliqué pour la synthèse du composé (H-4) consiste à faire réagir le Phénylalanine méthyle ester (H) (0.3 g, 0.016 mol) avec le (bromométhyl) pyridine (0.29 g, 0.016 mol), dissoute dans un mélange d'acétone-eau (60%, 40%), en présence de NaHCO_3 , le mélange ainsi obtenu est porté à reflux à une température de 80°C , dans un bain de l'huile. La réaction est suivie par la CCM dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 / 1), qui révèle une seule spot de $R_f = 0.7$. Le solvant est évaporé, et le produit est isolé.

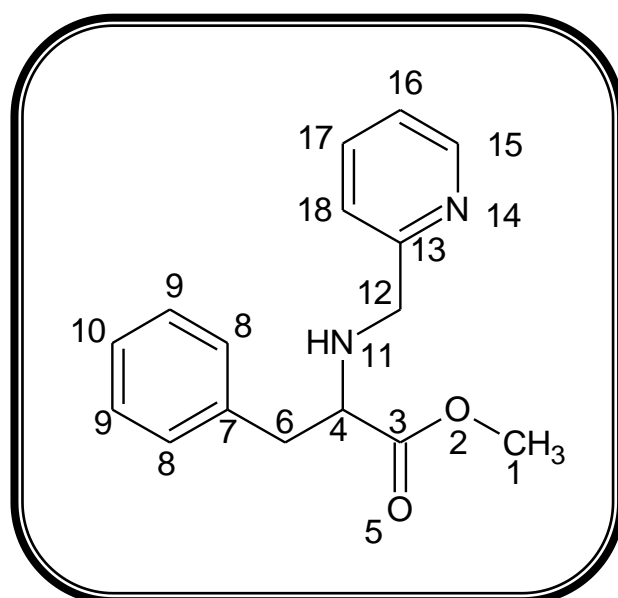


Schéma II-I-I-6. (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle (H-4)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2928.5 (C-H) aliphatique, 3029.2 (C-H) aromatique, 1731.1 (C=O), 3062.5 (NH), 1453.9 (C=C), 1660.3 (C=N), 1163.3 (C-O-C).

RMN ^1H (300MHz, DCCl_3) δ (ppm): 3.699 (3H, C1), 4.009 (2H, C12), 3.404-3.570 (2H, C6), 3.744 (H, C4), 7.228 (1H, C8), 7.284 (1H, C9), 7.318 (1H, C10), 7.458 (1H, C16), 7.619 (1H, C17), 7.630 (1H, C18), 8.496 (H, C15), 4.131 (1H, N11)

VI. Synthèse Des dérivés de L- Méthionine

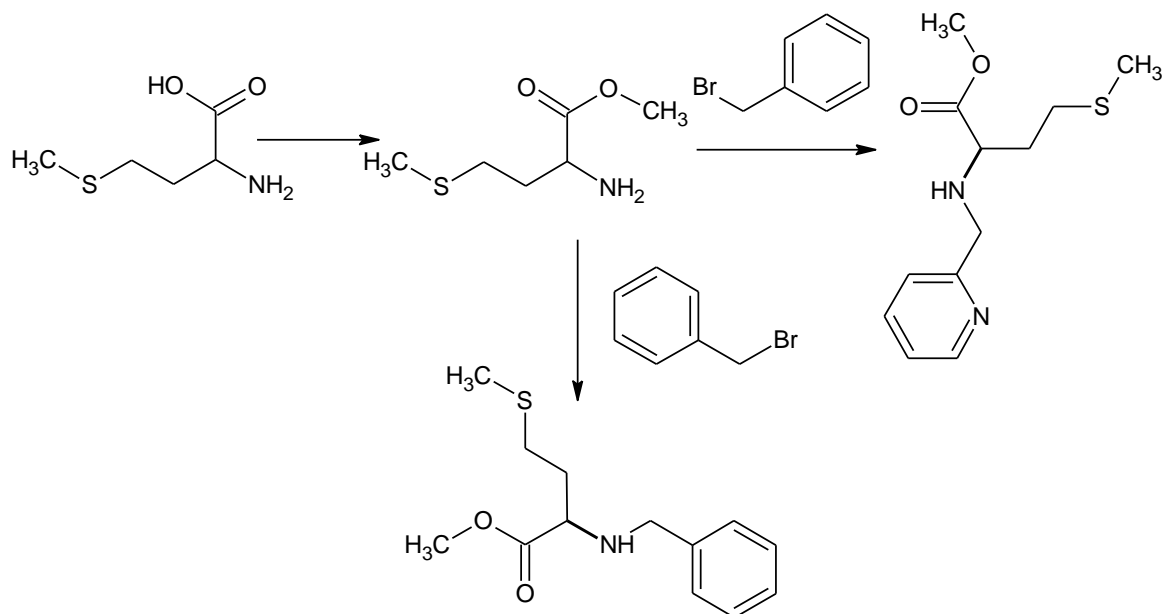


Schéma II-I-I-7. Synthèse des dérivés du L-Méthionine.

Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau II-I-I-5. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Méthionine.

Composé	Couleur	Rendement %	Point de fusion (°C)	R _f valeur	Système de solvant	Formule brute
M	BLANC	67	234	0.66	CHCl ₃ /MeOH 4/1	C ₆ H ₁₃ NO ₂ S
M-1	Blanc	63.69	>300	0.81	CHCl ₃	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ S
M-2	Marron	35.50	-	0.91	CHCl ₃	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S

VI. 1 Préparation de Méthionine méthyle ester (M)

L'acide aminé L-méthionine (3g, 0.02 mol) est dissous dans un excès de méthanol avec 2ml d'acide sulfurique H₂SO₄ concentré. Le mélange obtenu est porté chauffé à reflux pendant 16 h dans un bain d'huile à une température de 80 C°, après l'achèvement de la réaction, l'analyse par CCM révèle une seule tache de l'ester de R_f=0.66 dans l'éluant (CHCl₃/MeOH 4/1), puis on neutralise le mélange avec une solution de l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO₃, et enfin le produit est extrait par le chloroforme et le solvant est évaporé.

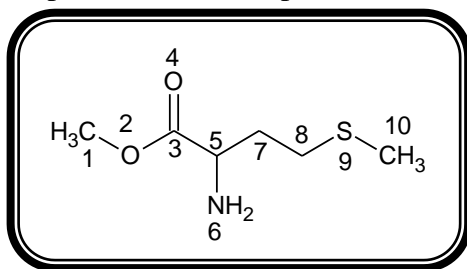


Schéma II-I-I-8. Méthionine méthyle ester.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2923.9-2858.3 (C-H) aliphatique, 1743.5 (C=O), 3413.8 (NH), 542.0 (C-S), 1016.4 (C-O-C).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 3.956 (1H, C5), 2.964 (2H, C7), 3.001 (2H, C8), 2.791(3H, C10), 3.662 (3H, C1), 4.689 (1H, N6).

RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 55.670 (C5), 55.517 (C7), 55.128 (C8), 30.043 (C10), 56.288 (C1), 189.052(C3).

VI. 2 Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1)

0.51g de l'acide aminé L- méthionine (M) (0.0031mol) dissous dans l'acétone, est mélangée à 0.53g de bromure de benzyle dissous dans l'acétone, ensuite le mélange obtenu est porté à reflux pendant 7-8 heures à une température de 80°C. Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à la température ambiante, ensuite on effectue l'extraction par le chloroforme CHCl_3 , puis les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 , après évaporation de solvant sous base pression, on a obtenu un solide de couleur blanche.

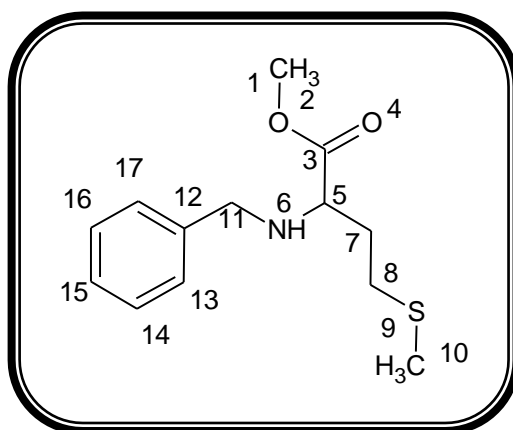


Schéma II-I-I-9. methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1)

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2966.3-2810.1 (C-H) aliphatique, 3022.2 (C-H) aromatique, 1670.2 (C=O), 3473.6 (NH), 1544.9 (C=C), 786.9 (C-S).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 3.390 (1H, C5), 7.305 (1H, C13), 7.278 (1H, C14), 7.228 (1H, C15), 2.938 (2H, C7), 3.148 (2H, C8), 2.694 (3H, C10), 3.640 (3H, C1), 3.938 (2H, C11), 4.693(1H, N6).

RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 56.428 (C5), 30.204 (C7), 30.204 (C8), 29.800 (C10), 55.496 (C1), 160.365(C12), 169.278 (C3), 55.113(C11).

VI. 3 Préparation de methyl 4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino] butanoate (M-2)

Le composé (M-2) est obtenu par l'action de méthionine méthyle ester avec le (bromométhyl) pyridine dans une solution 60% acétone 40% eau puis le mélange est porté à reflux pendant 7h

Le protocole que nous avons appliqué pour la synthèse du composé (M-2) consiste à faire réagir le méthionine méthyle ester (M) (0.26 g, 0.016 mol) avec le (bromométhyl) pyridine (0.29 g, 0.016 mol), dans un mélange d'acétone, eau (60%, 40%), en présence de NaHCO₃, le mélange ainsi obtenu est porté à reflux à une température de 80° C, dans un bain de l'huile. La réaction est suivie par la CCM dans l'éluant (CHCl₃), qui révèle une seule spot de R_f= 0.91. le produit est isolé après évaporation de solvant.

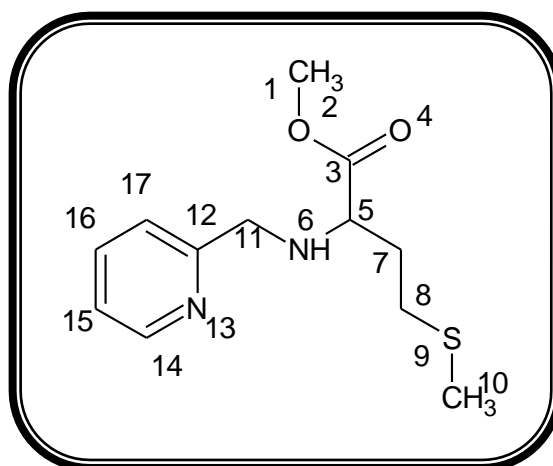


Schéma II-I-I-10. methyl 4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino] butanoate (M-2)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2925.8-2860.2 (C-H) aliphatique, 3064.7 (C-H) aromatique, 1706.9 (C=O), 3338.6 (NH), 1433.0 (C=C), 1660.6 (C=N), 763.8 (C-S), 1056.9 (C-O-C).

RMN ¹H (300 MHz, DCCl₃) δ (ppm): 2.946 (1H, C5), 8.430 (1H, C14), 7.328 (1H, C15), 7.825 (1H, C16), 7.427 (1H, C17), 2.502 (2H, C7), 2.746 (2H, C8), 2.514 (3H, C10), 3.332 (3H, C1), 3.696 (2H, C11), 4.331(1H, N6).

RMN ¹³C (300 MHz, DCCl₃) δ (ppm): 56.893 (C5), 40.188 (C7), 39.554 (C8), 31.554 (C10), 53.460 (C1), 185.763 (C3), 53.039 (C11).

VII. Synthèse des dérivés L-Glycine.

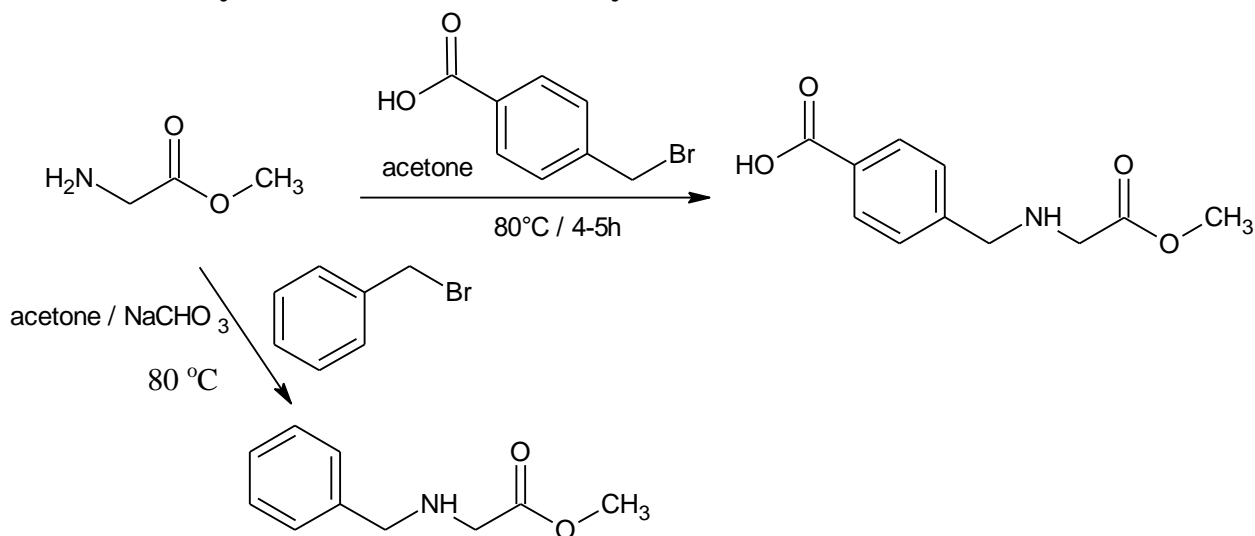


Schéma II-I-I-11. Synthèse des dérivés du L-Glycine.

Les réactions de formations des dérivés d'acide aminé N-protégés sont suivies par Chromatographie sur couche mince (CCM) via leur rapport frontal (R_f). Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Composé	couleur	Rendement %	Point de fusion °C	R_f valeur	Système de solvant	Formule brute
G-1	Blanc	Faible	-	0.7	CHCl ₃ /MeOH3 /1	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄
G-2	Blanc	Faible	-	0.92	CHCl ₃	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂

Tableau II-I-I-3. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Glycine

VII. 1 Préparation de methyl aminoacetate G :

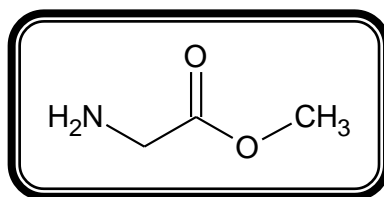


Schéma II-I-I-12. methyl aminoacetate.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2925.8-2856.4 (C-H) aliphatique, 1566.1 (C=O), 3433.1 (NH), 1155.3 (C-O-C).

RMN ¹H (300Hz, D₂O) δ (ppm): 3.735 (3H, C5), 3.845 (2H, C2), 4.699 (2H, N1).

RMN ¹³C (300Hz, D₂O) δ (ppm): 53.159 (C5), 168.414 (C3), 40.068 (C2).

VII. 2 Préparation de 4-[[2-methoxy-2-oxoethyl]amino]methyl]benzoic acid (G-1)

La synthèse du composé (G-1) à été effectuée par traitement du mélange équimolaire du composé (G) (0.033 g, 0.00037 mol) par le bromomethyl acide benzoïque (0.08 g, 0.00037 mol) dans l'acétone, en présence de hydrogène-carbonate de sodium NaHCO_3 , à une température de 80°C , pendant 5-6 h. La pureté du produit a été vérifiée par CCM qui révèle une seule tache de $R_f=0.7$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3/1). Le mélange réactionnel est ramené à la température ambiante et puis le solvant est évaporé et enfin le produit sous forme de poudre blanc est obtenu.

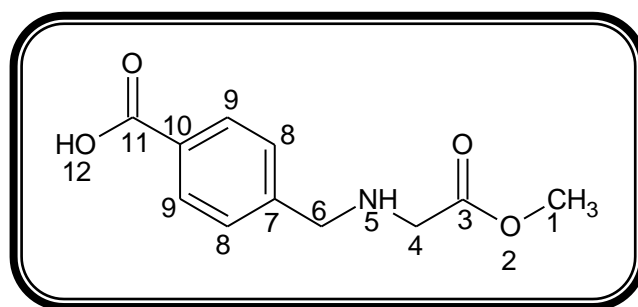


Schéma II-I-I-13. 4-[[2-methoxy-2-oxoethyl] amino]methyl]benzoic acid (G-1)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2856.4 (C-H) aliphatique, 1710.7 (C=O), 3415.7 (NH), 1423.4 (C=C), 3226.7 (OH), 1097.4 (C-O-C).

RMN ^1H (300Hz, DMSO) δ (ppm): 3.216 (3H, C1), 3.216 (2H, C6), 2.261 (2H, C4), 7.627-7.993 (H, CAr), 10.144 (1H, OH), 4.060 (H, NH).

VII. 3 Préparation de methyl (benzylamino) acetate: (G-2)

Le bromomethyl benzoïque (0.4 g, 0.002 mol) est additionné à La **glycine méthyle ester hydrochloride (G-2)** (0.3 g, 0.002 mol) dissous dans l'acétone et le NaCHO_3 , le mélange est chauffé à reflux à une température de 80°C dans un bain d'huile pendant 5 h. la CCM indique la fin de la réaction par l'apparition d'une seule tache dans l'éluant (CHCl_3) de $R_f=0.92$, ensuite le solvant est éliminé par évaporation sous base pression et le résidu est filtré et on obtient enfin une poudre blanche.

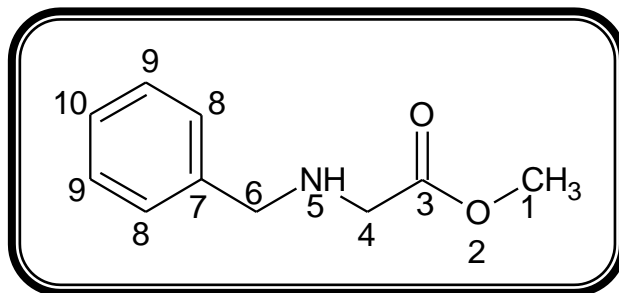


Schéma II-I-I-14. methyl (benzylamino) acetate (G-2)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2918.1-2534.3 (C-H) aliphatique, 3026.1 (C-H) aromatique, 1755.1(C=O), 3458.3 (NH), 1494.7 (C=C), 1026.1 (C-O-C).

RMN ¹H (300Hz, DMSO) δ (ppm): 3.766 (3H, C1), 3.992 (2H, C6), 2.520 (2H, C4), 4.200 (1H, N5), 7.273-7.442 (H, CAr), 10.144 (1H, OH).

RMN ¹³C (300Hz, DMSO) δ (ppm): 52.552 (C1), 58.552 (C6), 40.278 (C4), 193.240 (C3), 127.325-130.664 (CAr), 139.111 (C7).

VIII.1 Synthèse Des Composés Dérivés Du L-proline

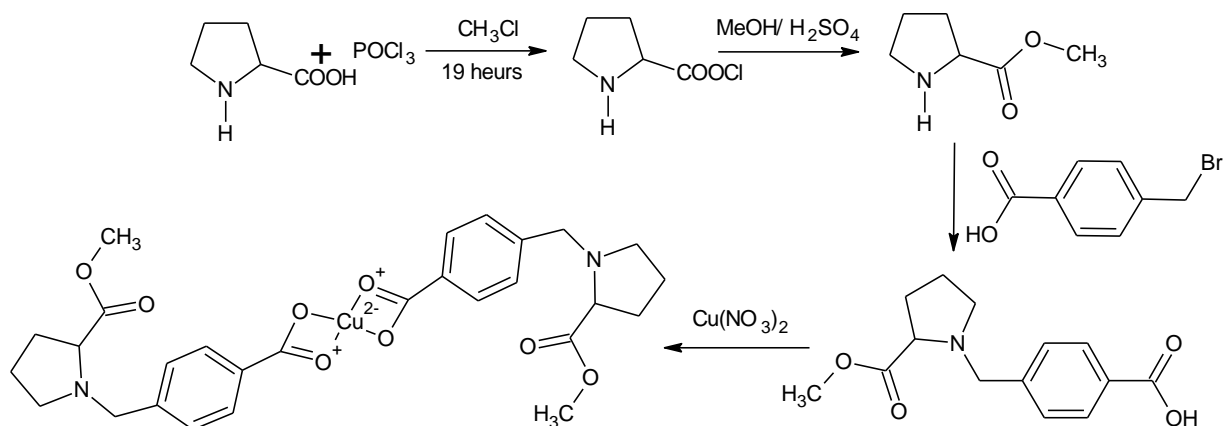


Schéma II-I-I-15. Synthèse des dérivés du L-PROLINE

Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Composé	couleur	Rendement %	Point de fusion °C	Rf valeur	Système de solvant	Formule brute
N	Orange	43.5	-	0.85	CHCl ₃	C ₅ H ₈ ClNO
P	Blanc	96.5		0.76	CHCl ₃ /CH ₃ OH=8/2	C ₆ H ₁₁ NO ₂
P-1	Blanc	40.54	199	0.7	CHCl ₃ /CH ₃ OH=8/2	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄
Pc	vert	68.18	148	0.62	CHCl ₃ /CH ₃ OH=8/1	C ₂₈ H ₃₂ CuN ₂ O ₈

Tableau II-I-I-4. Les données physiques et analytiques des dérivés de L-Proline.

VIII.1 Préparation de méthyl pyrrolidine-2-carboxylate P :

En ce qui concerne, la fonction acide, de la proline, a été estérifiée à l'aide de trichlorure de phosphoryle en excès pour obtenir de l'ester méthylique

Le L- proline chlorure a été préparé par un mélange de (4g, 0.03 mol) de l-proline et de trichlorure de phosphoryle, tout est dissous dans le chloroforme et porté à reflux à une température de 80°C pendant 19 h, Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à la température ambiante, et l'acide est neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium NaHCO₃, après l'extraction et l'évaporation de solvant sous base pression, on obtient un gel de couleur orange.

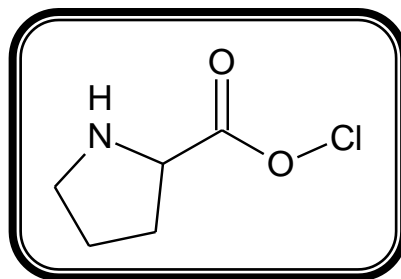


Schéma II-I-I-16. 2-[(chlorooxy)carbonyl]pyrrolidine

Caractérisation spectrale par IR

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2887.2-2933.5 (C-H) aliphatique, 1658.7 (C=O), 3425.3 (NH), 634.5 (Cl).

L- proline chloride (9 mmol) dissous dans un excès de méthanol avec 2 ml d'acide sulfurique H_2SO_4 concentré, le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 16 h dans un bain d'huile à une température de 80 °C, après l'achèvement de la réaction, l'analyse par CCM révèle une seule tache de l'ester de $R_f=0.76$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3/1), puis on neutralise le mélange avec une solution de l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 , et enfin le produit est extrait par le chloroforme et le solvant est évaporé.

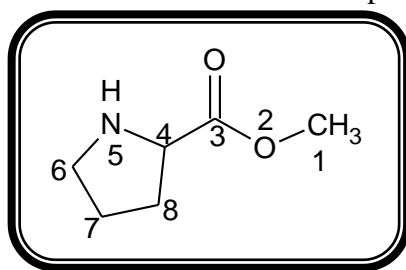


Schéma II-I-I-17. Proline méthyle ester.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2740.7 (C-H) aliphatique, 1745.5 (C=O), 3436.9 (NH), 1049.2 (C-O-C).

RMN ^1H (300MHz, D_2O), δ (ppm): 4.698 (1H, NH), 3.778 (1H, C1), 4.452 (1H, C4), 2.399 (2H, C8), 3.388 (2H, C6), 2.013 (2H, C7).

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O), δ (ppm): 59.743 (C4), 53.848 (C1), 46.147 (C6), 23.556 (C7), 170.382 (C3), 28.095(C8).

VIII. 2 Préparation de 1-(4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid: (P-1)

Un mélange de **l-proline méthyle ester (P)** (0.5g, 0.003 mol), et de bromométhyl acide benzoïque (0.7g, 0.003 mol) est dissous dans un mélange d'acétone/ eau (60%, 40%) en présence de K_2CO_3 , puis porté à reflux pendant 4-5 h, dans un bain d'huile à une température de 80°C. L'analyse par CCM, dévoile un spot de $R_f=0.7$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 /1) puis le mélange est refroidi. Après élimination du solvant, un produit sous forme solide est obtenu.

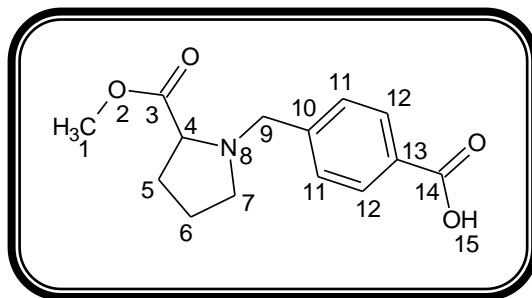


Schéma II-I-I-18. 1-(4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid (P-1)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2549.7 (C-H) aliphatique, 1703.0 (C=O), 2856.4-3400.3 (OH), 1575.7 (C=C), 1097.4 (C-O-C).

RMN ^1H (300MHz, DMSO), δ (ppm): 3.488 (2H, C9), 10.134 (H, OH), 3.668 (1H, C1), 3.336 (1H, C4), 7.568 (1H, C11), 7.968 (1H, C12), 1.919 (1Ha, C6), 1.973 (1Hb, C6), 2.501 (1Ha, C7), 2.375 (1Hb, C7), 2.099 (Ha, C5), 1.855 (Hb, C5)

RMN ^{13}C (300MHz, DMSO), δ (ppm): 65.771 (C4), 63.565 (C1), 39.964 (C6), 45.502 (C7), 167.679 (C3), 40.242 (C5), 166.997 (C14), 63.927 (C9), 142.791 (C10), 131.117 (C12), 129.213 (C11, C13).

VIII. 3 Préparation de complexe du composé P_C

Dans le cas de la synthèse de complexe (P_C), nous avons mis en réaction une solution contenant le composé (P-1) (2 éq, 0.2g, 0.0007 mol) avec 1 équivalent de métal Cu(II) (0.07g, 0.00035 mol) le tout est dissous dans le méthanol 30 ml. Le mélange est porté à reflux à une température de 50°C. L'achèvement de la réaction suivie par la CCM indique l'apparition d'une seule tache de $R_f=0.62$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3/1), le solvant est éliminé sous basse pression et le résidu est collecté et lavé plusieurs fois par du éthyle de éther.

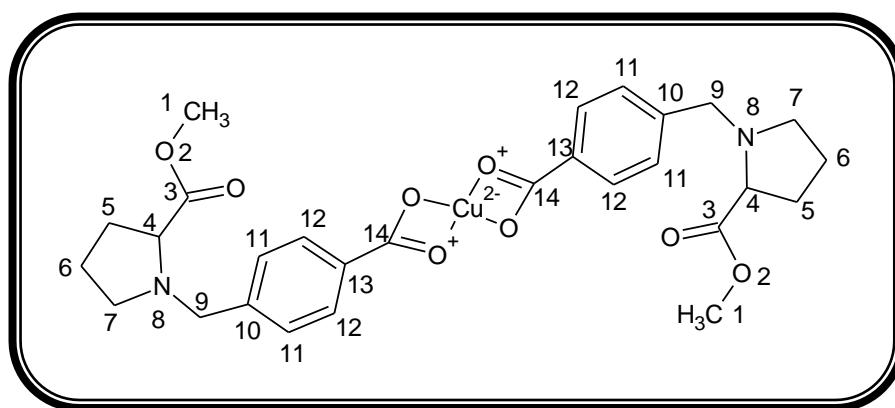


Schéma II-I-19. *Complexe de 1-(4-carboxybenzyl) pyrrolidine-2-carboxylic acide P_C*
Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2856.4 (C-H) aliphatique, 1620.1 (C=O), 1384.8 (O-M), 1575.7 (C=C).

RMN ^1H (300MHz, DMSO), δ (ppm): 3.628 (2H, C9), 3.669 (1H, C1), 3.186 (1H, C4), 7.169 (1H, C11), 7.337 (1H, C12), 1.641 (1Ha, C6), 1.543 (1Hb, C6), 2.402 (1Ha, C7), 2.305 (1Hb, C7), 2.069 (Ha, C5), 1.851 (Hb, C5)

RMN ^{13}C (300MHz, DMSO), δ (ppm): 71.277 (C4), 51.955 (C1), 22.096 (C6), 57.504 (C7), 173.319 (C3), 26.622 (C5), 63.927 (C9), 138.627 (C10), 126.184 (C12), 128.425 (C11, C12).

Partie II (Expérimentale)
Chapitre II : Synthèse des hétérocycles
dérivés azolés.

I. Introduction :

Les liaisons carbone-azote sont omniprésentes dans les produits naturels médicaments [1] et les matériaux organiques tels que les azoles [2]. La formation des liaisons de ce type est parmi les transformations chimiques les plus importantes en synthèse des hétérocycles et en chimie médicinale. Les hétérocycles constituent un motif structurale qui entrent dans une multitude de produits naturels importants bioactifs [3], pharmaceutique [4] compte tenu du leur large domaine d'application, comme antalgiques [5], antidiabétiques [6], antimicrobienne [7] et antiallergiques [8-9], anticonvulsivant [10] antifongiques [11] et enfin antidépresseurs [12], c'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés azoles, en développant une méthode de formation des liaisons carbone azotes, par l'exploitation de la réactivité de la fonction acide, et qui nous a permis de synthèse trois dérivés (diversement substitués par des radicaux alkyle), à partir d'acides gras en faisant intervenir des réactions, d'estérification, d'addition d'hydrazine et enfin de cyclisation en milieu basique.

Les hétérocycles azolés cétoniques synthétisés, ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques, UV, IR, RMN du ^1H et du ^{13}C . Ces derniers sont fusionnés par coordination avec l'éthanediamine, conduisant à des ligands à bases de schiff, dont le site de l'azote a été mis à profit pour étudier leur complexation avec des cations métallique tel que Cu^{+2} et Ni^{2+} . Les complexes obtenus, après caractérisation spectroscopiques par différente méthodes, ont été testés biologiquement vis-à-vis de certaines moisissures appartenant aux genres : *Aspergillus*, *Alternaria*, *penicillium* et *Rhizopus* et sur des bactéries du genre : *Staphylococcus*, *Listéria*, *Pseudomonas*, *Bacillus* et *Eschirichia*, ainsi que sur des levures du genre *Candida*.

II. Synthèse des hétérocycles azolés, leur complexation et caractérisation specroscopique

II. 1 Synthèse des hétérocycles azolés:

Nous nous sommes proposés la synthèse des hétérocycles à partir d'acides gras (3a, 3b, 3c.) selon le schéma réactionnel (1), comme suit :

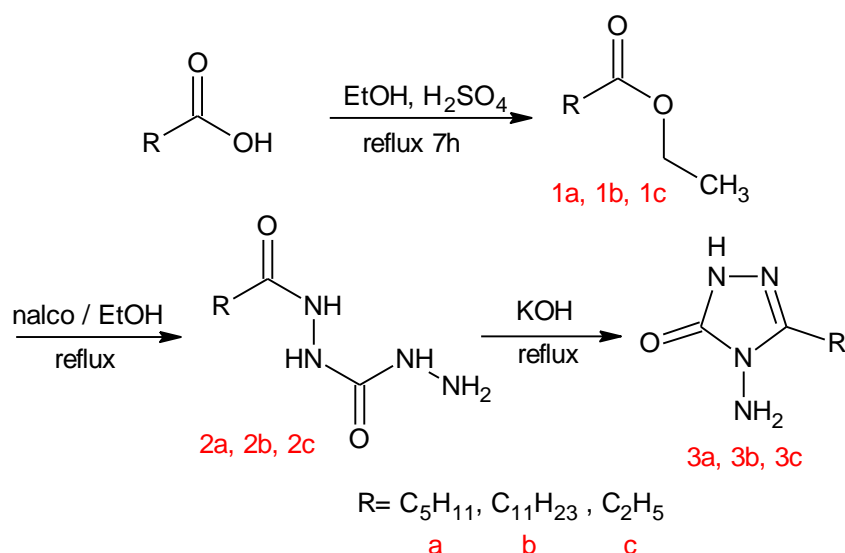


Schéma II-II-1. Synthèse des hétérocycles azolés.

L'enchaînement réactionnel consiste en une estérification des acides gras dans l'éthanol à reflux. L'ester obtenu est additionné au nalco, puis une cyclisation a eu lieu en milieu basique et à reflux. Les réactions ont été suivies sur plaque chromatographique.

Les composés sont caractérisés par différentes méthodes spectroscopique IR, RMN.

L'analyse par CCM montre la disparition totale des produits de départ après 7-8 heures, avec un rendement de 80%

Les spectres infrarouge des composés 1a, 1b, 1c révèlent une forte bande d'élongation en général à 1738 cm⁻¹ correspondante du groupement C=O et une autre bande située à 1170 cm⁻¹ qui caractérise le groupement C-O-C.

La réaction d'addition du nalco sur l'ester est confirmée par l'apparition du groupement NH-NH₂ située à 3460 Cm⁻¹ celle du groupement C=N apparait à 1640 cm⁻¹.

L'analyse par CCM révèle une seule tache de R_f= 0.75, on utilise comme éluant un mélange de CHCl₃/ MeOH, le produit obtenu est sous forme de gels transparent. La réaction de cyclisation est confirmée en IR par les données suivantes :

Les bandes caractéristiques des vibrations d'élongation asymétrique et symétrique des groupements NH₂ et CH₂ sont observées sur le spectre de l'IR, respectivement dans les intervalles 3430-3485 cm⁻¹ et 2930-2870cm⁻¹. La vibration de déformation δ(NH₂) est située à 1458-1463cm⁻¹, il existe aussi la liaison C=O qui absorbe dans la zone 1625-1740 Cm⁻¹, la fréquence de vibration de liaison C=N se situe vers la zone [1566-1626] Cm⁻¹

Les données RMN montrent l'apparition des signaux NH à 8.9 et 9.8 ppm, Les carbones aliphatiques sont situés dans la zone [0.7, 2.5] ppm, les protons d'amine NH₂ sont situés dans la zone [3, 5] ppm.

Les données RMN du ¹³C montrent l'apparition du carbone C=O, hybridé Sp² à 157 ppm et celui de C=N vers 153, carbones les plus déblindés. Les carbones aliphatiques sont situés dans la zone [14, 32] ppm.

II. 2 Réaction des hétérocycles azolés cétoniques avec l'éthylène diamine:

diamine:

Les réactions des hétérocycles azolés cétoniques réagissent avec l'éthylènediamine pour conduire à des ligands à base de schiff, selon le schéma réactionnel (2) suivant :

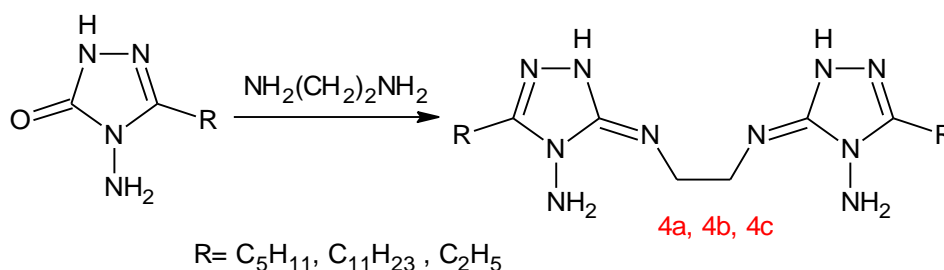


Schéma II-II-2. Synthèse des ligands à base de schiff.

Et ce conformément à la réaction décrite dans la littérature, relative à obtention de base de schiff par condensation de salicyaldéhyde ou de ses dérivés avec une diamine, il s'agit d'une réaction décrite avec différents substituants en ortho et en para des fonctions phénol ainsi qu'avec des connecteurs variés [13].

II. 3 Complexation avec des cations métalliques

Le site de l'azote a été mis à profit pour étudier la complexation avec des cations métallique tel que Cu⁺² et Co⁺², selon le schéma réactionnel (3) :

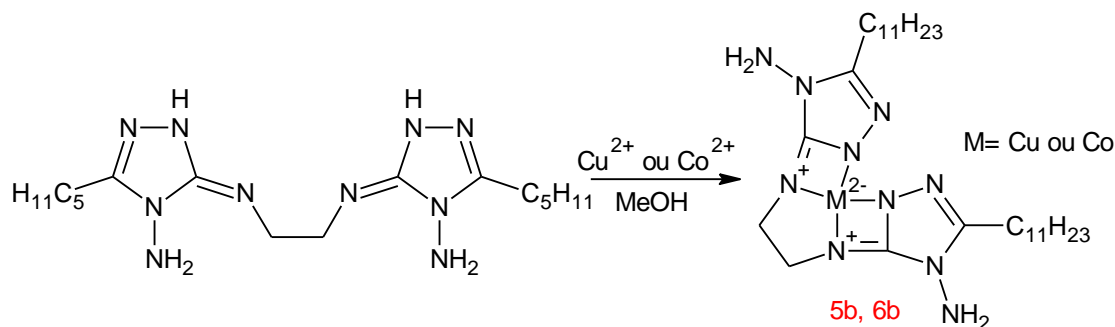


Schéma II-II-3. Synthèse des complexes.

Le complexe est obtenu par addition d'un équivalent de ligand et d'un équivalent de cation métallique Cu(NO₃)₂ ou Co(NO₃)₂, sous agitation et à

reflux dans le méthanol. Le complexe obtenu est purifié par recristallisation

La RMN du proton fait apparaître le proton (CH₂)₂ de l'éthylènediamine vers 5.40 ppm, ceci est dû à leurs déblindage à proximité de la charge position localisée sur l'atome d'azote ; le singulet correspondant à CH₂ dans l'éthylènediamine apparaît vers 2.6 ppm.

En RMN du ¹³C les carbones CH₂ de l'éthylènediamine dans le complexe apparaissent vers 32 ppm alors que ceux de l'éthylènediamine libre apparaissent vers 44.87 ppm.

Parmi les différents types des ligands bidentates, mis à profit dans la complexation, nous avons utilisé l'éthylènediamine (en) qui constitue un ligand très courant pour la complexation des ions de métaux de transition, grâce aux paires d'électrons libres des deux atomes d'azote des groupements amine [14].

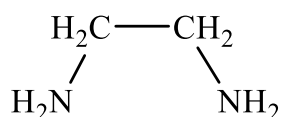


Figure II-II-1. Structure de l'éthylènediamine

La réaction des dérivés azoles avec l'éthylène diamine a été suivie par spectroscopie IR, en effet Les bandes caractéristiques des vibrations d'élongation asymétrique et symétrique des groupements NH₂ et CH₂ sont observées sur le spectre de l'éthylènediamine, respectivement dans les intervalles 3354-3279 cm⁻¹ et 2922-2852 cm⁻¹. La vibration de déformation δ(NH₂) est située à 1593 cm⁻¹(fig. II-II-2).

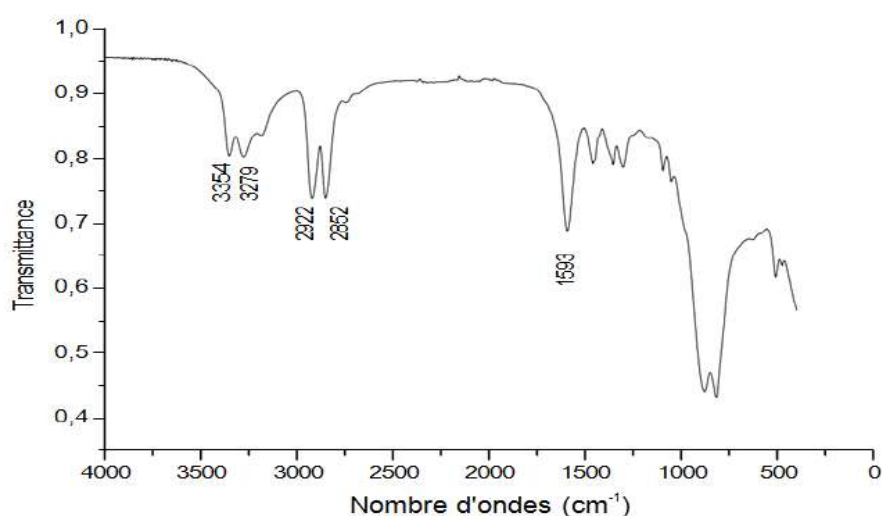


Figure II-II-2. Spectre IR de l'éthylènediamine

Ainsi en ce qui concerne la complexation des ligands ETDA on note l'apparition de nouvelles bandes caractéristiques à 405 et 535 cm^{-1} qui sont absents du spectre ligand- ETDA. [20]

Le produit obtenu est purifié par recristallisation la RMN du ^1H fait apparaître un signal à 4.31 ppm correspond à $-(\text{CH}_2)-$ de l'éthylènediamine, le reste des données spectroscopiques reste invariable

La RMN du ^{13}C fait apparaître l'apparition de signaux à 50 ppm correspond à $(\text{CH}_2)_2$ de l'éthylènediamine.

Les données spectroscopiques de RMN montrent de signal de N-H vers 6.7 ppm, les signaux $(\text{CH}_2)_n$ apparaissent entre 2.28 et 1.33 ppm le signal du CH_3 apparaissent 0.77 ppm

Les données spectroscopiques de RMN du ^{13}C montrent l'apparition de signal pour N-H vers 6.7 ppm sous forme de triplet à 0.88 ppm

Généralement les cations de métaux de transition présentent une grande affinité à l'éthylènediamine en comparaison avec les métaux alcalins et métaux alcalino-terreux [15]. Les cations métalliques sont impliqués dans plusieurs processus biologiques. Les complexes de Ni(II) et Cu(II) avec les ligands du dipeptide sont les plus étudiés parmi tous les complexes avec les métaux de transition de la première série. Le Cuivre(II) est impliqué dans le métabolisme de dioxygène (transport, stockage et activation) [16]. Il joue un rôle essentiel dans la désactivation du superoxide et dans la chaîne respiratoire [17]. De plus, le cuivre se trouve relativement à concentrations élevées dans le cerveau sous forme labile, il est généralement complexé par les acides aminés ou les peptides[18]. Le nickel est essentiellement présent dans quatre espèces différentes d'enzymes (uréase, hydrogénase, déhydrogénase et méthyle coenzyme M réductase).

La chimie de coordination du nickel a suscité un intérêt considérable ces dernières années [19]. Depuis, l'ion Ni(II) joue un rôle important dans les processus biologique et géochimique.

En ce qui concerne la géométrie des complexes obtenus, Dans notre cas, les bases de schiff sont bidentales à cause de l'existence de deux sites de complexation de

l'azote. Les bases de Schiff tétradentates sont les plus étudiées en vue de l'obtention des complexes car elles présentent une grande habilité à coordiner les ions métalliques, et les complexes ainsi formés s'avèrent être stabilisés par leur structures relatives. Les métaux de transition tels que Le **cuivre(II)** et le **nickel(II)** sont complexés au moyen des deux doublets d'électrons libres des deux atomes d'azotes suivant une géométrie, engageant quatre liaisons . Les complexes métalliques ainsi formés sont de type ML_2 ou L représente le ligand, en se basant sur la structure électronique des cations métalliques de transition et la théorie du champ cristallin..La liaison formée Métal –ligand est confirmée par spectroscopie IR. L'interaction entre un ligand donneur d'électrons et un cation métallique peut être assimilée à une association entre une base et un acide de Lewis.

II. 4 **Caractérisation spectroscopique**

II.4. 1 **Caractérisation spectroscopique IR, RMN 1H , ^{13}C de**

l'éthylhexanoate :

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de **l'éthylhexanoate (A)**, après 8h de reflux : $R_f = 0.94$ dans l'éluant $CHCl_3$, l'aspect du produit est un liquide de couleur blanche

Avec :

❖ **Rendement = 94.4%**

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2858.3 (C-H) aliphatique, 1737.7(C=O), 1170.7(C-O-C).

Le spectre IR du produit **A**, montre la présence d'une bande de vibration vers **1737.7 cm^{-1}** montre la présence de la fonction C=O, la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique se manifeste vers la zone **2925.8-2858.3 cm^{-1}** , la fréquence de vibration de la liaison C-O-C vers **1170.7 cm^{-1}** comme le montre Figure ci-dessous :

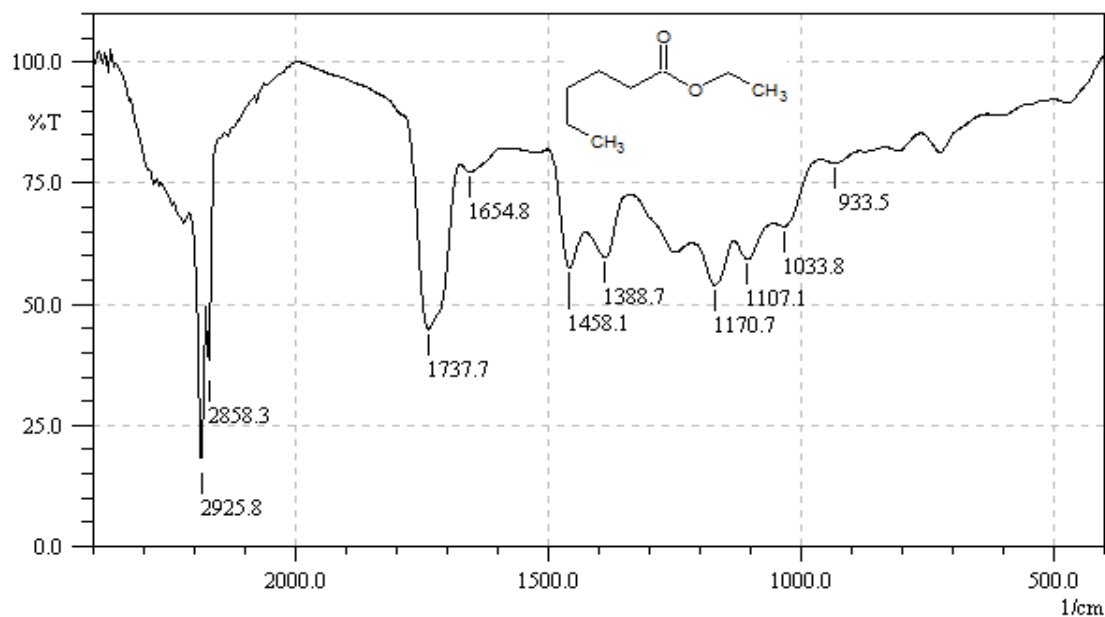


Figure II-II-3. Spectre infrarouge de l'éthylhexanoate (A) dans le KBr

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

les données de RMN ^1H du composé (A) affirment que les protons du groupement $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ apparaissent vers 0.763 et 1.201 ppm, les deux signaux présent à 1.442 et 1.466 ppm correspondent au proton $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$. Un signal aux environs de 2.079 ppm est attribué au proton du carbone $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$, et pour les protons de $\text{CH}_2\text{-C=O}$ de l'ester sont observés à 4.001 ppm, et le signal présent à 4.698 ppm correspond au proton $\text{-CH}_2\text{-O}$.

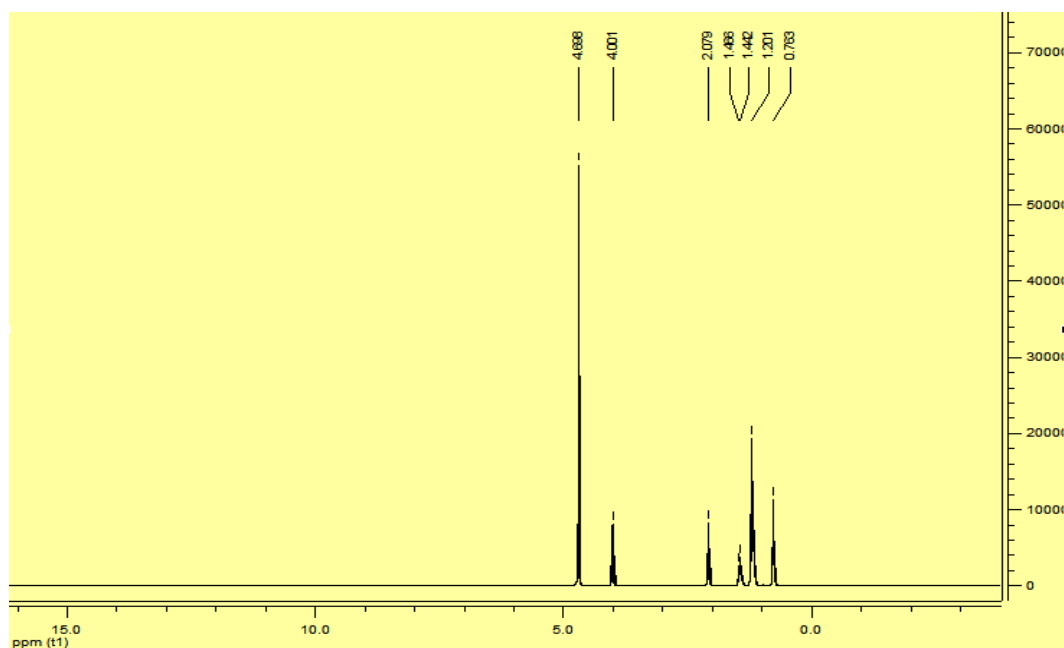


Figure II-II-4. Spectre RMN ^1H du composé (A)

RMN ^{13}C

Le spectre RMN du carbone confirme la formation de l'ester par la présence de deux pics à 37.426 et 65.710 ppm correspondant respectivement la résonance du carbone du $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ et $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$. On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$ à 14.131 ppm et celui du carbone $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2$ à 25.445 ppm, on note un déplacement chimique à 31.109 ppm du groupement $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$, le carbone du groupe méthyle $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ résonne à 21.771 ppm.

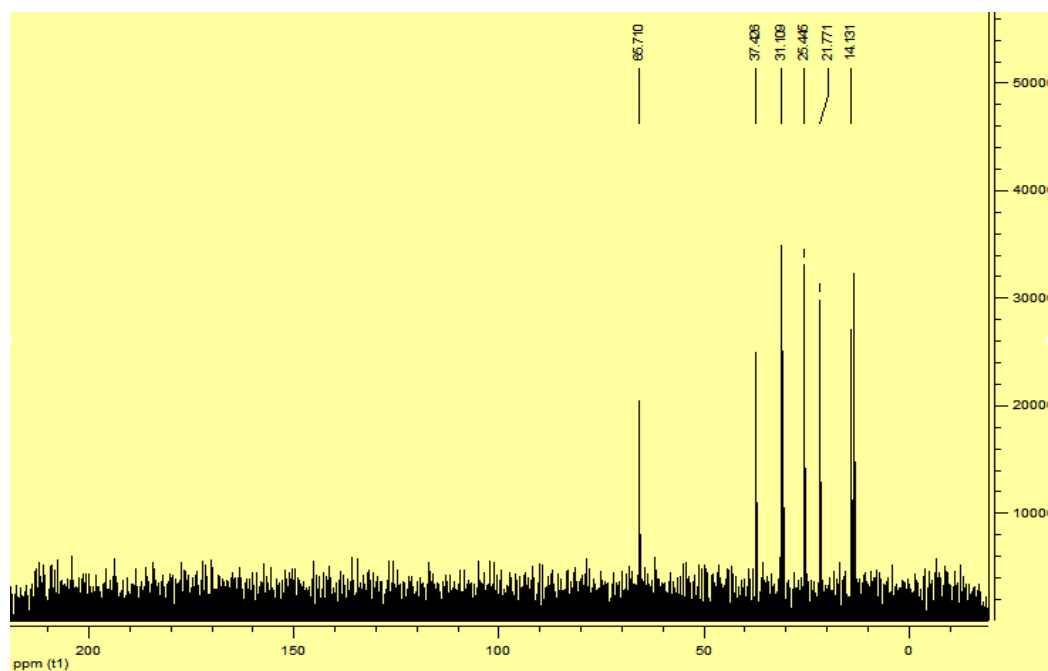


Figure II-II-5. Spectre RMN ^{13}C du composé (A)

II.4. 2 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du N' -(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide (A-1):

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f = 0.77$ dans l'éluant CHCl_3 qui indique la formation du composé N' -(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide (A-1), le produit est obtenu de couleur blanche.

Avec :

❖ Rendement = 70%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2976.0-2875.7 (C-H) aliphatique, 1645.2 (C=O), 3483.2 (N-H₂), 1109.0(C-O-C).

Le spectre IR du produit **A-1**, montre l'apparition des bandes de vibrations caractéristiques du produit : une bande de vibration d'élongation vers 3483.2 cm^{-1} caractéristique de la liaison (NH_2), une bande de vibration d'élongation fort vers 1645.2 cm^{-1} correspond à la fonction (C=O) amide, une bande de vibration d'élongation vers $2976.0\text{-}2875.7\text{ cm}^{-1}$ est caractéristique de la liaison (C-H) comme le montre la Figure ci-dessous :

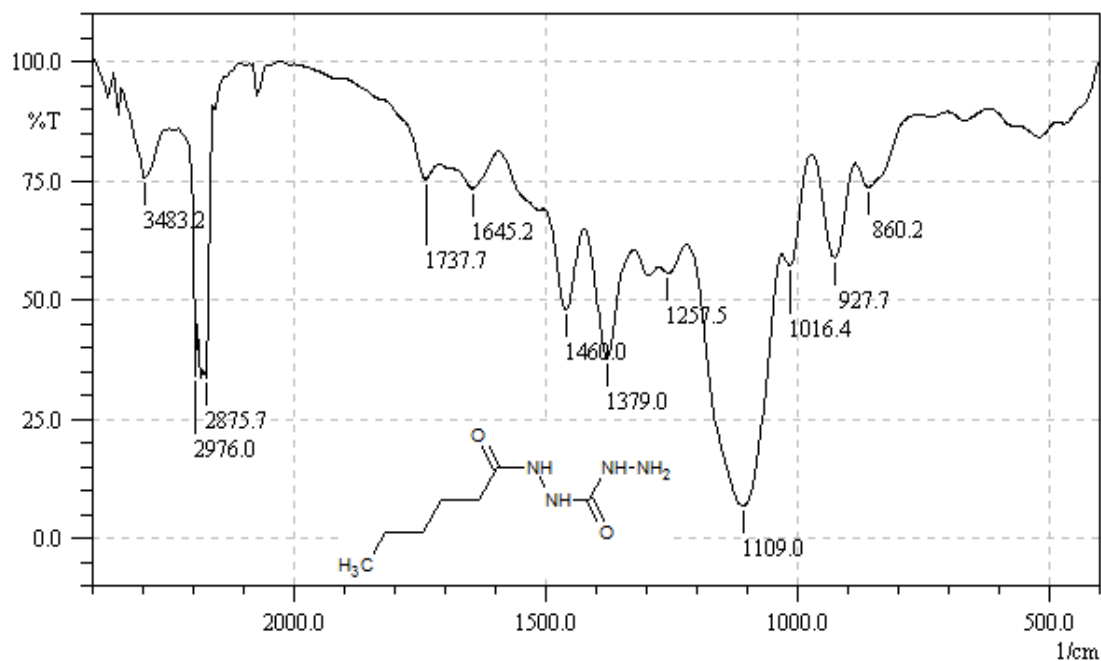


Figure II-II-6. Spectre infrarouge du composé (A-1) dans le KBr

🌈 Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

Le spectre RMN ^1H de ce composé (**A-1**) est caractérisé par des singulets à 3.538 ppm , 7.630 ppm , 7.284 ppm et 6.932 ppm est attribué aux protons du groupement amine NH-NH_2 et ceux de l'amine secondaire NH-NH- et du groupement C-NH-NH_2 , l'autre signal présent à 0.873 ppm correspond au proton CH-CH_3 . Le signal apparaissant aux environs de 1.294 correspond au proton du carbone $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, et pour les protons $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ils apparaissent à 1.177 , 1.596 et 2.252 ppm .

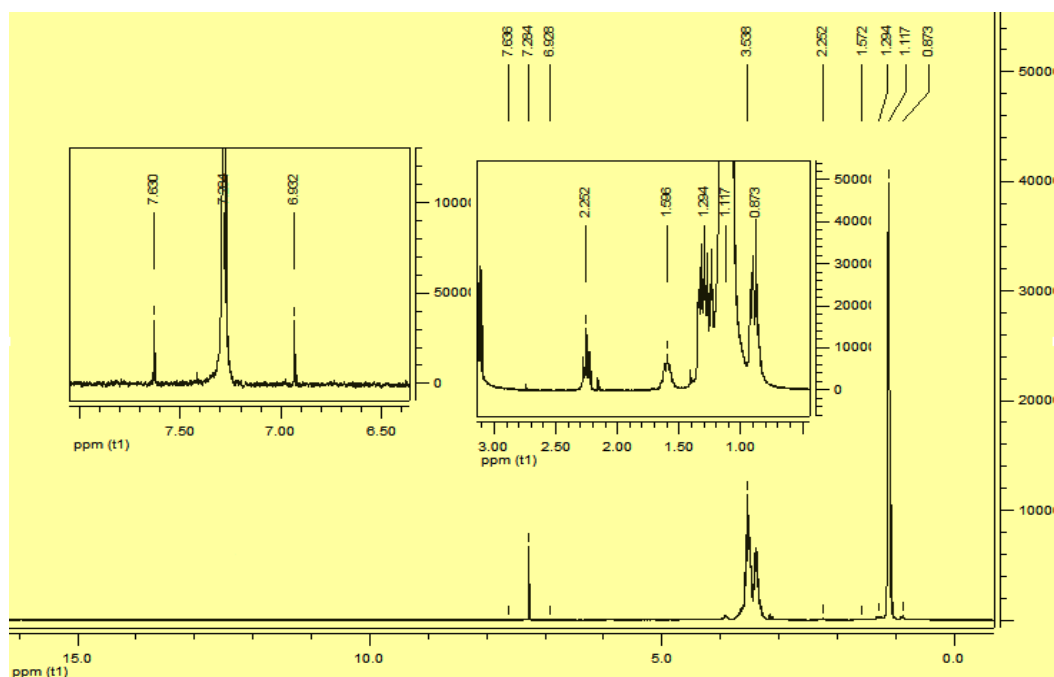


Figure II-II-7. Spectre RMN ^1H du composé (A-1)

RMN ^{13}C :

Le spectre RMN ^{13}C montre la présence du signal correspondant à la fonction amide par la présence de deux pics à 17.192 et 17.455 ppm correspondant respectivement à la résonance du carbone du $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$ et $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$. On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-}$ à 18.217 ppm. Le signal apparaissant aux environs de 31.749 ppm correspond le carbone $\text{CH}_2\text{-C=O}$.

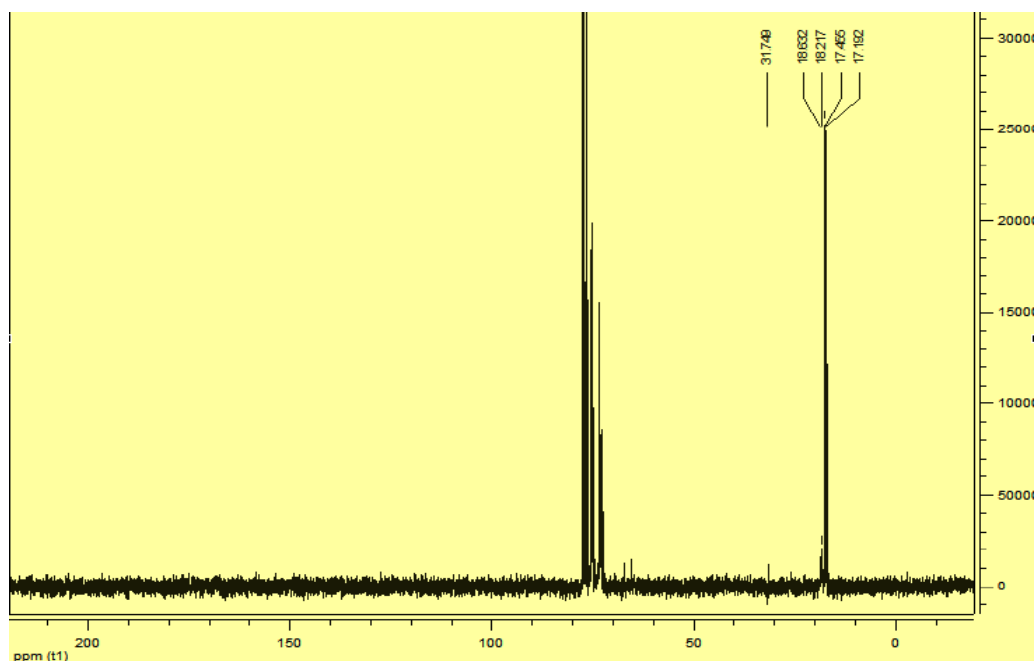


Figure II-II-8. Spectre RMN ^{13}C du composé (A-1)

II.4.3 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one:

✚ L'analyse CCM indique :

l'analyse par CCM révèle l'apparition d'une seule tache de **4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (A-2)**, de $R_f=0.73$ dans l'éluant : EtOH / CHCl_3 : 3/1, le produit est obtenu sous forme liquide de couleur transparente.

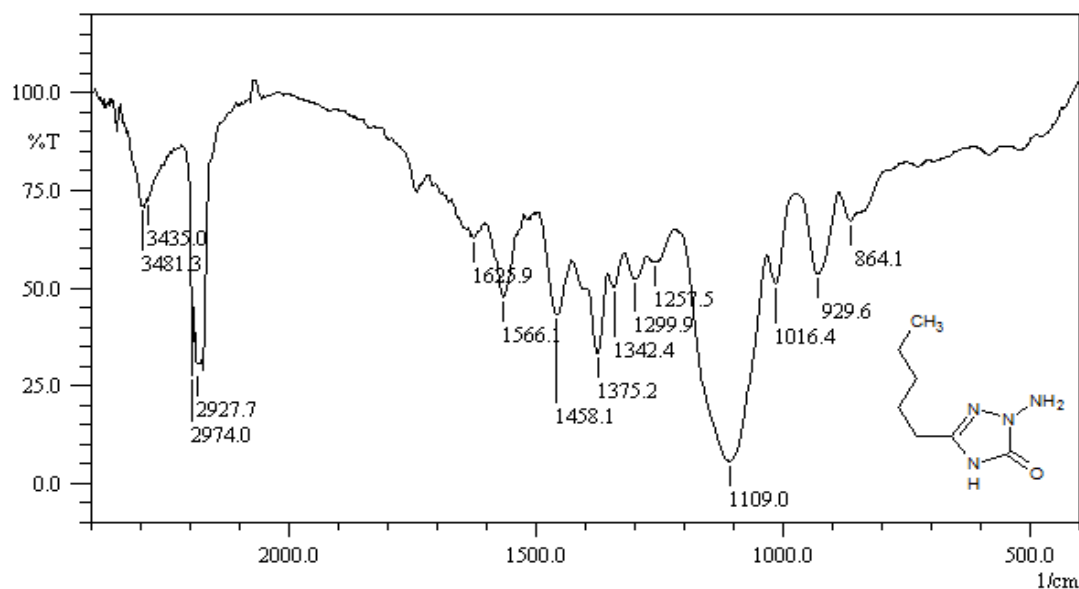
Avec :

❖ Rendement = 90.7%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2974.0 (C-H) aliphatique, 1625.9(C=O), 1566.1(C=N), 3435-3481.3 (NH_2), 1109.0 (C-N).

Le spectre IR du produit **A-2**, montre la présence d'une bande de vibration vers **3435-3481.3** cm^{-1} montre la présence de la fonction NH_2 , il existe aussi la liaison C=O à la **1625.9** cm^{-1} , la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique apparait vers la zone [**2927.7-2974.0**] cm^{-1} , la fréquence de vibration de la liaison C-N apparait vers **1109** cm^{-1} , la fréquence de déformation des liaisons N-H de l'amide apparait vers **1458.1** cm^{-1} . Figure ci-dessous :



Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

Les données de RMN ^1H du composé (A-2) affirment que les protons du groupement amine N-NH $_2$ et ceux de l'amine secondaire du cycle triazole O=C-NH- apparaissent vers 3.505 et 7.283 ppm, le signal présent à 0.829 ppm correspond au proton CH $_3$ -CH $_2$. Les signaux aux environs de 1.076 et 1.248 ppm sont attribués au proton du carbone CH $_3$ -CH $_2$ -CH $_2$, et pour les quatre protons des deux méthyles aliphatique lie au l'hétérocycle CH $_3$ -CH $_2$ -CH $_2$ -(CH $_2$) $_2$ sont observés à 1.549 et 2.176 ppm.

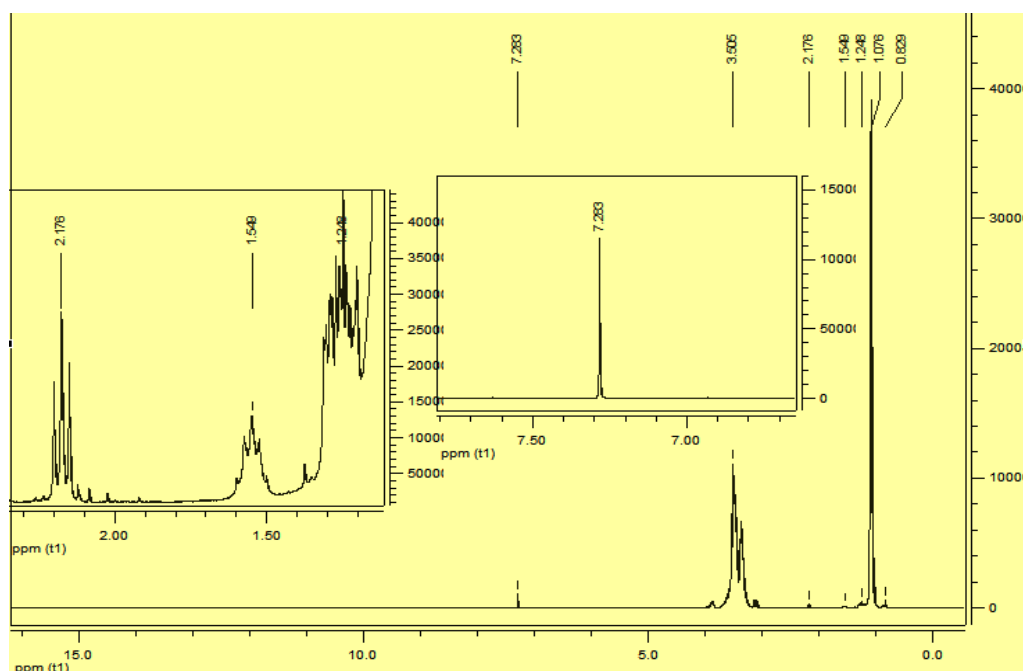


Figure II-II-10. Spectre RMN ^1H du composé (A-2)

RMN ^{13}C :

Le spectre RMN ^{13}C montre la présence du signal correspondant au groupe méthyle CH $_3$ -CH $_2$ qui résonne à 13.975 ppm, le pic à 22.470 ppm caractérise le carbone CH $_3$ -CH $_2$. Les trois carbones CH $_3$ -CH $_2$ -CH $_2$, CH $_3$ -(CH $_2$) $_2$ -CH $_2$ et CH $_3$ -(CH $_2$) $_3$ -CH $_2$ résonnent à 31.641, 18.494 et 25.407 ppm, respectivement.

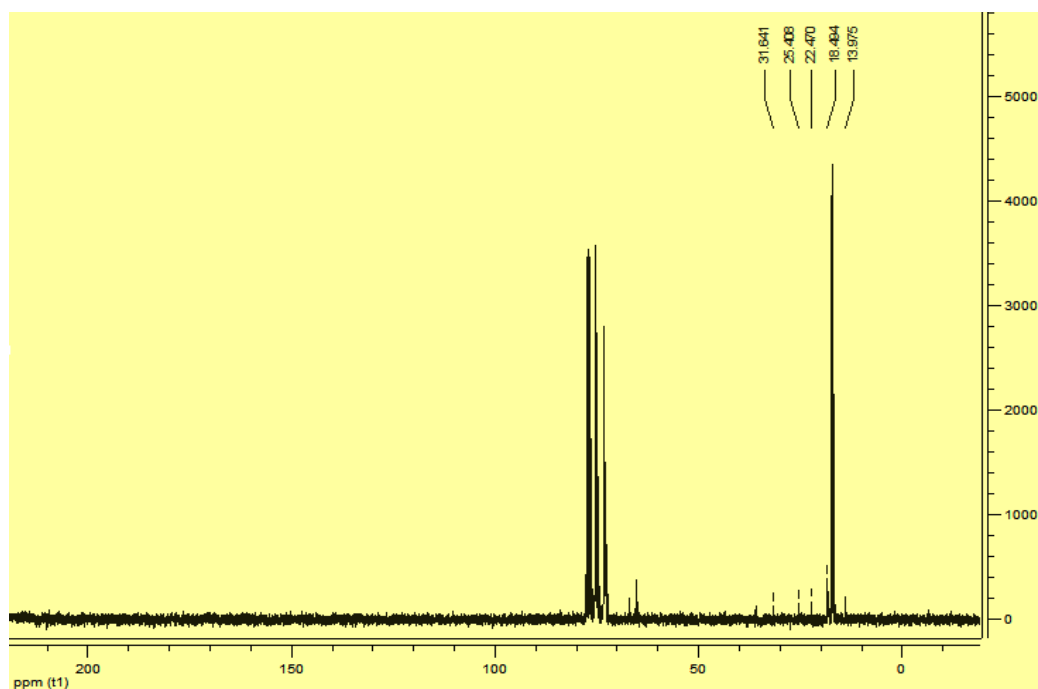


Figure II-II-11. Spectre RMN ^{13}C du composé (A-2)

II.4.4 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine) (A-3):

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine) (A-3), après 8 h de reflux : $R_f = 0.86$ dans l'éluant : CHCl_3 , le produit obtenu est sous forme liquide de couleur transparent.

Avec :

❖ Rendement = 74.41%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2871.8-2972.1 (C-H) aliphatique, 1109.0 (C-N), 1562.2 (C=N), 3357.2 (NH_2 , NH).

Le spectre IR du produit **3a**, montre la présence d'une bande de vibration vers 3357.2 cm^{-1} montre la présence de la fonction NH_2 et NH, il existe aussi la liaison C=N à 1562.2 cm^{-1} , la bande de vibration de C-N se situe vers 1109.0 cm^{-1} , la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique vers la zone 2871.8-2972.1 cm^{-1} .

Figure ci-dessous :

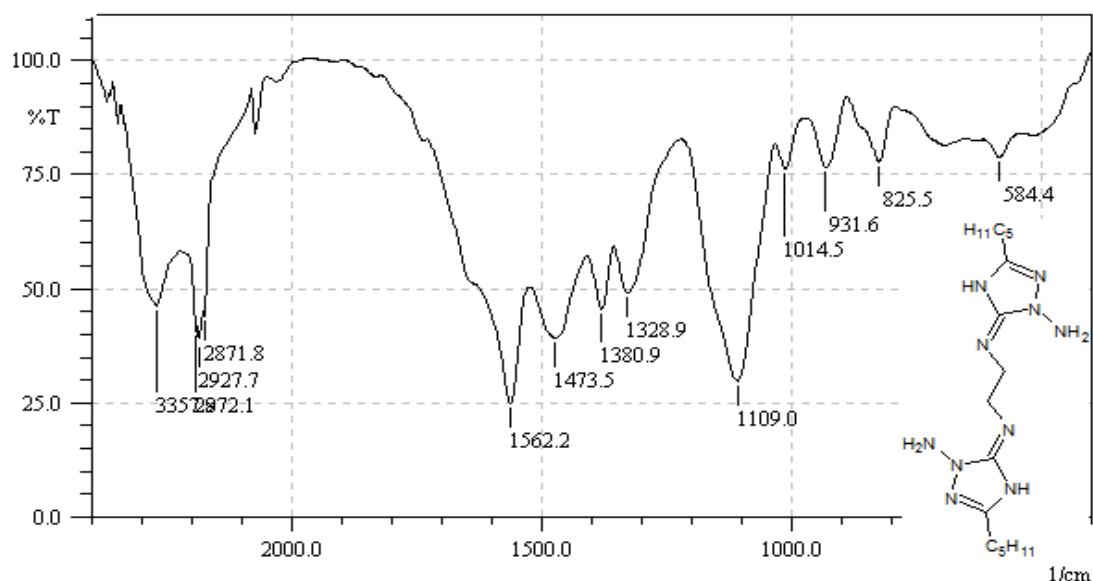


Figure II-II-12. Spectre infrarouge du composé (A-3) dans le KBr

🔍 Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

Les données de RMN ^1H du composé (A-3) affirment que les protons du groupement amine $\text{N}-\text{NH}_2$ et ceux de l'amine secondaire du cycle triazole $\text{N}=\text{C}-\text{NH}-$ apparaissent vers 3.514 et 2.188 ppm, le signal présent à 0.873 ppm correspond au proton CH_3-CH_2 . Un signal aux environs de 1.312 ppm est attribué les protons du deux carbones $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2$. Pour les protons des deux méthyles $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ et $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}-\text{N}$ ils sont observés à 1.565 et 1.962 ppm respectivement, et le signal que apparaît à 2.581 ppm correspond au proton $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$.

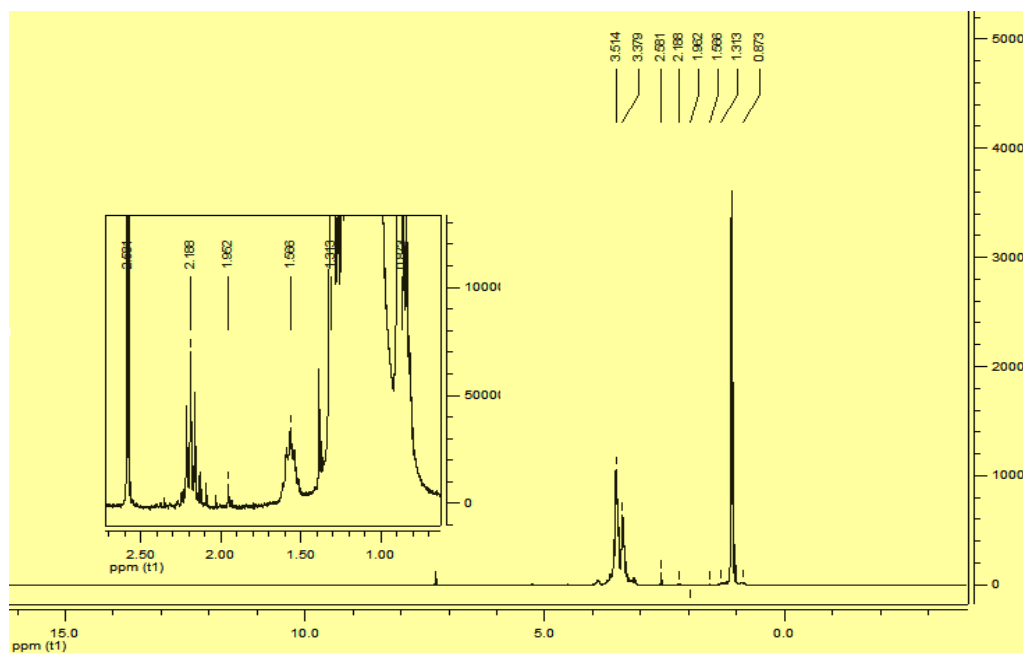


Figure II-II-13. Spectre RMN ^1H du composé (A-3)

II.4.5 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du N' - (hydrazinylcarbonyl) acetohydrazide C-1:

🚦 L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de N' -(hydrazinylcarbonyl)acetohydrazide (C-1), après 5h de reflux : $R_{f_c} = 0.86$ dans l'éluant $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (3:1)

Avec :

❖ Rendement = 82.27%

🚦 Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2977.9-2879.5 (C-H) aliphatique, 1737.7(C=O), 3448.5 (NH_2 , NH).

Le spectre IR du produit C-1, montre l'apparition des bandes de vibrations caractéristiques du produit : une bande de vibration d'élongation vers 3448.5cm^{-1} caractéristique de la liaison (NH_2), une bande de vibration d'élongation fort vers 1737.7cm^{-1} correspond à la fonction (C=O) amide, une bande de vibration d'élongation vers 3448.5cm^{-1} caractéristique de la liaison (N-H) amide, $\tilde{\nu}_{\text{C-H}}$ [2977.9-2879.5] cm^{-1} correspond à la liaison C-H. Figure ci-dessous :

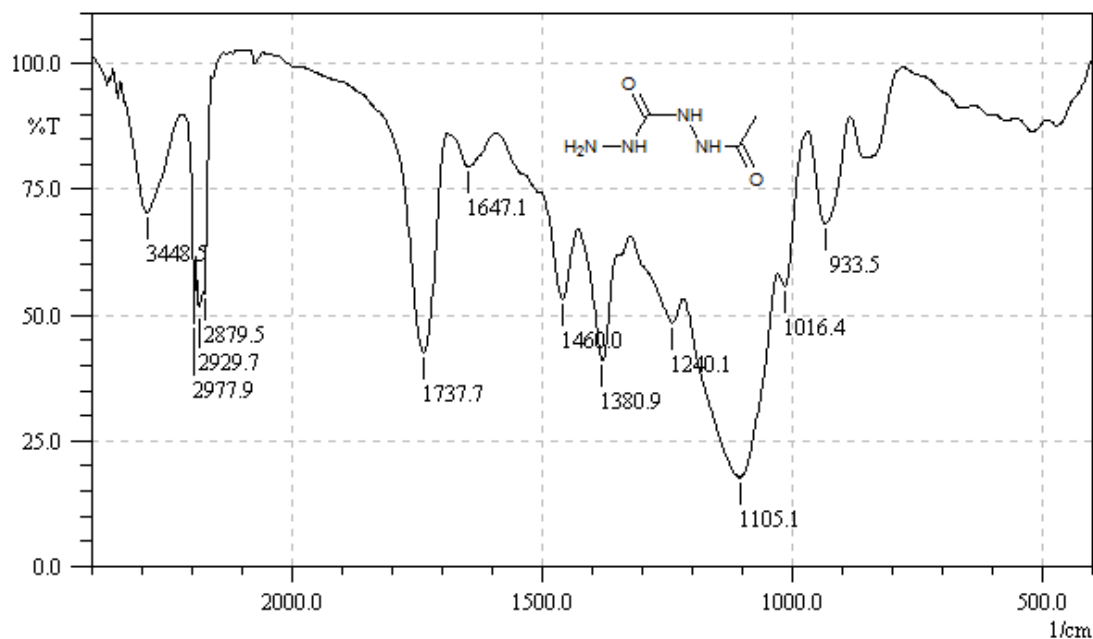


Figure II-II-14. Spectre infrarouge du composé (C-1) dans le KBr

🚦 Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

Le spectre RMN ^1H de ce composé (C-1) est caractérisé par des singulet à 3.498, 8.025 et 7.282 ppm est attribué aux protons du groupement amine NH-NH_2 , ceux de

l'amine secondaire NH-NH- et du groupement C-NH-NH_2 respectivement, l'autre signal présent à 1.076 ppm correspond au proton O=C-CH_3 .

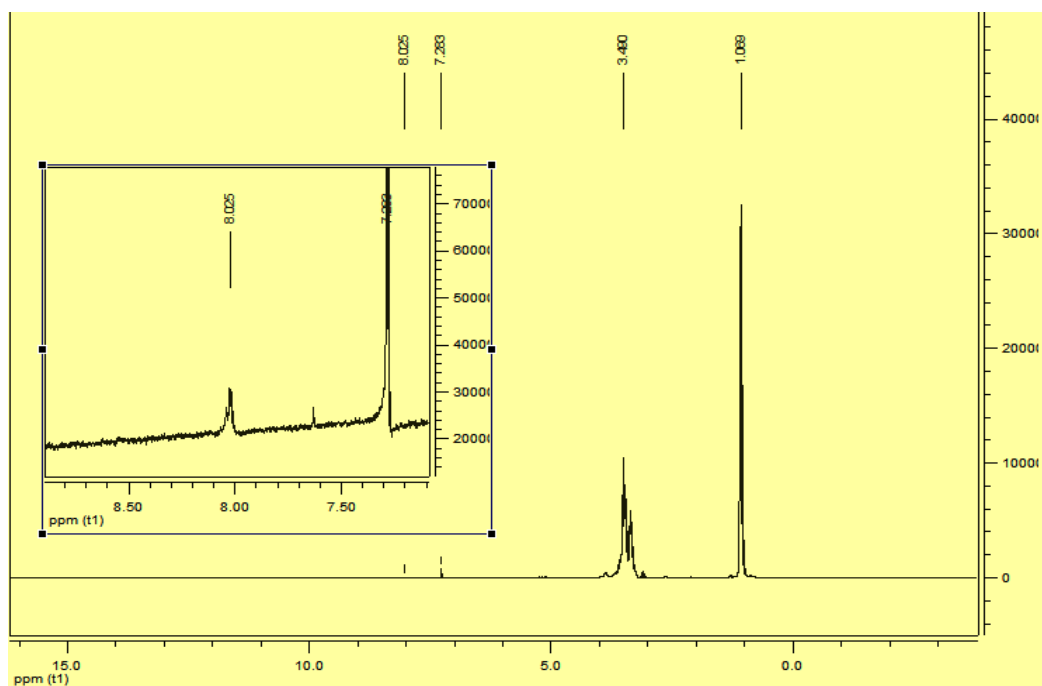


Figure II-II-15. Spectre RMN ^1H du composé (C-1)

RMN ^{13}C :

Le spectre RMN du carbone confirme la formation de l'amide par la présence de deux pics à 156.472 et 168.328 ppm correspondants respectivement à la résonance du carbone du $\text{CH}_3\text{-C=O}$ et NH-C=O . On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_3\text{-C=O}$ à 17.297 ppm.

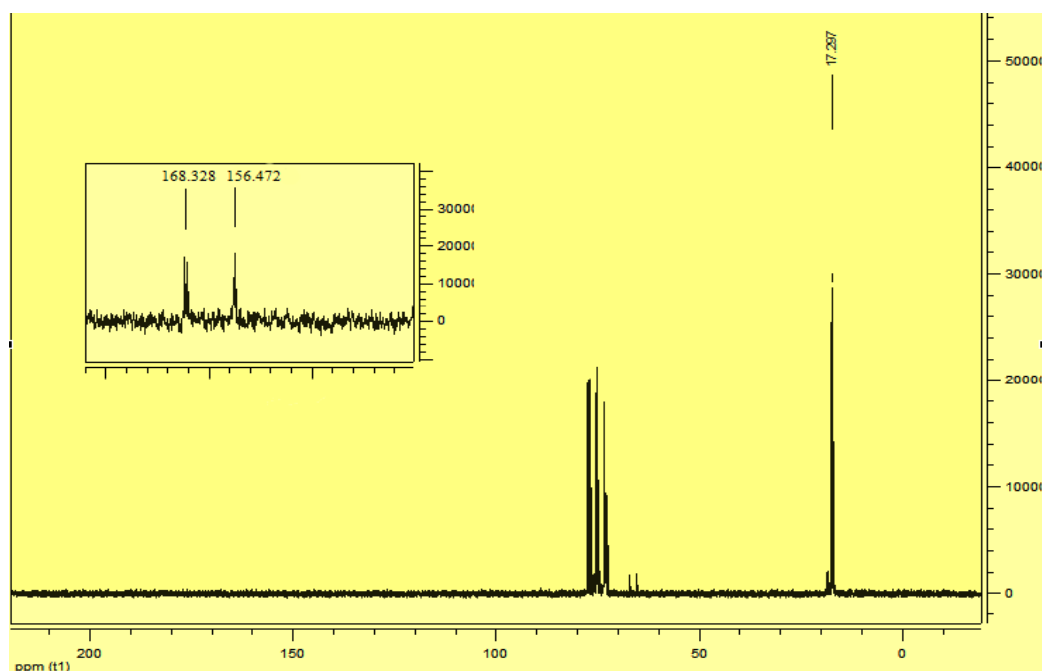


Figure II-II-16. Spectre RMN ^{13}C du composé (C-1)

II.4.6 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du 4-amino-5-méthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one :

🚦 L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache **4-amino-5-méthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one**

(**C-2**), après 5h de reflux : $R_{f_{2a}} = 0.55$ dans l'éluant : EtOH / CHCl_3 : 3/1

Avec :

❖ **Rendement = 78.65%**

🚦 **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2974-2871.8 (**C-H**) aliphatique, 1737.7(**C=O**), 1625.9(**C=N**), 3483.2(**NH₂**), 1458.1(**NH**) amide.

Parmi les principales bandes qui confirment la formation du cycle 1,3,4-triazole du spectre infrarouge (IR) du composé (**C-2**) la bande d'absorption caractérisant le groupement (N-H₂) se situe à 3483.2 cm^{-1} , nous notons également la présence des bandes d'absorptions à 1625.9 et 1737.7 cm^{-1} correspondantes aux groupements (C=N) et (C=O) respectivement. La présence d'une bande à 1458.1 du groupement amide (NH) déformation, et une autre située à 1107.1 cm^{-1} caractéristique du groupement (C-O-C). Figure ci-dessous :

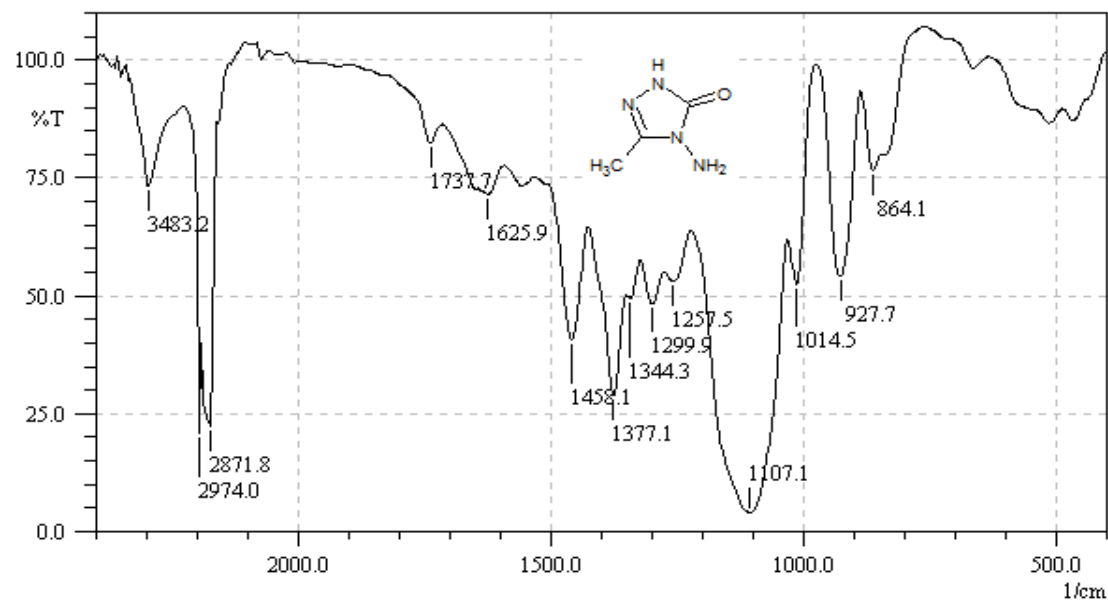


Figure II-II-17. Spectre infrarouge du composé (C-2) dans le KBr

🚦 **Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**

RMN ^1H

Les données de RMN ^1H du composé (**C-2**) affirment que les protons du groupement amine N-NH₂ et ceux de l'amine secondaire du cycle triazole O=C-NH-

apparaissent vers 3.544 et 7.284 ppm, le signal présent à 1.115 ppm correspond au proton $\text{CH}_3\text{-C=N}$.

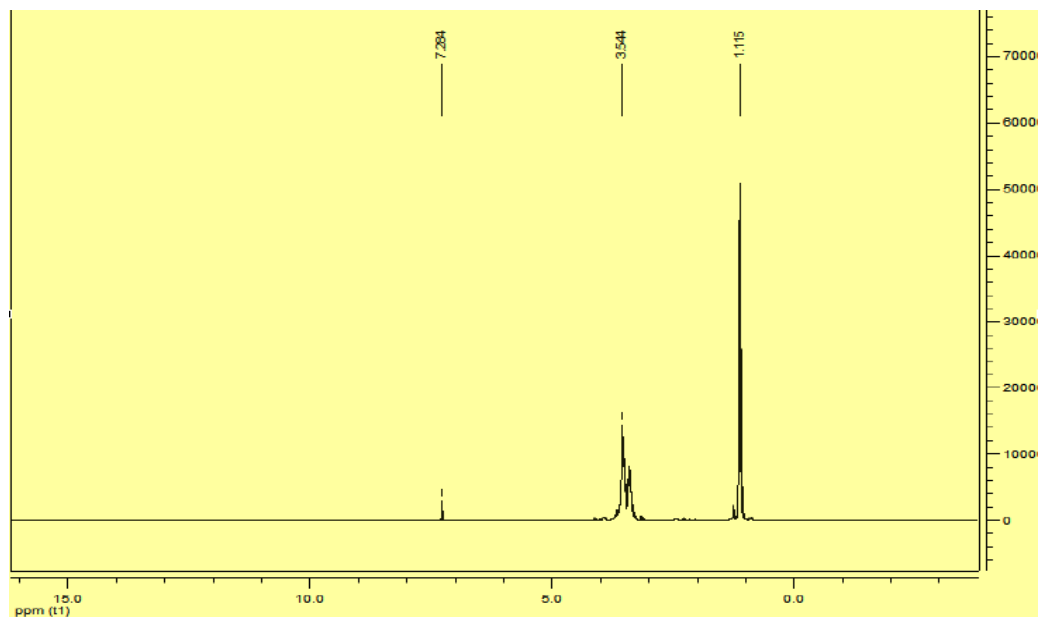


Figure II-II-18. Spectre RMN ¹H du composé (C-2)

RMN ¹³C

Le spectre RMN ¹³C montre la présence du signal correspondant à la fonction imine C=N à 165.455 ppm, .Le carbone de la fonction méthyle $\text{CH}_3\text{-C}$ résonne à 17.328 ppm, le pic à 167.197 ppm caractérise le carbone C=O .

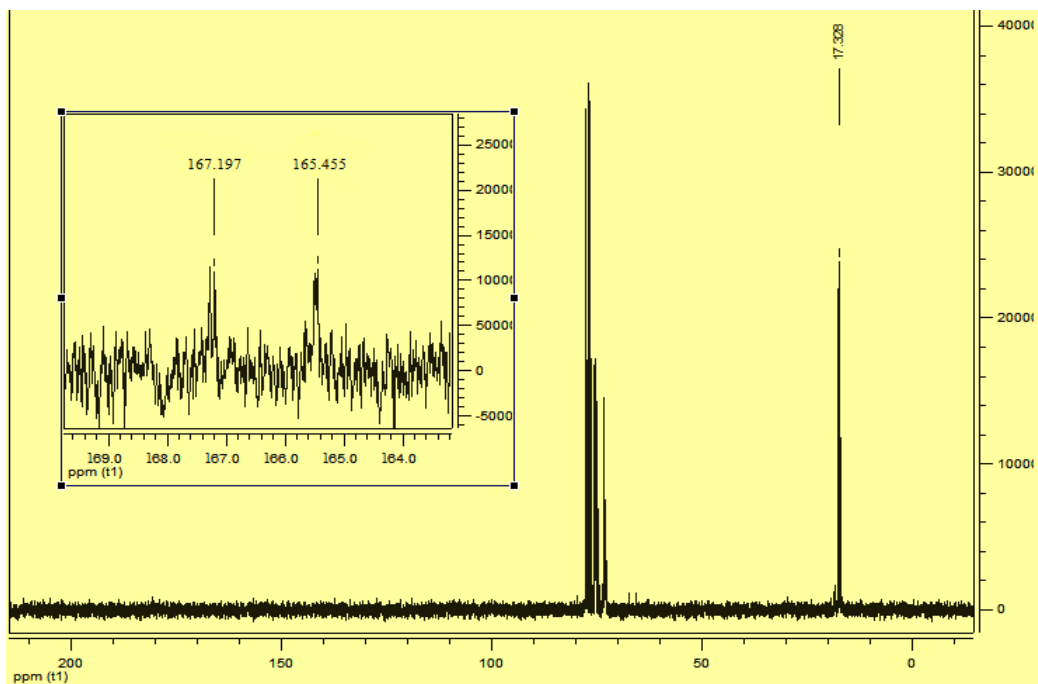


Figure II-II-19. Spectre RMN ¹³C du composé (C-2)

II.4.7 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (C-3) :

✚ L'analyse CCM indique :

Ce mélange est porté à reflux à une température de 80°C , après 8h, l'analyse par CCM révèle l'apparition d'une seule tache de $R_f=0.82$ dans l'éluant : CHCl_3 , le produit est obtenu sous forme liquide de couleur transparente.

Avec :

❖ Rendement = 72.56%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2976.0 (C-H) aliphatique, 1109.0 (C-N), 1575.7 (C=N), 3348.2 (NH_2).

Le spectre IR du produit C-3, montre la présence d'une bande de vibration vers 3348.2 cm^{-1} caractéristique de NH, il existe aussi la liaison C=N à la 1575.7 cm^{-1} , la bande de vibration de C-N se situe vers 1109.0 cm^{-1} , la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique se manifeste vers la zone [2927.7-2976.0] cm^{-1} , et enfin la fréquence de déformation des liaisons N-H vers 1483.2 cm^{-1} . Figure ci-dessous :

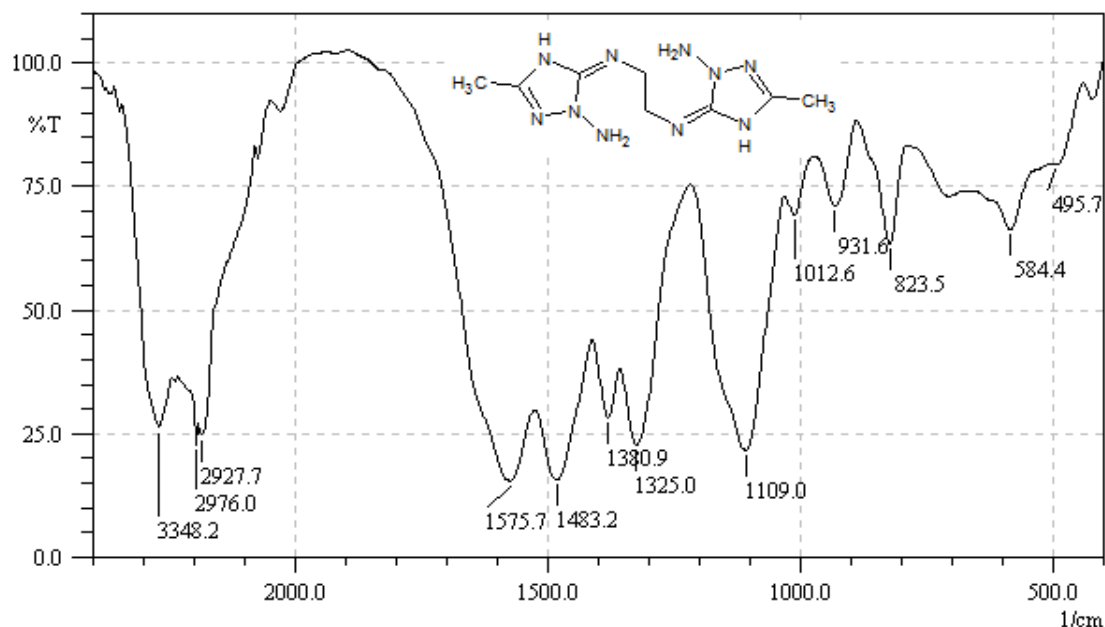


Figure II-II-20. Spectre infrarouge du composé (C-3) dans le KBr

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

Les données de RMN ^1H du composé (C-3) affirment que les protons du groupement amine N-NH_2 et ceux de l'amine secondaire du cycle azole N=C-NH

apparaissent vers 3.469 et 2.534 ppm, le signal présent à 1.057 ppm correspond au proton $\text{CH}_3\text{-CH}$. Un signal aux environs de 3.074 ppm est attribué au proton du carbone $=\text{N-CH}_2$

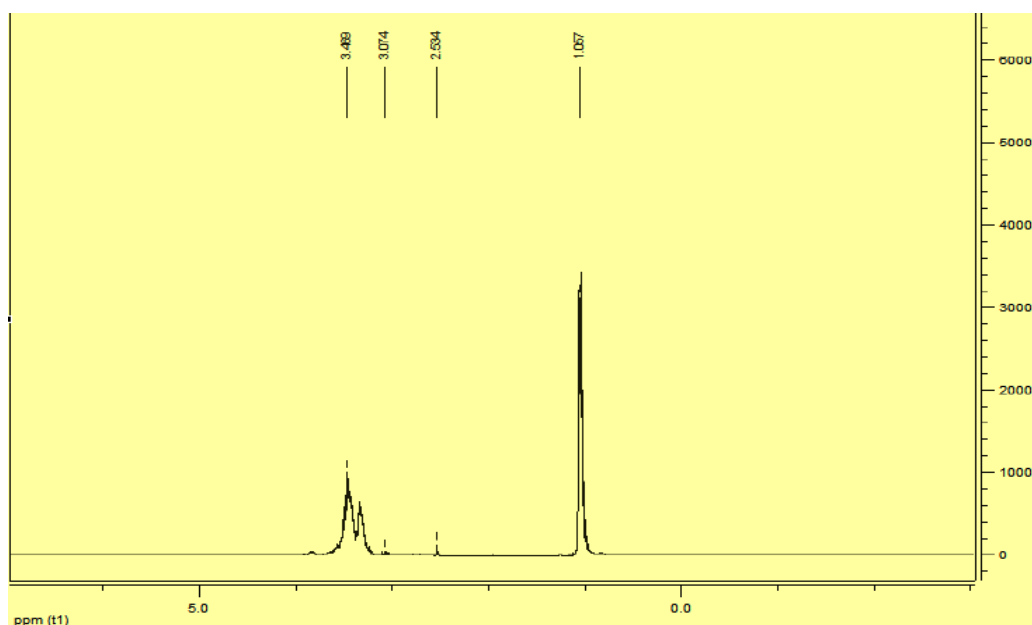


Figure II-II-21. Spectre RMN ^1H du composé (C-3)

RMN ^{13}C :

Le spectre RMN ^{13}C montre la présence des signaux correspondant à la fonction imine NH-C=N et $\text{CH}_3\text{-C=N}$ à 167.110 et 165.419 ppm. Le carbone de la fonction méthyle $\text{CH}_3\text{-C}$ résonne à 17.361 ppm, le pic à 65.419 ppm caractérise les deux carbones CH_2 .

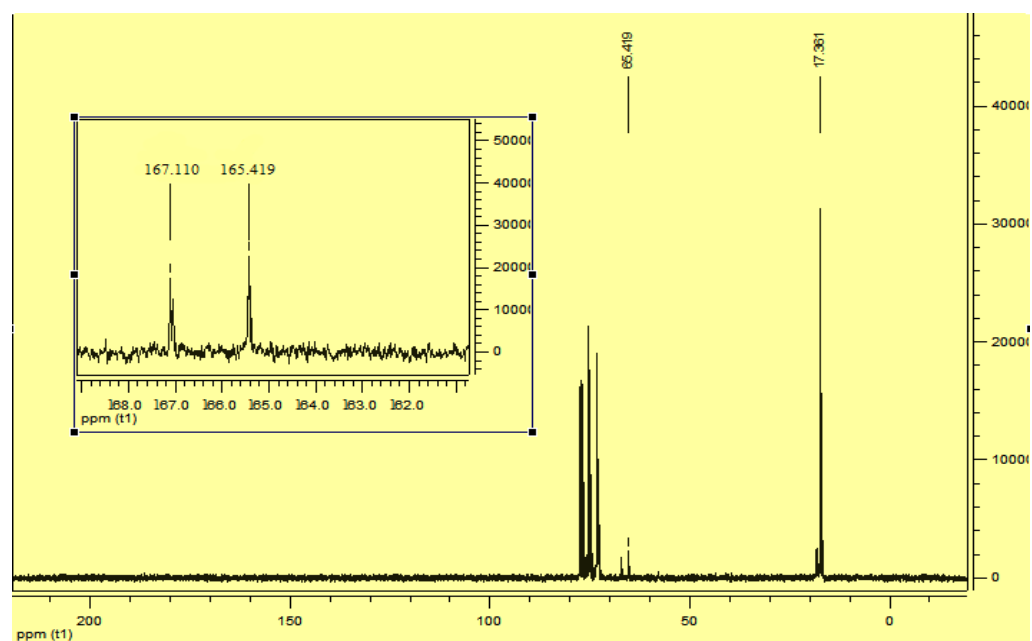


Figure II-II-22. Spectre RMN ^{13}C du composé (C-3)

II.4.8 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C de l'éthylododecanoate:

🚦 L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de l'éthylododecanoate (**B**), après 7h de reflux : $R_f = 0.65$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=8/2$)

Avec :

❖ Rendement = 81.5 %

🚦 Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2858.3 (C-H) aliphatique, 1739.7 (C=O), 1180.4 (C-O-C).

Le spectre IR du produit **B**, montre la présence d'une bande de vibration vers 1739.7 cm^{-1} indique la présence de la fonction C=O, la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique se manifeste vers la zone $[2925.8-2858.3] \text{ cm}^{-1}$, la fréquence de vibration de la liaison C-O-C est située vers 1180.4 cm^{-1} . Figure ci-dessous :

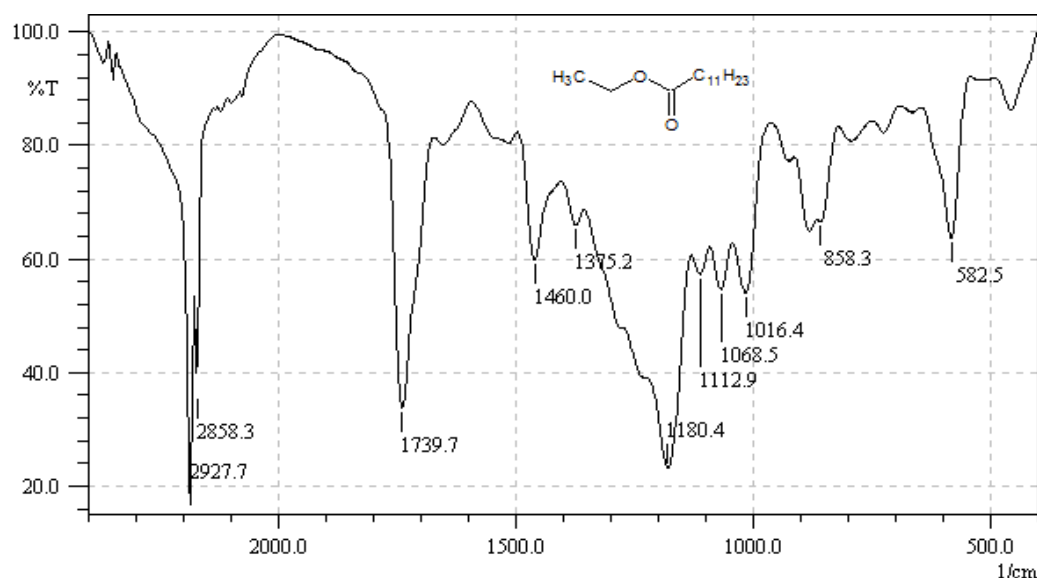
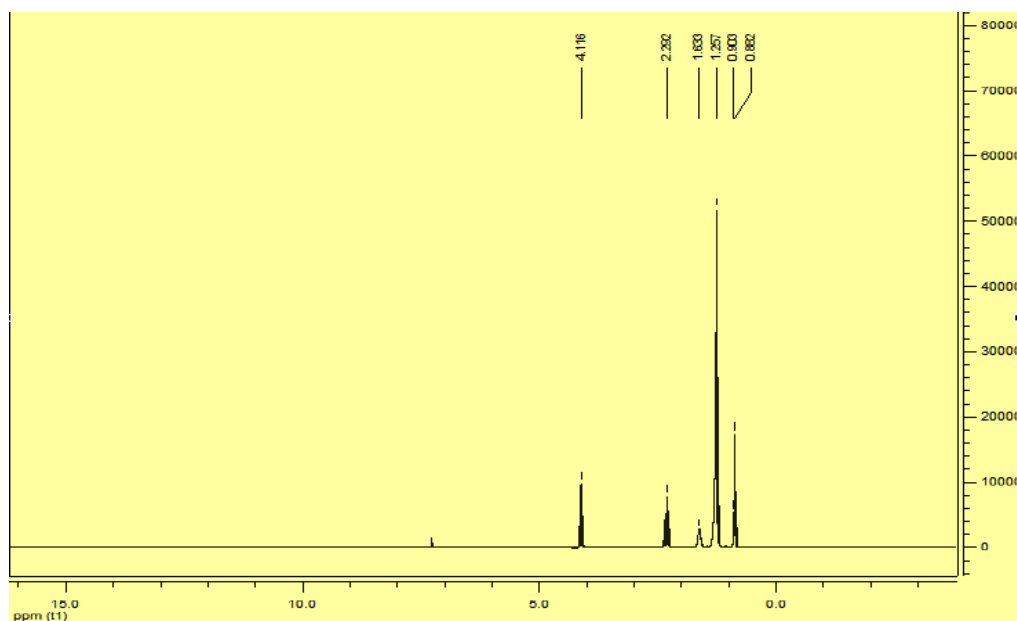


Figure II-II-23. Spectre infrarouge du composé (**B**) dans le KBr

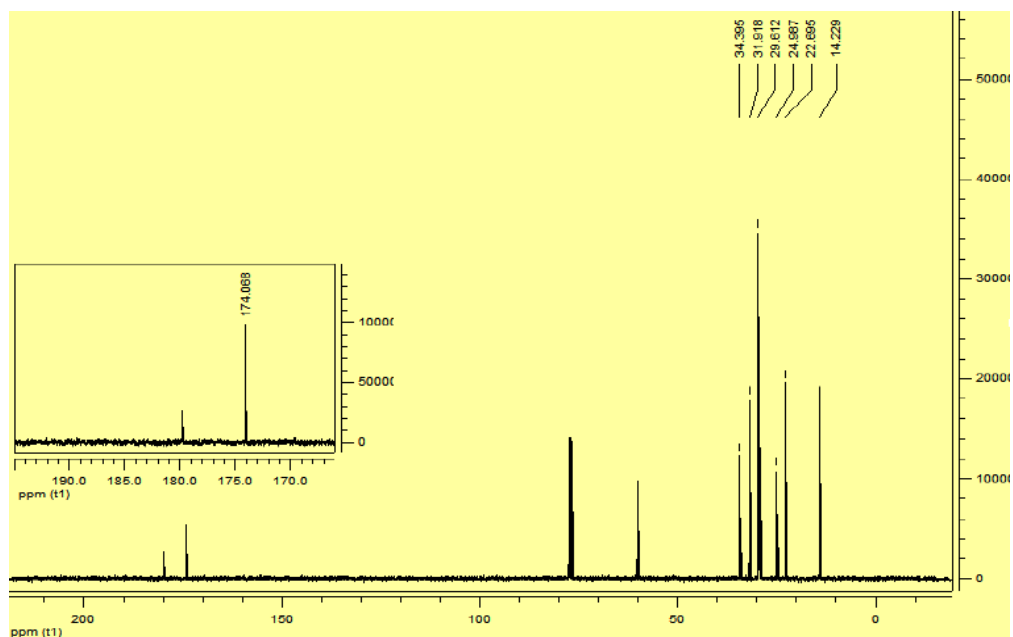
🚦 Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé (**B**) montre quelques signaux caractéristiques : le proton $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-C=O}$ de l'ester et les deux protons de $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-C=O}$ sont observés à 4.116 et 2.292 ppm, le proton du carbone $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-C=O}$ et de $\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ résonnent à 0.903 et 1.618 ppm, le pic à 1.257 ppm correspond aux deux protons des carbones $\text{-CH}_3\text{-(}\underline{\text{CH}}_2)_8\text{-(CH}_2)_2\text{-C=O}$, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$ est observé à 0.882 ppm.

Figure II-II-24. Spectre RMN ^1H du composé (B)RMN ^{13}C

Le spectre RMN du carbone confirme la formation de l'ester par la présence d'un pic à 14.229 ppm qui correspond à la résonance des deux carbones de méthyle CH_3 . On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ à 59.796 ppm et celui du carbone O=C-CH_2 à 174.068 ppm, on note un déplacement chimique à 34.396 ppm du groupement $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ et de 24.987 attribué au groupement $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$, les carbones du groupe méthyle $\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ résonne à 29.612 ppm, et pour les deux carbones du $\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ et $\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ résonnent à 31.918 et 22.695 ppm.

Figure II-II-25. Spectre RMN ^{13}C du composé (B)

II.4.9 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du N' - (hydrazinylcarbonyl) dodecanehydrazide :

🌈 L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de N' - (hydrazinylcarbonyl) dodecanehydrazide_ (**B-1**), après 7h de reflux : Rf= 0.75 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=8/2$)

Avec :

❖ Rendement = 81%

🌈 Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2968.2-2860.2 (C-H) aliphatique, 1739.7(C=O), 3483.2 (NH_2).

Le spectre IR du produit **B-1**, montre l'apparition des bandes de vibrations caractéristiques du produit : une bande de vibration d'élongation vers 3483.2 cm^{-1} caractéristique de la liaison (NH_2), une bande de vibration d'élongation fort vers 1739.7 cm^{-1} correspond à la fonction (C=O) amide, une bande de vibration d'élongation vers 1109.0 cm^{-1} caractéristique de la liaison (N-C), $\tilde{\nu}_{\text{C-H}}$ [$2968.2\text{-}2860.2$] cm^{-1} correspond à la liaison C-H. Figure ci-dessous :

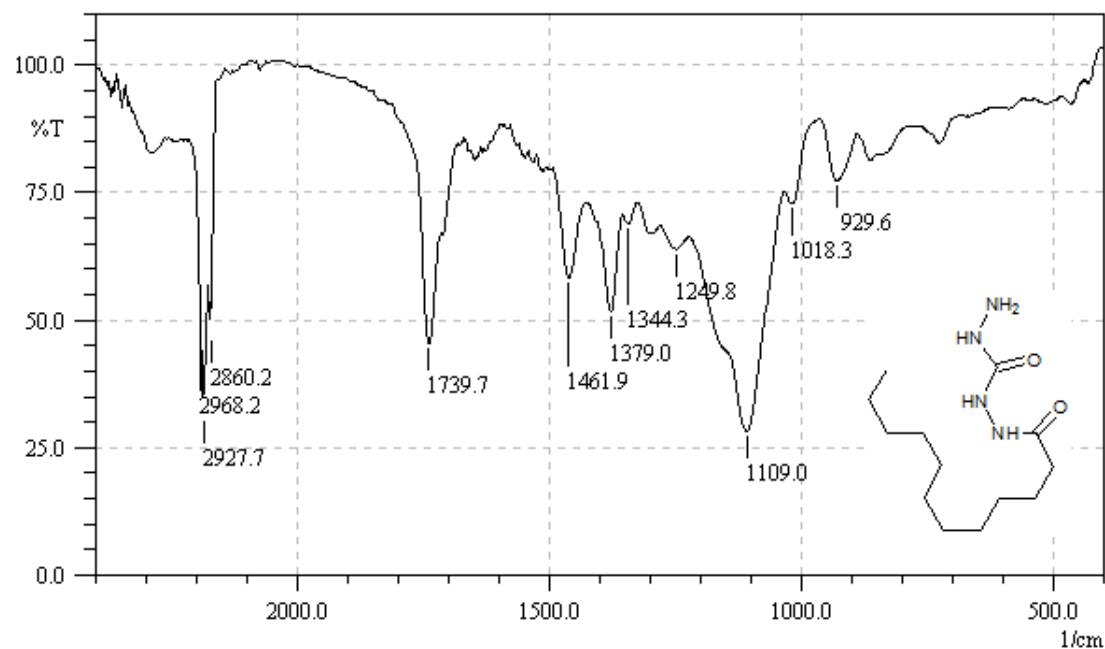


Figure II-II-26. Spectre infrarouge du composé (B-1) dans le KBr

🌈 Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

le spectre RMN ^1H du composé (**B-1**) montre que deux signaux du proton NH-C=O et celui des protons de la fonction amine $-\text{NH}_2$ sont observés respectivement à 5.026 et 4.135 ppm, concernant le proton du carbone $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, il résonne à 0.854 ppm, le pic à 1.253 ppm est attribué aux deux protons du carbone $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2$, le déplacement chimique des quatre protons du carbone $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_9\text{-CH}_2$ est observé respectivement à 1.624 et 2.285 ppm.

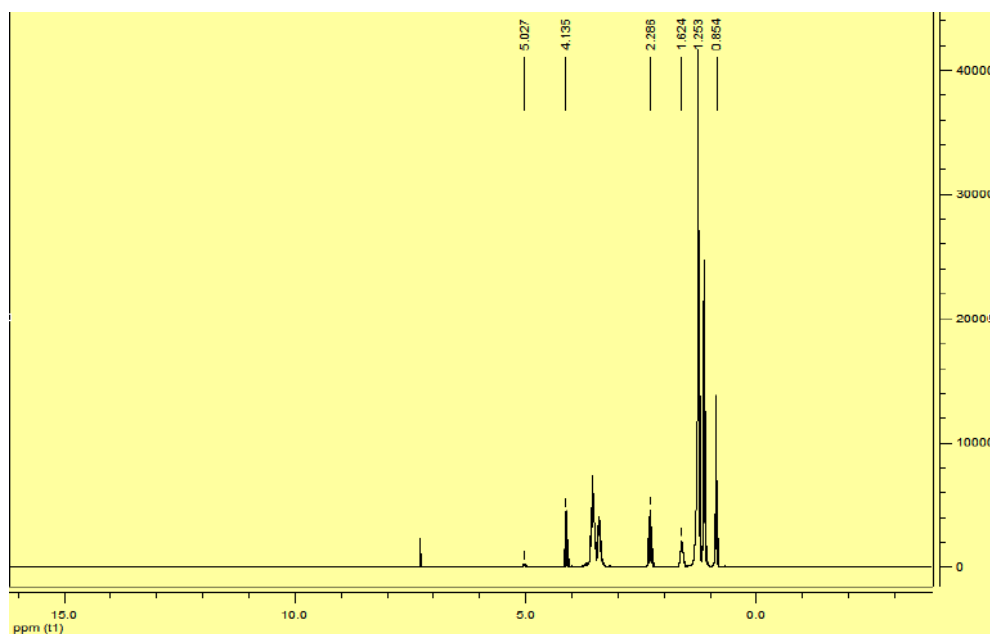


Figure II-II-27. Spectre RMN ^1H du composé (B-1)

RMN ^{13}C

Le spectre RMN du carbone montre la présence de pics à 173.703 ppm caractéristiques de la résonance de carbone du l'acétone C=O , le pic caractéristique du carbone $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ et $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ se situent à 22.464 et à 31.605 ppm et celui des carbones $\text{(CH}_2)_6\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$ se manifeste à 29.453 ppm. Le déplacement chimique à 24.730 ppm correspond au groupement $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ et le déplacement à 34.394 ppm correspond au groupement $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$, le carbone du méthyle du groupe $-\text{CH}_3$ du méthionine résonne à 14.249 ppm.

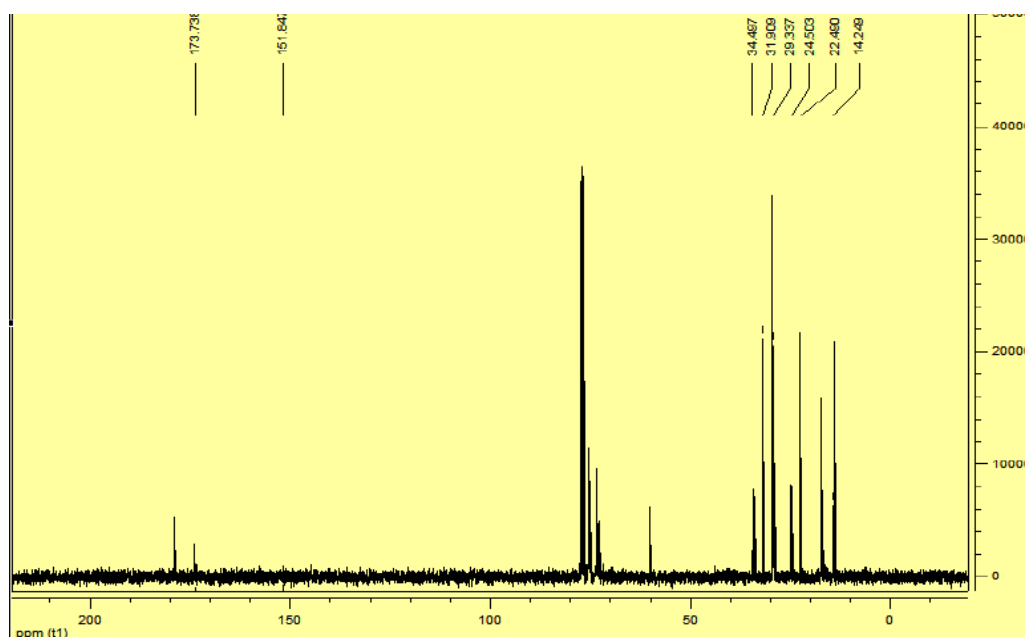


Figure II-II-28. Spectre RMN ^{13}C du composé (B-1)

II.4. 10 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1, 2,4-triazol-3-one :

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de **4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (B-2)**, après 5h de reflux : $R_{f_{2b}} = 0.9$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=8/2$)

Avec :

❖ Rendement = 92.75%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2920-2684.7 (C-H) aliphatique, 1739.7 (C=O), 1624.0 (C=N), 3460.1 (N-H).

Le spectre IR du produit **B-2**, montre la présence d'une bande de vibration vers 3460.1 cm^{-1} qui indique la fonction NH, la liaison C=O résonne à la 1739.7 cm^{-1} , la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique se situe dans la zone $[2970.2-2860.2] \text{ cm}^{-1}$, la fréquence de déformation des liaisons N-H de l'amide se manifeste vers 1460.0 cm^{-1} , une bande de vibration d'élongation fort est observée vers 1624.0 cm^{-1} qui correspond à la fonction (C=N), par contre celle située vers 1109.0 cm^{-1} est attribuée à la liaison (N-C), Figure ci-dessous :

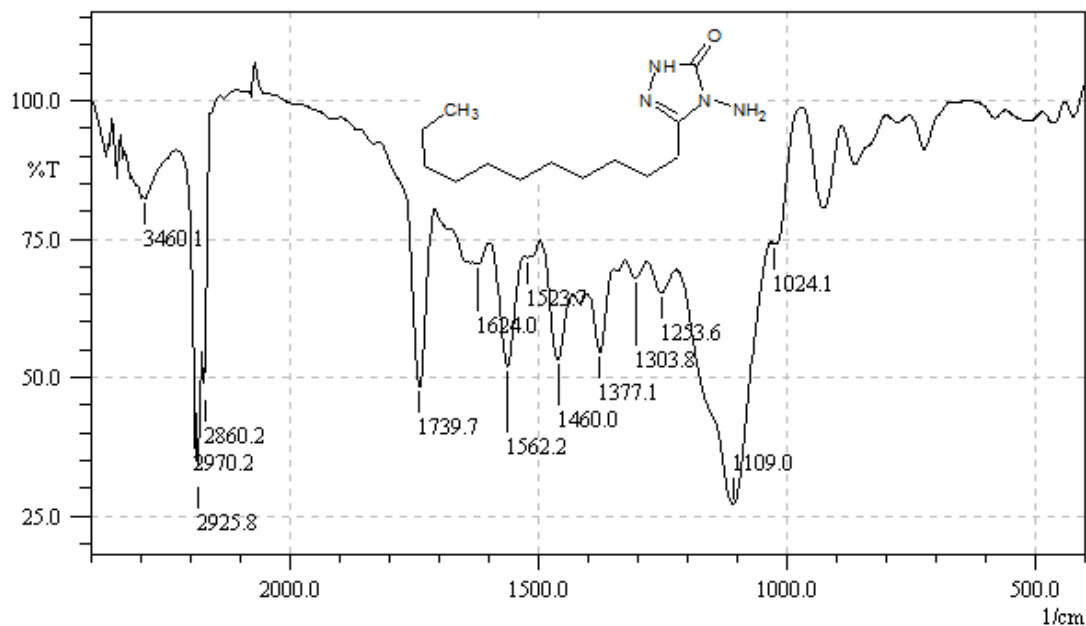


Figure II-II-29. Spectre infrarouge du composé (B-2) dans le KBr

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du composé (B-2) montre quelques signaux caractéristiques : le proton $-\text{NH}_2$ et $-\text{NH}-\text{N}$ sont observés à 4.015 et à 5.075 ppm, le pic à 2.191 ppm correspond aux deux protons du carbone $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}$, les protons du carbone $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$ résonnent à 1.552 ppm, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $-\text{CH}_3$ est observé à 0.786 ppm, tandis que les protons du carbone $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8$ apparaissent à 1.044 ppm.

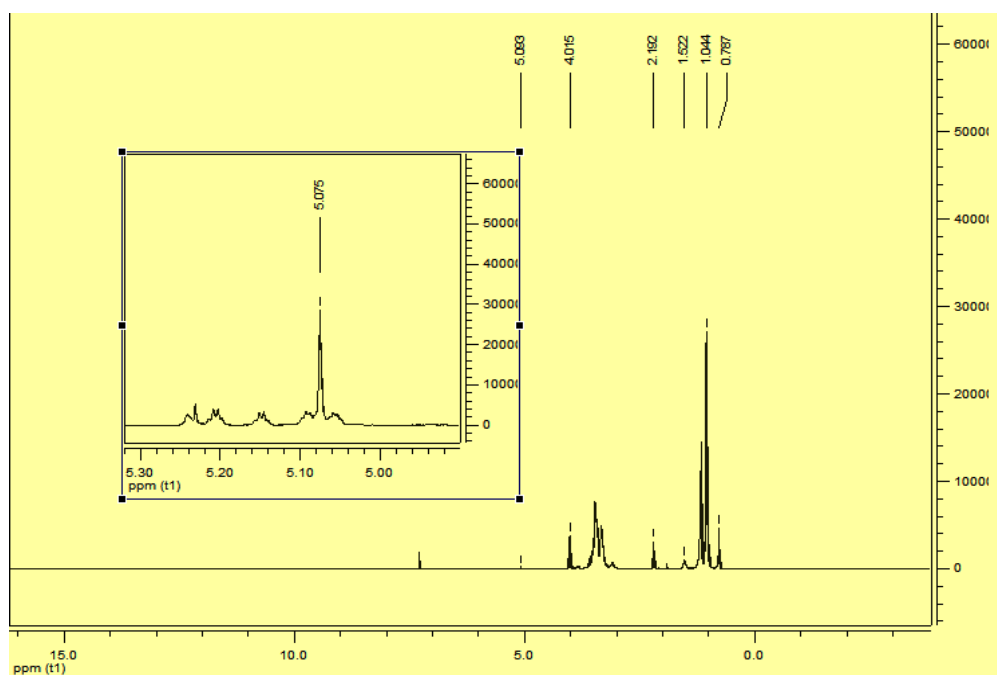


Figure II-II-30. Spectre RMN ^1H du composé (B-2)

RMN ^{13}C :

Le spectre RMN du carbone confirme la formation du cycle azole par la présence de pic à 173.562 ppm correspondant à la résonance du carbone $\underline{\text{C}}=\text{N}$, On observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $-(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ à 29.501 ppm et ceux des carbones $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ et $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ sont situés à 22.560 et 31.814 ppm, on note un déplacement chimique à 34.930 ppm correspondant au groupement $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{N}$, le carbone du groupe méthyle $\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ résonne à 14.102 ppm et enfin le pic de la liaison $\underline{\text{C}}=\text{O}$ est noté à 173.179 ppm.

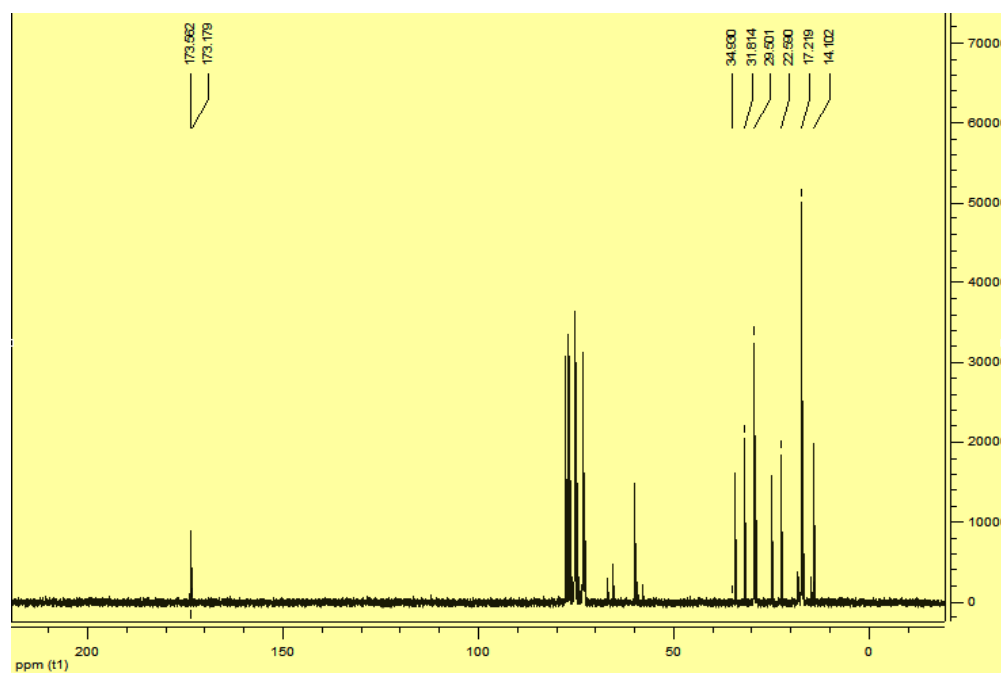


Figure II-II-31. Spectre RMN ^{13}C du composé (B-2)

II.4. 11 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du ligand:

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de 5,5'-(ethane-1,2-diylobis (azaneylylidene))bis(3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine)(B-3), après 6 h de reflux : $R_{f3b} = 0.83$
($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=8/2$)

Avec :

- ❖ Rendement = 60.15 %
- ❖ Point de fusion : 120°C

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2858.3-2923.9 (C-H) aliphatique, 1109.0(C-N), 1566.1 (C=N), 3342.4 (NH_2).

Le spectre IR du produit **B-3**, montre la présence d'une bande de vibration vers 3342.4 cm^{-1} ce qui la liaison NH, la liaison $\text{C}=\text{N}$ est située à 1566.1 cm^{-1} , la bande de vibration de $\text{C}-\text{N}$ se situe vers 1109.0 cm^{-1} , la fréquence de vibration des liaisons $\text{C}-\text{H}$ aliphatique apparait vers la zone $[2858.3-2923.9]\text{ cm}^{-1}$, et enfin la fréquence de déformation des liaisons $\text{N}-\text{H}$ se manifeste vers 1471.6 cm^{-1} . Figure ci-dessous :

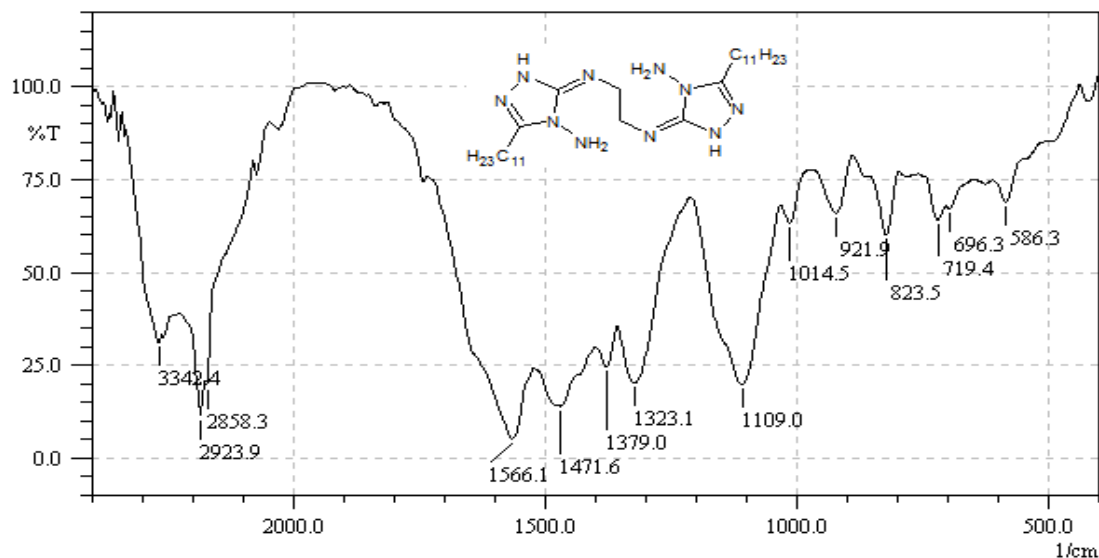


Figure II-II-32. Spectre infrarouge du ligand (B-3) dans le KBr

🔍 Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

Le spectre de ce produit est caractérisé par deux larges singulets le premier correspondant au proton de la liaison NH qui apparait à 2.077 ppm d'intégration 1H, le deuxième pic correspondant aux protons du groupement NH_2 apparait à 4.698 ppm d'intégration 2H. Les autres protons du carbone- $(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$ apparaissent à 1.133 ppm et ceux du groupement $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$ se situent à 2.846 ppm. On note un déplacement chimique à 1.762 ppm correspondant au carbone $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$, ceux du groupe méthyle $-\text{CH}_3$ résonne à 1.007 ppm et enfin on note le pic de la liaison CH_2-N à 2.846 ppm.

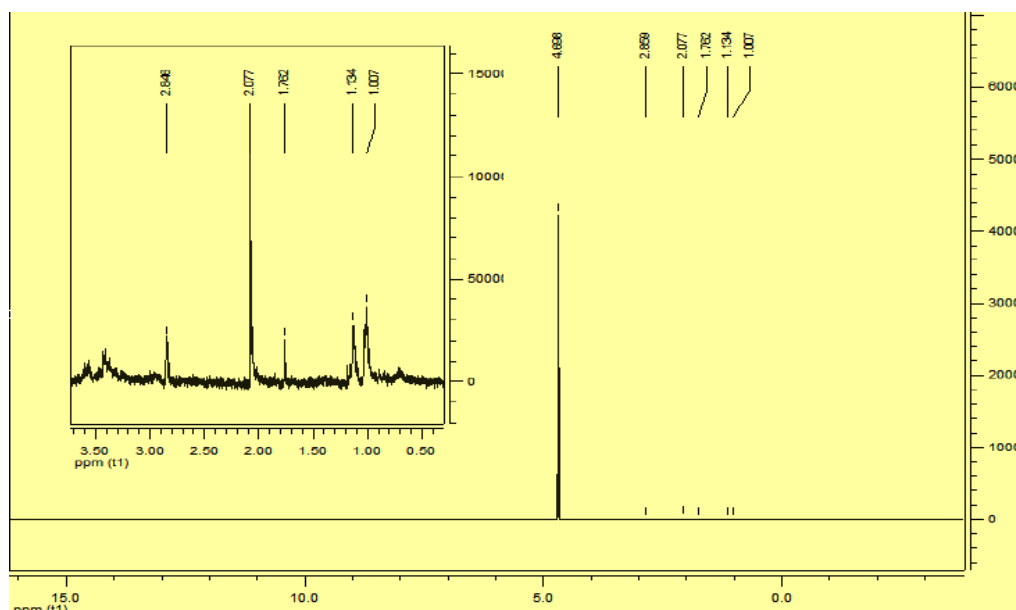


Figure II-II-33. Spectre RMN ^1H du ligand (B-3)

II.4. 12 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du ligand complexée avec le Cobalt :

🔗 L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de (B-4), après 4-5h de reflux : $R_{fB-4} = 0.85$

($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=8/2$)

Avec :

- ❖ Rendement = 78.5%
- ❖ Point de fusion : 171-172 °C

🔗 **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2860.2-2923.9 (C-H) aliphatique, 1058.8(C-N), 1585.4(C=N), 3219-3134.1 (NH_2).

Le spectre IR du produit B-4, montre la présence d'une bande de vibration dans la zone [3219-3134.1] cm^{-1} montrant la présence de la fonction NH_2 , concernant la liaison C=N, elle absorbe à 1585.4 cm^{-1} , la bande de vibration de C-N apparait vers 1058.8 cm^{-1} , enfin la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique se situent dans la zone [2860.2-2923.9] cm^{-1} . Figure ci-dessous :

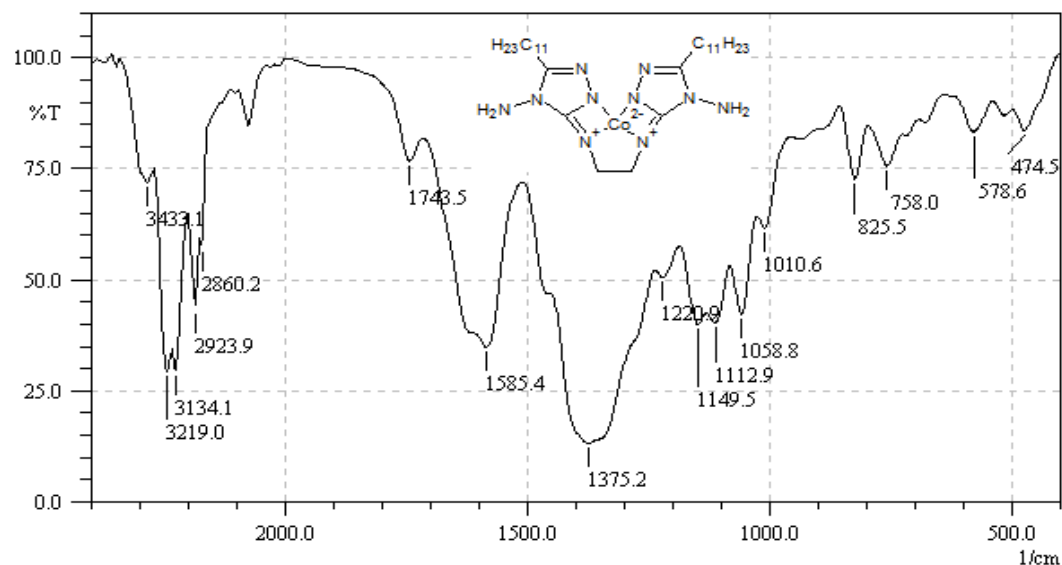


Figure II-II-34. Spectre infrarouge du complexe (B-4) dans le KBr

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

On enregistre pour le composé B-4 la présence d'un large singulet à 4.697 ppm, correspondant aux deux protons du groupement NH_2 . le pic à 2.626 ppm correspond aux deux protons du carbone $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}$, le proton du carbone $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$ résonne à 2.011 ppm, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $-\text{CH}_3$ est observé à 1.001 ppm, et les protons du carbone $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8$ apparaissent à 1.758 ppm, le signal présent à 2.013 ppm correspond aux protons $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$.

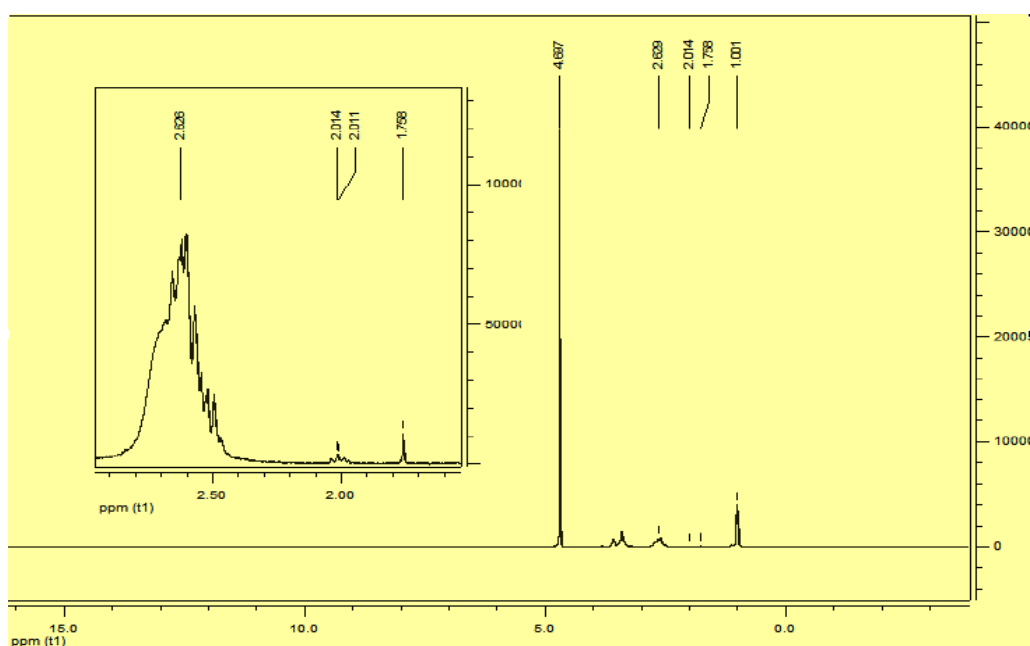


Figure II-II-35. Spectre RMN ^1H du complexe (B-4)

RMN ^{13}C :

Le spectre RMN du carbone du composé B-4 présente un pic à 43.815 ppm correspondant à la résonance du carbone $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6-\text{CH}_3$ et celui du carbone $\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2$ et $\text{C}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ apparaissent à 43.815 et 19.176 ppm respectivement, on note aussi un déplacement chimique à 44.267 ppm correspondant au groupement $\text{C}=\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$, le carbone du groupe méthyle résonne à 15.842 ppm.

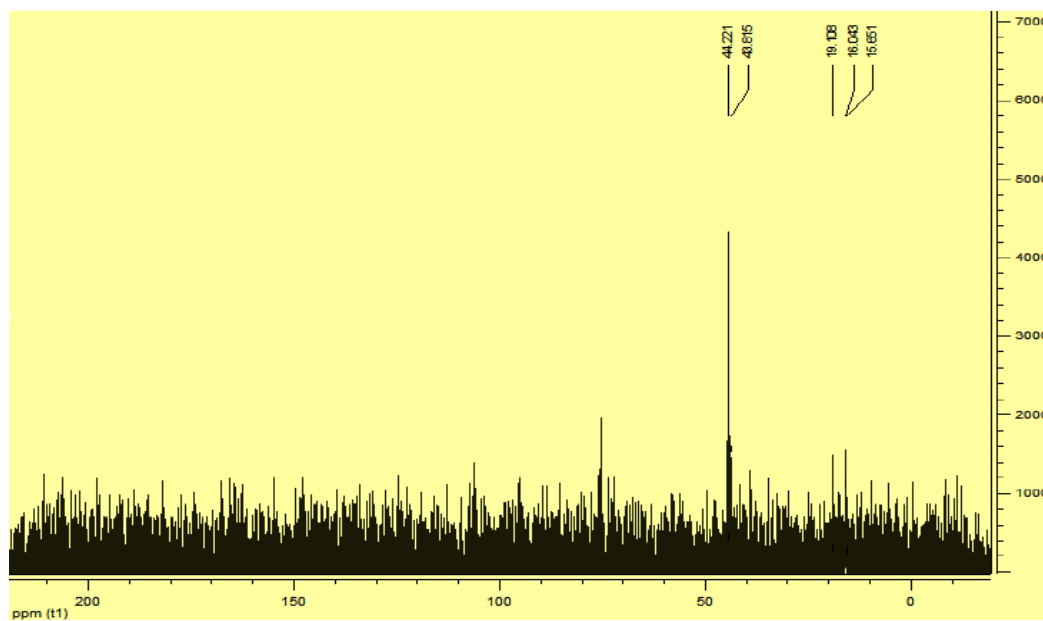


Figure II-II-36. Spectre RMN ^{13}C du complexe (B-4)

II.4. 13 Caractérisation spectroscopique IR, RMN ^1H , ^{13}C du ligand complexé avec le Cuivre :

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de (B-5), après 30 min de reflux : $R_{f5b} = 0.78$

$(\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=8/$

Avec :

❖ Rendement = 73.03 %

❖ Point de fusion : 208 °C

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2893-2954.7(C-H) aliphatique, 1041.5(C-N), 1606.6(C=N), 3163-3276.8(NH₂).

Le spectre IR du produit B-5, montre la présence d'une bande de vibration dans la zone $[3276.8-3163.0] \text{ cm}^{-1}$ indique la présence de la fonction NH₂, il existe aussi la liaison C=N qui absorbe à la 1606.6 cm^{-1} , la bande de vibration de C-N apparaît vers 1041.5 cm^{-1} , la fréquence de vibration des liaisons C-H aliphatique se manifeste vers la zone $[2893-2954.7] \text{ cm}^{-1}$. Figure ci-dessous :

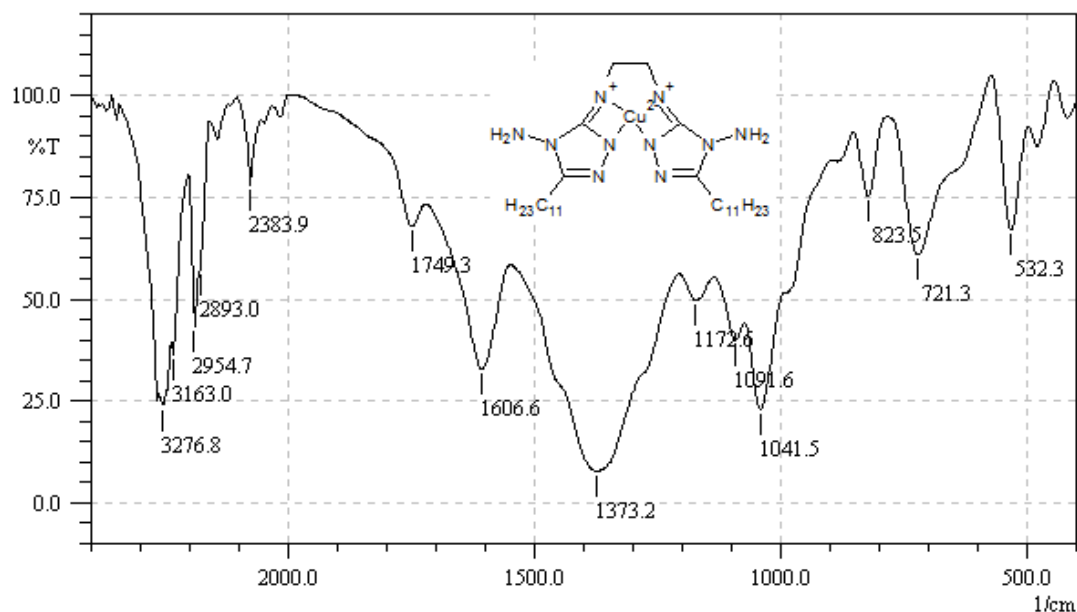


Figure II-II-37. Spectre infrarouge du complexe (B-5) dans le KBr

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

On enregistre pour le composé B-5 la présence d'un large singulet à 4.699 ppm, correspondant aux deux protons du groupement NH_2 . le proton du carbone CH_2 - CH_2 - $\text{C}=\text{N}$ résonne à 1.911 ppm, le déplacement chimique des trois protons du méthyle $-\text{CH}_3$ est observé à 1.026 ppm, et les protons du carbone du groupe CH_3 - $(\text{CH}_2)_8$ apparaissent à 1.910 ppm, le signal présent à 1.910 ppm correspond aux protons $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$.

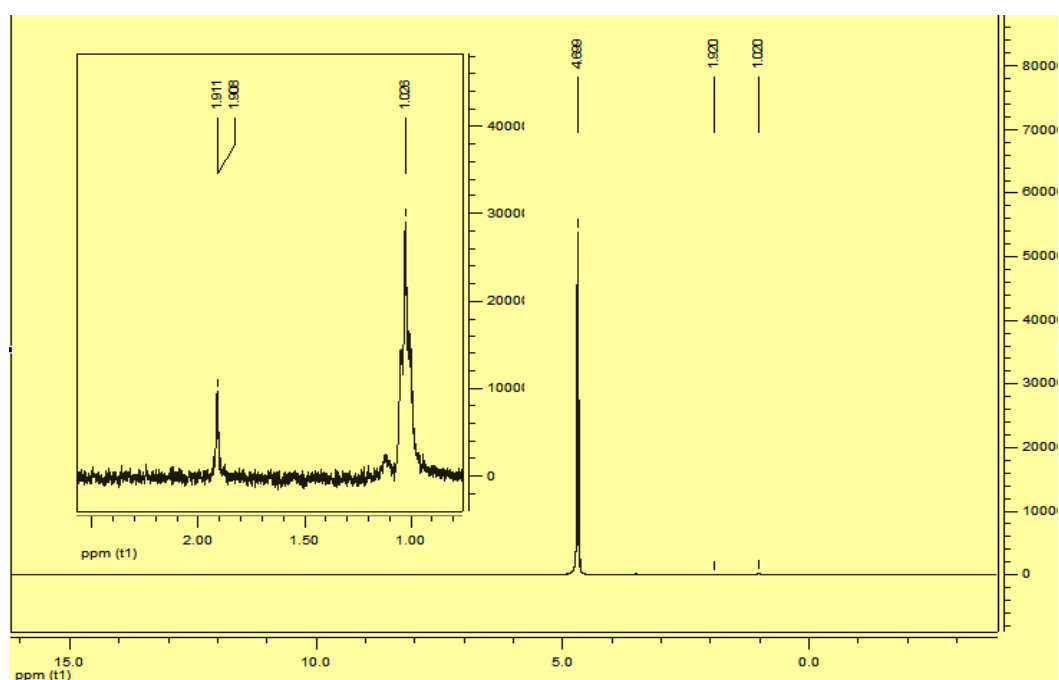


Figure II-II-38. Spectre RMN ^1H du complexe (B-5)

III. Etude quantique

I. Introduction

Le but de cette étude par chimie computationnelle que nous avons menée, a permis de déterminer les caractéristiques spectrales UV et IR des complexes métalliques qui sont en concordance avec celles obtenues expérimentalement, ceci a été motivé par le fait que les bases de Schiff et leurs complexes de métaux de transition continuent d'avoir des propriétés inexploitées et sont des ligands très sollicités grâce à la facilité de leur synthèse et la diversité de leurs structures. Ces ligands sont des donneurs d'électrons modérés avec des effets électroniques et stériques facilement modulables.

Cependant, la mise au point et l'élucidation des structures électroniques de ces complexes de cette famille de ligands connus pour leur forte capacité à coordonner les métaux et à les stabiliser dans divers états d'oxydation, font de leurs complexes métalliques de bons candidats pour une grande variété de réactions asymétriques. Les complexes de métaux à ligands base de Schiff sont encore largement utilisés en catalyse mais de plus en plus sous une autre forme telle que leurs fixations sur des supports solides. Cette étude réalisée par couplage entre expérience et modélisation permettant ainsi d'appréhender leur réactivité.

Dans un objectif à court terme, et comme perspectives nous comptons mener une étude par la chimie théorique, pour déterminer la géométrie de ces complexes obtenus avec des cations métalliques du cuivre, du Nickel, et en particulier avec le fer, en comparant les résultats obtenus avec ceux découlant des mesures expérimentales réalisées par la méthode des diffractions rayons X pour obtenir des informations entre autres sur les longueurs des liaisons et les angles de torsions, et ce pour comprendre mieux leur réactivité, car les complexes de ces métaux à ligands base de Schiff sont encore largement utilisés en catalyse mais de plus en plus sous une autre forme telle que leurs fixations sur des supports solides.

En ce qui concerne cette partie de chapitre nous discuterons en détail l'étude comparative entre l'expérimentale et théorique des complexes métalliques qui continuent d'avoir des propriétés inexploitées, due à leur facilité de synthèse et qui ont des effets électroniques et stériques facilement modulables.

L'expansion de la nouvelle structure des complexes métalliques a été un sujet de considération [21]. Les composés azolés avec le composant hétérocyclique forment des complexes colorés avec des ions métalliques universels [22] et sont importants

pour l'industrie et le système biologique [23]. De plus, les chélates de métaux ont fait l'objet d'études et ont beaucoup attiré l'attention en raison de leurs caractéristiques électroniques et géométriques intéressantes en rapport avec leur application dans divers domaines [24]. Ce type de composés azolés caractérisés par une azo imine (-acidique) ($-N = N-C-N$) qui donne des résultats avec de bons rendements, une grande stabilité, et enfin caractérisé par une facilité de purification et des couleurs profondes qui présentent des déplacements de longueur d'onde lorsqu'ils sont compatibles avec les ions de métaux de transition [25,26]. Les complexes chélatés ayant des cycles chélatés à cinq ou six chaînons sont les plus stables [27]. Dans le fait que certains médicaments, y compris en décourageant la croissance des germes [28, 29]. De plus, ces composés constituent des réactifs analytiques [30-32]. Les composés azocycloazolés jouent un rôle important dans la détermination spectrale afin d'identifier la quantité d'éléments, en particulier avec les ions de métaux de transition, en raison de sa sensibilité et de sa sélectivité [33]. Dans notre recherche, nous avons pu préparer un nouveau ligand et son complexe avec [Cu (II), Co (II)] en prenant en compte une étude spectrale afin d'obtenir les conditions optimales du rapport métal/ligand pour la préparation du complexe.

D'autre part, Le développement des outils informatiques dans les vingt dernières années, tant sur les procédures de calcul numérique que sur la puissance des ordinateurs, a augmenté considérablement le nombre d'études théoriques et de nombreuses applications notamment en vibration moléculaire ont vu le jour. En effet, les calculs sur des systèmes possédant de plus en plus d'atomes sont en plein essor. En dépit de la complexité des systèmes étudiés, il devient de plus en plus crucial de pouvoir établir des corrélations entre les données issues de l'expérience et celles issues des calculs théoriques.

II. Etude théorique :

II. 1 Détails de calculs

Les calculs basés sur la DFT donnent de bons résultats pour les états fondamentaux de divers systèmes, particulièrement les systèmes moléculaires complexes relativement gros, contenant plusieurs centaines d'électrons (systèmes métalliques, ioniques, organométalliques...) pour de nombreuses propriétés (structures moléculaires, fréquences de vibration, potentiels d'ionisation...).

Dans la présente étude, nous avons testé des méthodes DFT dont l'usage est répandu pour identifier une fonctionnelle de la densité appropriée pour traiter notre composé hybride en partant des molécules de base qui le constitue. Dans Gaussian, en se basant sur la bibliographie, nous avons testé la fonctionnelle (B3LYP) associée à la base [6-31G (d,p)] car c'est celles qui sont les mieux adaptées aux composés organiques.

La fonctionnelle hybride B3LYP avec une base donne de bons résultats pour l'étape d'optimisation.

III. Etude structurale:

III. 1 Spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie d'absorption infrarouge est considérée comme une méthode analytique très puissante car elle permet d'identifier un grand nombre d'espèces chimiques de façon non ambiguë car tous les composés chimiques, sauf les atomes et les molécules linéaires symétriques, possèdent un spectre rovibrationnel qui leur est propre. En raison de sa spécificité, l'infrarouge est et a été souvent employé comme une « norme » pour les études d'intercomparaison des différentes mesures [34].

La spectroscopie infrarouge permet d'obtenir une information précise sur la structure et les fonctions des composés organiques et organométalliques. De plus, les temps d'analyse atteints lors de cette thèse (inférieurs à 10 minutes).

L'appareil utilisé est un spectrophotomètre à transformée (IR) de type shimadzu 8000 (université Moulay Tahar Saida).

Les spectres des films sont directement enregistrés après que les poudres sont dissoutes dans le KBr

III. 2 Spectroscopie ultra-violet :

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), du visible (400 nm – 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm - 1400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide. Le spectre électronique est la fonction qui relie l'intensité lumineuse absorbée par l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde.

L'analyse par spectroscopie ultraviolet visible s'avère nécessaire et utile pour la caractérisation des produits initiaux et finaux. Cette technique très pratique a été réalisée au sein de l'université de Saida au laboratoire physicochimique.

IV. Comparaison expérience / théorie

IV.1 Spectroscopie infrarouge :

IV.1.1 Comparaison entre les spectres expérimentaux :

Les informations sur la coordination des ions cuivre et cobalt ont été obtenues en comparant les fréquences IR des ligands à celles des complexes du cuivre et du cobalt avec un hétérocycle en tant que ligands.

Dans les spectres de ligand, les vibrations d'élongation ν (N – H) apparaissent à $3342,4 \text{ cm}^{-1}$. Ces bandes semblent être décalées vers des fréquences différentes dans les spectres des complexes $3219,0$ et $3134,1 \text{ cm}^{-1}$, ce qui prouve l'implication des –NH dans la formation du complexe [35], et le groupe –NH₂ n'est pas impliqué dans la formation de métal – ligand.

Dans la région des nombres d'ondes de $1566,1 \text{ cm}^{-1}$, les bandes sont principalement attribuées aux vibrations d'élongation de cyclotriazole et semblent être décalées à $1585,4 \text{ cm}^{-1}$ pour le complexe du cobalt et à $1606,6 \text{ cm}^{-1}$ pour le complexe du cuivre.

Les pics de ligand dans la région du nombre d'ondes de $1471,6$ à 1379 cm^{-1} sont principalement des vibrations de CH₂ et CH₃, tandis que dans la région de $1323,1$ à 1109 cm^{-1} , les bandes sont dues à des vibrations d'élongation C–C et C–N. Dans la région du nombre d'onde élevé, les bandes $2858,3$ et $2923,9 \text{ cm}^{-1}$ montrent les vibrations d'étirement CH₂ et CH₃, tous sont légèrement décalées dans le spectre du complexe.

La bande à $3219,0$ et $3134,1 \text{ cm}^{-1}$ du spectre du complexe de cobalt et à $3276,8$ et $3163,0$ a été attribuée aux liaisons symétriques et asymétriques de NH₂ et est légèrement décalée par rapport à celle du ligand ($3342,4 \text{ cm}^{-1}$ de la fonction NH), ce qui signifie que ces groupes n'étaient pas impliqués dans la complexation.

En passant de la vibration C = N, indiquée à $1566,1 \text{ cm}^{-1}$ dans le spectre du ligand, se répartie en deux pics dans le spectre du complexe de Co et Cu. Le passage à des nombres d'ondes fortes à $1585,4$ et $1606,6 \text{ cm}^{-1}$ révèle l'implication du groupe amine dans la complexation avec l'atome de cobalt et cuivre respectivement. De plus, le passage aux fréquences basses à $3219,0$, $3134,1 \text{ cm}^{-1}$ et à $3163,0 - 3276,8 \text{ cm}^{-1}$ des vibrations symétriques et asymétriques de NH₂ suggère l'implication de l'atome NH

du groupe amine dans la coordination des métaux. De plus, un nouveau pic fort apparaît à 1743,5 et 1749.3 cm^{-1} , en raison des vibrations du groupe N–C–C–N–Co et du groupe N–C–C–N–Cu respectivement.

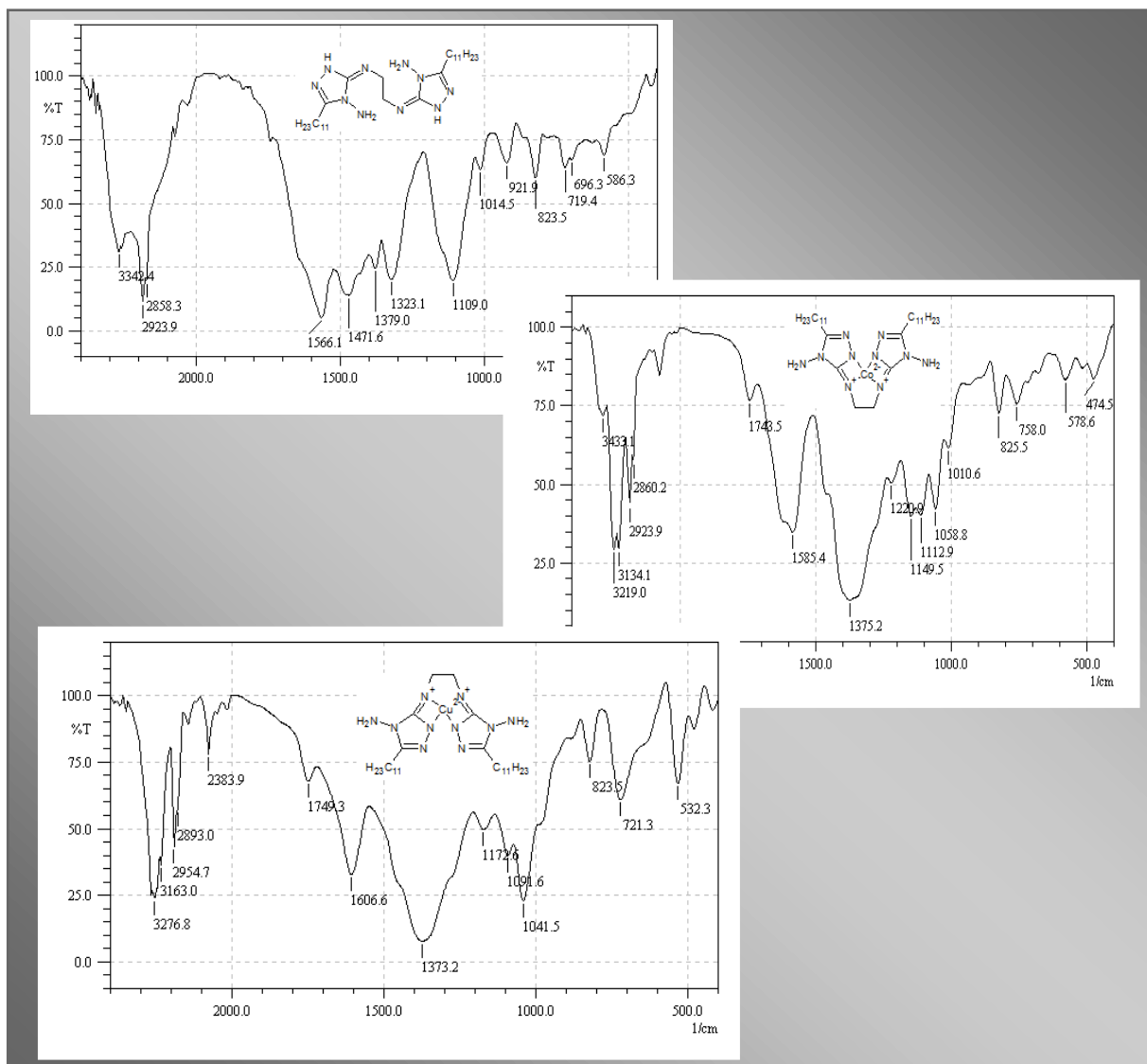


Figure II-II-39. Spectre IR de ligand, de leur complexe.

IV.1.2 Comparaison entre l'expérimental et la théorie :

1. Complexe ligand-Co

Comme pour les attributions réalisées dans les chapitres précédents, Une recherche conformationnelle a été réalisée afin d'explorer la structure possible du ligand complexé avec le Co et de calculer les spectres IR correspondants. Les résultats obtenus ont été analysés en termes de la spectroscopie, de conformation et de correspondance de leur spectre IR calculé avec l'expérience. La figure représente les spectres obtenus en dessous pour cette molécule.

Le spectre IR du ligand complexé avec le Cu est représenté entre 400 et 4000 cm^{-1} en figure II-II-40. Il est composé de trois régions distinctes, la région des modes CH entre 2800 et 3000 cm^{-1} , la région des modes NH entre 3100 et 3600 cm^{-1} et la région des modes C=N entre 1500 et 1600 cm^{-1} .

Les spectres IR théoriques sont caractérisés par des modes d'élongation C-H en dessous de 3046 cm^{-1} , de deux modes d'élongation N-H entre 3500 et 3700 cm^{-1} et des modes d'élongation C=N au-dessus de 1500 cm^{-1} .

La région entre 3 800-2800 cm^{-1} comprend les modes d'élongation des fonctions NH et CH. le complexe a deux liaisons de groupe NH_2 . Ainsi, des vibrations symétriques et asymétriques NH_2 et des vibrations d'élongation N-H sont attendues dans la région de 3500-3000 cm^{-1} du spectre de vibrations. Nos calculs par la méthode de DFT pour le complexe étudié localisent ces modes à la gamme suivante des nombres d'ondes: $\nu(\text{NH}_2\text{-NH})$: 3541-3676 cm^{-1} qu'ils sont en accord avec les valeurs expérimentales trouvées à 3134.1-3219.0 cm^{-1} (IR) pour $\nu(\text{NH}_2\text{-NH})$.

Les multiples bandes comprises entre 3050 et 2870 cm^{-1} dans les spectres IR sont attribuées aux modes d'élongation asymétrique et symétrique CH_3 et CH_2 . Les vibrations asymétriques d'élongation du groupe méthyle du côté complexe sont attribuées à des bandes faibles à 3046 cm^{-1} dans le spectre IR théorique. Dans cette étude, des étirements asymétriques et symétriques du groupe CH lié à l'azote ou carbone tertiaire pour le complexe de cuivre ont été observés à 2860,2 cm^{-1} (IR) et à 2923,9 cm^{-1} (IR) dans les spectres IR expérimental.

Les vibrations du CH_2 (δCH_2) et (δCH_3) apparaissent respectivement dans les régions de $1455 \pm 55 \text{ cm}^{-1}$, de $1350 \pm 85 \text{ cm}^{-1}$, de $1290 \pm 45 \text{ cm}^{-1}$ et de $890 \pm 55 \text{ cm}^{-1}$ [36]. Dans la théorie du spectre IR, deux vibrations d'intensité moyenne à 1453 cm^{-1} et 1246 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations CH_2 (δCH_2) et CH_3 (δCH_3) conformément au spectre. De plus, la bande observée à 1375,2 cm^{-1} (IR) et 1220,9 cm^{-1} (IR) est affectée à la vibration de cisaillement du CH_2 et du CH_3 pour le complexe expérimental.

Les calculs de B3LYP ont été obtenus pour le composé pour les fréquences principales de 1516 (C = N) et 1579 cm^{-1} , ce qui correspond parfaitement aux vibrations expérimentales majeures de deux pics à 1585,4 cm^{-1} (C = N). De plus, un nouveau pic fort apparaît à 1743,5 cm^{-1} et à 1723 cm^{-1} dans les spectres expérimental et théorique, respectivement, en raison des vibrations du groupe N-C-C-N-Co, alors

que dans le spectre 1375,2–1112,9 cm^{-1} et 1246 à 1139 cm^{-1} , les bandes sont dues aux vibrations d'étirement C–C et C–N dans les spectres expérimental et théorique, respectivement

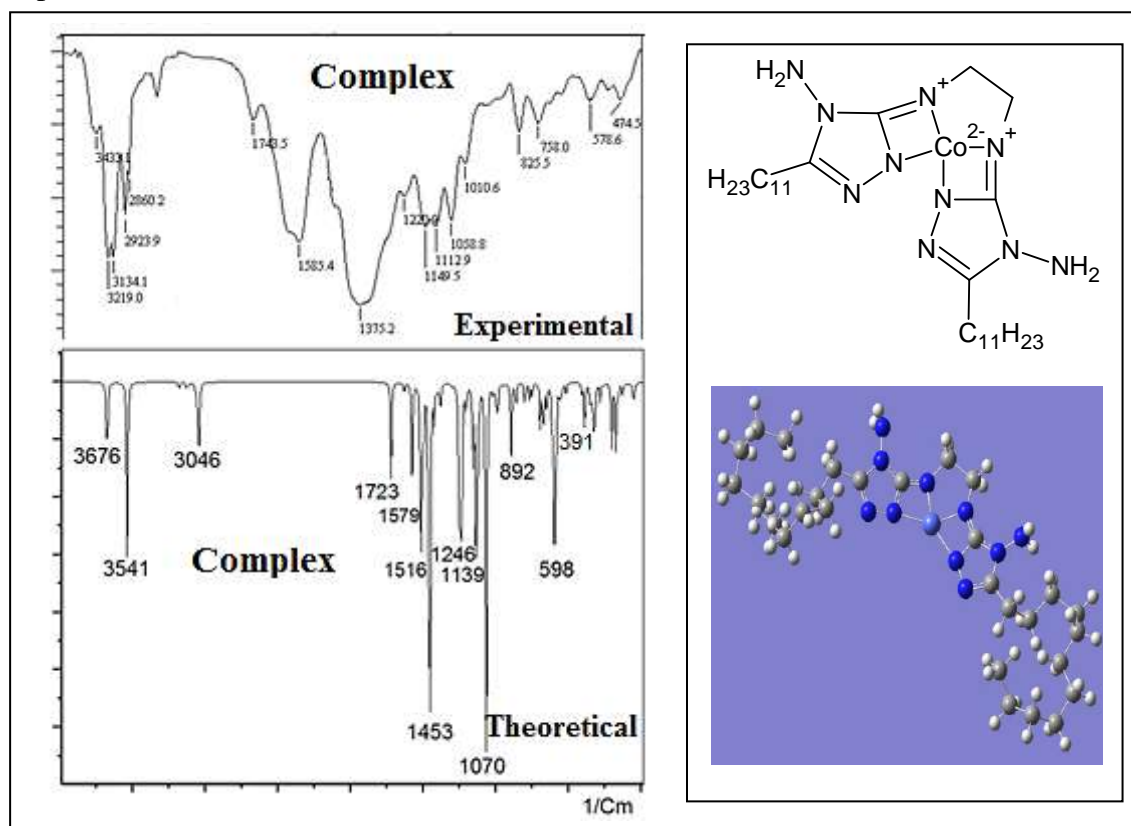


Figure II-II-40. Spectre IR et le spectre IR théorique de complexe cobalt obtenus par DFT - B3LYP/6-31G (d,p)

2. Complexe ligand-Cu

L'identification d'une variété de composés par spectroscopie vibrationnelle est reconnue depuis longtemps. Mais, pour les grandes molécules, l'interprétation des spectres résultant devient difficile et souvent incertaine.

La quantification des écarts entre la théorie et l'expérience n'est pas facile même si les fréquences de différentes expériences sont similaires, et les attributions peuvent être différentes. Néanmoins, les résultats expérimentaux peuvent se compléter.

La même démarche a été appliquée sur le composé 1 et le composé 2

Le spectre IR, représentés sur le tableau 12, sont comparés au spectre IR. La comparaison entre le spectre théorie et le spectre expérimental (Fig II-II-41) révèle une grande ressemblance.

N° modes	Fréquences (cm ⁻¹)		Attributions
	Exp	Cal	
1	3276.8-3163.0	3686	ν_s (NH ₂)
		3541	
2	2954.7-2893.0	3049	ν_s C-H (CH ₂ -CH ₃)
3	1606.6	1516	ν_s C=N
4	1041.5	1139	ν_s C-N
5	1749.3	1727	ν_{as} N-Metal

Tableau II-II-1. Comparaison entre les fréquences calculées [B3LYP 6-31G(d,p)] de complexe cuivre.

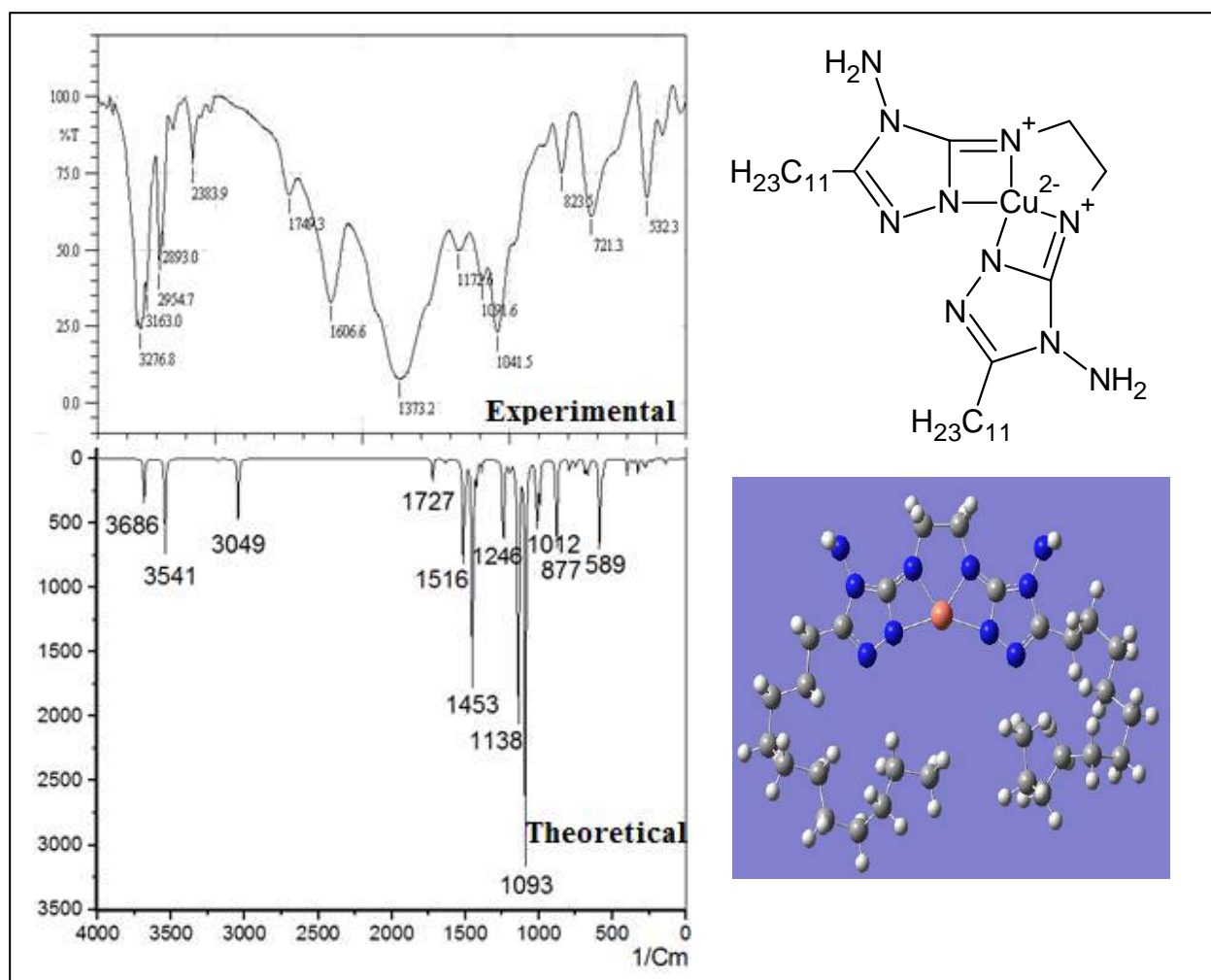


Figure II-II-41. Spectre IR et le spectre IR théorique de complexe cuivre obtenus par DFT - B3LYP/6-31 G (d,p)

IV. 2 Spectroscopie Ultra-violet :

Les bandes dans la gamme 200–370 nm peuvent être affectées aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ / $\pi \rightarrow \pi^*$ associées à un hétérocycle. Les ligands et complexes libres présentent des spectres similaires dans la région UV en relation avec le nombre de bandes d'absorption. [37] L'analyse théorique suggère que le pic supplémentaire trouvé à des fréquences plus élevées pourrait correspondre à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$, est la troisième orbitale moléculaire π inoccupée [38]. Selon les résultats théoriques, chaque fois que nous augmentons la valeur de la nstate, nous nous rapprochons de la valeur expérimentale. Un facteur supplémentaire serait la contribution du coefficient d'adsorption à déterminer la qualité de la transition, en fonction des résultats expérimentaux $A = 0.506$. Le coefficient d'adsorption calculé ξ et nous avons conclu que la transition dans ce cas est $\pi \rightarrow \pi^*$.

Les spectres visibles des complexes de cobalt et de cuivre présentent une bande large d–d dont le maximum de 650 à 550 nm et deux épaules de moindre intensité à environ 540 et ~ 720 nm, respectivement. Une telle caractéristique devrait être attendue pour un chromophore CoN_4 et CuN_4 à surface carrée. (Fig. 42. 43). Pour tous les spectres, une bande présentant des signes opposés est observée dans la région d – d. Ces bandes seraient attribuées aux transitions d. Les résultats expérimentaux de la transition d-d n'existent pas en fonction de la stabilité et de la configuration électronique du métal.

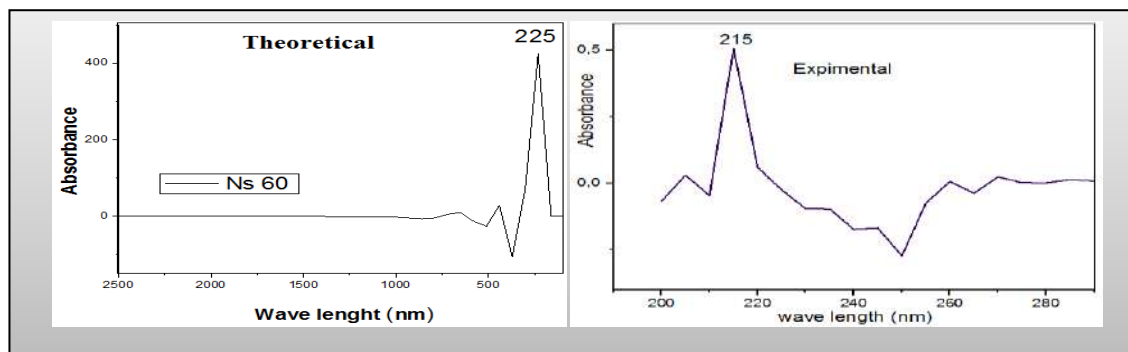


Figure II-II-42. Spectre UV expérimental et théoriques de complexe cobalt obtenus par DFT - B3LYP/6-31G (d,p)

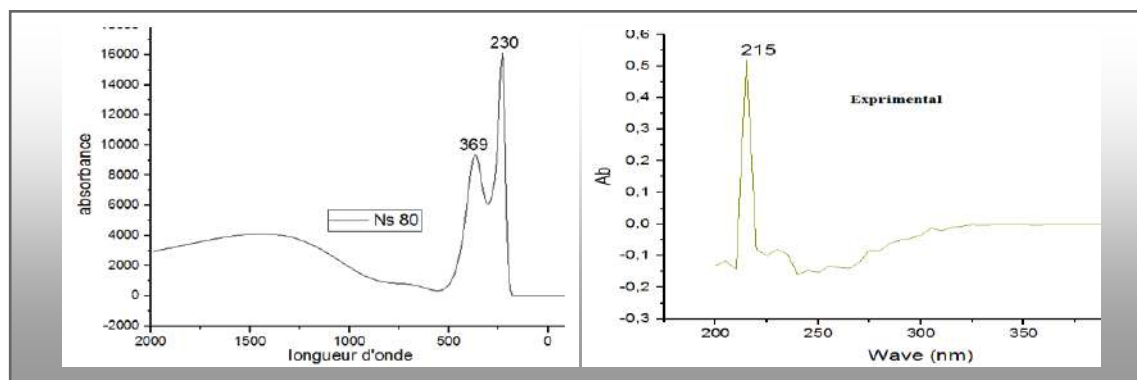


Figure II-II-43. Spectre UV expérimental et théoriques de complexe cuivre obtenus par DFT - B3LYP/6-31 G (d,p) .

IV. Activité biologique :

IV.1 Matériel et Méthodes:

IV.1.1 Matériel microbien :

1. Les souches bactériennes :

Les souches bactériennes (tableau II-II-2) ont été ramenées et identifiées par Mr. Djallal Eddine Adli l'université de Saida.

Tableau II-II-2. Liste des souches bactériennes testées.

Nom de la souche	N° ATCC	Gram	Famille	Source et identification
<i>Staphylococcus aureus</i>	SP2VS2LG	+	<i>Micrococcaceae</i>	Laboratoire Université de Saida
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7853	-	<i>Pseudomonadaceae</i>	
<i>Escherichia coli</i>	25922	-	<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Bacillus subtilis</i>	6633	+	<i>Bacillaceae</i>	
<i>Listeria monocitgenes</i>	19115	+	<i>Listeriaceae</i>	

2. Les souches de moisissures :

Les moisissures faisant partie de notre étude (tableau II-II-3) ont été isolées, identifiées et ramenées par Mr. Djallal Eddine Adli l'université de Saida.

Tableau II-II-3. Liste des souches de moisissures testées.

Nom de la souche	Famille	Source et identification
<i>A.ochraceusref</i>	<i>Monoliaceae</i>	Laboratoire LAMAABE- Université de Tlemcen-
<i>A.flavusss</i>	<i>Trichocomaceae</i>	Laboratoire de recherche- Université de Saida
<i>A.niger</i>	<i>Trichocomaceae</i>	
<i>P.viridicatum</i>	<i>Trichocomaceae</i>	
<i>R.stolonifer</i>	<i>Mucoraceae</i>	
<i>Alternaria.sp</i>	<i>Pleosporaceae</i>	

3. Les souches de levure :

Les souches de *Candida* testées (tableau II-II-4) ont été ramenées par Mr. Djallal Eddine Adli

Tableau II-II-4. Liste des levures testées.

Nom de la souche	N° ATCC	FAMILLE	Source et identification
<i>Candida albicans</i>	10231	<i>Saccharomycetaceae</i>	Laboratoire de recherche - Université de Saida
<i>Candida albicans</i>	2679	<i>Saccharomycetaceae</i>	
<i>Candida albicans</i>	IP 444	<i>Saccharomycetaceae</i>	

4. Analyses mycologiques

4.1. Préidentification des moisissures:

L'identification des moisissures fait essentiellement appel aux caractères cultureux et à leurs morphologies.

- ✓ **Caractères cultureux:** ce sont les critères macroscopiques tels que, la vitesse de croissance, la texture, la couleur du thalle, et la couleur du revers de la culture.
- ✓ **Caractères morphologiques:** c'est l'étude microscopique du mycélium et la nature des organes différenciés (Botton et al., 1990). [39]



Photo II-II-1. Méthode de scotch pour l'identification microscopique des moisissures.

4.2. Préidentification des genres:

4.2.1. Technique de Micro culture:

Cette technique consiste à inoculer les spores des moisissures sur des lames menées de petits carrés de PDAac solidifiés et les recouvrir par des lamelles. Les spores sontensemencées sur les limites périphériques du milieu pour leur fournir un potential d'oxygène élevé afin qu'elles puissent germer. L'ensemble est conditionné dans une chambre stérile et humide puis incubée à $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant 3 à 5 jours par (Haris, 1989). (Voir planche II-II-2). [40]

Après incubation, les lamelles auxquelles s'adhèrent le mycélium sont transférées sur d'autres lames stériles contenant quelques gouttes de la ctophénol pour permettre le gonflement du mycelium et facilite l'observation microscopique qui se fait aux grossissements $\times 10$, $\times 40$ et $\times 100$. Les genres sont déterminés par les caractères culturaux et microscopiques en se référant au manuel de Barnett et Hunter (1972) [41]



Photo II-II-2. Technique de Microculture pour l'identification microscopique des moisissures.

4.2.1.1. Préidentification des espèces d'*Aspergillus* :

L'identification des espèces d'*Aspergillus* a été réalisée par la méthode de **Single Spore** (Figure II-II-28) basée sur la relation entre l' a_w du milieu de culture et la température d'incubation. Elle consiste à l'inoculation des spores d'une culture jeune dans des tubes à hémolyse remplis 2/3 de leurs volumes, contenant une suspension semisolide à base de 0,2% d'Agar. Après agitation du tube, des gouttes de cette suspension ont été déposées sur les milieux:

- ❖ **CDA**(Czapek Dextrose Agar).
- ❖ **MEA**(Malt Extract Agar) à 25°C ,
- ❖ **G25N**(Glycérol Nitrate Agar) à 25°C ,
- ❖ **CYA** (Czapek Yeast Agar) à deux températures différentes: 5°C et 37°C .

Ces milieux sont inoculés selon la figure suivante:

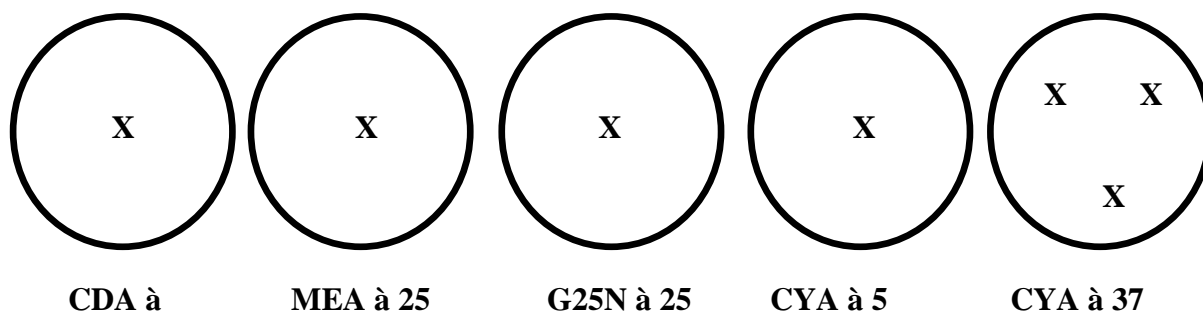


Figure II-II-44. Méthode single spore.

Les diamètres des colonies et leurs couleurs sont rapportés après 7 et 14 jours en se référant aux clefs d'identification de **Pitt, (1973)** et **Ramirez, (1982)**. [42-43]

Sachant que:

- ✓ **CDA** (milieu minéral, a. w élevée) et le **G25N** (milieu à base de glycérol, a. w faible) donnent une vitesse de croissance variant en fonction de l'aw à une température constante 25°C.
- ✓ **CYA** donnant une croissance variée selon l'aw à des températures variables 5°C et 37°C.
- ✓ **MEA** nous informe sur la couleur du thalle à 25°C.
- ✓ Une confirmation des souches présumées *Aspergillus flavus* est faite par une inoculation sur le milieu **AFAP** à 25°C. Ce dernier donne un revers de culture orange caractéristique à ce groupe.

5. Essais d'activités antifongiques de l'HE sur les souches testées:

5.1. Les espèces fongiques testées:

Dans notre étude nous avons décelé le pouvoir antifongique des HE par la méthode de contact direct sur les espèces suivantes :

- *A.flavus*.
- *A.niger*,
- *A.ochraceus*,
- *Alternaria.sp*,
- *Peniciliumviridicatum*,
- *Rhizopus stolonifer*,

5.2. Méthode de contact direct:

La méthode utilisée est celle de **Fandohan et al., 2004** [44] dans le but de révéler l'existence d'un effet inhibiteur de l'HE de *Menthaspicata L.* sur les

moisissures étudiées avec des concentrations **0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 2.5, 5 et 12.5 µl/ml**. Ces dernières ont été obtenues en ajoutant **1, 2, 4, 8, 10, 50, 100 et 250 µl** de l'HE dans 20ml du milieu PDA tiède dans un tube à essai. Après agitation des tubes ; le milieu a été coulé dans des boîtes de pétri en verre de 9cm de diamètre.

L'inoculation se fait par le dépôt au centre de la boîte un disque mycélien d'environ 0.6 cm de diamètre d'une pré-culture de 3 à 7 jours.

Une boîte de pétri contenant 20ml de PDA sans HE a été inoculer pour servir de témoin. Pour chaque concentration 3 tests ont été réalisés.

Après incubation de 3-5 jours à une température de $28\pm 4^{\circ}\text{C}$, en tenant compte la croissance mycélienne du témoin (Wang et al., 2005) [45] l'indice antifongique a été calculé en appliquant la formule suivante:

$$\text{Indice antifongique} = (1 - \text{Da} / \text{Db}) 100$$

- ✓ **Da**: le diamètre de la zone de croissance de l'essai.
- ✓ **Db**: le diamètre de la zone de croissance du témoin.

6. Test d'activité antifongique de l'HE vis-à-vis *Candida albicans* :

Les souches de levures du genre *Candida* ont été entretenues par repiquage successif dans une Gélose Sabouraud.

L'étude de l'activité antifongique vis-à-vis de la souche de référence : *Candida albicans* ATCC 10231, a été réalisée par des techniques différentes et complémentaires :

-Technique de détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) sur microplaque;

-Technique de détermination de la concentration minimale fongicide (CMF) sur microplaque.

6.1.Détermination des concentrations minimales inhibitrices

(CMI) par La méthode des microdilutions sur milieu liquide:

Nous avons utilisé la méthode décrite en 2002 par *Clinical and Laboratory Standards Institute* M27-A2 (CLSI). C'est la méthode de référence qui permet de tester l'efficacité des antifongiques et de déterminer les CMI et les CMF correspondantes (CLSI-M27-A2 2002). [46] La concentration minimale inhibitrice

(CMI) est définie comme étant la concentration la plus faible de la substance antimicrobienne qui inhibe la croissance des microorganismes.

➤ Principe

Le principe de cette méthode est d'évaluer la capacité des levures à produire une croissance visible dans les puits d'une microplaque à fond rond (à 96 puits) (**Photo II-II-3**) contenant le milieu de culture liquide, en présence de concentrations croissantes de l'HE. Le milieu de culture préconisé pour cette technique est Bouillon Sabouraud (BS) à pH 5



Photo II-II-3. Microplaque stérile.

Mode opératoire :

- Préparation de l'inoculum :

À partir d'une culture jeune de *Candida albicans* en boîte sur gélose sabouraud (**Photo II-II-4**), nous avons prélevé 5 colonies d'un mm de diamètre que nous avons placé dans un tube à essai contenant 5 ml d'eau physiologique stérile. La concentration cellulaire de cette solution est ensuite ajustée de 10^6 à 5×10^6 cellules/ml. La concentration cellulaire finale qui est fixée entre 5×10^2 à 2.5×10^3 cellules/ml, est obtenue par deux dilutions successives dans le milieu de test, une dilution de 1:100, suivie d'une autre dilution de 1:20.



Photo II-II-4: Une culture jeune de *Candida albicans* milieu Sabouraud gélifié.

- **Préparation de la microplaque :**

Nous avons déposé 100µl de Bouillon Sabouraud dans les 12 puits à l'exception du premier et dernier puits. Le puits N°1 servira de puits de départ qui contient seulement l'HE (200µl), et le puits N°12 servira de puits de contrôle de contamination qui contient seulement le milieu de culture comme témoin positif (200µl). Nous avons ensuite ajouté 100µl de la solution mère de l'HE à tester dans le puits N°2 à partir du puits N°1.

Après avoir bien mélangé le contenu du deuxième puits, 100µl ont été prélevés pour être mis dans le troisième puits, puis du troisième au quatrième et ainsi de suite jusqu'au dernier puits de façon à obtenir des dilutions successives de demi en demi. Les 100µl du dernier puits (le 10 ème) qui restent doivent être éliminés.

La dernière étape consiste à introduire 100 µl de l'inoculum dans chaque puits de 2 à 11. Les plaques ont été scellées et placées dans une étuve à 35°C pendant 24 heures (Planche II-II-5).

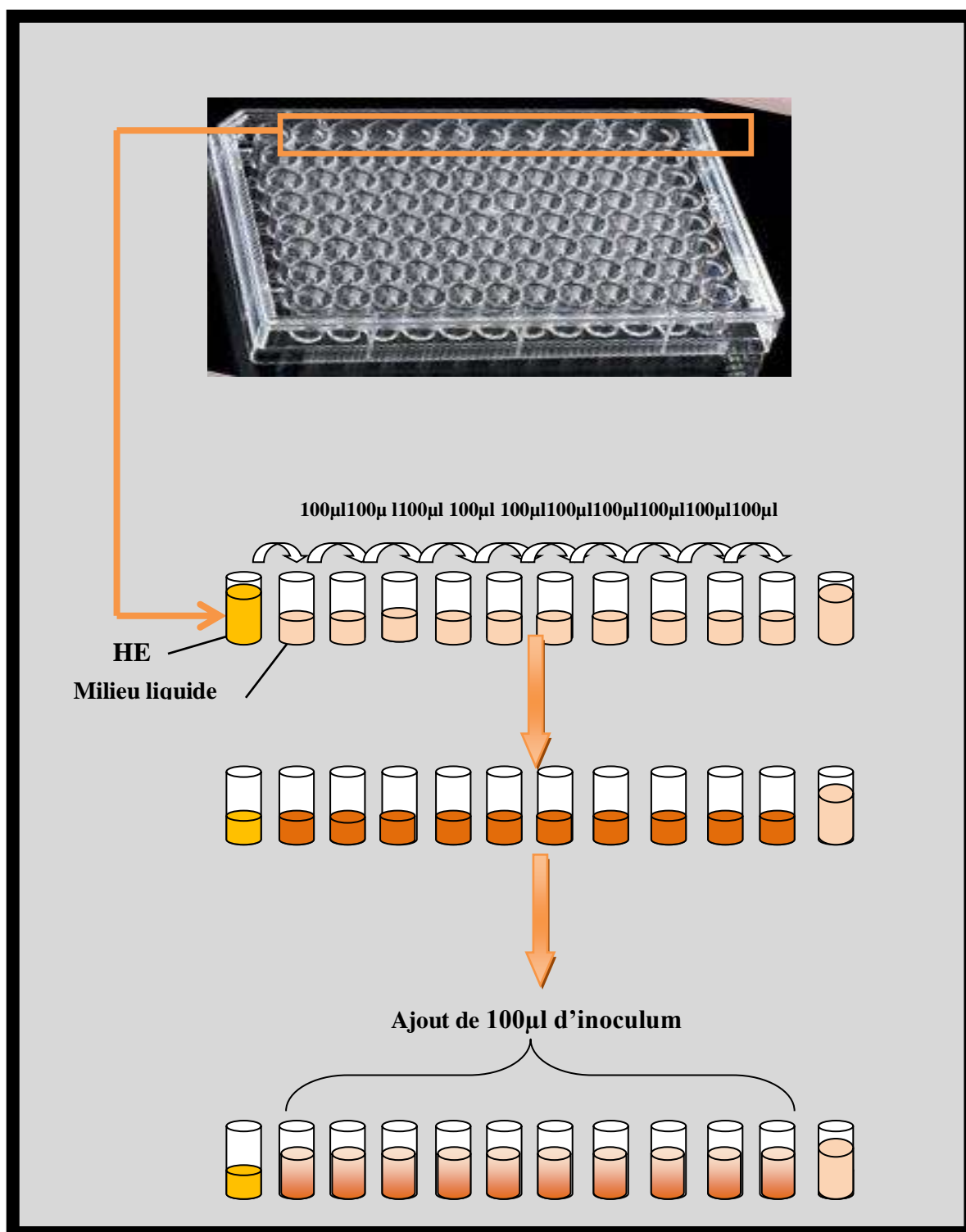


Planche II-II-5. Préparation de la microplaque.

6.2. Détermination de la concentration minimale fongicide (CMF) :

La CMF est définie comme la plus faible concentration de l'antifongique qui tue 99,9% de la concentration cellulaire. Pour la détermination de la concentration minimale fongicide, nous avons utilisé la méthode décrite par **Canton et al., 2003**.

[47] Cette méthode est en accord avec les exigences de la CLSI « *Clinical and Laboratory Standards Institute* » (Espinell-Ingroff et Cantón, 2007). [48] Après la détermination de la CMI (durant 24 h d'incubation à 35°C), les deux puits contenant les concentrations de substances antifongiques strictement supérieures à la CMI vont servir pour la détermination de la CMF.

Pour ce faire, 20 µl de chaque puits vont être transférés dans des boîtes de Pétri contenant une gélose sabouraud. Les boîtes sont incubées dans une étuve à 35 °C pendant 48 h. Cette technique nous permet de vérifier si les cellules sont viables et cultivables. La boîte correspondant à la CMF renferme un nombre de colonies inférieures à 3 (Majoros *et al.*, 2005).[49]

7. Evaluation de l'effet antibactérien de l'HE :

Les souches bactériennes utilisées dans le but d'évaluer le pouvoir antibactérien de l'HE ont été entretenues par repiquages successifs dans la Gélose Nutritive et conservées à 4°C.

L'activité antibactérienne de notre HE a été évaluée par trois méthodes de référence :

- Méthode des micro-dilutions sur milieu liquide pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) ;

7.1.Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par la méthode des microdilutions sur milieu liquide:

La technique utilisée a été décrite par CLSI en 2006. Elle est basée sur la capacité des microorganismes à produire une croissance visible à l'œil nu au sein d'une série de dilutions de la substance antimicrobienne (CLSI-M7-A7 2006). [50] Cette méthode est réservée uniquement pour les bactéries aérobies non exigeantes.

À partir d'une préculture bactérienne en milieu solide (gélose nutritive) de 24 h à 37°C, quelques colonies ont été prélevées à l'aide d'une anse de platine pour être mises dans un bouillon nutritif. Elles sont ensuite placées dans une étuve à 37°C jusqu'à l'obtention d'une concentration cellulaire de 10⁸ cellules/ ml. Une dilution au 1/100^{ème} est effectuée pour avoir un inoculum final de 10⁶ cellules/ ml.

- **Préparation de la microplaque :**

Il s'agit de la même méthode que pour les levures, mais le milieu de culture utilisé est le Bouillon nutritif (BN). La plus faible concentration de chaque fraction qui ne montre aucune croissance sera considérée comme la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Nous avons utilisé comme antibiotique de référence la Gentamycine, qui nous donne une CMI de : $0,5 \times 10^{-3}$ mg/ml vis-à-vis d'*E.coli*, 2×10^{-3} mg/ml vis-à-vis de *P.aeruginosa*, $0,25 \times 10^{-3}$ mg/ml vis-à-vis de *S.aureus*, qui nous confirme la sensibilité et la qualité de la souche testée.

IV. 2 Résultats et interprétations

IV.2. 1 Effets antifongique des produits chimiques :

1. L'activité inhibitrice de composé (B-2)

L'analyse des résultats relatifs à la croissance fongique soumise à l'action de différentes concentrations de produit chimique (B-2) testée (Figure 45) nous a permis de constater que (B-2) a exercé une action antifongique variée sur les espèces fongiques testées à des concentrations allant de 1,25 µg/ml. En effet, à une concentration égale à 1,25 µg/ml, le produit (B-2) a pu inhibée la croissance de *F.graminearum*, tandis que la croissance de *A. parasiticus*, *A.ochraceus* et *P. expansum*, a été inhibée à la concentration de 7,5 µg/ml. On a aussi remarqué que le taux d'inhibition de la croissance fongique est proportionnel à la concentration de ce produit chimique (B-2) (Tableau II-II-5).

Tableau II-II-5. Résultats de l'activité inhibitrice de (B-2) sur les souches fongiques testées. Concentration (µg/ml)

Concentration [µg/ml] Espèces	1,25	2,5	5	7,5
<i>F.graminearum</i>	53,33%	60%	63,33%	66,67%
<i>A.parasiticus</i>	9,20%	29%	35%	36,60%
<i>A.ochracus</i>	16,67%	50%	54,76%	71,43%
<i>P.expansum</i>	15,69%	35,08%	42,46%	64%

2. L'activité inhibitrice de (B-3):

D'après le profil inhibiteur de (B-3) vis-à-vis les souches testées, on a remarqué en terme de sensibilité que les deux souches : *F.graminearum* , *A.ochraceus* et *P. expansum* ont présenté une sensibilité visiblement remarquable à 50% ,76,19% et 64% respectivement, tandis que *P.expansum* a présenté une forte sensibilité à 80,43% à une concentration de 7,5 µg/ml.

Tableau II-II-6. Résultats de l'activité inhibitrice de **(B-3)** sur les souches fongiques testées. Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Concentration [$\mu\text{g/ml}$]	1,25	2,5	5	7,5
Espèces				
<i>F. graminearum</i>	23,33%	33,33%	40,00%	50,00%
<i>A.parasiticus</i>	29,09%	43,53%	58%	68,35%
<i>A.ochracus</i>	35,71%	52,38%	59,52%	76,19%
<i>P.expansum</i>	27,00%	39,12%	60,16%	80,43%

3. L'activité inhibitrice de (B-4):

À partir d'une concentration en **(B-4)** de 5 $\mu\text{g/ml}$, on a pu révéler un effet inhibiteur vis-à-vis *F. graminearum* et *P.expansum*, tandis que l'effet inhibiteur reste proportionnel avec la concentration en **(B-4)** pour les autres souches testées à des pourcentages variables.

Tableau II-II-7. Résultats de l'activité inhibitrice de **(B-4)** sur les souches fongiques testées. Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Concentration [$\mu\text{g/ml}$]	1,25	2,5	5	7,5
Espèces				
<i>F. graminearum</i>	53,33%	56,67%	60,00%	66,67%
<i>A.parasiticus</i>	26,36%	35,25%	50,00%	62,32%
<i>A.ochracus</i>	40,48%	45,24%	57,14%	59,52%
<i>P.expansum</i>	20,00%	33,00%	51,00%	71,20%

4. L'activité inhibitrice de (B-5) :

Le fait de doubler la concentration en **(B-5)**, des variations ont été produites en termes de sensibilité pour les différentes espèces testées. En général la concentration de 7,5 $\mu\text{g/ml}$ a fait augmenter la sensibilité vis-à-vis ce produit par rapport à la concentration précédente, dont *F. graminearum* a présenté une sensibilité à 66,67%, *A.parasiticus* à 62,32%, *A.ochracus* à 59,52% et *P.expansum* à 71,20%.

Tableau II-II-8. Résultats de l'activité inhibitrice de (B-5) sur les souches fongiques testées. Concentration (µg/ml)

Concentration [µg/ml]	1,25	2,5	5	7,5
<i>F. graminearum</i>	28,57%	40,48%	52,38%	59,52%
<i>A. parasiticus</i>	52,73%	63,64%	65%	70,91%
<i>A. ochraceus</i>	38,55%	55,47%	62,09%	79,22%
<i>P. expansum</i>	44%	61,22%	73,11%	83,44%

IV.2.2 Evaluation de l'effet antibactérien des produits chimiques :

Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par la méthode des microdilutions sur milieu liquide:

Dans le cadre d'évaluer l'activité antibactérienne des produits chimiques (B-2, B-3, B-4 et B-5). par la méthode des microdilutions sur un milieu liquide, une large variété en terme de résultats (tableau 7, 8, 9 et 10) a été constatée :

La plus petite valeur de CMI correspondant à une activité inhibitrice majeure était celle pour avec une valeur égale à 12,5mg/ml contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Listeria monocytogenes*. Cependant, les grandes valeurs de CMI correspondant au faible effet inhibiteur de (B-2) étaient contre *B.subtilis* et *Klebsiella pneumonia* avec des valeurs de 50mg/ml et 25mg/ml respectivement. (Tableau II-II-9)

Tableau II-II-9: Résultats des CMI de (B-2) contre les souches bactériennes testées.

		100 (mg/ml)	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,781	0,390	0,195	T (+)	T (-)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+	-
B-2	PA	-	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	-
	BS	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	LM	-	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	-
	KP	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Partie II Chapitre II : Synthèse des hétérocycles dérivés azolés

D'après les résultats obtenus (tableau II-II-10), **(B-3)** a exercé un effet inhibiteur vis-à-vis *Listeria monocytogenes* avec une CMI de l'ordre de 25 mg/ml.

Tableau II-II-10: Résultats des CMI de **(B-3)** contre les souches bactériennes testées.

		100 (mg/ml)	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,781	0,390	0,195	T (+)	T (-)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+	-
B-3	PA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	BS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	LM	-	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	-
	KP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

On ce qui concerne l'effet antibactérien de **(B-4)** la plus petite valeur de CMI correspondant à une activité inhibitrice majeure étaient celle pour *P. aeruginosa* avec une valeur égale à 3,125 mg/ml. En revanche, les grandes valeurs de CMI correspondant au faible effet inhibiteur de **(B-4)** étaient contre *B.subtilis* 50 mg/ml.

D'autre part, une activité moyenne de ce produit **(B-4)** a été visiblement remarquée pour les souches suivantes : *L monocytogenes*, *K.pneumonia* avec CMI qui égale à 25mg /ml. (Tableau II-II-11).

Tableau II-II-11. Résultats des CMI de **(B-4)** contre les souches bactériennes testées.

		100 (mg/ ml)	50	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,781	0,390	0,195	T(+)	T(-)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+	-
B-4	PA	-	-	-	-	-	CMI	+	+	+	+	+	-
	BS	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	LM	-	-	CMI	-	+	+	+	+	+	+	+	-
	KP	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	+	-

L'activité antibactérienne du produit **(B-5)** montre que la plus petite valeur de CMI était celle pour *P.aerugenusa* avec une valeur égale à 0,390 mg/ml. D'autre part, la grande valeur de CMI était contre *B.subtilis* et avec des valeurs de 25mg/ml. Les valeurs moyennes d'inhibition ont été observé avec *L monocytogenes*, *K.pneumonia* avec CMI qui égale à 25mg /ml (tableau II-II-12).

Tableau II-II-12. Résultats des CMI de (**B-5**) contre les souches bactériennes testées.

		100 (mg/ ml)	5 0	25	12,5	6,25	3,125	1,560	0,781	0,390	0,195	T(+)	T(-)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+	-
B-5	PA	-	-	-	-	-	-	-	-	CMI	+	+	-
	BS	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	LM	-	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	-
	KP	-	-	-	CMI	+	+	+	+	+	+	+	-

Les hétérocycles testés sont rassemblé dans la figure suivante :

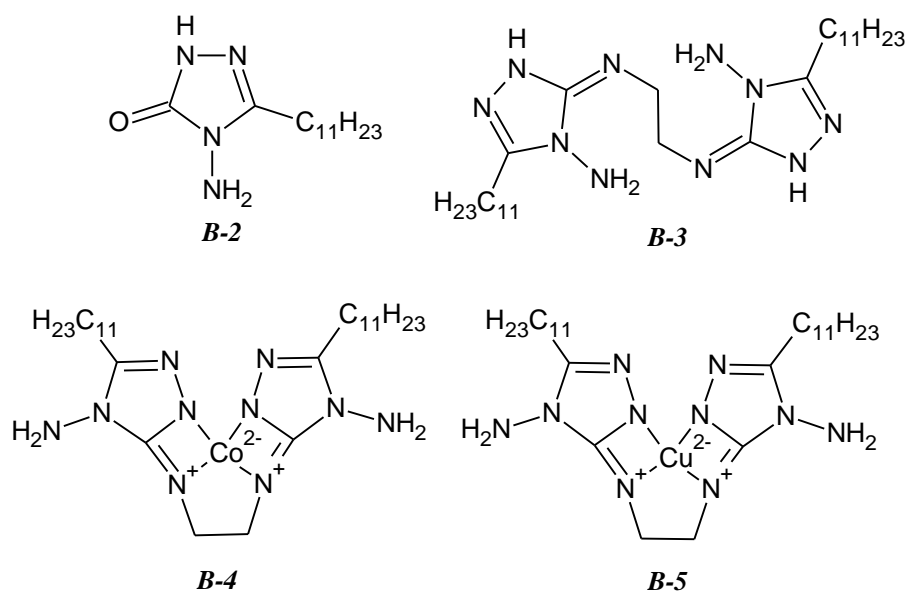


Figure II-II-45. Les composés biologiquement testés

Référence :

1. Appenzeller, J., Tilvi, S., Martin, M. T., Gallard, J. F., El-Bitar, H., Dau, E. T. H., ... & Al-Mourabit, A. (2009). Benzosceptrins A and B with a unique benzocyclobutane skeleton and nagelamide S and T from Pacific sponges. *Organic letters*, 11(21), 4874-4877.
2. Nguyen, T. B., Ermolenko, L., & Al-Mourabit, A. (2013). Iron sulfide catalyzed redox/condensation cascade reaction between 2-amino/hydroxy nitrobenzenes and activated methyl groups: a straightforward atom economical approach to 2-hetaryl-benzimidazoles and-benzoxazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 135(1), 118-121.
3. a) Prabhakar, Y. S., Solomon, V. R., Gupta, M. K., & Katti, S. B. (2006). QSAR studies on thiazolidines: a biologically privileged scaffold. In *QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II* (pp. 161-249). Springer, Berlin, Heidelberg.
b) Lesyk, R. B., & Zimenkovsky, B. S. (2004). 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*, 8(16), 1547-1577.
4. Chang, J. W. W., Xu, X., & Chan, P. W. H. (2007). Practical copper-catalyzed N-arylation of nitrogen heterocycles with aryl halides under ligand and additive free conditions. *Tetrahedron letters*, 48(2), 245-248.
5. Glamkowski, E. J., Fortunato, J. M., Spaulding, T. C., Wilker, J. C., & Ellis, D. B. (1985). 3-(1-Indoliny) benzylamines: a new class of analgesic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 28(1), 66-73.
6. a) Chapleo, R. B., Fagan, G.P., Ann. Drug Data Rep. 1993, 15, 59. b) Chem. Abstr. 1992, 117; 90283.
7. Kamat, A. G., Gadaginarnath, G. S. (1994). *Indian J. Chem*, Sect. B 33, 255-259.
8. a) Unangst, P. C., Connor, D. T., Stabler, S. R., Weikert, R. J., Carethers, M. E., Kennedy, J. A., ... & Conroy, M. C. (1989). Novel indolecarboxamidotetrazoles as potential antiallergy agents. *Journal of medicinal chemistry*, 32(6), 1360-1366. b) Unangst, P. C., Carethers, M. E., Webster, K., Janik, G. M., & Robichaud, L. J. (1984). Acidic furo [3, 2-b] indoles. A new series of potent antiallergy agents. *Journal of medicinal chemistry*, 27(12), 1629-1633.
9. a) Robichaud, L. J., Stewart, S. F., & Adolphson, R. L. (1987). CI-922—A novel, potent antiallergic compound—I. Inhibition of mediator release in vitro. *International journal of immunopharmacology*, 9(1), 41-49. b) Wright, C. D., Hoffman, M. D., Thueson, D. O., & Conroy, M. C. (1987). Inhibition of Human Neutrophil Activation by the Allergic Mediator Release Inhibitor, CI-922: Differential Inhibition of Responses to a Variety of Stimuli. *Journal of leukocyte biology*, 42(1), 30-35.
10. Hazarika, J., & Katakya, J. C. S. (1998). Studies on biologically active heterocyclics. Part VII synthesis and biological activity of some new 3-

- substituted 5-(2-chlorophenyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-thiones and their derivatives. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(3), 197-200.
11. Dabhi, T. P., Shah, V. H., & Parikh, A. R. (1992). Studies on 1, 3, 4-Oxadiazoles: Preparation and Antimicrobial Activity of 2-Mercapto-/Carboxy-Methylthio-5-(*p*-Arylamino-sulphophenyl)-1, 3, 4-Oxadiazoles. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54, 98-98.
 12. Shah, H. P., Shah, B. R., Bhatt, J. J., Desai, N. C., Trivedi, P. B., & Undavia, N. K. (1998). Synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles as potential antimicrobial, anticancer and anti-HIV agents. *Indian Journal of Chemistry, Section B*, 37(2), 180-182.
 13. HABIBI, M. H., MONTAZEROZOHORI, M., BARATI, K., HARRINGTON, R. W., CLEGG, W., & CHOI, J. H. (2007). Crystal Structure of N, N'-Bis (2-chlorobenzylidene) ethylenediamine. *Analytical Sciences: X-ray Structure Analysis Online*, 23, x117-x118.
 14. Singh, G., Felix, S. P., & Pandey, D. K. (2004). Studies on energetic compounds part 37: kinetics of thermal decomposition of perchlorate complexes of some transition metals with ethylenediamine. *Thermochimica acta*, 411(1), 61-71.
 15. De Stefano, C., Foti, C., & Sammartano, S. (1999). Interaction of polyamines with Mg²⁺ and Ca²⁺. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 44(4), 744-749.
 16. Lewis, E. A., & Tolman, W. B. (2004). Reactivity of dioxygen– copper systems. *Chemical reviews*, 104(2), 1047-1076.
 17. Kaim, W., Schwederski, B., & Klein, A. (2013). *Bioinorganic Chemistry-- Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide*. John Wiley & Sons.
 18. Gaggelli, E., D'Amelio, N., Gaggelli, N., & Valensin, G. (2001). Metal Ion Effects on the cis/trans Isomerization Equilibrium of Proline in Short-Chain Peptides: A Solution NMR Study. *ChemBioChem*, 2(7-8), 524-529.
 19. Ahmed, I. T. (2007). Thermal decomposition study on mixed ligand thymine complexes of divalent nickel (II) with dianions of some dicarboxylic acids. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 80(2), 383-388.
 20. Bouchkout, N. (2015). *Synthèse et caractérisation de complexes de Cu (II), de Ni (II) et de Co (II) avec l'éthylènediamine, une série d'acides aminés et une série de bases azotées* (Doctoral dissertation, UMMTO).
 21. Al-Hamdani, U. J., Gassim, T. E., & Radhy, H. H. (2010). Synthesis and characterization of azo compounds and study of the effect of substituents on their liquid crystalline behavior. *Molecules*, 15(8), 5620-5628.
 22. Kirkan, B., & Gup, R. (2008). Synthesis of new azo dyes and copper (II) complexes derived from barbituric acid and 4-aminobenzoylhydrazone. *Turkish Journal of Chemistry*, 32(1), 9-17.
 23. Phatok, p., Jolly, v.s., Sharma, k. p.(2009). *Orient. J. Chem*, 16, 493 – 494.
 24. Kupradinun, P., Rienkijakaru, M., Tanyakaset, M., Tepsuwan, A., Kusamran, W. R. (2008). *Asian Pacific J. Cancer Prevention*, 3, , 55-60.

25. Mehdi, R. T., & Ali, A. M. (2005). Preparation and characterization of new azo imidazole ligand and some Transition Metal Complexes. *Iraqi National Journal Of Chemistry*, (20), 540-546.
26. Al-adely, K. J., Ali, A. A. M., & Mehdi, R. T. (2010). Synthesis and Spectral Studies of some Transition Metal Complexes with New Thiazolylazo Ligand. *Iraqi National Journal Of Chemistry*, (38), 311-324.
27. Weaver, M. A., & Shuttleworth, L. (1982). Heterocyclic diazo components. *Dyes and Pigments*, 3(2-3), 81-121.
28. Sharma, K. P., Jolly, V.S., Phatak, P. (2008). *Journal of Ultra Scient. Phys. Sci*, 10, 263 - 266.
29. Majed, H., Muzad, Ta., AL-Zamili, F., Hyder, K.S. (2008). *J. Thi. Qar. Sci*, 2, 122-128.
30. Dmitrienko, S. G., Khatuntseva, L.N., Apyari, V. V., & Zolotov, Yu.A. (2005). *Journal of Chem. Anal*, 50, 327-335.
31. Mirkhani, V., Tangestaninejad, S., Moghadam, M., Habibi, M. H., & Rostami-Vartooni, A. (2009). Photocatalytic degradation of azo dyes catalyzed by Ag doped TiO₂ photocatalyst. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 6(3), 578-587.
32. Bakhsh, A.D., & Rufchahi, Y.D. (2009). *Orient. J. Chem*, 25, 41 – 45.
33. Gavali, L. V., & Hankarep, P. P. (2007). Synthesis and Characterization of the Complexes of Some Transition Metals with 4-[2'-hydroxy salicylidene-5'(2'')-thiazolyazo] Chlorobenzene. *Journal of Physical Sciences*, 11, 147-155
34. Hering, J. G., & Morel, F. M. (1988). Humic acid complexation of calcium and copper. *Environmental science & technology*, 22(10), 1234-1237.
35. Batiu, C., Jelic, C., Leopold, N., Cozar, O., & David, L. (2005). Spectroscopic investigations of new Cu (II), Co (II), Ni (II) complexes with γ -L-glutamyl amide as ligand. *Journal of molecular structure*, 744, 325-330.
36. Mary, Y. S., Ushakumari, L., Harikumar, B., Varghese, H. T., & Panicker, C. Y. (2009). FT-IR, FT-Raman and SERS spectra of L-proline. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 6(1), 138-144.
37. Zolezzi, S., Decinti, A., & Spodine, E. (1999). Syntheses and characterization of copper (II) complexes with Schiff-base ligands derived from ethylenediamine, diphenylethylenediamine and nitro, bromo and methoxy salicylaldehyde. *Polyhedron*, 18(6), 897-904.
38. Calvo, V., Zolezzi, S., Spodine, E., & Decinti, A., (1997). Proceedings of XXII, J Chil. Quim. 173.
39. BOTTON B., BRETON A., FEVRE M., GAUTHIER S., GUY P., LARPENT J.P., REYMOND P., SANGLIER J.J., VAYSSIER Y., VEAU P. (1990)-*Moisissures utiles et nuisibles, Importance industrielle*, Ed. Masson, Paris.
40. Haris, P. I., Coke, M., & Chapman, D. (1989). Fourier transform infrared spectroscopic investigation of rhodopsin structure and its comparison with bacteriorhodopsin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 995(2), 160-167.

41. BARNETT, H. L. and HUNTER, B. B. (1972). *Illustrated genera of imperfect fungi*. Burgess Publishing Company. Minnesota (USA): 3^{ème} édition
42. PITT J. I. (1973) - An appraisal of identification methods for *Penicillium* species. *Novel taxonomic criteria based on temperature and water relations*, *Mycology* 65.P:1 135- 1157.
43. RAMIREZ C. (1982). *Manual and atlas of the penicillia*. Amsterdam – New York – Oxford. Elsevier Biomedical press. 874 pages.
44. FANDOHAN P., GBENOU J. D. and GNONLOFIN B. (2004). Effect of Essential Oils on the Growth of *Fusarium verticilloides* and *Fumonisin Contamination* in Corn. *J. Agric. Food Chem.* 52, pp. 6824-6829.
45. WANG S. Y., CHEN P. F., CHANG S. T. (2005). Antifungal activities of essential oils and their constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum mosmophleoum*) leave against wood decay fungi. *Bioresource Technology* 96, pp. 813- 818.
46. CLINICAL and LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2002). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A2, 2nd ed. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute.
47. CANTON R., MOROSINI M., ENRIGHT M. C., MORRISSEY I. (2003)- Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global protekt Surveillance Programme. *J. Antimicrob. Chemother.*; 52:944–952
48. ESPINEL-INGROFF et CANTÓN E. (2007)- Comparison of Neo-Sensitabs Tablet Diffusion Assay with CLSI Broth Microdilution M38-A and Disk Diffusion Methods for Testing Susceptibility of Filamentous Fungi with Amphotericin B, Caspofungin, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. *J. Clin. Microbiol.* May 2008 vol. 46 no. 5 1793-180.
49. Majoros, I. J., Thomas, T. P., Mehta, C. B., & Baker, J. R. (2005). Poly (amidoamine) dendrimer-based multifunctional engineered nanodevice for cancer therapy. *Journal of medicinal chemistry*, 48(19), 5892-5899.
50. CLSI-M7-A7. (2006)-Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Seventh Edition (2006).

Partie II (Expérimentale)
Chapitre II : Synthèse des hétérocycles
dérivés azolés.
Chapitre II-I : Partie expérimentale.

V. Synthèse Des hétérocycles dérivés d'acide hexanoïque

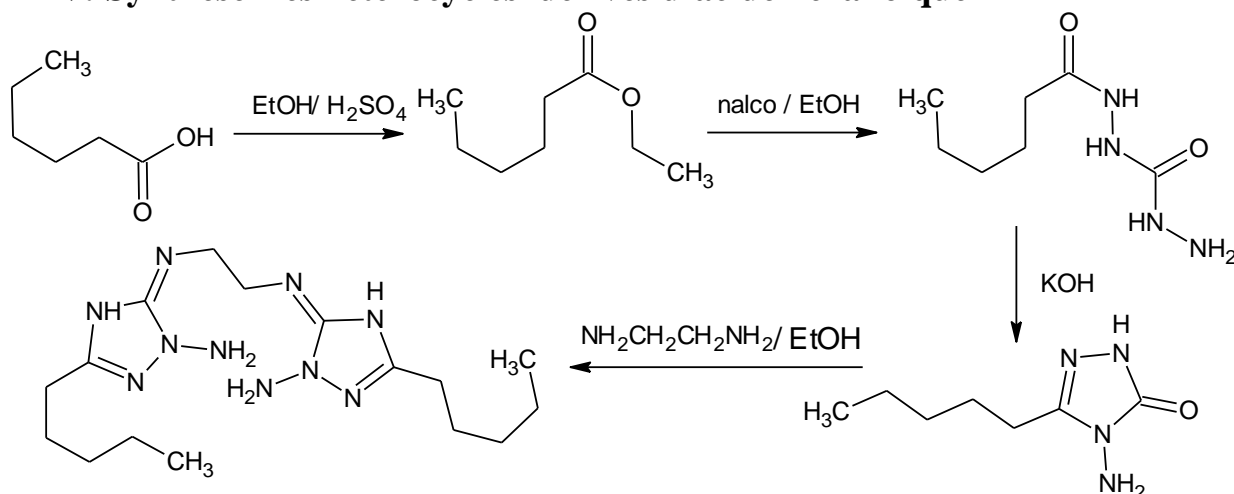


Schéma II-II-I-1. Synthèse des dérivés d'acide hexanoïque.

Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Composé	couleur	Rendement %	Point de fusion °C	Rf valeur	Système de solvant	Formule brute
A	Transparent	94.4	-	0.94	CHCl ₃	C ₈ H ₁₆ O ₂
1A	Transparent	70	-	0.77	CHCl ₃	C ₇ H ₁₆ N ₄ O ₂
2A	Transparent	90.7	-	0.73	CHCl ₃ /EtOH (3:1)	C ₇ H ₁₇ N ₄ O
3A	Transparent	74.41	-	0.86	CHCl ₃	C ₁₆ H ₃₂ N ₁₀

Tableau II-II-I-1. Les données physiques et analytiques des dérivés d'acide hexanoïque.

V. 1 Synthèse de l'éthylhexanoate (A) :

A l'acide hexanoïque (5g, 0.043 mol) dissous dans un excès de éthanol est ajouté 3 ml d'acide sulfurique H₂SO₄ concentré, le mélange obtenu est porté à reflux pendant 16 h dans un bain d'huile à une température de 80 C°, après l'achèvement de la réaction, l'analyse par CCM révèle une seule tache de l'ester de R_f=0.94 dans l'éluant (CHCl₃), puis on neutralise le mélange avec une solution de l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO₃, et enfin le produit est extrait par le chloroforme et le solvant est évaporé.

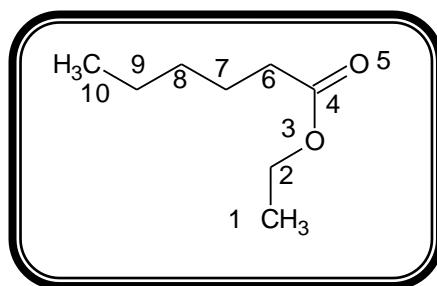


Schéma II-II-I-2. l'éthylhexanoate.

Caractérisation spectrale par IR

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2858.3 (C-H) aliphatique, 1737.7(C=O), 1170.7(C-O-C).

RMN ^1H : (300MHz, D_2O) δ (ppm) : 0.763 (3H, C10), 1.201 (3H, C1), 1.442 (2H, C8), 1.466 (2H, C9), 2.079 (2H, C7), 4.001 (2H, C6), 4.698 (2H, C2).

RMN ^{13}C : (300MHz, D_2O) δ (ppm): 14.131 (C10, C1), 21.771 (C7), 31.109 (C8), 25.445 (C9), 37.426 (C6), 65.710 (C2).

V. 2 Préparation de *N'*-(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide **A-1** :

A une solution de composé (**A-1**) *N'*-(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide (6.4g; 0,044 mol) dissous dans l'éthanol est ajouté le nalco (4g, 0.044 mol). Le mélange ainsi obtenu est porté à reflux pendant 8 h dans un bain d'huile, à la fin de la réaction, la CCM, indique une seule tache dans l'éluant (CHCl_3) de $R_f = 0.77$, et enfin le produit est extrait par le chloroforme et le solvant est évaporé.

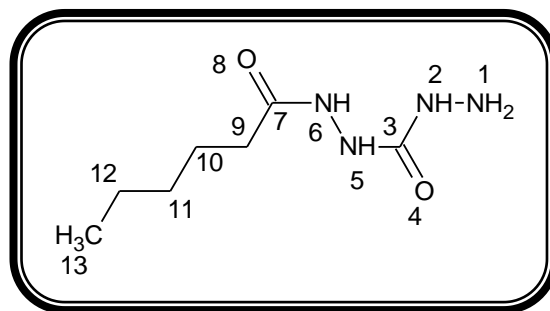


Schéma II-II-I-3- N'-(hydrazinylcarbonyl) hexanehydrazide.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2976.0-2875.7 (C-H) aliphatique, 1645.2 (C=O), 3483.2 (N-H₂), 1109.0(C-O-C).

RMN ^1H : (300MHz, DCCl_3) δ (ppm) : 0.873 (3H, C13), 1.117 (2H, C12), 1.294(2H, C11), 1.596 (2H, C10), 2.252 (2H, C9), 3.538 (2H, N1), 7.284 (1H, N5), 7.630 (1H, N6), 6.932 (1H, N2).

RMN ^{13}C : (300MHz, DCCl_3) δ (ppm): 17.192 (C13), 17.455 (C12, C10), 18.217(C11), 31.749 (C9).

V. 3 Synthèse de 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**A-2**) :

La synthèse du 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (**A-2**) a été réalisée par la mise en réaction d'un mélange du composé (**A-1**) (5g , 0.026 mole) en milieu basique en présence de potassium KOH, en portant le mélange à reflux pendant 8 heures. La pureté du produit a été vérifiée par CCM dans l'éluant ($\text{EtOH} / \text{CHCl}_3$: 3/1) qui révèle un $R_f = 0.73$, enfin le produit est isolé après refroidissement à la température ambiante

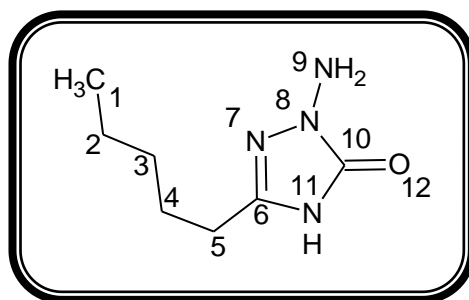


Schéma II-II-I-4 - 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2974.0 (C-H) aliphatique, 1625.9(C=O), 1566.1(C=N), 3435-3481.3 (NH₂), 1109.0 (C-N).

RMN ¹H: (300MHz, DCCl₃) δ (ppm): 0.829 (3H, C1), 1.248 (2H, C3), 1.076 (2H, C2), 1.549 (2H, C4), 2.176 (2H, C5), 7.283 (H, N11), 3.505 (2H, N9).

RMN ¹³C: (300MHz, DCCl₃) δ (ppm): 13.975 (C1), 22.470 (C2), 31.641 (C3), 18.494 (C4), 25.407 (C5).

V. 4 Synthèse de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (A-3) :

Un mélange contenant le composé (A-2) 4-amino-5-pentyl-2,4-dihydro-3H-1, 2, 4-triazol-3-one (2 g, 2 éq, 0.0117mol), et l'éthane-1,2-diamine (0.4g, 1 éq, 0.0058mol), est porté à reflux sous agitation, dans un bain huile à une température de 80°C. La réaction est suivie par la CCM qui révèle une tache de R_f=0.86 dans l'éluant (CHCl₃). Après 8h de reflux et refroidissement à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le composé (A-3) est obtenu

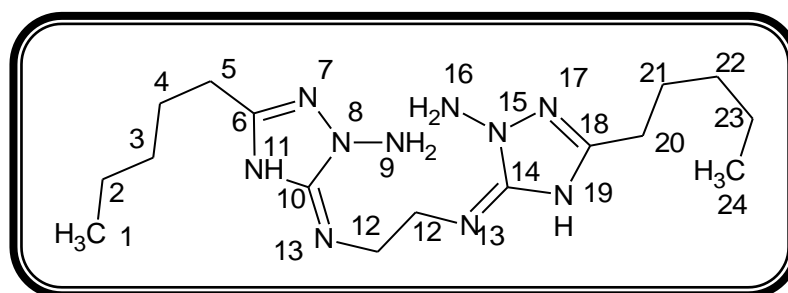


Schéma II-II-I-5. 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) ν (cm^{-1}):2871.8-2972.1(C-H) aliphatique, 1109.0 (C-N), 1562.2 (C=N), 3357.2 (NH₂).

RMN ¹H (300MHz, DCCl₃) δ (ppm): 0.873 (3H, C1, C24), 1.312 (2H, C2, C3, C22, C23), 1.565 (2H, C4, C21), 1.962 (2H, C5, C20), 2.581 (2H, C13, C12), 2.188 (H, N11, N19), 3.513 (2H, N9, N16).

VI. Synthèse Des hétérocycles dérivés d'acide acétique

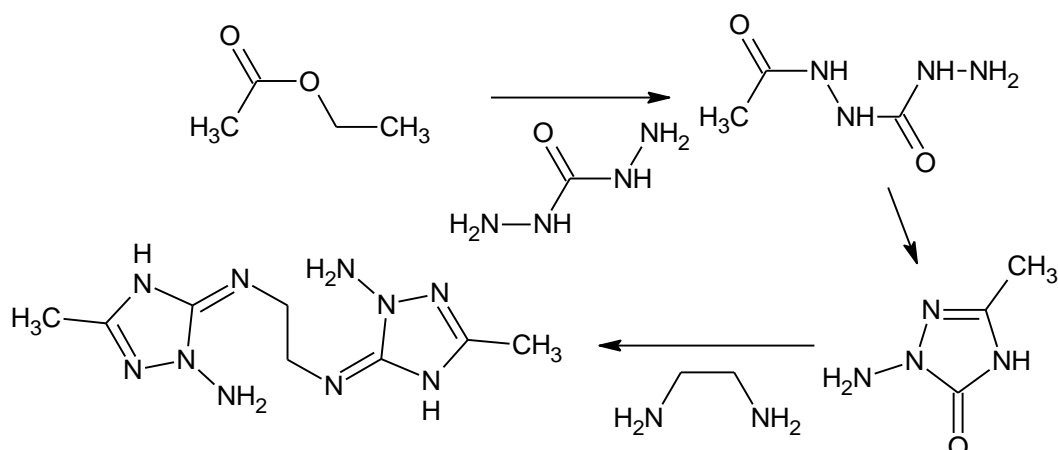


Schéma II-II-I-6. Synthèse des dérivés d'acide acétique.

Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Composé	Couleur	Rendement %	Point de fusion °C	Rf valeur	Système de solvant	Formule brute
C-1	Transparent	82.27	-	0.86	CHCl ₃ /EtOH (3:1)	C ₃ H ₈ N ₄ O ₂
C-2	Transparent	78.65	-	0.55	CHCl ₃ /EtOH (3:1)	C ₃ H ₆ N ₄ O
C-3	Transparent	72.56	-	0.82	CHCl ₃	C ₈ H ₁₆ N ₁₀

Tableau II-II-I-2. Les données physiques et analytiques des dérivés d'acide acétique.

VI. 1. Préparation de N'-(hydrazinylcarbonyl) acetohydrazide (C-1) :

La synthèse du composé (C-1) à été effectuée par traitement du mélange équimolaire de l'acétate d'éthyle (5.2 g, 0.059 mol) par l'action de nalco (0.06 g, 0.059 mol) dans le l'éthanol EtOH (50ml), à une température de 80°C, pendant 5-6 h. La pureté du produit a été vérifiée par CCM qui révèle une seule tache de Rf=0.86 dans l'éluant (CHCl₃/ EtOH 3/1). Le mélange réactionnel est ramené à la température ambiante et puis le solvant est évaporé et un produit sous forme d'un liquide transparent est obtenu.

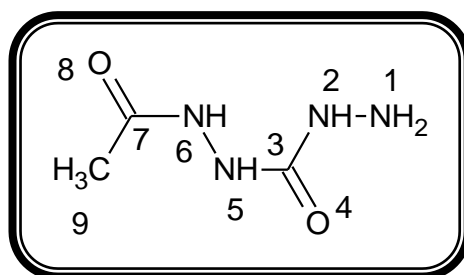


Schéma II-II-I-7. N'-(hydrazinylcarbonyl) acetohydrazide.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2977.9-2879.5 (C-H) aliphatique, 1737.7(C=O), 3448.5 (NH₂, NH).

RMN ¹H (300MHz, DCCL₃) δ (ppm) : 1.076 (3H, C9), 3.498 (2H, N1), 7.282 (H, N2), 8.025(H,N5, N6).

RMN ¹³C (300MHz, DCCL₃) δ (ppm): 168.328 (C3), 156.472 (C7), 17.297 (C9).

VI. 2. Préparation de 4-amino-5-méthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (C-2) :

Dans le cas de la synthèse du composé (C-2), nous avons mis en réaction une solution contenant le composé (C-1) (5 g) avec dans un milieu basique en présence de potassium KOH, le mélange obtenu est porté à reflux a une température de 80°C et après l'achèvement de la réaction indiqué par la CCM par l'apparition d'une seule tache de R_f=0.55 dans l'éluant (CHCl₃/EtOH 3/1), le solvant est éliminé sous base pression et le résidu collecté et lavé plusieurs fois par du éthyle de éther

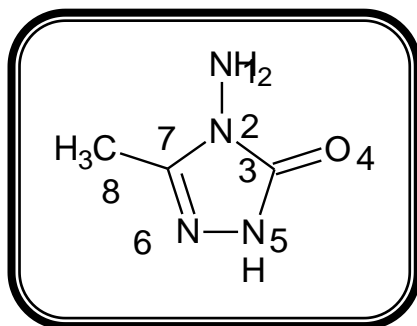


Schéma II-II-I-8. 4-amino-5-méthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2974-2871.8 (C-H) aliphatique, 1737.7(C=O), 1625.9(C=N), 3483.2(NH₂), 1458.1(NH)_{amide}.

RMN ¹H: (300MHz, DCCL₃) δ (ppm):1.115 (3H, C8), 3.544 (2H, N1), 7.284 (H, N5).

RMN ¹³C: (300MHz, DCCL₃) δ (ppm): 167.197 (C3), 165.455 (C7), 17.328 (C9).

VI. 3. Préparation de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (C-3) :

Un mélange contenant le composés 4-amino-5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (C-2) (4.1 g, 2 éq, 0.035 mol), et l'éthane-1,2-diamine (1.1g, 1 éq, 0.035 mol), est porté à reflux sous agitation, dans un bain huile à une température de 80°C, la réaction est suivie par la CCM qui révèle une tache de $R_f=0.82$ dans l'éluant (CHCl_3). Après 8h de reflux et refroidissement à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner le composé (C-3)

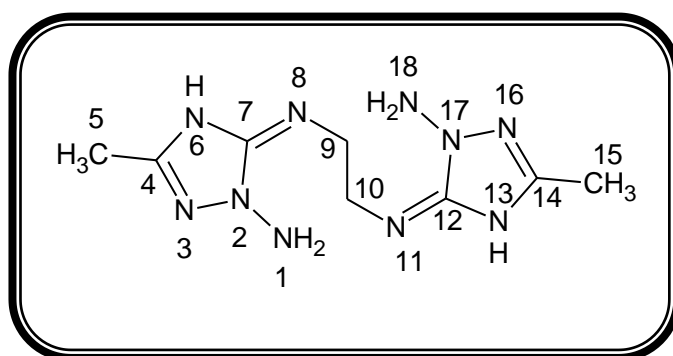


Schéma II-II-I-9. 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (C-3)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2927.7-2976.0 (C-H) aliphatique, 1109.0 (C-N), 1575.7 (C=N), 3348.2 (NH_2).

RMN ^1H : (300MHz, DCCl_3) δ (ppm): 1.057 (3H, C5, C15), 3.469 (2H, N1, N18), 2.534 (H, N6, N13), 3.074 (2H, C9, C10).

RMN ^{13}C : (300MHz, DCCl_3) δ (ppm): 167.110 (C7, C12), 165.419 (C4, C14), 65.419 (C9, C10), 17.361 (C5, C15).

VII. Synthèse des hétérocycles dérivés d'acide laurique

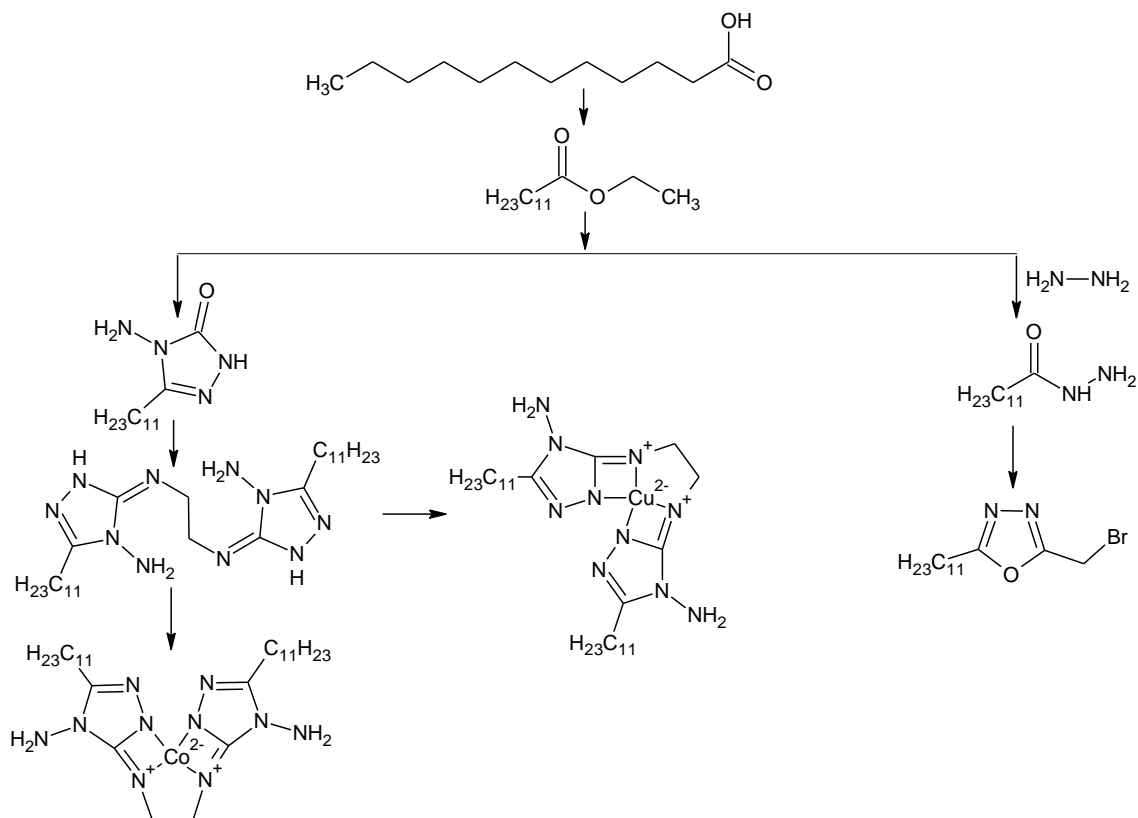


Schéma II-II-I-10. Synthèse des dérivés d'acide laurique.

Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Composé	couleur	Rendement %	Point de fusion °C	Rf valeur	Système de solvant	Formule brute
B	Transparent	81.5	-	0.65	CHCl ₃ /CH ₃ OH 8/2	C ₁₄ H ₂₈ O ₂
B-1	Transparent	81	-	0.75	CHCl ₃ /CH ₃ OH 8/2	C ₁₃ H ₂₈ N ₄ O ₂
B-2	Transparent	92.75	-	0.9	CHCl ₃ /CH ₃ OH 8/2	C ₁₃ H ₂₆ N ₄ O ₂
B-3	Blanc	60.15	120	0.83	CHCl ₃ /CH ₃ OH 8/2	C ₂₈ H ₅₆ N ₁₀
B-4	Rouge	78.5	171-172	0.85	CHCl ₃ /CH ₃ OH 8/2	C ₂₈ H ₅₆ N ₁₀ Co
B-5	violet	73.03	208	0.78	CHCl ₃ /CH ₃ OH 8/2	C ₂₈ H ₅₆ N ₁₀ Cu
Lh	Blanc	65.21	145-146	0.33	CHCl ₃ / MeOH 3/1	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O
Lo	Blanc	92	104	0.44	CHCl ₃ /MeOH 3/1	C ₁₄ H ₂₅ BrN ₂ O

Tableau II-II-I-3. Les données physiques et analytiques des dérivés d'acide laurique

Nous décrirons les différentes étapes réactionnelles :

VII. 1 Préparation d'ester laurique (B)

Laurique éthyle ester (B) est simplement obtenue par la réaction d'estérification de l'acide laurique (5g, 0.025 mol) qui est dissous dans un excès de éthanol en présence de 5 ml d'acide sulfurique H_2SO_4 concentré, le mélange est porté à reflux pendant 6-7 h à une température de $80^\circ C$, à la fin de la réaction, la CCM, indique une seule tache dans l'éluant ($CHCl_3/MeOH$ 8/2) de $R_f = 0.65$, puis le mélange est neutralisé avec une solution de l'hydrogénocarbonate de sodium $NaHCO_3$, et enfin le produit est extrait par le chloroforme et le solvant est évaporé.

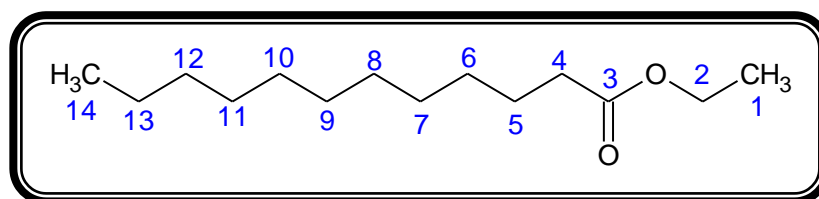


Schéma II-II-I-11. Laurique éthyle ester.

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8-2858.3 (C-H) aliphatique, 1739.7 (C=O), 1180.4 (C-O-C).

RMN 1H : (300MHz, $DCCl_3$) δ (ppm) : 0.903 (3H, C1), 4.116 (2H, C2), 2.292 (2H, C4), 1.618 (2H, C5), 1.257 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 0.882 (3H, C14).

RMN ^{13}C : (300MHz, $DCCl_3$) δ (ppm): 14.229 (C1, C14), 59.796 (C2), 174.068 (C3), 34.396 (C4), 24.987 (C5), 29.612 (C6, C7, C8, C9, C10, C11), 31.918 (C12), 22.695 (C13).

VII. 2 Préparation de N'-(hydrazinylcarbonyl) dodecanehydrazide (B-1) :

Ce produit (composé B-1) a été préparé par l'action du nalco (1.76g, 0.019 mol) avec le composé B (4.47 g, 0.019 mol), dissous dans l'éthanol, après purification sur une colonne chromatographique de gel de silice, utilisant le chloroforme /méthanol : 8/2 comme éluant. Enfin le produit est obtenu après extraction par le chloroforme et évaporation du solvant.

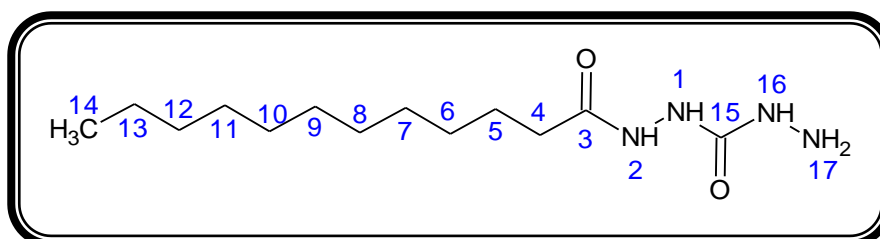


Schéma II-II-I-12. N'-(hydrazinylcarbonyl) dodecanehydrazide

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2968.2-2860.2 (C-H) aliphatique, 1739.7(C=O), 3483.2 (NH₂).

RMN ¹H: (300MHz, DCCl₃) δ (ppm) : 5.026 (H, NH 2, 1, 16), 4.135 (2H, NH₂ 17), 2.285 (2H, C4), 1.253 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 1.624 (2H, C5), 0.854 (3H, C14).

RMN ¹³C: (300MHz, DCCl₃) δ (ppm): 14.249 (C14), 173.703 (C3), 34.394 (C4), 24.730 (C5), 29.453 (C6, C7, C8, C9, C10, C11), 31.605(C12), 22.464 (C13), 151.767 (C15).

VII. 3 Préparation de 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one(B-2)

On a préparé ce produit par action de potassium KOH sur le composé B-1 pendant 5-7 heures à reflux. La pureté du produit a été vérifiée par CCM dans l'éluant (MeOH /CHCl₃ : 2/8) qui révèle un R_f= 0.9, ensuite le produit est isolé après refroidissement à la température ambiante.

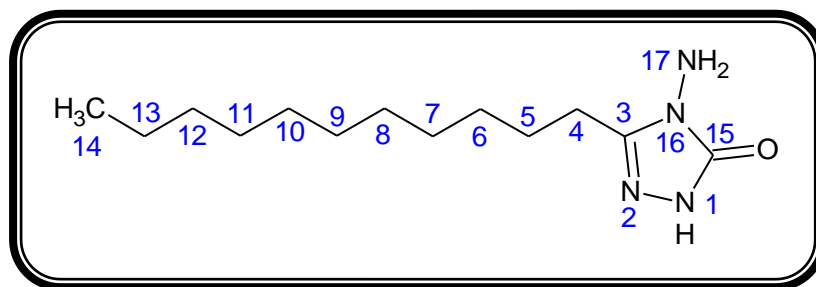


Schéma II-II-I-13. 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

Caractérisation spectrale

IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2920-2684.7 (C-H) aliphatique, 1739.7 (C=O), 1624.0 (C=N), 3460.1(N-H).

RMN ¹H: (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.075 (H, NH 1), 4.015 (2H, NH₂ 17), 2.191 (2H, C4), 1.044 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 1.522 (2H, C5), 0.786 (3H, C14).

RMN ¹³C: (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.814 (C12), 34.930 (C4), 17.219 (C5), 14.102 (C14), 29.501 (C6, C7, C8, C9, C10, C11), 22.560 (C13), 173.179 (C15), 173.562 (C3).

VII. 4 Préparation de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis (azanelylidene))bis(3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine) (B-3)

Le ligand symétrique (composé b-3) a été synthétisé par condensation de deux équivalents de composé B-2 (3.82 g, 0.015mol) avec un équivalent de l'éthane-1,2-diamine (0.45g, 0.0075 mol), le tout est porté à reflux sous agitation dans un bain huile à une température de 80°C, le brut réactionnel est filtré, lavé 2-3 fois avec l'éther diéthylique. La pureté du produit de la réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) formée de gel de silice comme phase stationnaire, en utilisant le chloroforme /méthanol : 8/2 comme éluant.

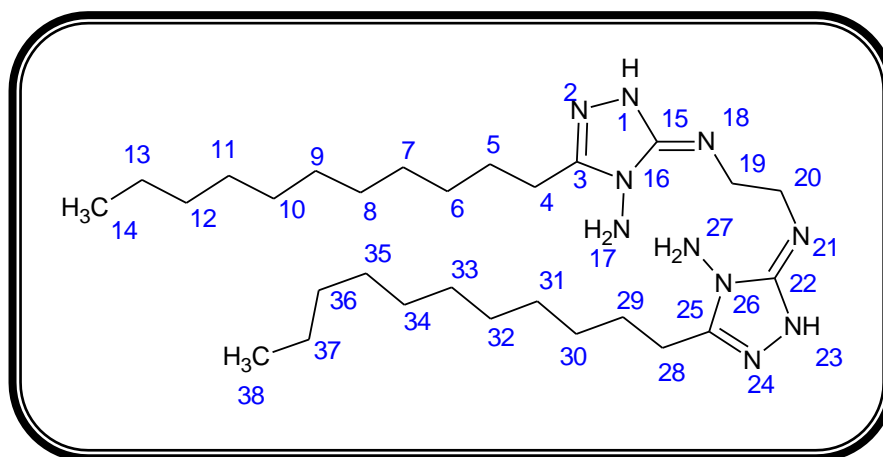


Schéma II-II-I-14. 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2858.3-2923.9 (C-H) aliphatique, 1109.0(C-N), 1566.1 (C=N), 3342.4 (NH₂).

RMN ¹H: (300MHz, D₂O) δ (ppm) : 2.077 (H, NH 1,23), 4.698 (2H, NH₂ 17, 27), 2.846 (2H, C4, C28), 1.133 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 1.762 (2H, C5, C29), 1.007 (3H, C14, C38), 2.846 (2H, C19, C20).

VII. 5 Préparation du complexe de cuivre Cu(II)-L

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant contenant 3 mmole (0.56 g) du ligand B-3 dissout dans 20 ml de méthanol absolu est ajouté goutte à goutte une solution de 3 mmole (1.6 g) de nitrate de cuivre Cu(NO₃)₂ solubilisé dans 20 ml de méthanol absolu. Le tout est porté à reflux, sous agitation. Un changement de couleur a été observé immédiatement, la réaction est poursuivie pendant cinq heures. Après refroidissement à la température ambiante, puis laissée dans un réfrigérateur pendant une nuit, un précipité a été récupéré par filtration, lavé avec l'éther diéthylique. La pureté du complexe a été contrôlée par CCM avec le CHCl₃/CH₃OH=8/2 comme éluant. Puis séché et enfin le produit est obtenu

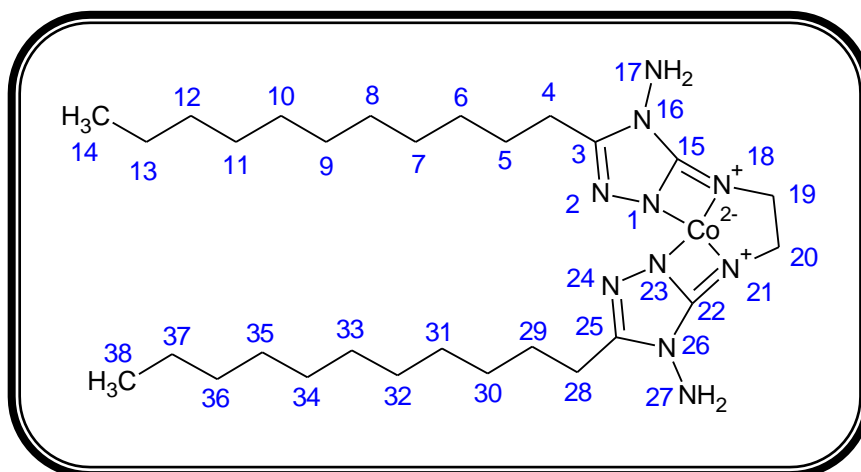


Schéma II-II-I-15. Complexe de cuivre Cu(II)-L

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2893-2954.7(C-H) aliphatique, 1041.5(C-N), 1606.6(C=N), 3163-3276.8(NH₂).

RMN ¹H: (300MHz, D₂O) δ (ppm): 4.699 (2H, NH₂ 17, 27), 1.910 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 1.911 (2H, C5, C29), 1.026 (3H, C14, C38), 1.910 (2H, C19, C20).

VII. 6 Préparation du complexe de cuivre Co(II)-L

Le complexe de base de Schiff a été réalisé selon la procédure suivante: Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant contenant 2.4 mmole (0.43g) du ligand dissout dans 20 ml de méthanol absolu au reflux sous agitation, est ajoutée une solution de 2.4 mmole (1.3g) de nitrate de cobalt Co(NO₃)₂ solubilisé dans 20 ml de méthanol absolu. Le tout est porté sous agitation, Un changement de couleur a été observé immédiatement, la réaction est poursuivie pendant cinq heures. Après refroidissement du mélange à la température ambiante, puis laissé dans un réfrigérateur pendant une nuit. Un précipité a été récupéré par filtration, lavé avec l'éther diéthylique. La pureté du complexe a été contrôlée par CCM avec le CHCl₃/CH₃OH=8/2 comme éluant. Puis séché et enfin le produit est obtenu.

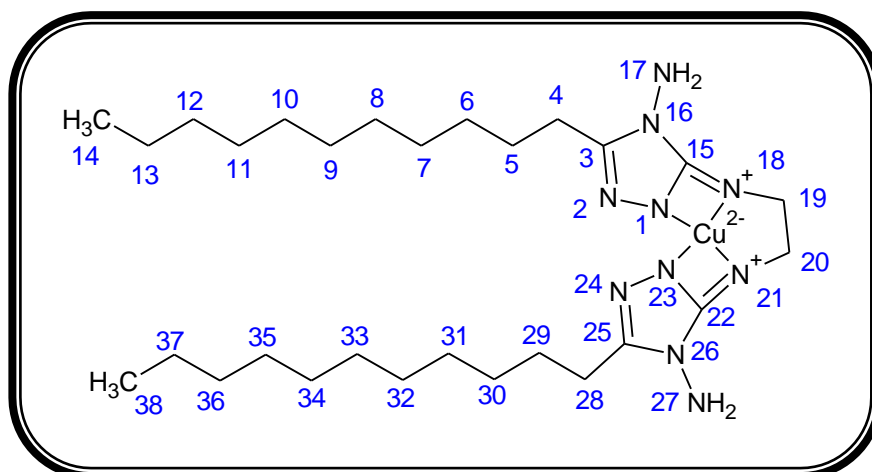


Schéma II-II-I-16. Complexe de cobalt Co(II)-L

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2860.2-2923.9 (C-H) aliphatique, 1058.8(C-N), 1585.4(C=N), 3219-3134.1 (NH₂).

RMN ¹H: (300MHz, D₂O) δ (ppm) : 4.697 (2H, NH₂ 17, 27), 2.626 (2H, C4, C28), 1.758 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 2.011 (2H, C5, C29), 1.001 (3H, C14, C38), 2.013 (2H, C19, C20).

RMN ¹³C: (300MHz, D₂O) δ (ppm): 15.842 (C14, C38), 16.043(C4, C28), 43.815 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 19.176 (C5, C29), 44.267 (C19, C20).

VII. 7 Préparation de laurique acide hydrazide (Lh)

On a préparé ce produit par action de hydrazine hydrate (0.02 mol) avec l'ester éthyl laurique (5g, 0.02 mol) dissous dans le méthanol (50 ml), le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 8 h dans un bain d'huile à une température de 80 C°, après l'achèvement de la réaction, l'analyse par CCM révèle une seule tache de R_f=0.33 dans l'éluant (CHCl₃/MeOH 3/1), enfin le produit est extrait par le chloroforme et le solvant est évaporé.

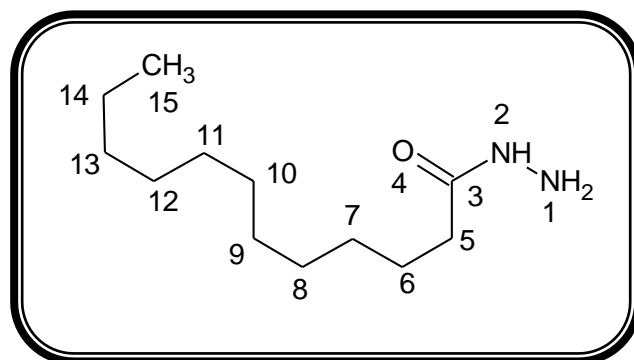


Schéma II-II-I-17. Laurique acide hydrazide.

Caractérisation spectrale

IR (KBr): ν (cm^{-1}): 3315.4 (-NH-NH₂), 2922 (C-H)_{saturé}, 1631.7 (C=O).

RMN ¹H (300MHz, δ , CDCl₃) δ (ppm): 5.701 (NH, 2), 4.169 (NH₂, 1), 2.162 (2H, C5), 1.647 (2H, C6), 1.272 (2H, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14), 0.896 (3H, C15).

RMN ¹³C (300MHz, δ , CDCl₃) δ (ppm): 173.983 (C3), 25.272 (C5), 25.272 (C6), 25.272 (C5), 14.231 (C15), 29.326, 29.597 (C7, C8, C9, C10, C11, C12), 22.266 (C14), 31.904 (C13).

VII. 8 Préparation de 2-(bromométhyl)-5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (Lo)

A une quantité de laurique acide hydrazide (2.6g, 0.01mol) préalablement dissoute dans de méthanol, et sous agitation durant est rajoutée une quantité de 1.42 g d'acide bromoacétique et 5 ml de trichlorure de phosphoryle. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6-8 h, subissant une évaporation lente, quelques jours après, des cristaux prismatiques blanc se sont formés.

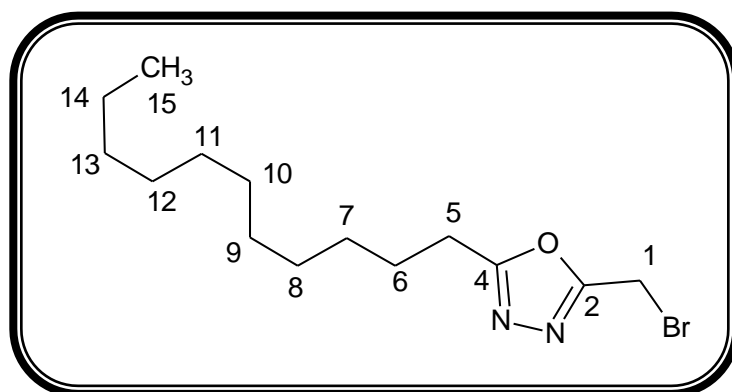


Schéma II-II-I-18. L'oxadiazole.

Caractérisation spectrale

IR (KBr): ν (cm^{-1}): 1598.9 (C=N), 1002.9 (C-O-C), 495.7 (C-Br).

RMN ¹H (300MHz, δ , DMSO) δ (ppm): 0.826 (3H, C15), 2.511 (2H, C5), 1.477 (2H, C6), 1.217 (2H, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14), 4.091 (2H, C1).

RMN ¹³C (300MHz, δ , CDCl₃) δ (ppm): 157.489 (C2, C4), 28.802 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 21.859 (C14), 14.535 (C15), 31.545 (C5).

Partie II (Expérimentale)
Chapitre III : Incorporation des
hétérocycles en position α des acides
aminés.

I. Introduction :

Les acides aminés hétérocycliques présentent un large spectre d'activités biologiques [1-3], et présentent un intérêt particulier à la biochimie, l'écologie et la neurochimie. Plusieurs documents ont été publiés sur ces composés [4-9] C'est pour cela, qu'on se propose en premier lieu et à partir des différents aminoacides, en faisant varier leur chaîne latérale, de réaliser un enchaînement réactionnel, telles que l'estérification pour libérer le groupe amino capable de former des alkylations par fixation de différents bromures R-Br (R=cycle aromatique, hétérocycles) sur l'atome d'azote en leur sein. L'intérêt des aminoesters préparés permettent par la suite de synthétiser des hétérocycles α amino esters, comme cela a été décrit dans la littérature [10]. Nous rapportons la synthèse de triazole dérivés d'acides aminés, après protection de la fonction amine et carboxylique par estérification en réalisant un enchaînement réactionnel de bromation sous irradiation, en α du carbone puis substitution par de l'azoture de sodium et enfin de cyclisation par l'utilisation de composés acétyléniques, cette voie de synthèse [11] a été utilisée pour l'obtention de toute une série de triazoles diversement substitués à partir de la glycine sans donner des informations sur les modes opératoires qui interviennent dans la synthèse et notre contribution s'est située dans ce sens en premier lieu à la mise au point des modes opératoires des différentes étapes qui interviennent dans la voie de synthèse et en deuxième lieu à son extrapolation à d'autres aminoacides non décrits dans la littérature, Ceci a été motivé par l'importance de la chaîne latérale qui conditionne les propriétés chimiques et physiques des aminoacides.

II. Dérivés du L-Phénylalanine :

II. 1 N-benzyl-1-methoxy-3-phenyl-1-((5-undecyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy)propan-2-amine (H-1-1)

Le composé (H-1-1) est obtenu par l'action de méthyl 3-phényl-2-(phénylamino) propanoate avec le 2-(bromométhyl)-5-undecyl-1,3,4-oxadiazole dans une solution 60% acétone 40% eau et NaCHO_3 selon le schéma réactionnel (II-III-1) le mélange est porté sous reflux pendant 7-8 h

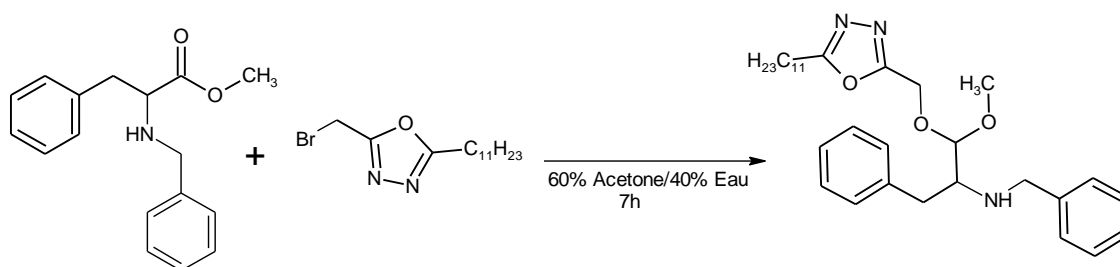


Schéma II-III-1. Synthèse de N-benzyl-1-méthoxy-3-phényl-1-((5-undécyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)propan-2-amine

✚ L'analyse CCM indique :

Après 7-8 h de reflux la pureté du produit a été vérifiée par CCM dans l'éluant (CHCl_3) qui révèle un $R_f = 0.7$, le produit obtenu est obtenu sous forme de solide blanc

Avec :

Rendement = 70.27 %

Point de fusion : 162°C

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2922.0-2852.5 (C-H) aliphatique, 3039.6 (C-H) aromatique, 1598.9 (C=N), 3228.6 (NH), 1112.9 (C-O-C).

Spectroscopie IR : confirme la disparition de la bande C=O de l'ester dans le composé (H-1-1) par l'apparition de la bande caractéristique de la fonction amine (N-H) à 3228.6 cm^{-1} , et la bande caractéristique de la fonction (C-O-C) à 1112.9 cm^{-1} concernant la bande (C=N); elle est déplacée vers 1598.9 cm^{-1} .

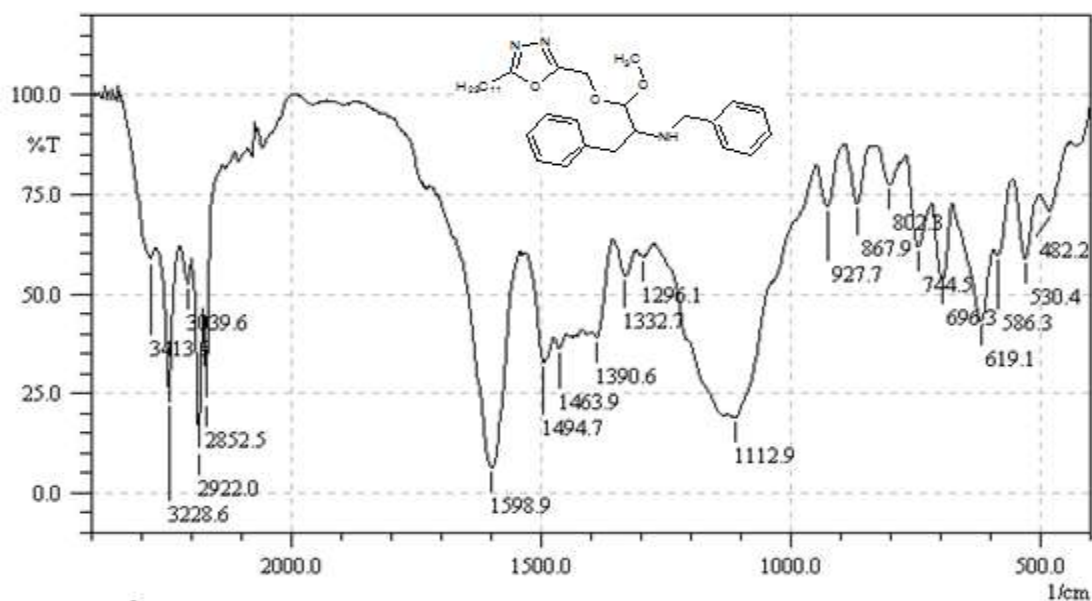


Figure II-III-1. Spectre infrarouge de composé (H-1-1) dans le KBr

✚ **Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**

RMN ^1H :

L'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton de ce produit montre l'apparition d'un pic de la fonction amine (N-H) à 5.119 ppm, sous forme d'un singulet large. Le signal relatif aux protons du groupement méthylène de la fonction amine (N- CH_2) est toujours dans le champ moyen à 3.701 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H. Dans le champ faible, entre 7.385 ppm et 7.189 ppm résonnent les dix protons aromatiques du dérivé de L-phénylalanine. Les protons relatifs au groupement méthyle apparaissent sous forme d'un

singulet à 0.9 ppm. Les protons des carbones aliphatiques résonnent comme suit: les quatre protons de deux groupements méthylène liés au cycle aromatique et l'hétérocycle sortent sous forme de doublet à 2.643-3.147 ppm et de singlet à 3.753, les seize protons qui appartiennent aux huit autres groupements méthylène (CH_2) résonnent à 1.275 ppm sous forme d'un multiplet. Les 4 protons caractéristiques des groupements méthylène les $\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$ et $\text{C}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$ apparaissent respectivement sous forme de doublet dédoublé à 2.621 et 1.698 ppm, Le groupement méthyle de l'éther résonne sous forme d'un singlet à 3.514 ppm.

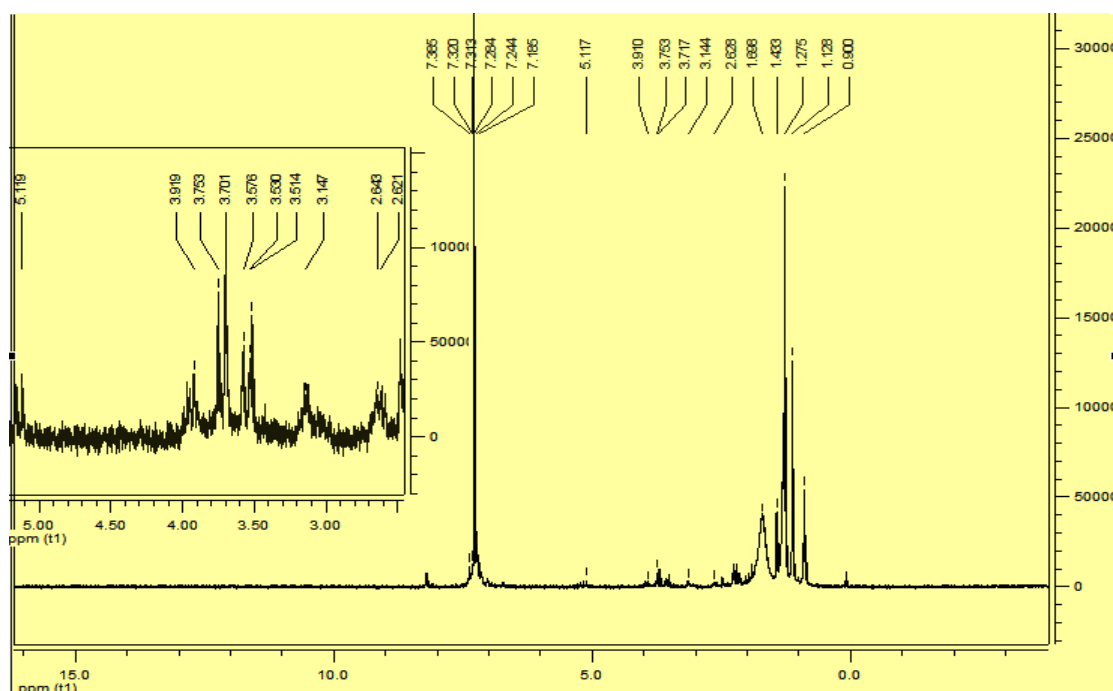


Figure II-III-2. Spectre RMN ^1H du composé (H-1-1)

RMN ^{13}C :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C), on enregistre la présence du pic caractéristique les carbones hybridé sp^2 de la partie aromatique qui apparaît entre 130.262 et 126.961 ppm, aussi le carbone du groupement méthyle lié au noyau aromatique se montre à 38.364 ppm. Le signal observé à 77.026 ppm pour le composé **H-1-1** est attribué au groupement méthyle lié de l'hétérocycle, et le méthyle du composé **H-1-1** son carbone résonne à 59.361 et 14.113 ppm, vers la zone du champ magnétique sortent le pic de carbone de groupements méthylène ($\text{N}-\text{CH}_2$) de la fonction amine à 57.138 ppm. Le carbone relatif au groupement méthyle $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6$ sorte à 29.716 ppm. Les signaux observés à 22.701, 31.766, 37.953 et 29.282 ppm pour ce composé sont attribué aux quatre groupements méthyle $\text{CH}_3-(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2$ et $(\text{CH}_2)_6-(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2-\text{C}$, et les deux carbones résonnent à 118.681 et 76.603 ppm représentent les carbones $\text{O}-\text{CH}$ et $\text{N}-\text{CH}$ respectivement.

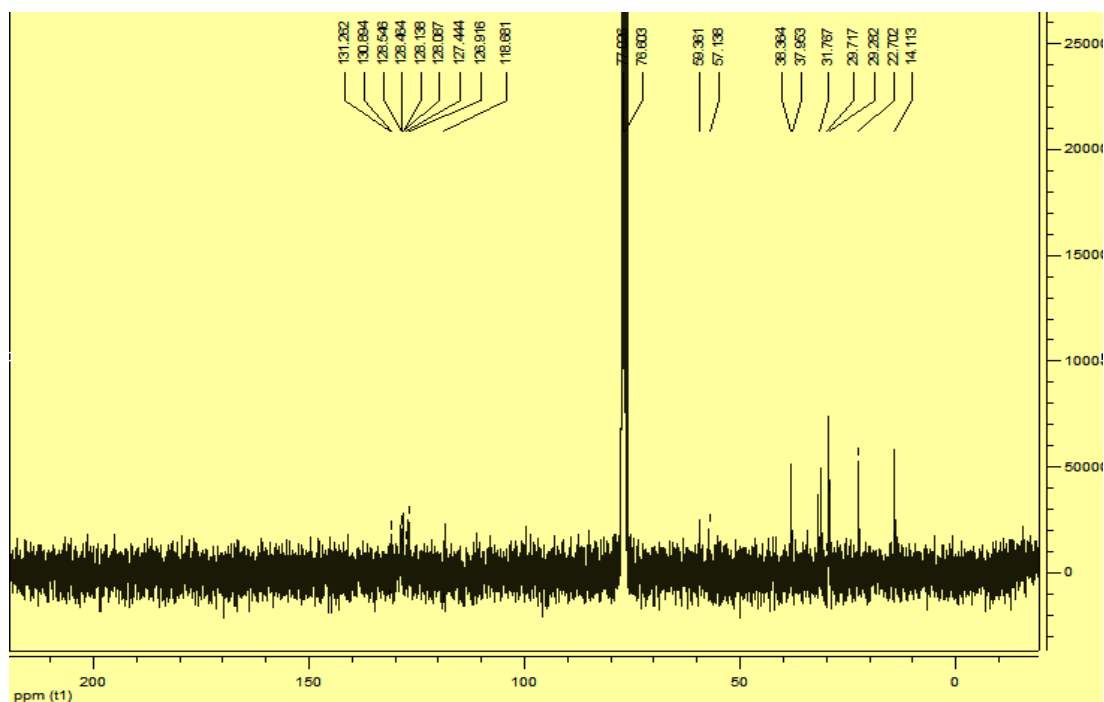


Figure II-III-3. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-1-1)

II. 2 methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate (H-2-1)

Nous avons préparé le **methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate (H-2-1)** par une réaction radicalaire, l'action de methyl 3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate (**H-2**), le **N-Bromosuccinimide (NBS)**, et le **Azobisisobutyronitrile (AIBN)** dans un mélange d'acétone, eau (60%, 40%), pendant 8 h à reflux selon le schéma réactionnel (**II-III-2**):

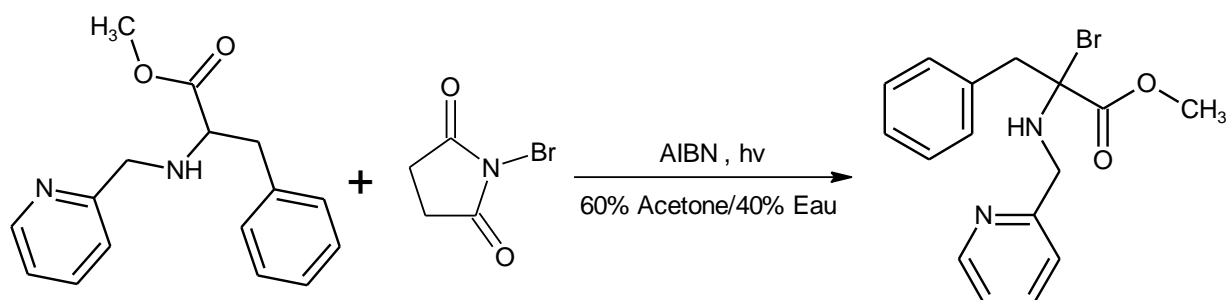


Schéma II-III-2. Synthèse de methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate

✚ L'analyse CCM indique :

La pureté du produit de la réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) formée de gel de silice comme phase stationnaire, en utilisant le méthanol comme éluant. L'analyse montre la disparition totale du produit de départ après 8 h de $R_f = 0.65$, le produit obtenu est obtenu sous forme des cristaux jaune.

Avec :

Rendement = 68.62%

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2883.4-2983.7 (C-H) aliphatique, 3058.9 (C-H) aromatique, 1716.5 (C=O), 1662.5 (C=N), 3278.8 (NH), 642.3 (C-Br), 1097.4 (C-O-C).

Spectroscopie IR : Présente deux absorptions caractéristiques du groupement amine : la première à 3278.8 cm^{-1} correspondante à la fonction amine (N-H), et la deuxième 1662.5 cm^{-1} correspondante à la fonction imine (N=CH), et la bande caractéristique de la fonction carbonyle (C=O) à 1716.5 cm^{-1} , une autre bande située à 1097.4 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C-O-C), celle de la bande du groupement (C-Br) est située à 642.3 cm^{-1} .

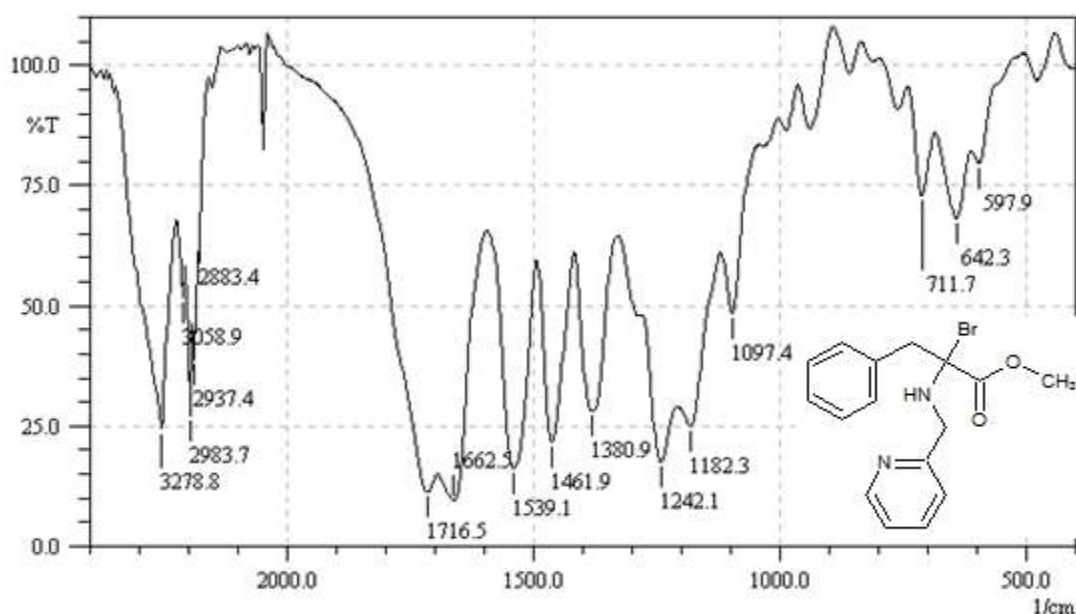


Figure II-III-4. Spectre infrarouge de composé (H-2-1) dans le KBr

II. 3 dimethyl 2,2'-((ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-methyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-yl-5-ylidene)) bis (azanediy)) bis(3-phenyl-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)propanoate) (H-2-2)

nous avons mélangé methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate (**H-2-1**) avec 5,5'-((ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (**A-3**) dans le chloroforme comme c'est indiqué dans le schéma réactionnel suivant:

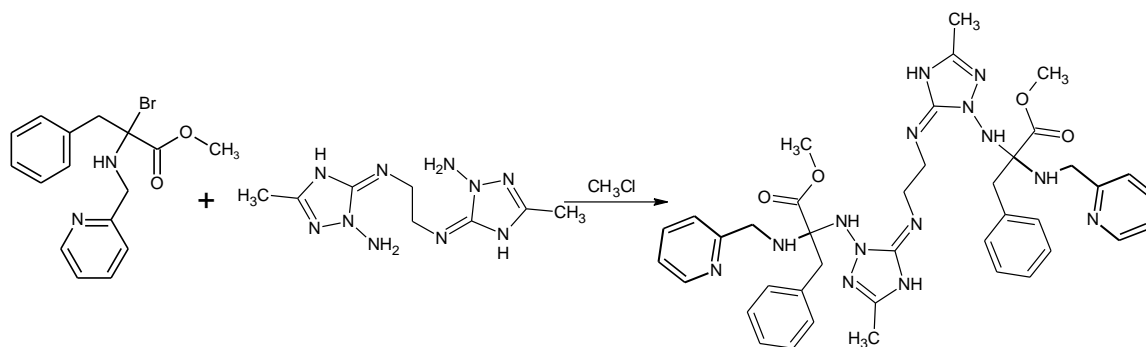


Schéma II-III-3. Synthèse de composé (H-2-2)

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM révèle une seule tache de $R_f=0.73$ dans l'éluant (MeOH), le produit obtenu est obtenu sous forme de gel orange.

Avec :

Rendement =83.33%

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2931.6-2981.7 (C-H) aliphatique, 3120.6 (C-H) aromatique, 1708.8 (C=O), 1595.0 (C=N), 3363.6 (NH), 1109.0 (C-O-C).

D'après le spectre ci-dessus nous remarquons la présence d'une bande du groupement (NH) située à 3363.6 cm^{-1} celle du carbonyle (C=O) apparaît à 1708.8 cm^{-1} , et une autre bande située à 1109.0 cm^{-1} qui caractérise le groupement (C-O-C), celle de la bande du groupement (C=N) est située à 1595.0 cm^{-1} .

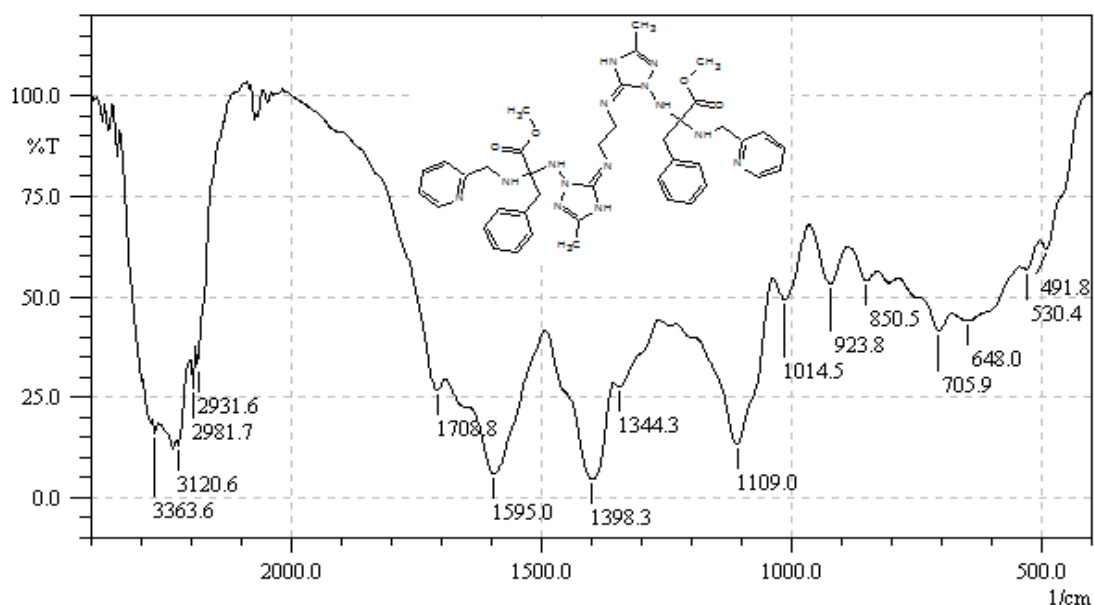


Figure II-III-5. Spectre infrarouge de composé (H-2-2) dans le KBr

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H :

Le proton du groupement NH ($\text{CH}_2\text{-NH}$, NH-N et NH-C=N) de cet composé sort respectivement à 2.004, 3.421 et 3.529 ppm sous forme des larges singulet, et son proton sp^3 ($=\text{N-CH}$) apparaît à 1.677 ppm. Comme il est caractéristique des deux protons liés au cycle aromatique et de la pyridine, qui résonne sous forme de singulet à 2.003-2.380 et 3.396 ppm respectivement. On trouve les protons des cycles aromatiques dans l'intervalle [7.205-7.233] ppm. Les protons des cycles pyridine sortent dans l'intervalle [7.283-9.098] ppm, et les trois protons relatifs au groupement de méthyle $\text{CH}_3\text{-C}$ et $\text{CH}_3\text{-O}$ apparaissent à 1.138 et 2.726 ppm respectivement.

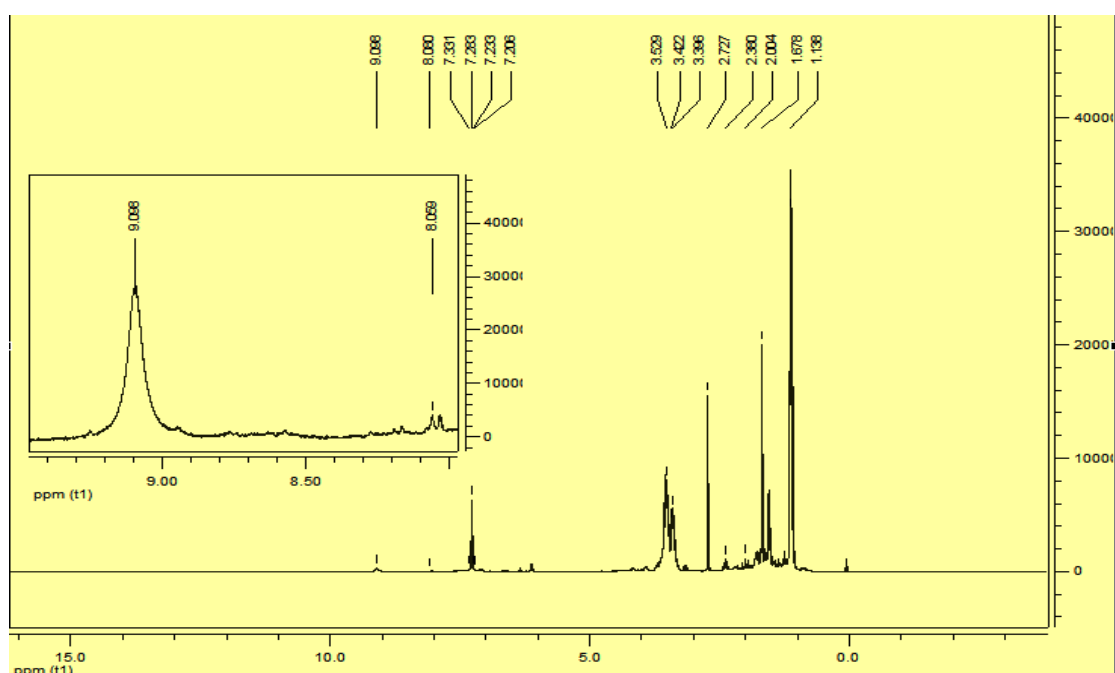
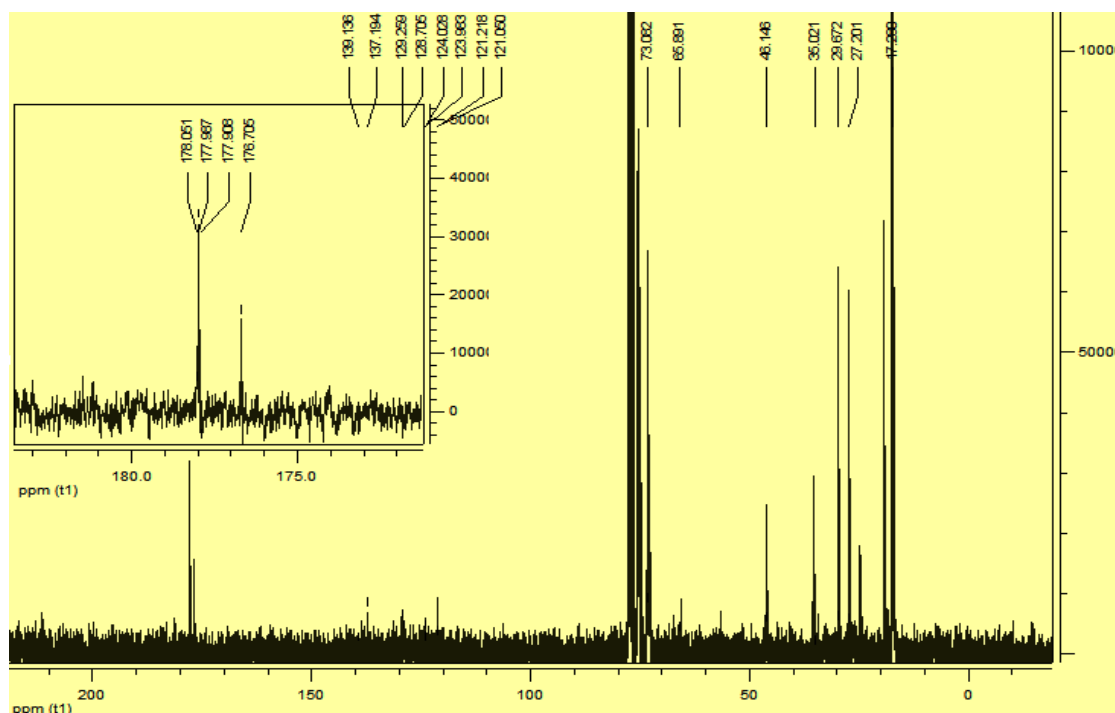


Figure II-III-6. Spectre RMN ^1H du composé (H-2-2)

RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C confirme la structure du composé (**H-2-2**), où dans la zone des champs faibles entre 177.987, 178.051, 177.908 et 176705 ppm résonnent les carbones quaternaires du groupement imine et de l'ester C=N (cycle pyridine), C=O , C=N-CH_2 , C=N (des hétérocycles) dans le même champ les pics dans l'intervalle [121.050-139.136] résonnent les carbones quaternaires et tertiaires des cycles à six en suite vers la zone du champ moyen sortent les pics des carbones des groupements méthylène ($=\text{N-CH}_2$) à 46.146 ppm Le pic à 73.082 ppm, correspond au groupement $-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\text{NH}$. Au champ fort sort un pic à 35.020 ppm correspondant aux deux carbones méthyle ester, et à 27.201 et 29.671 ppm résonnent les deux carbones liés au cycle aromatique et l'hétérocycle respectivement. Le carbone relatif au groupement méthyle sort à 17.280 ppm

Figure II-III-7. Spectre RMN ^{13}C du composé (H-2-2)

III. Dérivés du L-Méthionine

III. 1 methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1)

Nous avons préparé le **methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1)** par une réaction radicalaire, l'action de **methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1)**, le **N-Bromosuccinimide (NBS)**, et le **Azobisisobutyronitrile (AIBN)** dans acétone, pendant 6-7 h de reflux selon le schéma réactionnel (II-III-4):

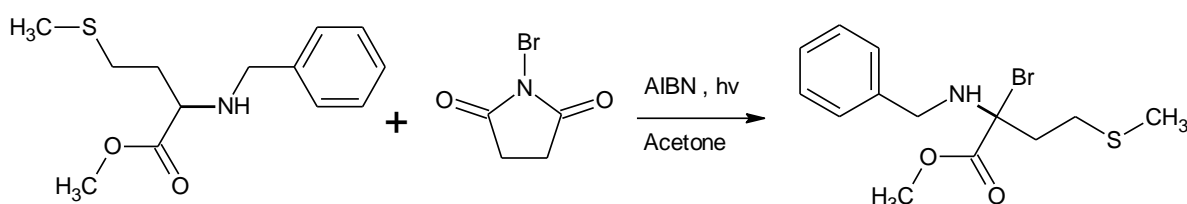


Schéma II-III-4. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate.

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM dévoile un spot de $R_f=0.69$ dans l'éluant (MeOH), le produit obtenu est obtenu sous forme des cristaux rose.

Avec :

Rendement =77.78%

Point du fusion : 108°C

✚ Spectroscopie Infrarouge IR :

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2933.5 -2860.2 (C-H) aliphatique, 3085.9 (C-H) aromatique, 1703.0 (C=O), 3200 (NH), 1544.9 (C=C), 1184.2 (C-O-C), 640.3 (C-Br) , 819.7 (C-S).

Ce mode d'analyse a été utilisé sur tous les composés, en IR (fig. 8) le spectre montrant des signatures de ce composé organique: vibrations de liaisons NH apparaissent vers 3200 cm^{-1} , liaisons S-C sortent vers 819.7 cm^{-1} , la bande caractéristique de la fonction carbonyle (C=O) à 1703.0 cm^{-1} , une autre bande située à 1184.2 cm^{-1} caractérise le groupement (C-O-C), celle de la bande du groupement (C-Br) est située à 640.3 cm^{-1} .

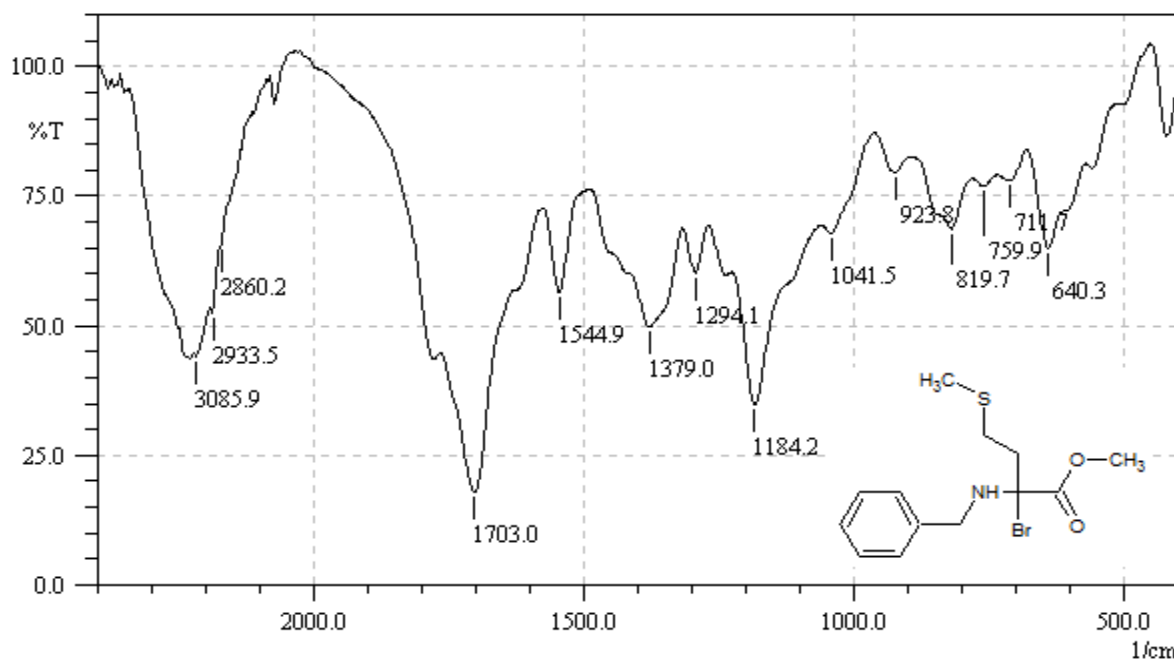
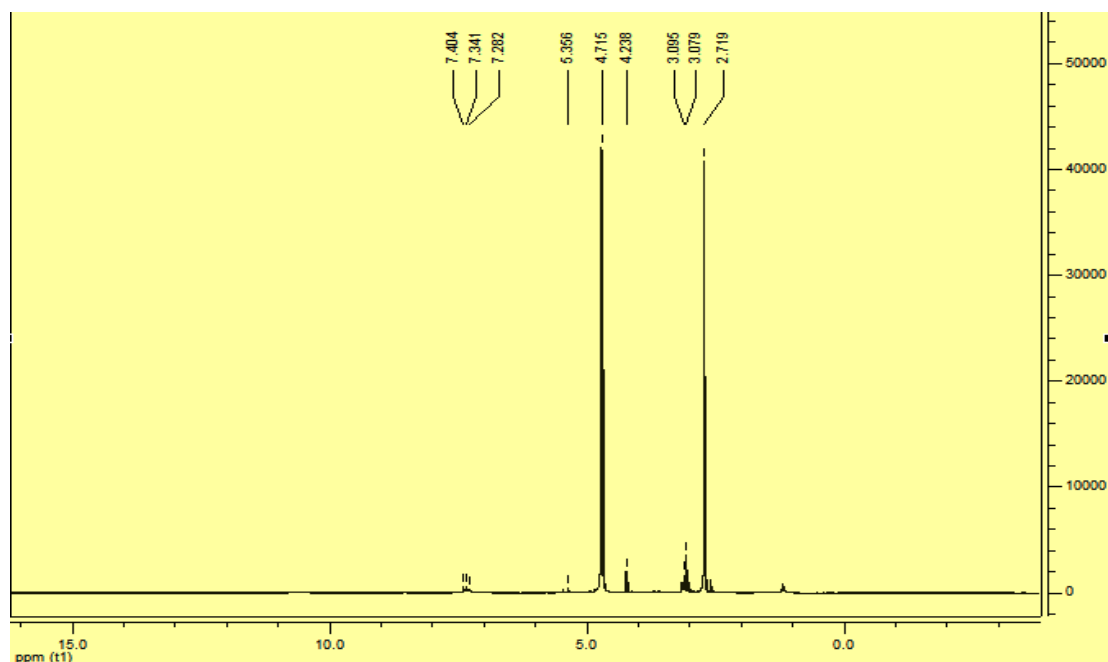


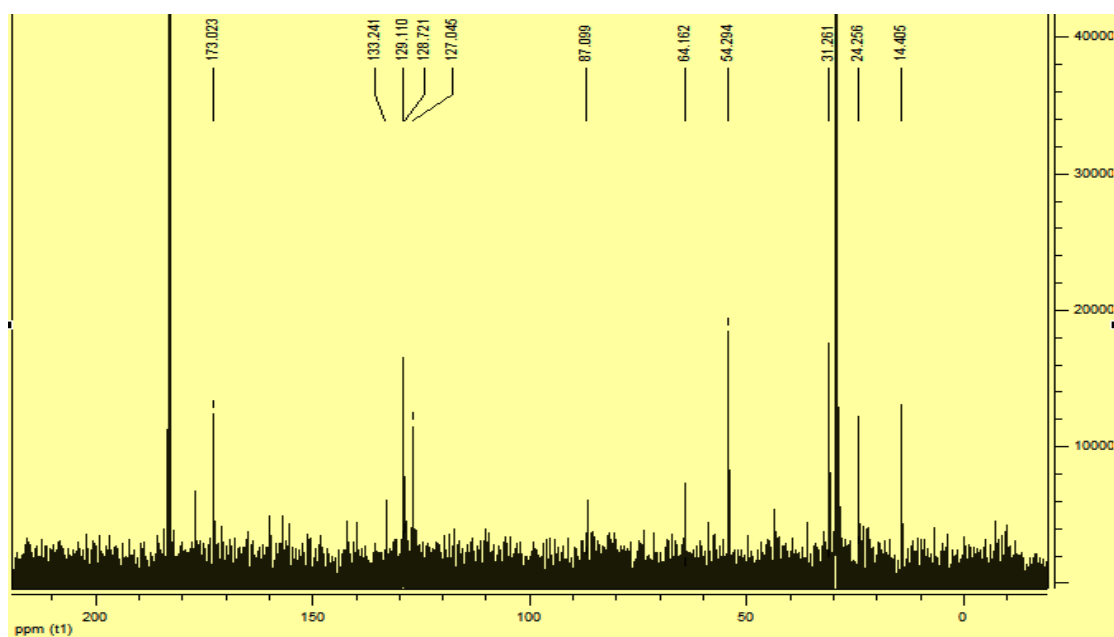
Figure II-III-8. Spectre infrarouge de composé (M-1-1) dans le KBr

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**RMN ^1H :**

L'analyse spectrale de ce composé montre que les deux protons caractéristiques (NH, O-CH₃) sortent respectivement sous forme d'un large singulet à 5.356 ppm et sous forme d'un singulet à 4.715 ppm. Un large singulet d'intégration 3H sorte à 2.719 ppm, appartient au proton du groupement S-CH₃, les autres protons de l'aromatique sortent sous forme de deux multiplets d'intégration 1H dans l'intervalle [7.404-7.282] ppm. On observe aussi dans les protons aliphatiques comme suit : les protons du groupement S-CH₂ résonnent à 3.095 ppm, sous forme de triplet d'intégration 2H, et à 3.078 ppm apparaissent les deux protons de C-CH₂ sous forme d'un triplet. Les protons relatifs au groupement CH₂-NH apparaissent sous forme d'un doublet à 4.238 ppm.

Figure II-III-9. Spectre RMN ^1H du composé (M-1-1)RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C met en évidence, en particulier un signal à 87.099 ppm correspondant au groupement C-Br, un autre à 173.023 ppm correspondant à C=O. Les quaters signaux à 127.045; 129.110 ; 128.721 et 133.241 ppm sont attribuées aux carbones du cycle aromatique, le carbone $\text{CH}_2\text{-C-}$ présente un pic à 31.281 ppm, on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_2\text{-NH}$ à 54.294 ppm, le pic à 24.256 ppm correspond au carbone $\text{CH}_2\text{-S}$. Le pic à 64.162 ppm, correspond au groupement méthyle éther-O- CH_3 , on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\text{CH}_3\text{-S}$ à 14.405 ppm

Figure II-III-10. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-1-1)

III. 2 Methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate (M-1-1-1)

La conversion de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate (**M-1-1-1**) est réalisée selon le schéma réactionnel (II-III-5), par un mélange de methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (**M-2-1**) et 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one dans un mélange d'acétone, eau (60%-40%) comme suit :

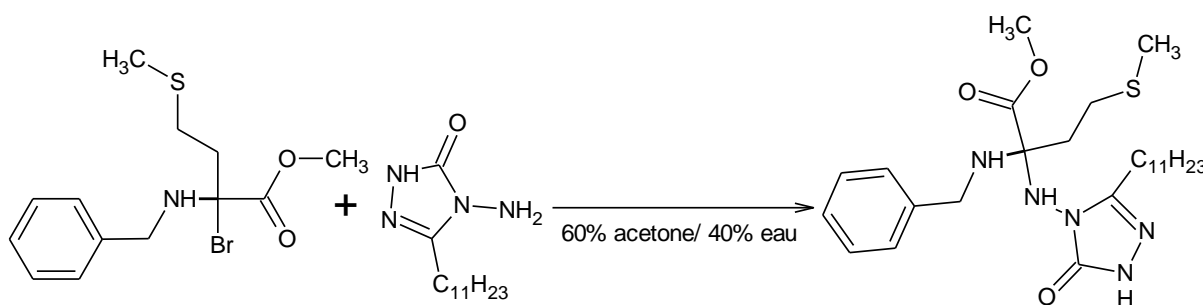


Schéma II-III-5. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate

✚ L'analyse CCM indique :

L'apparition d'une tache de (**M-1-1-1**), après 10 h de reflux : Rf = 0.6 dans l'éluant CHCl₃.

Avec :

Rendement = 89.1%

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2933.5-2977.9 (C-H) aliphatique, 3070.5 (C-H) aromatique, 1776.3 (C=O), 11703.0 (C=N), 3166.9 (NH), 1542.9 (C=C), 1186.1 (C-O-C), 644.2 (C-S).

Dans notre cas, le spectre IR de composé (**M-1-1**) exhibe une intensification du pic à 1703.0 cm⁻¹ qui était déjà fin et fort. Il devient après plus intense et large et couvre la région de 1776.3 à 1703.0 cm⁻¹. Ce qui correspond probablement à la formation de la fonction ester, acétone et la fonction d'imine «base de schiff». Aussi, le pic à 1377.1 correspondant au C-N «vibration de déformation de CN». L'apparition d'un nouveau pic à 644.2 cm⁻¹ correspond au vibration de S-C (figure II-III-11). Le spectre présente aussi deux bandes d'absorption la première à 3166.9 cm⁻¹ correspondante à la fonction amine (N-H), et la deuxième entre 1186.1 et 1118.6 cm⁻¹ correspondante à C-O-C et C-N- respectivement.

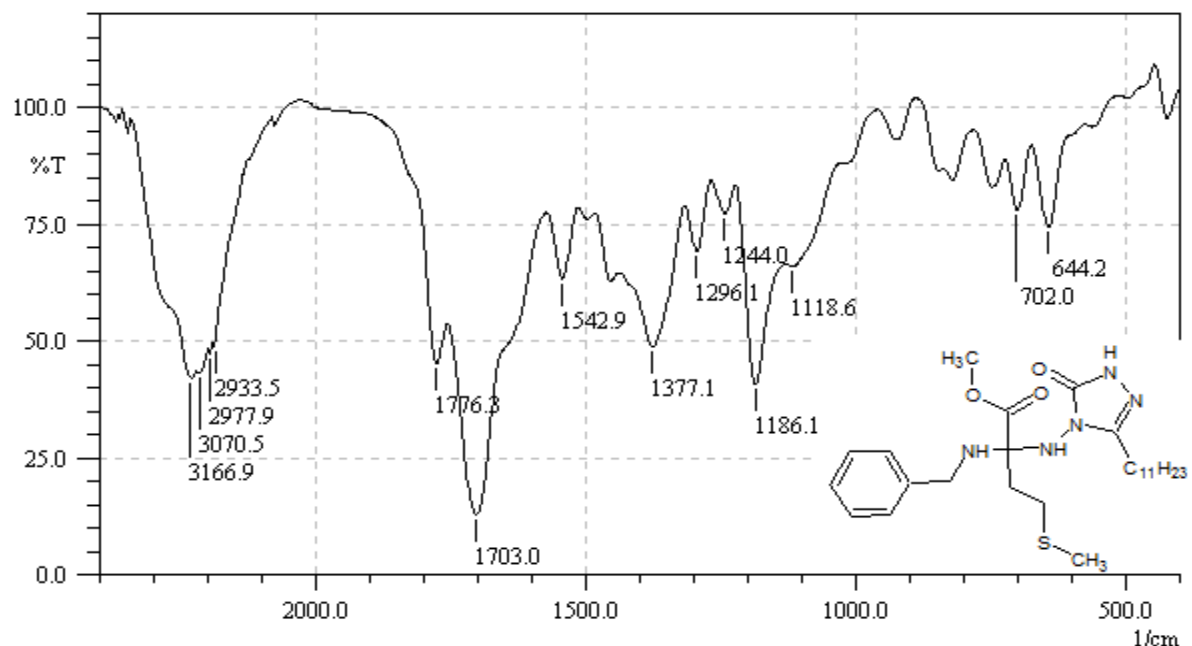


Figure II-III-11. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-1) dans le KBr

✚ Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

L'utilisation de la RMN montre l'apparition des signaux supplémentaire d'intégration 2H dans la zone des champs faibles, sous forme des doublets correspondants aux protons du noyau aromatique un doublet à l'intervalle [7.393-7.303] ppm, un autre doublet à 3.577 ppm correspondant aux deux protons de carbone $\text{CH}_2\text{-NH}$, les triplets de ce composé sorte à 2.668, 2.857, 1.129, 1.313, 1.650, 1.933 et 2.415 ppm correspondant aux protons $\text{C-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_2\text{-S}$, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5$, $\text{(CH}_2\text{)}_5\text{-(CH}_2\text{)}_2$, $\text{(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_2$, $\text{(CH}_2\text{)}_8\text{-CH}_2$ et $\text{(CH}_2\text{)}_9\text{-CH}_2$. Les trois protons relatifs au groupement de méthyle $\text{CH}_3\text{-O}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ et $\text{CH}_3\text{-S}$ apparaissent à 3.100, 0.929 et 2.103 ppm respectivement. On note aussi la présence du proton des groupements (NH) située dans [4.358-4.580] ppm.

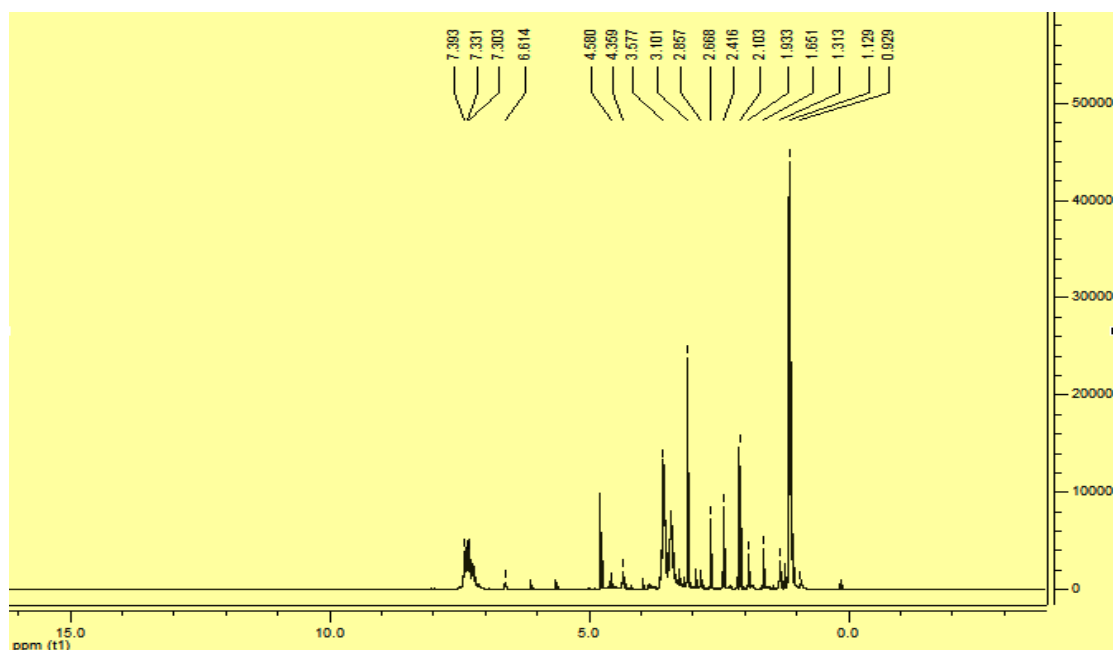
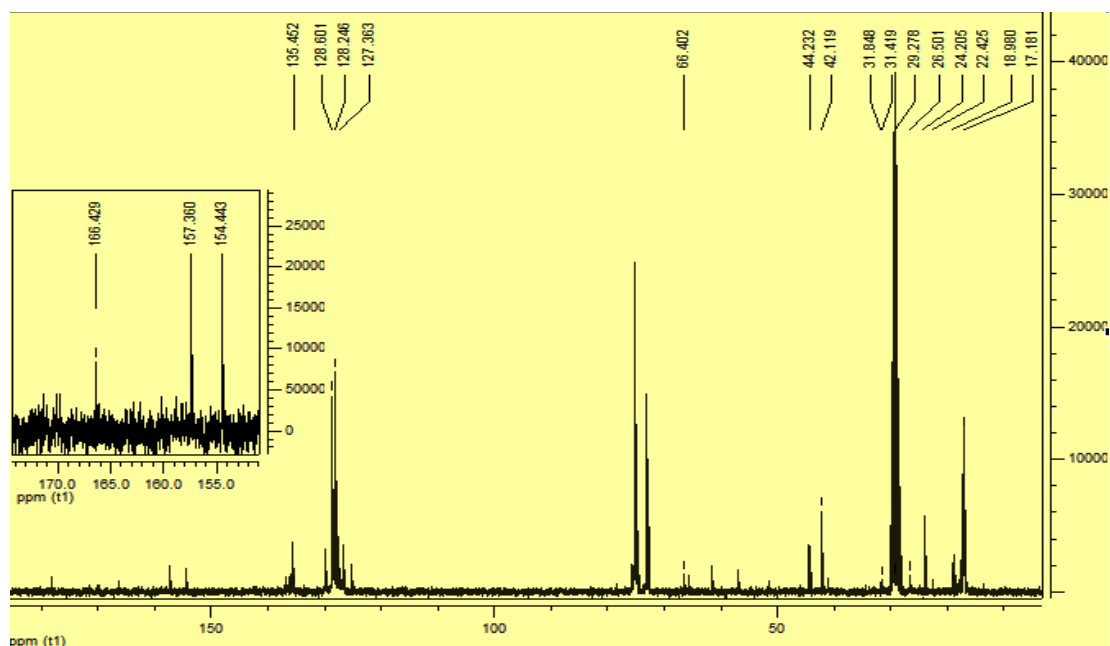


Figure II-III-12. Spectre RMN ^1H du composé (M-1-1-1)

RMN ^{13}C

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C), on enregistre la présence du pic caractéristique des hydrazones ($\text{C}=\text{N}-\text{NH}$) au champ faible à 157.360 ppm et à 166.428 et 154.443 ppm correspondant la fonction ester $\text{C}=\text{O}$ et la fonction cétone, suivi par les carbones hybridé sp et sp 2 de la partie aromatique qui apparaissent entre 135.152 et 1127.363 ppm, aussi le carbone du groupement méthyle lié au noyau aromatique apparait à 42.119 ppm. Les signaux observés à 31.848 et 31.419 ppm sont attribués aux deux groupements méthyle $\text{C}-\text{CH}_2$ et CH_2-S , et les méthyles résonnent à 44.232, 17.698 et 17.181 ppm, on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\underline{\text{C}}-\text{NH}$ à 66.402 ppm, le pic à 29.278 ppm correspond au carbone $(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6-\text{CH}_3$. Les pics à 29.672, 26.5, 22.425 et 24.204 ppm, correspond au groupement méthyle $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$.

Figure II-III-13. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-1-1-1)

III. 3 methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1-2)

Methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate a été préparé par un mélange de methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-2-1), azoture de sodium NaN_3 et de bromure de tétrabutylammonium comme dans 2 ml de dichlorométhane et 6 ml eau, agités à température ambiante pendant 11-12 h, selon le schéma (II-III-6).

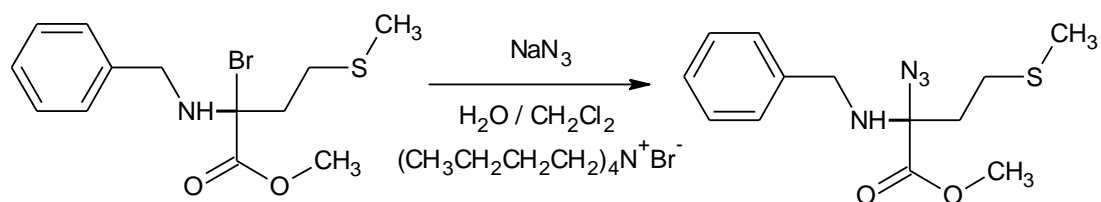


Schéma II-III- 6. Préparation de methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate

✚ L'analyse CCM indique :

L'analyse par CCM, dévoile un spot de $R_f=0.7$ dans l'éluant (CHCl_3). Le produit sous forme cristaux est obtenu.

Avec :

Rendement= 85.71%

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2958.6-2875.7 (C-H) aliphatique, 1710.7 (C=O), 2009.7 (N_3), 3423.4 (NH), 1467.7 (C=C), 1109.0 (C-O-C), 738.7 (C-S).

L'exploitation du spectre IR du composé (M-1-1-2) montre la présence d'une bande très intense vers 1710.7 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation de carbonyle de la fonction ester, et une bande d'absorption est observée vers 738.7 cm^{-1} qui caractérise la liaison carbone-soufre. Une bande observée vers 3423.4 cm^{-1} , est attribuée à la vibration de l'amine NH et enfin une bande d'absorption d'intensité forte vers 2009.7 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation du groupe azoture (N_3), ce qui indique qu'il s'agit bien du ce composé.

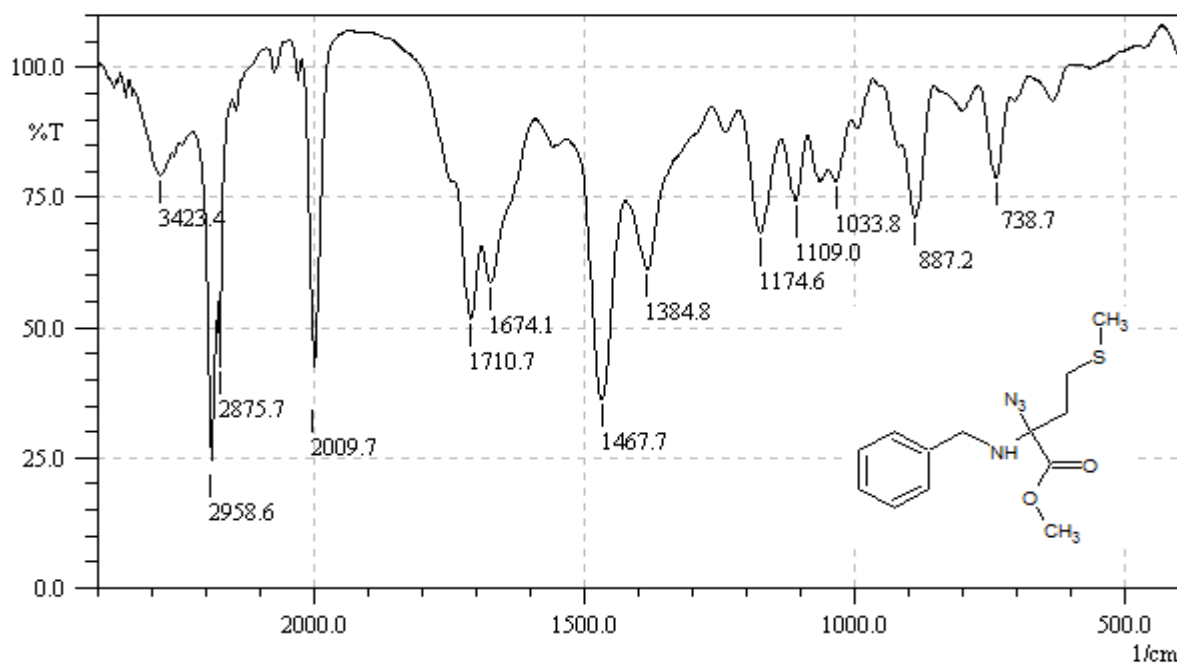


Figure II-III-14. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-2) dans le KBr

III. 4 Methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate (M-1-1-2-1)

Nous avons préparé le **methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate (M-1-1-2-1)** par l'action de **Methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate**, le **4-amino-5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one** et **triéthylamine (TEA)** dans l'acétone, pendant 48 h de reflux selon le schéma réactionnel (II-III-7):

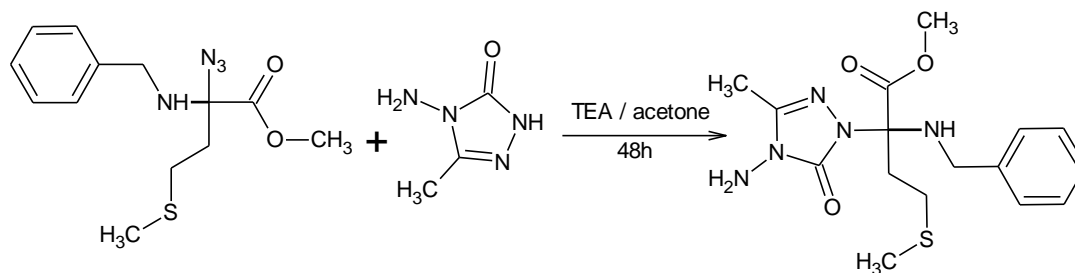


Schéma II-III-7. Préparation de methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate

✚ L'analyse CCM indique :

Après 48 h, l'analyse par CCM indique l'apparition d'une seule tache de $R_f = 0.75$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

Avec :

Rendement = 92.30%

✚ **Caractérisation spectroscopique Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2873.7-2925.8 (C-H) aliphatique, 1741.6 et 1676.0 (C=O), 1627.8 (C=N), 3427.3-3473.6 (NH, NH₂), 1460.0 (C=C), 1109.0 (C-O-C), 663.5 (C-S).

La figure II-III-15, illustre le spectre IR de la methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate (M-1-1-2-1). Nous avons constaté selon la figure 15 que les pics attribués aux carboxyles estérifiés- COOCH_3 , à la cétone $-\text{CO}-$ et de l'imine $\text{N}=\text{C}$ correspondent respectivement vers 1741.6, 1676.0 et 1627.8 cm^{-1} , d'une part. D'autre part, le pic à 3473.6-3427.3 cm^{-1} correspondant à la fonction amine, et une bande d'absorption observée vers 663.5 cm^{-1} qui caractérise la liaison carbone-soufre. Le déplacement vers 1460.0 cm^{-1} est une fréquence se trouve dans la gamme de vibrations d'élongation du lien aromatique.

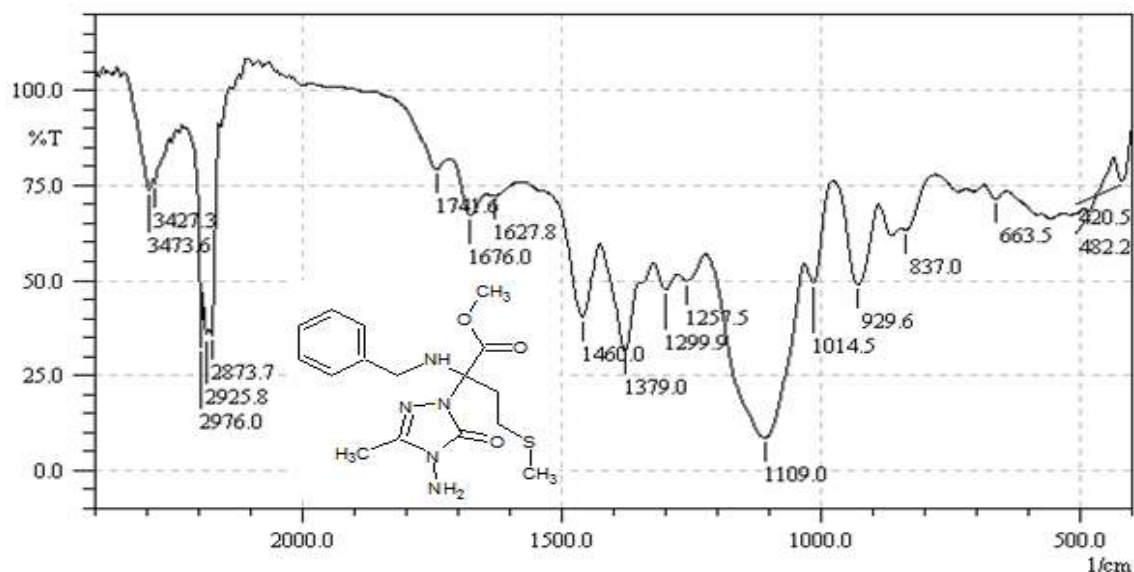


Figure II-III-15. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-2-1) dans le KBr

Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

L'analyse du spectre RMN ^1H pris dans le CDCl_3 présente un multiplet à 7.310-7.243 ppm correspondant aux protons du cycle aromatique. Les protons de la fonction amine NH_2 résonnent sous forme d'un multiplet aux environs de 4.895 ppm. On note la présence d'un multiplet à 4.702 ppm assigné aux protons de la fonction NH, trois singulets à 1.107, 1.208 et 3.358 ppm correspondant aux trois protons de S-CH_3 , $-\text{CH}_3$ et O-CH_3 . On note la présence des pics à 2.593, 2.883 et 3.526 ppm désignant les liaisons $\text{CH}_2\text{-C}$, $\text{CH}_2\text{-S}$ et $\text{CH}_2\text{-NH}$ respectivement.

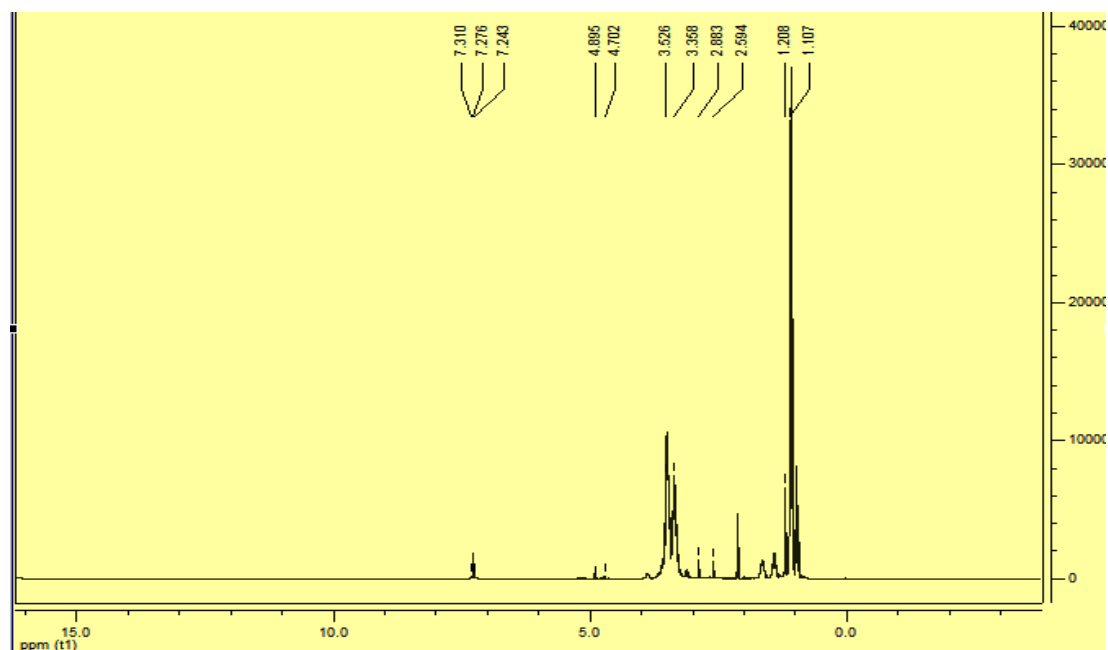


Figure II-III-16. Spectre RMN ^1H du composé (M-1-1-2-1)

RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C dans le CDCl_3 montre deux signaux à 174.153 et 168.612 ppm qui correspondent respectivement les deux groupements $\text{C}=\text{O}$ et $\text{C}=\text{N}$. On note la présence de quatre signaux à 128.759 ; 129.135 et 127.971 ppm correspondant aux liaisons $\text{C}=\text{C}$ du cycle, Les signal observé à 24.154 et 29.252 ppm est attribuées aux deux groupements méthyle $\text{CH}_2\text{-C}$ et $\text{CH}_2\text{-S}$, aussi le carbone du groupement méthylène lié au noyau d'aromatique se apparait à 53.884 ppm, pour les méthyles le carbone résonne à 21.5 ppm.

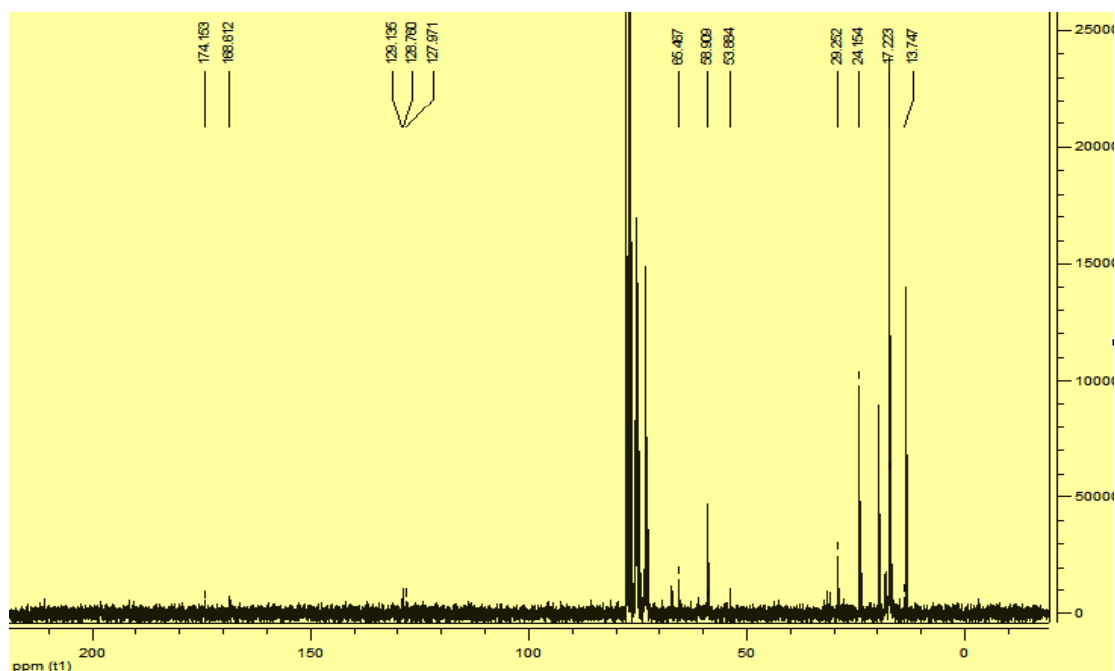


Figure II-III-17. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-1-1-2-1)

III. 5 Methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (M-1-1-2-2)

Le composé (M-1-1-2-2) est obtenu par l'action de Methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate avec le phénylacétylène dans le benzène, selon le schéma réactionnel (II-III-8) le mélange et porté à reflux pendant 48 h

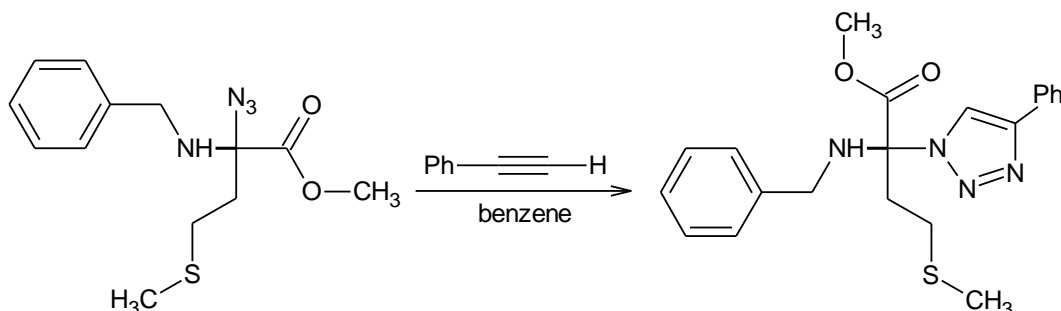


Schéma II-III-8. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate

✚ L'analyse CCM indique :

Après 48 h, La pureté du produit est vérifiée par CCM dans l'éluant (CHCl_3) qui révèle un $R_f = 0.88$.

Avec :

Rendement = 57.69%

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2958.6-2871.8 (C-H) aliphatique, 1745.5 (C=O), 3415.7 (NH), 1465.8 (C=C), 1109.0 (C-O-C), 738.7 (C-S).

D'après la figure 18, nous avons la disparition des pics à 2009.7 cm^{-1} qui étaient présents dans le spectre de la Methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (1-E-1-2). On observe également le déplacement du pic de la fonction ester de 1710.7 vers 1745.5 cm^{-1} . La bande de vibration de l'amine NH est déplacée vers 3415.7 cm^{-1} . Ce qui confirme qu'il y a une formation de la methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (1-M-1-2-2).

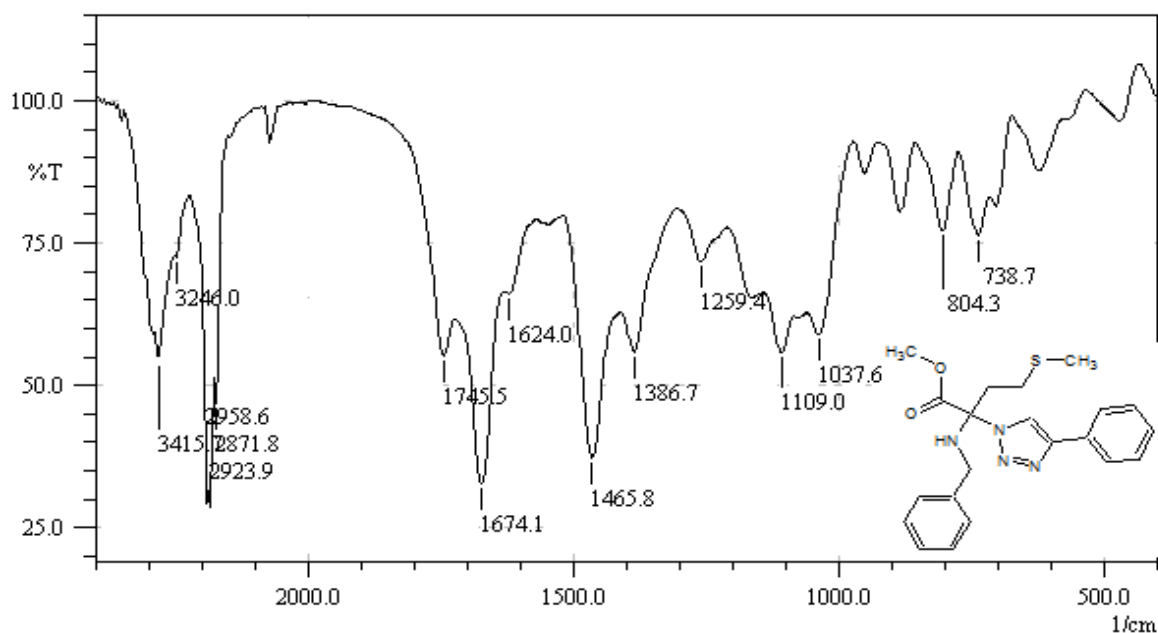


Figure II-III-18. Spectre infrarouge de composé (M-1-1-2-2) dans le KBr

✚ **Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):**

RMN ^1H

Dans la zone des champs faibles on enregistre les 10 protons caractéristiques de l'aromatique apparaissent respectivement sous forme de doublet dédoublé (dd) à l'intervalle [7.409-7.280] ppm. Les protons C- CH_2 et CH_2 -S résonnent sous forme de triplet à 3.119 ppm, et 3.149 ppm respectivement. Les protons du groupement méthyle résonnent comme suit: les

deux protons groupements méthylène de la fonction amine sortent sous forme de doublet à 3.529 ppm, les six protons qui appartiennent aux trois autres groupements méthyle (S-CH₃ et O-CH₃) résonnent à 2.945 et 3.472 ppm sous forme d'un singulet, le proton de l'hétérocycle sort à 7.382 ppm. Le proton du groupement amine résonne à 4.761 ppm.

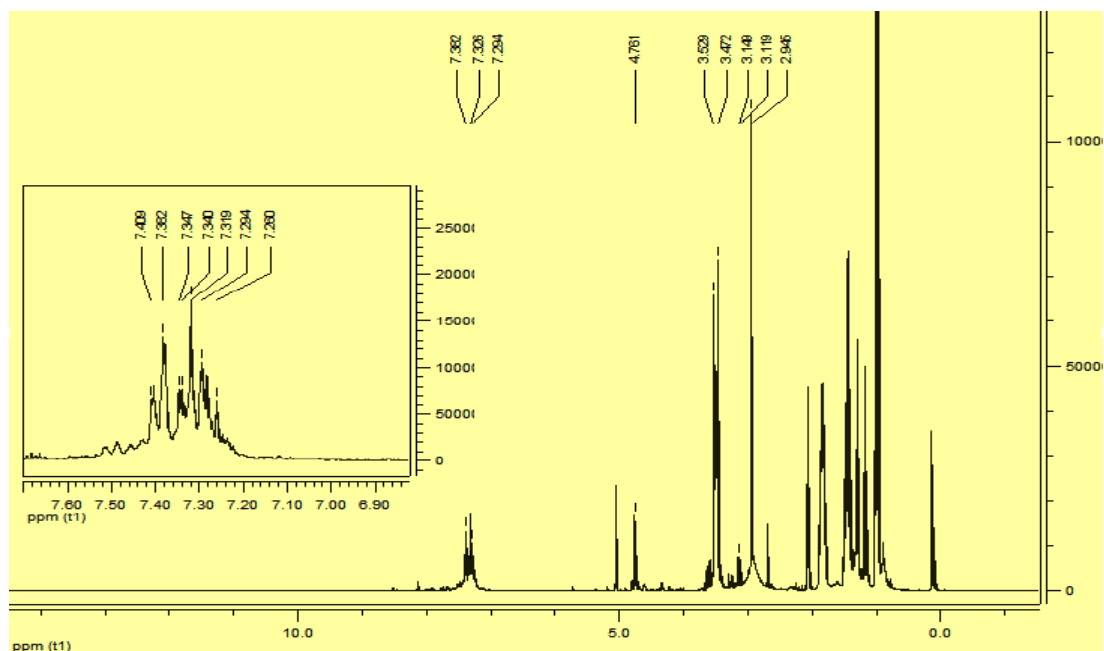


Figure II-III-19. Spectre RMN ¹H du composé (M-1-1-2-2)

RMN ¹³C

Le spectre ¹³C présenté sur la figure II-III-20 a permis de déterminer la distribution des chaînes alkyles. L'étude du spectre RMN¹³C du produit (1-M-1-2-2) fournit la présence de pic à 128.533 ppm attribuées au carbone du groupement $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{N}$. Les carbones aromatiques sont observés entre 132.449 et 127.315 ppm, le carbone $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}-$ présente un pic à 19.523 ppm, on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NH}$ à 57.995 ppm, le carbone $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}-$ présente un pic à 85.778 ppm, le pic à 23.828 ppm correspond au carbone $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{S}$. Le pic à 13.127 et 58.716 ppm, correspond au groupement méthyle $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ et de $\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$.

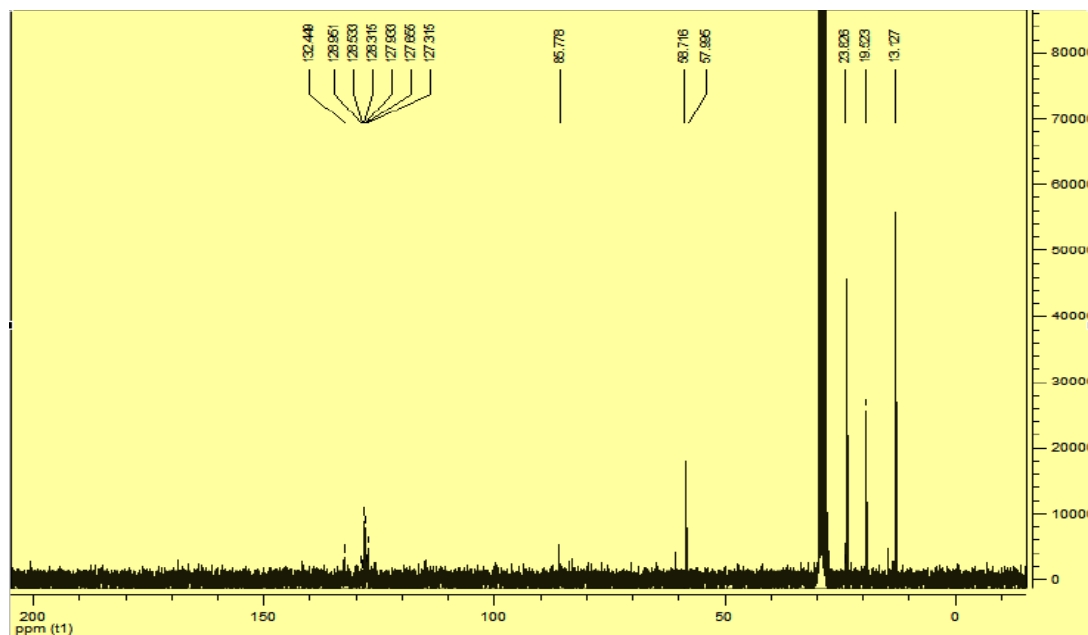


Figure II-III-20. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-1-1-2-2)

III. 6 Methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2-1)

Nous avons préparé le **methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2-1)** par une réaction radicalaire, l'action de **methyl 4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2)**, le **N-Bromosuccinimide (NBS)**, et le **Azobisisobutyronitrile (AIBN)** dans un mélange acétone, eau (50%-50%), pendant 6-7 h de reflux selon le schéma réactionnel (II-III-9):

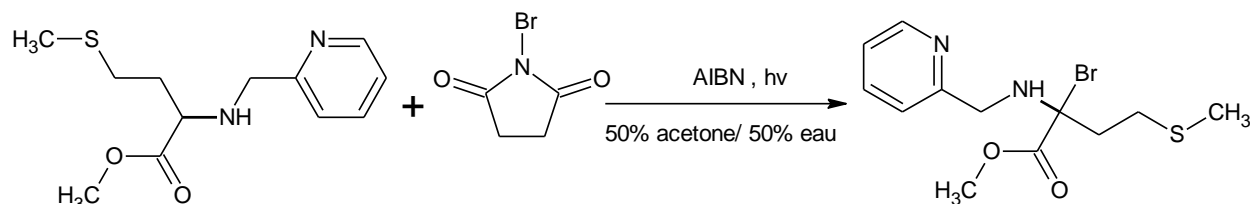


Schéma II-III-9. Préparation de methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate.

✚ L'analyse CCM indique :

Le produit obtenu est sous forme des poudres blanches avec un point de fusion de 69°C. la CCM dans le chloroforme comme éluant, montre un spot correspondant à un $R_F=0.89$.

Avec :

Rendement =42.85%

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8 -2858.3 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1741.6 (C=O), 3409.9 (NH), 1452.3 (C=C), 1662.5 (C=N), 738.7 (C-S), 702.0 (C-Br), 1028.0 (C-O-C).

Le spectre IR de ce composé présente une bande d'absorption large d'intensité moyenne vers 3409.9 cm^{-1} , elle est attribuée à la vibration du groupement N-H.

Les bandes du groupement OCO asymétrique et symétrique apparaissent respectivement à 1741.6 cm^{-1} et 1382.9 cm^{-1} .

Nous notons une bande d'élongation de groupement (C=N) située à 1662.5 cm^{-1} , une bande d'absorption située 702.0 cm^{-1} du groupement (C-Br), celle de la bande du groupement (C=C) du benzène est située à 1452.3 cm^{-1} .

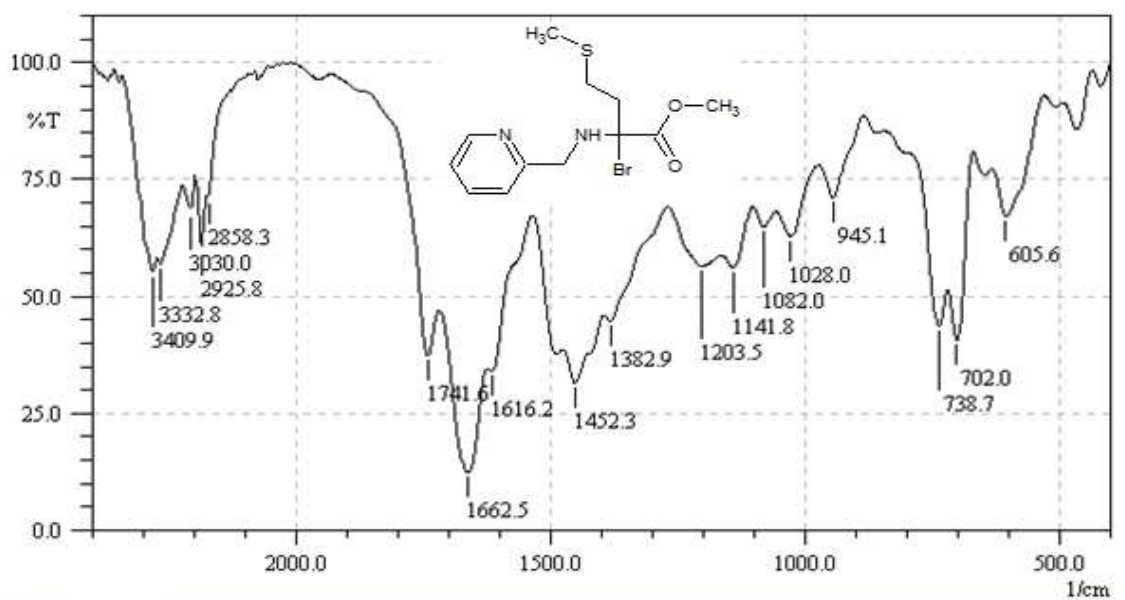


Figure II-III-21. Spectre infrarouge de composé (M-2-1) dans le KBr

III. 7 Methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-(methylthio)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate (M-2-1-1)

Le composé (M-2-1-1) est obtenu par l'action de **methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2-1)** avec le phénylalanine méthyle ester (**H**) dans le chloroforme, selon le schéma réactionnel (**10**) le mélange et porté sous reflux pendant 9-10 h

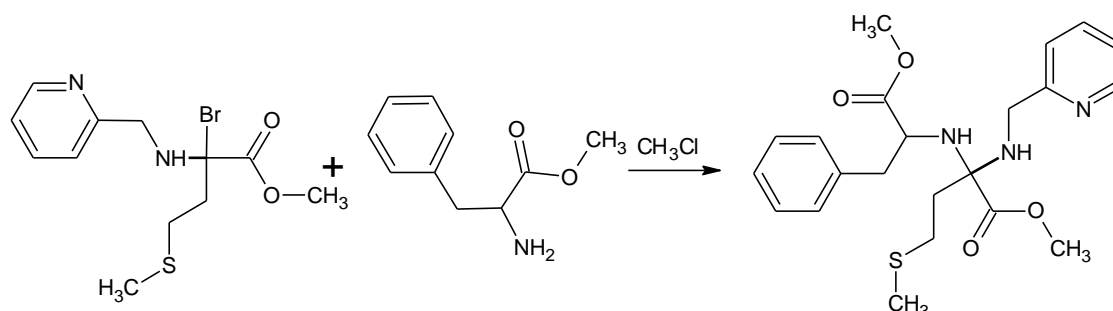


Schéma II-III-10. Préparation de methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-(methylthio)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate.

✚ L'analyse CCM indique :

La CCM indique un spot correspondant à $R_F=0,96$, en utilisant le méthanol et le chloroforme comme éluant. Le produit obtenu est sous forme des poudres jaune claire.

Avec :

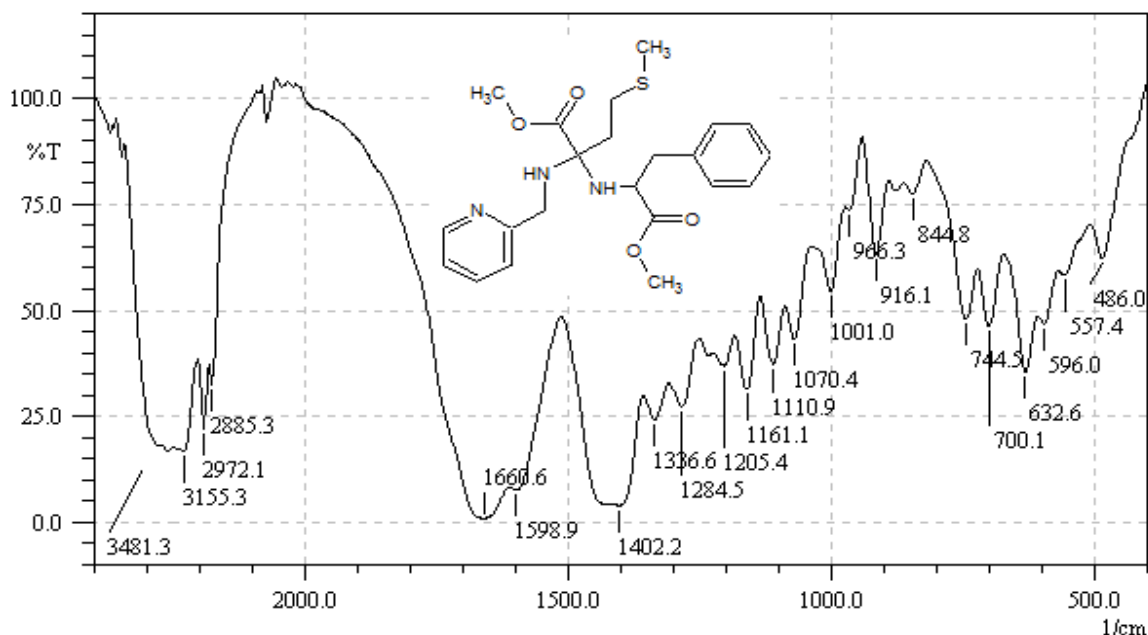
Rendement =64.74%

Point de fusion: 160°C

✚ **Spectroscopie Infrarouge IR :**

IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2972.1-2885.3 (C-H) aliphatique, 3155.3 (C-H) aromatique, 1660.6 (C=O), 3481.3 (NH), 1402.2 (C=C), 1598.9 (C=N), 632.6 (C-S), 1110.9 (C-O-C).

L'exploitation du spectre IR du montre la présence d'une bande à 1660.6 et 1598.9 cm^{-1} attribués aux carboxyles estérifiés $-\text{COOCH}_3$ et aux de la fonction imine CN, pour l'amine se déplacée vers 3481.3 cm^{-1} , d'une part. D'autre part, Le déplacement vers 1402.0 cm^{-1} est indique la présence de cycle aromatique, se trouve aussi dans la gamme de vibrations d'élongation du lien carbonyle (C-O-C) des esters aliphatiques qui absorbent à 1110.9 cm^{-1} et une bande d'absorption est observée vers 632.6 cm^{-1} qui caractérise la liaison carbone-soufre.



Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C (ppm):

RMN ^1H

Le proton du groupement NH de ce composé ($\text{CH}_2\text{-NH}$, C-NH) sort à 4.342 et 4.766 ppm sous forme d'un large singulet, et son proton sp^2 (N=CH) apparaît à 7.928 ppm sous forme d'un doublet. Comme il est caractéristique des deux protons CH_2 lié au cycle aromatique et cyclopyridine, qui résonne sous forme de doublet à 3.742-3.721 ppm et à 4.699 ppm respectivement. Les autres protons apparaissent aussi au champ faible comme suite : deux triplets correspondent respectivement aux protons C-CH_2 et S-CH_2 sortent à 3.123 ppm, et 3.223 ppm. L'autre proton de carbone CH-NH résonne sous forme d'un multiplet d'intégration H à 4.142 ppm. On trouve les protons de la partie d'aromatique comme suit: Dans l'intervalle [7.212-7.185] apparaissent les cinq protons sous forme d'un multiplet d'intégration 5H. Les protons de cyclopyridine sortent sous forme d'un multiplet à la zone [7.833-7.262] ppm, et Les trois protons relatifs au groupement de méthyle (O-CH_3 et S-CH_3) apparaissent à 3.640 et 2.671 ppm.

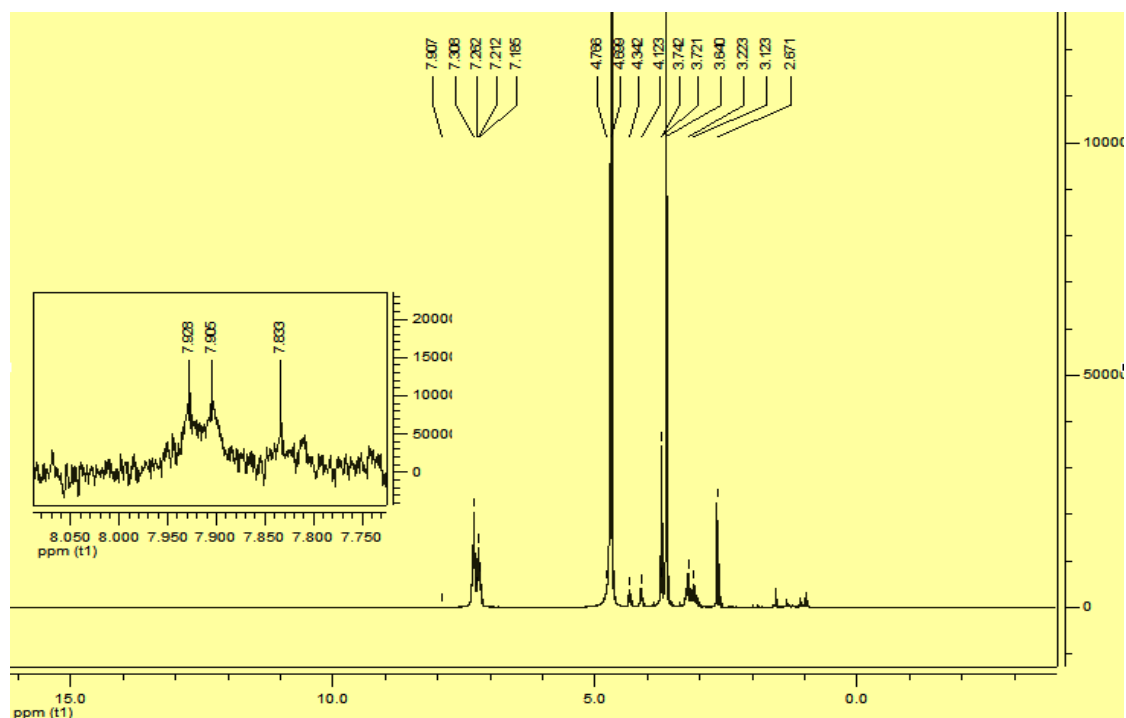


Figure II-III-23. Spectre RMN ^1H du composé (M-2-1-1)

RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C met en particulier un signal à 170.025 et 172.362 ppm correspondant aux groupements $\text{C}-\text{C}=\text{O}$ et $\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ respectivement, deux autres à 134.563 ppm correspondant aux liaisons $\text{C}=\text{N}$.

On note la présence de quatre signaux à l'intervalle [134.563 -127.595] ppm désignant les liaisons $\text{C}=\text{C}$ des deux cycles pour le carbone $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}=\text{C}$ est observé à 169.656 ppm. Les signaux observés à 35.714 et 34.956 ppm sont attribués aux deux groupements méthyle CH_2-C et CH_2-S , aussi le carbone du groupement méthyle lié au noyau d'aromatique se montre à 35.321 ppm et lié aux cyclopyridine à 53.515 ppm, pour les méthyles son carbone résonne à 55.429 ppm de l'ester et 29.557 ppm de $\text{S}-\text{CH}_3$.

Le carbone $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}-$ présente un pic à 55.039 ppm, on observe également la présence des pics caractéristiques du carbone $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{NH}$ à 54.650 ppm.

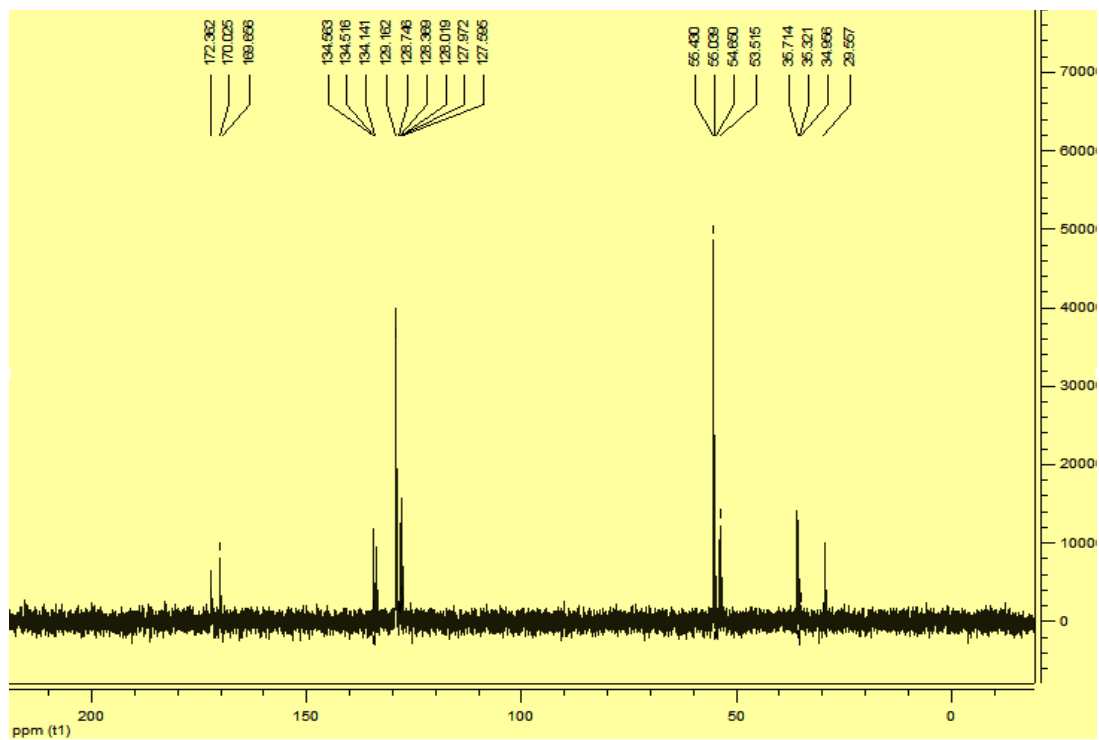


Figure II-III-24. Spectre RMN ^{13}C du composé (M-2-1-1)

Référence :

1. Schenk, S. U., & Werner, D. (1991). β -(3-isoxazolin-5-on-2-yl)-alanine from *Pisum*: allelopathic properties and antimycotic bioassay. *Phytochemistry*, 30(2), 467-470.
2. Momm, J. A., Valli, M. J., True, R. A., Schoepp, D. D., Leander, J. D., & Lodge, D. (1993). Synthesis and pharmacological characterization of l-trans-4-tetrazolylproline (ly300020): A novel systemically-active ampa receptor agonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3(1), 95-98.
3. Lee, Y., Martasek, P., Roman, L. J., Masters, B. S. S., & Silverman, R. B. (1999). Imidazole-containing amino acids as selective inhibitors of nitric oxide synthases. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 7(9), 1941-1951.
4. Murray, P. J., Starkey, I. D., & Davies, J. E. (1998). The enantiospecific synthesis of novel lysine analogues incorporating a pyrrolidine containing side chain. *Tetrahedron letters*, 39(37), 6721-6724.
5. Kim, D. K., Lee, N., Kim, Y. W., Chang, K., Im, G. J., Choi, W. S., & Kim, K. H. (1999). Synthesis and evaluation of amino acid esters of 6-deoxypenciclovir as potential prodrugs of penciclovir. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 7(2), 419-424.
6. Ferreira, P. M., Maia, H. L., & Monteiro, L. S. (1999). High yielding synthesis of heterocyclic β -substituted alanine derivatives. *Tetrahedron letters*, 40(21), 4099-4102.
7. Welch, M., & Phillips, R. S. (1999). Enzymatic syntheses of 6-(4H-Selenolo [3, 2-b] pyrrolyl)-L-alanine, 4-(6H-selenolo [2, 3-b] pyrrolyl)-L-alanine, and 6-(4H-furo [3, 2-b] pyrrolyl)-L-alanine. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9(5), 637-640.
8. Pajouhesh, H., & Curry, K. (1998). An efficient and general enantioselective synthesis of some isoxazole-containing analogues of the neuroexcitant glutamic acid. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9(16), 2757-2760.
9. Barbaste, M., Rolland-Fulcrand, V., Roumestant, M. L., Viallefont, P., & Martinez, J. (1998). Rapid solid phase synthesis of α -amino acids. *Tetrahedron letters*, 39(35), 6287-6290.
10. Bentama, A., El Hadrami, E. M., El Hallaoui, A., Elachqar, A., Lavergne, J. P., Roumestant, M. L., & Viallefont, P. (2003). Synthesis of new α -heterocyclic α -aminoesters. *Amino Acids*, 24(4), 423-426.
11. Achamlale, S., Elachgar, A., El Hallaoui, A., Alamil, A., Elhajji, S., Roumestant, M. L., & Viallefont, P. (1999). Synthesis of biheterocyclic α -amino acids. *Amino Acids*, 17(2), 149-163.

Partie II (Expérimentale)
Chapitre III : Incorporation des
hétérocycles en position α des acides
aminés.
Chapitre III-I : Partie expérimentale.

IV. Synthèse Des dérivés de L-Phénylalanine

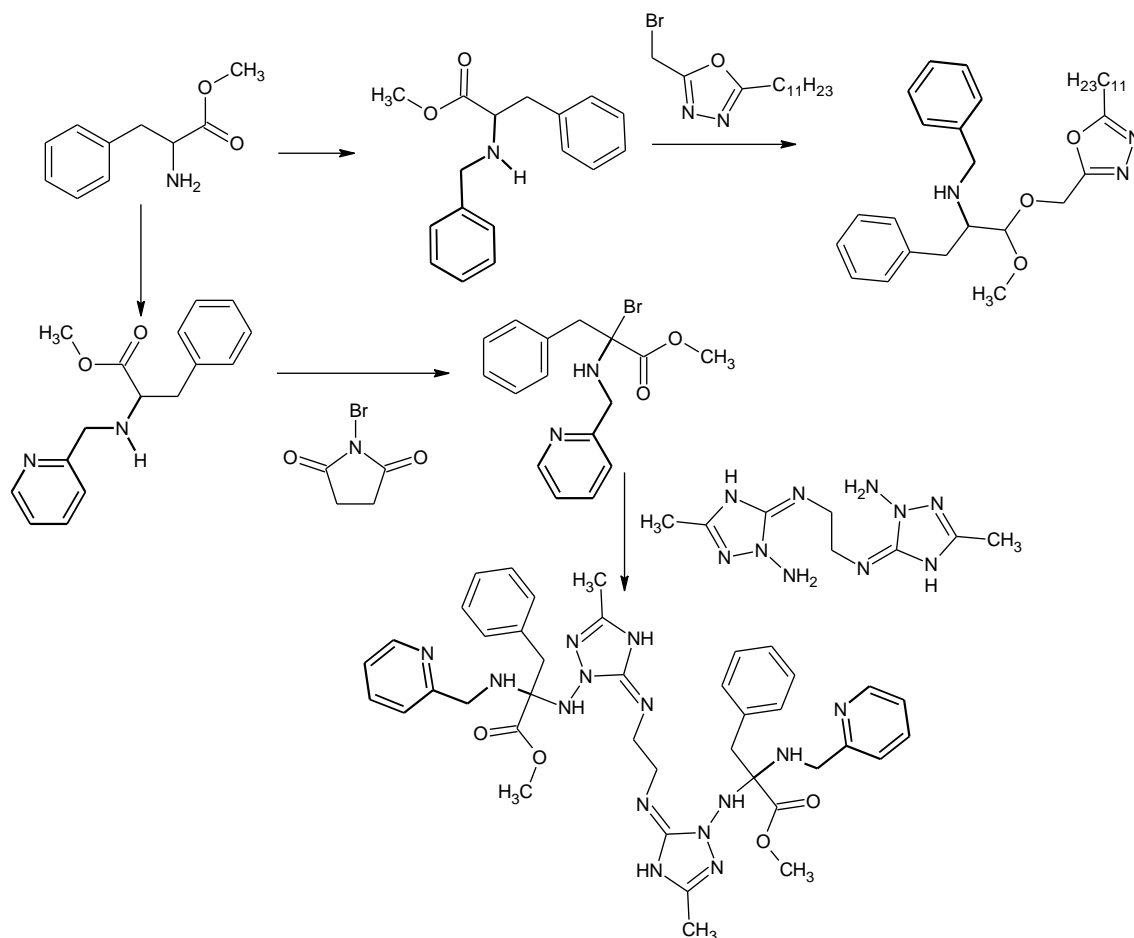


Schéma II-III-I-1. Synthèse des dérivés du L-Phénylalanine.

Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Composé	couleur	Rendement %	Point de fusion °C	Rf valeur	Système de solvant	Formule brute
H-1-1	blanc	70.27	162	0.7	CHCl ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₃ O ₃
H-2-1	jaune	68.62	-	0.65	MeOH ₃	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₂ O ₂
H-2-2	orange	83.33	-	0.73	MeOH ₃	C ₄₀ H ₄₈ N ₁₄ O ₄

Tableau II-III-I-1. Les données physiques et analytiques des dérivés du L-Phénylalanine

IV. 1. Préparation de N-benzyl-1-méthoxy-3-phényl-1-((5-undécyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)propan-2-amine (H-1-1)

Dans un bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et plongé dans un bain d'huile, on introduit 1 équivalent de méthyl 3-phényl-2-(phénylamino) propanoate (0.2 g, $7.4 \cdot 10^{-4}$ mole), et on ajoute 1 équivalent de 2-(bromométhyl)-5-undécyl-1,3,4-oxadiazole (**H**) (0.23g, 0.00074 mole) dans une solution 60% acétone 40% eau en présence NaHCO₃, le mélange

réactionnel est porté à reflux. L'évolution de la réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit. Après 7-8 heures de reflux, le mélange est filtré, le solvant est évaporé, et le produit est récupéré après purification par CCM (gradient d'éluant chloroforme).

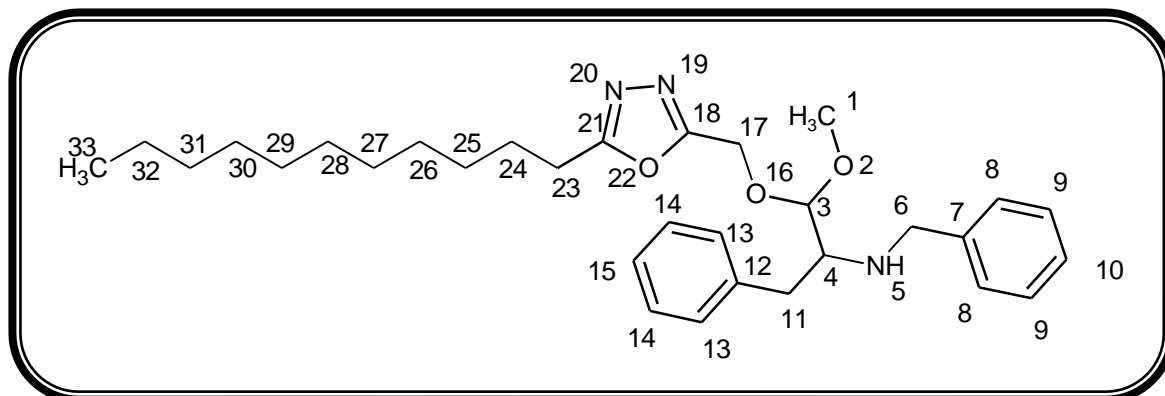


Schéma II-III-I-2. N-benzyl-1-methoxy-3-phenyl-1-((5-undecyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy)propan-2-amine

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2852.5-2922.0 (C-H) aliphatique, 3039.6 (C-H) aromatique, 1598.9 (C=N), 3228.6 (NH), 1494.7 (C=C), 1112.9 (C-O-C).

RMN ¹H (300MHz, DCCl₃) δ (ppm): 0.900 (3H, C33), 3.514 (3H, C1), 3.753 (2H, C17), 2.643 (Ha, C11), 3.147 (Hb, C11), 3.701 (2H, C6), 7.284 (1H, C14), 7.189 (1H, C15), 7.244 (1H, C13), 7.385 (1H, C8), 7.320 (1H, C9), 7.313 (1H, C10), 1.698 (2H, C24), 2.621 (2H, C23), 3.530 (1H, C4), 3.919 (1H, C3), 1.275 (2H, C32, C31, C30, C29, C28, C27, C26, C25), 5.119 (H, N5).

RMN ¹³C (300MHz, DCCl₃) δ (ppm): 77.026 (C17), 38.364 (C11), 57.138 (C6), 76.603 (C4), 118.681 (C3), 29.716 (C30, C29, C28, C27, C26, C25), 22.701 (C32), 31.766 (C31), 37.953 (C23), 29.282 (C24), 126.961 (C15), 128.546 (C14), 128.138 (C13), 128.087 (C8), 128.464 (C9), 127.44 (C10), 131.262 (C7), 130.894 (C12), 14.113 (C33), 59.361 (C1).

IV. 2. Préparation de methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate (H-2-1)

Le methyl 3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propanoate (**H-2**) (0.16g, 0.00059 mol) est mélangé avec le **N-Bromosuccinimide (NBS)** (0.1g, 0.00059 mol) et une pincée **Azobisisobutyronitrile (AIBN)** dans un mélange d'acétone, eau (60%, 40%), ensuite le mélange est légèrement porté à reflux à une température de 80 °C dans un bain marie sous irradiation d'UV pendant 8 h, après l'achèvement de la réaction indiquée par la CCM, qui

révèle une seule tache de $R_f=0.65$ dans l'éluant (MeOH), le solvant est évaporé et le résidu est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique, puis mis dans un dessiccateur sous vide.

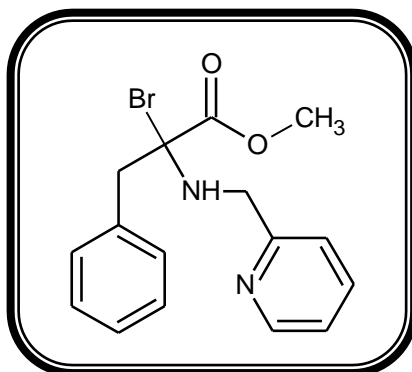


Schéma II-III-I-3. methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino]propanoate.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2883.4-2983.7 (C-H) aliphatique, 3058.9 (C-H) aromatique, 1716.5 (C=O), 1662.5 (C=N), 3278.8 (NH), 642.3 (C-Br), 1097.4 (C-O-C).

IV. 3. Préparation de dimethyl 2,2'-((ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-methyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-yl-5-ylidene))bis(azanediy)bis(3-phenyl-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)propanoate) (H-2-2)

L'obtention de du composé (H-2-2) est envisagée via une réaction de 2 éq de methyl 2-bromo-3-phenyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl) amino]propanoate (H-2-1) (0.12 g, 0.0003 mol) avec de 1 éq de 5,5'-(ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-pentyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-amine) (A-3) (0.04 g, 0.00017 mol). Le mélange ainsi obtenu est dissous dans le chloroforme CHCl_3 (50ml) puis porté à reflux à une température de 80°C dans un bain de l'huilé pendant 9-10 h. Le suivi de la réaction est effectué par la CCM qui révèle l'apparition d'un spot de $R_f= 0.73$ dans l'éluant (MeOH). Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit est isolé sous forme d'un gel de couleur orange.

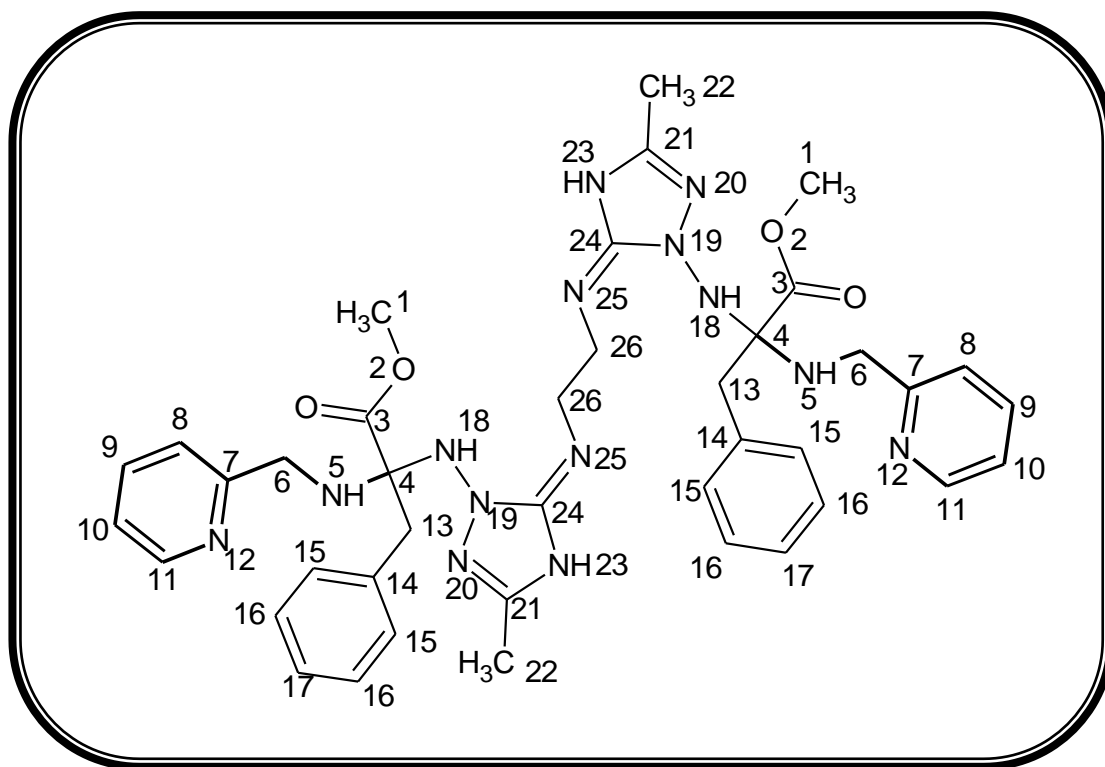


Schéma II-III-I-4. dimethyl 2,2'-((ethane-1,2-diylbis(azaneylylidene))bis(3-méthyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-yl-5-ylidene))bis(azanediy))bis(3-phényl-2-((pyridin-2-ylméthyl)amino)propanoate)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2931.6-2981.7 (C-H) aliphatique, 3120.6 (C-H) aromatique, 1708.8 (C=O), 1595.0 (C=N), 3363.6 (NH), 1109.0 (C-O-C).

RMN ^1H (300MHz, DCCl_3) δ (ppm): 1.138 (3H, C22), 2.726 (3H, C1), 1.677 (2H, C26), 3.396 (2H, C6), 3.421 (1H, N5), 2.004 (1H, N23), 3.529 (1H, N18), 2.003 (Ha, C13), 2.380 (Hb, C13), 7.205 (1H, C17), 7.233 (1H, C15, C16), 7.283 (1H, C10), 8.059 (1H, C9), 7.331 (1H, C8), 9.098 (1H, C11).

RMN ^{13}C (300MHz, DCCl_3) δ (ppm): 177.987 (C7), 178.051 (C3), 177.908 (C24), 176.705 (C21, C11), 46.146 (C26), 29.671 (C6), 27.201 (C13), 17.280 (C22), 35.020 (C1), 137.194 (C14), 128.705 (C15), 124.028 (C17), 129.259 (C16), 123.953 (C8), 139.136 (C9), 121.050 (C10), 73.082 (C4).

V. Synthèse Des dérivés de L- Méthionine

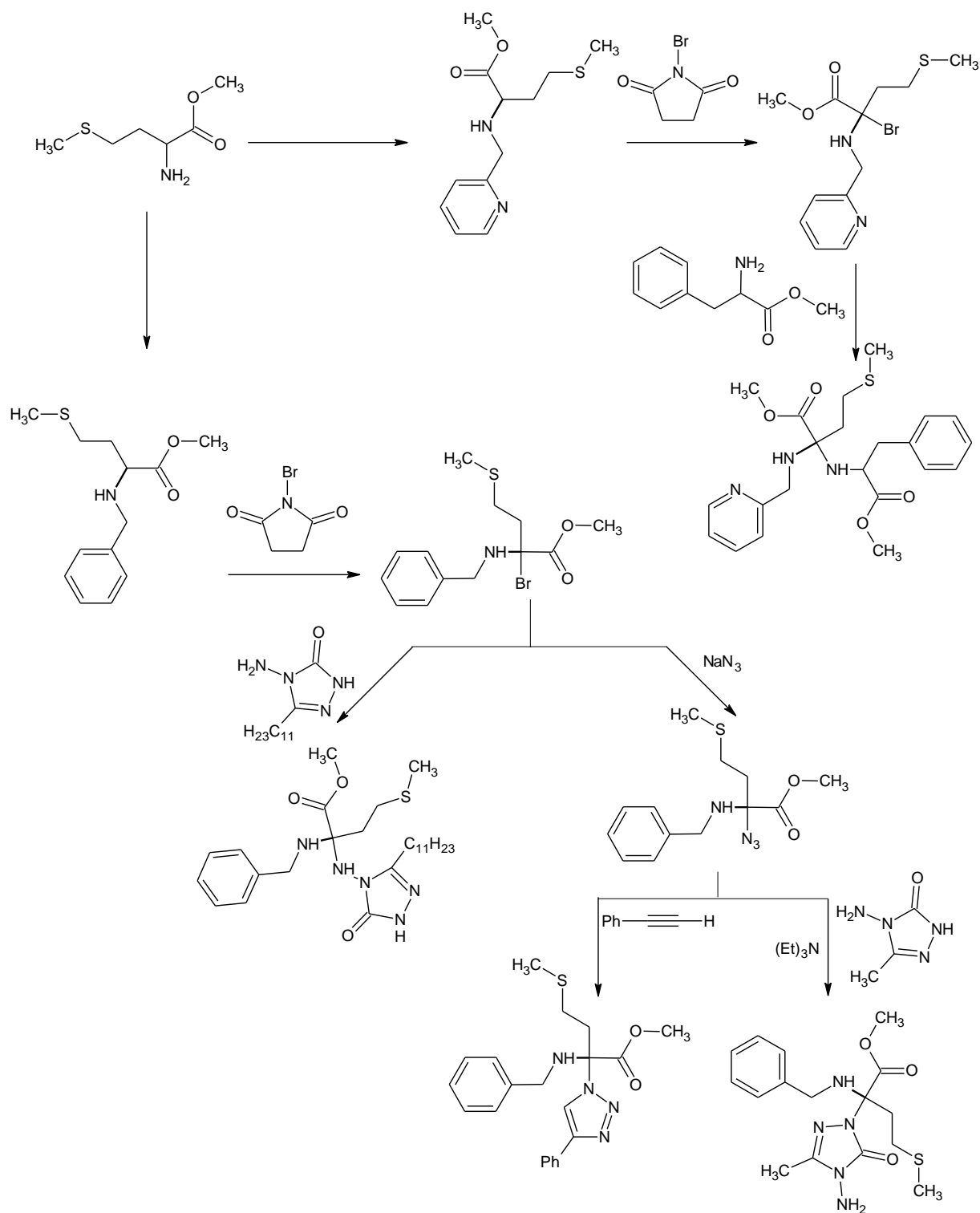


Schéma II-III-I-5. Synthèse des dérivés du L-Méthionine.

Les données physiques et analytiques de tous les composés étudiés sont résumées dans le tableau suivant :

Composé	Couleur	Rendement %	Point de fusion (°C)	R _f valeur	Système de solvant	Formule brute
M-1-1	Rose claire	77.78	108	0.69	MeOH	C ₁₃ H ₁₈ BrNO ₂ S
M-1-1-1	jaune	89.1	-	0.6	CHCl ₃	C ₂₆ H ₄₃ N ₅ O ₃ S
M-1-1-2	orange	85.71	-	0.7	CHCl ₃	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S
M-1-1-2-1	Rouge brique	92.30	-	0.73	CHCl ₃ /MeOH 4/1	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₃ S
M-1-1-2-2	orange	42.85	-	0.88	CHCl ₃	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
M-2-1	blanc	57.69	69	0.89	CHCl ₃	C ₁₂ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S
M-2-1-1	jaune	64.74	160	0.96	CHCl ₃ /MeOH 4/1	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S

Tableau II-III-I-2. Les données physiques et analytiques des dérivés du L-Méthionine

V. 1. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1)

3 mmol de **methyl 2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1)** (0.8g) sont dissoutes dans l'acétone, 3 mmol le **N-Bromosuccinimide (NBS)** (0.65 g) et y sont ajoutées avec 0.2 g, **Azobisisobutyronitrile (AIBN)** dans l'acétone, Le mélange est agité pendant 8 heures à reflux à une température de 80 °C dans un bain huile sous les rayons d'UV. Après filtration des sels, le solvant est éliminé sous pression réduite, et le résidu est repris par le chloroforme pour faire précipiter les sels restants. Après une deuxième filtration et évaporation du solvant le produit est isolé.

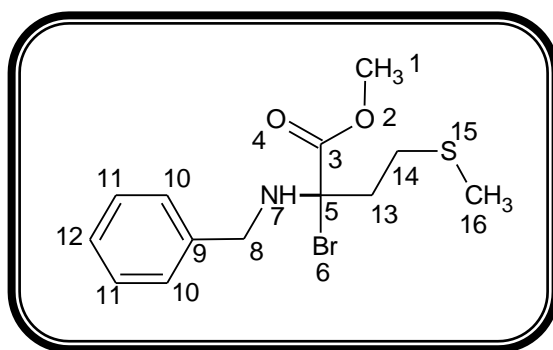


Schéma II-III-I-6. methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2933.5 -2860.2 (**C-H**) aliphatique, 3085.9 (**C-H**) aromatique, 1703.0 (**C=O**), 3200 (**NH**), 1544.9 (**C=C**), 1184.2 (**C-O-C**), 640.3 (**C-S**).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.404 (1H, C10), 7.341(1H, C11), 7.282 (1H, C12), 3.078 (2H, C13), 3.095 (2H, C14), 2.719 (3H, C16), 4.715 (3H, C1), 4.238 (2H, C8), 5.356 (1H, N7).

RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 87.099 (C5), 127.045 (C12), 129.110 (C11), 128.721 (C10), 64.162 (C1), 14.405 (C16), 54.294 (C8), 24.256 (C14), 31.281 (C11), 133.241 (C9), 173.023 (C3).

V. 2. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate (M-1-1-1)

Le protocole que nous avons appliqué pour la synthèse du composé (M-1-1-1) consiste à faire réagir le composé (1-M-1) (0.7 g, 0.002 mol) avec 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.51 g, 0.002 mol) dans un mélange d'acétone, eau (60%-40%), le mélange est porté à reflux à une température de 80°C pendant 10 h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM dans l'éluant (CHCl_3), qui confirme l'achèvement de la réaction par l'apparition d'une seule tache du produit de $R_f=0.6$. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit est isolé sous forme d'une pate de couleur jaune.

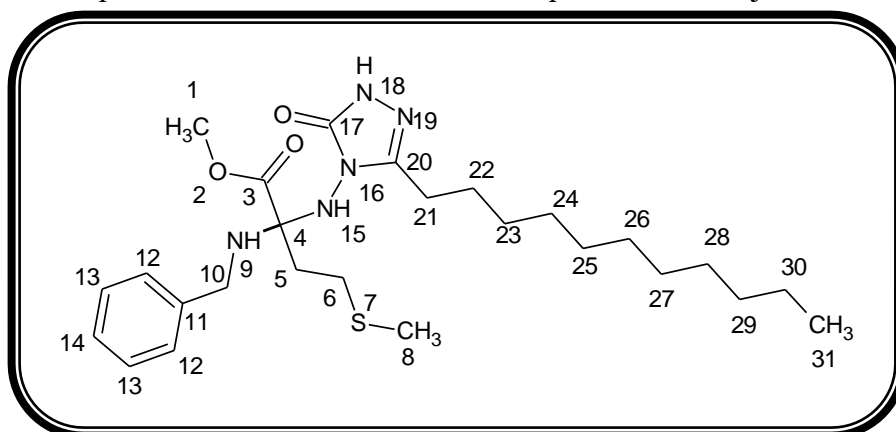


Schéma II-III-I-7. methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-((5-oxo-3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino)butanoate

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2933.5-2977.9 (C-H) aliphatique, 3070.5 (C-H) aromatique, 1776.3 (C=O), 11703.0 (C=N), 3166.9 (NH), 1542.9 (C=C), 1186.1 (C-O-C), 644.2 (C-S).

RMN ^1H (300 MHz, Acétone) δ (ppm): 4.358 (1H, N9), 4.579 (1H, N15), 6.614 (1H, N18), 0.929 (3H, C31), 3.577 (2H, C10), 1.129 (2H, C30, C29, C28, C27, C26), 1.313 (2H, C25, C24), 1.650 (2H, C23), 3.100 (3H, C1), 2.103 (3H, C8), 1.933 (2H, C22), 2.415 (2H, C21), 2.857 (2H, C6), 7.393 (1H, C12), 7.330 (1H, C13), 7.303 (1H, C14), 2.668 (2H, C5).

RMN ^{13}C (300 MHz, Acétone) δ (ppm): 157.360 (C20), 166.428 (C3), 154.443 (C17), 17.181 (C31), 17.698 (C8), 44.232 (C1), 29.672 (C29), 29.278 (C28, C27, C26, C25, C24, C23), 26.500 (C22), 22.425 (C21), 42.119 (C10), 31.848 (C5), 31.419 (C6), 66.402 (C4), 135.152 (C11), 128.245 (C12), 128.601 (C13), 127.363 (C14), 24.204 (C30).

V. 3. Préparation de methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1-2)

Un mélange de **methyl 2-(benzylamino)-2-bromo-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1)** (1.2 g, 0.0036 mol), avec **azoture de sodium NaN_3** (0.5 g, 0.0036 mol), et de 0.3 g **bromure de tétrabutylammonium** dans 2 ml de dichlorométhane et 6 ml eau, puis porté à reflux pendant 10-12 h, dans un bain d'huile à une température de 80°C. L'analyse par CCM, dévoile un spot de $R_f=0.7$ dans l'éluant (CHCl_3) puis le mélange est refroidi. Après élimination du solvant, le produit sous forme cristaux est obtenu

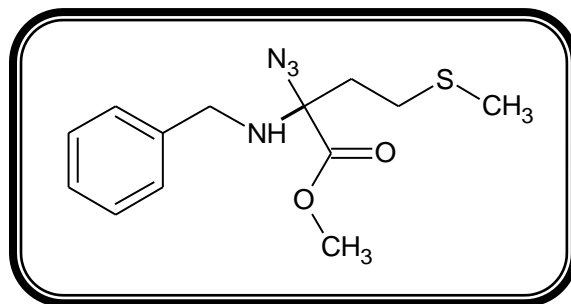


Schéma II-III-I-8. Préparation de methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1-2)

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2958.6-2875.7 (C-H) aliphatique, 1710.7 (C=O), 2009.7 (N_3), 3423.4 (NH), 1467.7 (C=C), 1109.0 (C-O-C), 738.7 (C-S).

V. 4. Préparation de methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate (M-1-1-2-1)

Une quantité équimolaire contenant **Methyl 2-azido-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl) butanoate (M-1-1-2)** (0.15g, 0.0005 mole), le **4-amino-5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (2C)** (0.05g, 0.0005 mole) et **triéthylamine (TEA)**, ce mélange est dissous dans le L'acétone (50 mL) est porté à reflux dans un bain d'huile à une température de 80°C pendant 48 h, la fin de la réaction indiquée par la CCM dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) avec un $R_f=0.73$. Après élimination du solvant, le produit sous forme gel est obtenu.

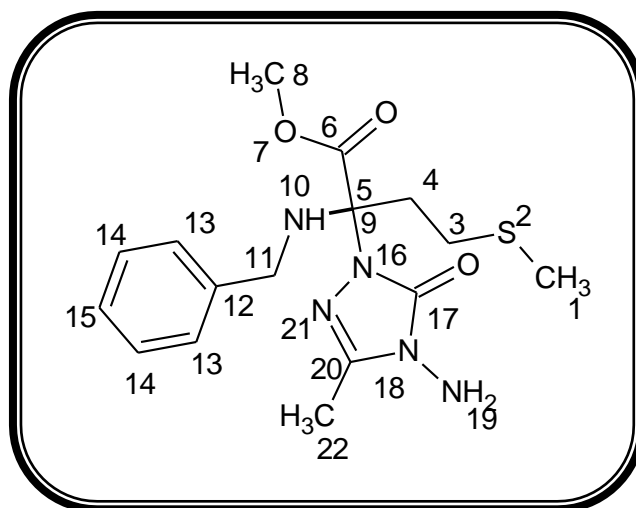


Schéma II-III-I-9. Methyl 2-(4-amino-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(benzylamino)-4-(methylsulfanyl)butanoate

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2873.7-2925.8 (C-H) aliphatique, 1741.6 et 1676.0 (C=O), 1627.8(C=N), 3427.3-3473.6 (NH, NH₂), 1460.0 (C=C), 1109.0 (C-O-C), 663.5 (C-S).

RMN ¹H (300 MHz, DCCl₃) δ (ppm): 3.358 (3H, C8), 2.593 (2H, C4), 2.883 (2H, C3), 3.526 (2H, C11), 1.208 (3H, C22), 1.107 (3H, C1), 4.895 (2H, N19), 4.702 (1H, N10), 7.310 (1H, C13), 7.275 (1H, C14), 7.243(1H, C15).

RMN ¹³C (300 MHz, DCCl₃) δ (ppm): 13.747 (C1), 17.223 (C22), 58.909 (C8), 24.154 (C3), 174.153 (C6), 168.612 (C20, C17), 29.252 (C4), 65.466 (C5), 53.884 (C11), 128.759 (C13), 129.135 (C14), 127.971 (C15).

V. 5. Préparation de methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (M-1-1-2-2)

La synthèse du methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (M-1-1-2-2) a été réalisée par la mise en réaction d'un mélange équimolaire du composé (1-M-1-2) (0.3 g, 0.0009 mole) avec le phénylacétylène (0.09g, 0.0009 mole) dans le benzène en suite le mélange est mis à reflux pendant 48 heures. La pureté du produit a été vérifiée par CCM dans l'éluant (CHCl₃) qui révèle un R_f= 0.88, ensuite le produit est refroidi à la température ambiante.

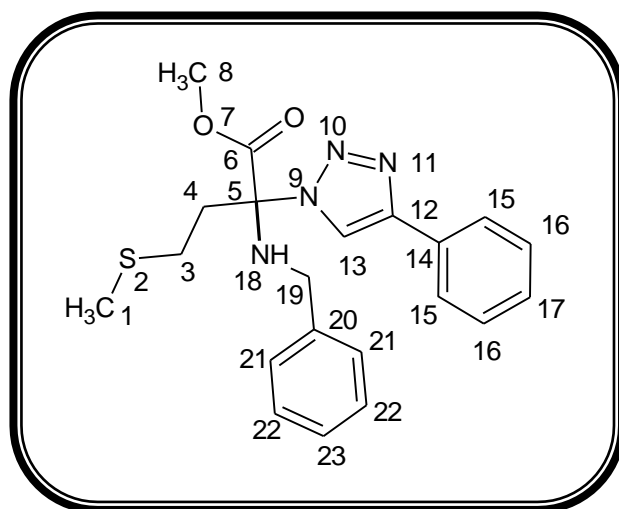


Schéma II-III-I-10. Methyl 2-(benzylamino)-4-(methylthio)-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2958.6-2871.8 (C-H) aliphatique, 1745.5 (C=O), 1674.1 (C=N), 3415.7 (NH), 1465.8 (C=C), 1109.0 (C-O-C), 738.7 (C-S).

RMN ¹H (300 MHz, Acétone) δ (ppm): 3.472 (3H, C8), 3.119 (2H, C4), 3.149 (2H, C3), 7.382 (1H, C13), 3.529 (2H, C19), 2.945 (3H, C1), 4.761 (1H, N18), 7.409 (1H, C15), 7.347 (1H, C16), 7.340 (1H, C17), 7.294 (1H, C22), 7.280 (1H, C23), 7.319 (1H, C21).

RMN ¹³C (300 MHz, Acétone) δ (ppm): 23.828 (C3), 19.523 (C4), 57.995 (C19), 85.778 (C5), 58.716 (C8), 13.127 (C1), 128.533 (C13), 132.449 (C12, C14), 127.933 (C21), 128.315 (C22), 127.315 (C23), 127.655 (C15), 128.951 (C16), 128.533 (C17).

V. 6. Préparation de methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2-1)

L'utilisation de methyl 4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2) (0.25g, 0.0009 mol) dans l'acétone/eau (50% ,50%) avec le N-Bromosuccinimide (NBS) (0.2 g, 0.0009 mol) et le 0.2 g, Azobisisobutyronitrile (AIBN) dans l'acétone/eau (50% ,50%), Après le mélange est légèrement chauffé à reflux à une température de 80 °C dans un bain marie, sous les rayons d'UV, pendant 8 h. ce qui a permis la préparation de nouveaux dérivés de L-méthionine.

L'évolution de la réaction indiquée par la CCM, qui révèle une seule tache de Rf= 0.89 dans l'éluant (CH₃Cl), le solvant est évaporé et le résidu est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique, puis mis dans un dessiccateur sous vide. Tout ça permis la préparation de nouveaux dérivés des L-Méthionines.

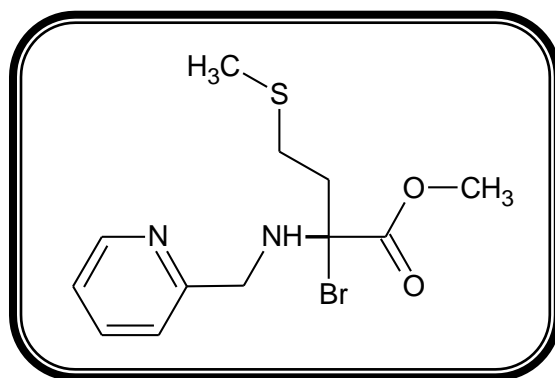


Schéma II-III-I-11. methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925.8 -2858.3 (C-H) aliphatique, 3030.0 (C-H) aromatique, 1741.6 (C=O), 3409.9 (NH), 1452.3 (C=C), 1662.5 (C=N), 738.7 (C-S), 702.0 (C-Br), 1028.0 (C-O-C).

V. 7. Préparation de methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl) amino)-4-(methylthio)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate (M-2-1-1)

L'obtention du composé (M-2-1-1) est envisagée *via* une réaction de **methyl 2-bromo-4-(methylsulfanyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butanoate (M-2-1)** (0.11 g, 0.0003 mol) par l'action de **phénylalanine méthyle ester (H)** (0.06 g, 0.0003 mol). Le mélange ainsi obtenu est dissous dans le chloroforme CHCl_3 (50ml) puis porté à reflux à une température de 80°C dans un bain de l'huilé pendant plus que 9-10 h, le suivi de la réaction est effectué par la CCM qui révèle l'apparition d'un spot de $R_f = 0.96$ dans l'éluant ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4/1). Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit est isolé sous forme d'une poudre de couleur jaune.

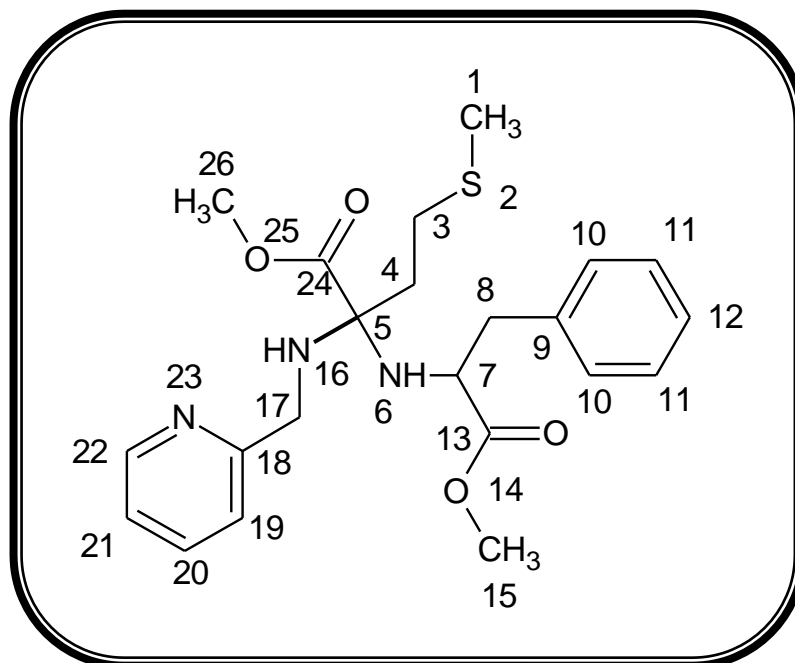


Schéma II-III-I-12. Methyl 2-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-(methylthio)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)butanoate

Caractérisation spectrale

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2972.1-2885.3 (C-H) aliphatique, 3155.3 (C-H) aromatique, 1660.6 (C=O), 3481.3 (NH), 1402.2 (C=C), 1598.9 (C=N), 632.6 (C-S), 1110.9 (C-O-C).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.928 (1H, C22), 4.142 (1H, C7), 4.699 (2H, C17), 7.185 (1H, C10, C11), 7.212 (1H, C12), 7.262 (1H, C21), 7.308 (1H, C19), 7.833 (1H, C20), 3.223 (2H, C3), 3.123 (2H, C4), 3.640 (3H, C15, C26), 2.671 (3H, C1), 3.742-3.721 (2H, C17), 4.342 (1H, N6), 4.766 (1H, N16).

RMN ^{13}C (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 34.956 (C3), 35.714 (C4), 53.515 (C17), 54.650 (C7), 55.429 (C15, C26), 29.557 (C1), 169.656 (C18), 127.595 (C21), 134.516 (C20), 127.972 (C19), 134.563 (C22), 134.141 (C9), 128.369 (C10), 128.746 (C11), 128.019 (C12), 35.321 (C8), 170.025 (C13), 172.362 (C24), 55.039 (C5).

Conclusion générale

Conclusion générale

La connaissance des acides aminés est importante, car ils sont à la base de la construction des protéines. Cependant les propriétés individuelles peuvent être plus ou moins fortement modifiées en fonction de leur environnement. Les fonctions acide et amine doivent être préalablement protégées pour réaliser des transformations chimiques.

Les dérivés azolés synthétisés constituent des composés hétérocycliques de départ préférés de la chimie médicinale pour élaborer de nouvelles molécules d'aminoesters α hétérocycliques ayant des activités biologiques intéressantes.

Nous avons mis au point des réactions de protection de la fonction acide par estérification et de la fonction amine par différents groupements, très peu étudiés dans la littérature en s'affranchissant des difficultés dues aux équilibres diminuant le rendement de la réaction induisant des réactions concurrentes d'élimination.

Nous avons développé des voies de synthèse de dérivés azolés d'une part et de leur incorporation d'autre part dans les aminoesters N protégés.

Par ailleurs, la synthèse des complexes métalliques a été effectuée par complexation des cations métalliques avec les bases de schiff obtenues elles même par condensation de dérivés azolés « contenant une fonction cétone que nous avons appelé communément cetoazolés » avec des ligands bidentales.

Une étude biologique a révélé leur potentiel antibactérien et antifongique.

Une étude par chimie computationnelle des complexes métalliques ayant donné de bons résultats relatifs à la détermination des caractéristiques spectrales, ce qui a permis de faire une comparaison qui a mis en évidence une grande concordance avec celles déterminées expérimentalement.

En perspective, nous comptons développer dans un objectif à moyen terme, des voies de synthèse d'incorporation de ces complexes métalliques, en mettant à profit la fonction amine présente en leur sein, afin de réagir en tant que nucléophile sur des dérivés α bromoaminoesters.

Participation à des colloques et congrès scientifiques en chimie

2017: Communication internationale «Hadjer Far, Tahar BENAÏSSA, Sofiane DAOUDI et DjallalEddine ADLI » intitulé : Synthesis of some transition metal complexes with non-natural amino acids using Clay as Catalysts » "[First National Meeting on Clays and Composite Materials](#)" (1st NMCCM), le 20 au 22 octobre 2017 à Nabeul (Tunisie), <http://www.iemm.univ-montp2.fr/spip.php?article653>

2017: Communication internationale: « Ould Kada.Zahra, Benaïssa .Tahar , Far.Hadjer , Makhoufia.Mohamed , Daoudi.Sofiane ». "SYNTHESE DES POLYMERES ANTIFONGIQUES ET ETUDE DE LEURS MONOMERES". **La conférence internationale sur les matériaux polymères et leurs composites (CIMPC'17)**, du 25 au 27 Avril 2017, Tlemcen. <https://www.univ-tlemcen.dz/fr/actualites/578/conf-rence-internationale-sur-les-mat-riaux-polym-res-et-leurs-composites>

2017: Communication internationale « Sofiane DAOUDI , Hadjer Far, Tahar BENAÏSSA, DjallalEddine ADLI , Nisserine HAMINI-KADAR» intitulé : Synthesis of symmetrical diquaternary ammonium salt bearing bis 1,3,4-oxadiazole heterocyclic rings ", "Premier Colloque Maghrébin sur la Chimie des Hétérocycles CMCH 1-2017 , les 16 & 17 Mai 2017 à l'ISEFC, Bardo - Tunis, Tunisie" <https://www.agendas.ovh/colloque-maghrebin-sur-la-chimie-des-heterocycles/>

2018: Communication internationale : « Hadjer Far, Tahar BENAÏSSA, Sofiane DAOUDI et DjallalEddine ADLI » "Complexation de ligands azolés à base de schiff avec des cations métalliques et étude biologique", ISyMC '2018 — International Symposium on Materials Chemistry 19 mar 2018 - 20 mar 2018 • Boumerdes, Algérie. <https://alba7ithe.blogspot.com/2018/01/isymc-2018-international-symposium-on.html>

2018: Communication nationale : « [Far.Hadjer](#), Ould Kada.Zahra, Benaïssa .Tahar, Makhoufia. Mohamed, Daoudi.Sofiane », intitulé : " SYNTHESE DES POLYMERES ANTIFONGIQUES ET ETUDE DE LEURS MONOMERES ", Les 2^{èmes} Journées d'Etudes des Matériaux Polymères JEMP'2018, 14 et 15 Octobre 2018 Bejaïa. <http://www.univ-bejaia.dz/jemp2018/index.php/fr/>.

2019: Communication nationale "Far.Hadjer, Benaïssa .Tahar, Touadjine Mohamed Abdelhak, Daoudi.Sofiane." « Synthèse, caractérisation et modélisation d'un ligand azolé et de ses complexes », l'intégration des TIC's dans l'analyse textuelle et discursive. le 05- février 2019, Saida

2019: Communication nationale « Hadjer Far, Tahar BENAÏSSA, Sofiane DAOUDI et DjallalEddine ADLI » "Synthèse et Complexation de nouveaux ligands azolés à base de schiff et étude biologique", Conférence Nationale sur la chimie des Matériaux, 18-19 Mar 2019 Boumerdes (Algeria) <https://www.sciencesconf.org/browse/conference?forward-action=conference&forward-controller=browse&confid=7266&lang=en>

Experimental and Theoretical Studies on the Structural and Vibrational Spectra of Schiff Base and Their Complex

Hadjer Far, Physical Chemistry Studies Laboratory, Moulay Tahar University of Saida, Saïda, Algeria

Tahar Benaïssa, Physical Chemistry Studies Laboratory, Moulay Tahar University of Saida, Saïda, Algeria

Abdelhak Mohamed Touadjine, Modeling and Calculation Methods Laboratory, MoulayTahar University of Saida, Saïda, Algeria

Asma Mostefai, Modeling and Calculation Methods Laboratory, MoulayTahar University of Saida, Saïda, Algeria

Sofiane Daoudi, Physical Chemistry Studies Laboratory, Moulay Tahar University of Saida, Saïda, Algeria

Ali Rahmouni, Modeling and Calculation Methods Laboratory, MoulayTahar University of Saida, Saïda, Algeria

ABSTRACT

The synthesis of 5,5'- (ethane-1,2-diylbis (azaneylylidene)) bis (3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine) and its Co (II) complex was carried out, and their structural spectroscopic properties were determined. The mode of bonding for the complexes was accomplished based on the elemental analysis, IR, UV-Vis, and NMR spectroscopy. Electronic structures and spectroscopic properties of the title compound were investigated from the calculative point of view. DFT/B3LYP optimization was performed based on the 6-31++G(d,p) basis set. In addition, the vibrational frequency analysis was performed with the optimized geometry at the same level of theory.

KEYWORDS

Azo Compound, Co (II) Complex, DFT/B3LYP, IR Spectroscopy, Vibrational Analysis

INTRODUCTION

Over the last few years, the expansion of new structures of azo compounds has attracted great attention in the scientific community working on this topic (Al-Hamdani et al., 2010). Azo compounds are derived from heterocyclic diazo components; they form colored complexes involving metal ions (Kirkan and Gup, 2008). These compounds are important for industry and biological systems (Phatok et al., 2009). On the other hand, metal chelates have also attracted major interest and have been extensively investigated for their remarkable electronic and geometrical characteristics in connection with their applications in various fields (Kupradinun et al., 2008). These azo compounds contain (-acidic) azo imine (-N=N-C-N), and are quite interesting due to their great stability; they are very easy to purify and present distinguishable colors. These compounds show wavelength displacements that are consistent with metal ion transitions (Mehdi et al., 2005; Al-adely et al., 2010). The chelate complexes involving five-membered or six-membered chelate rings are the most stable complexes

DOI: 10.4018/IJCCE.2019010104

(Weaver et al., 1982). Moreover, some drugs including these complexes discourage the growth of a number of germs (Sharma et al., 2008; Majed, et al., 2008). In addition, these compounds can also be used as analytical reagents (Dmitrienko et al., 2005; Mirkhani et al., 2009; Bakhsh and Rufchahi, 2009) for solvent extraction for the purpose of determining some metal ions. The azo cyclazole compound plays an important role in spectral field determination to identify the amount of some elements, and particularly transition metal ions; this compound presents high sensitivity and selectivity (Gavali and Hankarep, 2007). In this research, it was possible to prepare a new ligand with its complex [Co (II)], while taking into account its spectral configuration in order to obtain optimal properties related to concentration and pH values; the metal to ligand ratio for the purpose of preparing the complex was also identified.

EXPERIMENTAL

Materials and Reagents

All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using silica gel F254 supplied by MERCK, and a mixture of different polar and nonpolar solvents in varying proportions. Several spots were observed using iodine as a visualizing agent.

All melting points were determined in open capillary tubes on a BÜCHI 540 melting point apparatus.

The infrared spectra of reactants and products were recorded by potassium bromide discs on a Shimadzu FTIR-8300 Fourier Transform infrared spectrophotometer in the range extending from 4000 to 400 cm⁻¹.

The spectra of ¹H and ¹³C NMR were measured in Chloroform-d (CDCl₃) on a Bruker AM 300 MHz Spectrometer at the University of Oran (Algeria), relative to the internal standard tetramethylsilane (TMS). The chemical shift values were expressed in parts per million (δ, ppm). The Ultraviolet spectra of reactants and products were identified by the Optizen spectrophotometer.

Preparation of Ethyl Laurate B

This ester was prepared according to the standard procedure reported in the literature (Becke, 1993). Lauric acid (5g, 0.025 mol) was dissolved in ethanol (200 mL) with 5 mL of concentrated sulfuric acid. The resulting mixture was refluxed at 80°C in an oil bath for 6 to 7 hours. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC). The excess acid was neutralized with sodium bicarbonate then the solvent was evaporated; the final product was collected. The yield for compound B was 81.55%, and the resulting product was in liquid form with R_f=0.65 (CHCl₃/CH₃OH=8/2); IR (KBr, ν cm⁻¹): 1739.7 (C=O), 1016.4 (C-O-C). ¹H-NMR (δ ppm): 0.903 (3H, -O-CH₂-C(H₃)), 4.116 (2H, -O-C(H₂)-CH₃), 2.292 (2H, O=C-C(H₂)-CH₂-), 1.618 (2H, O=C-CH₂-C(H₂-), 1.257 (2H, -CH₂-C(H₂)-C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)-CH₃), 0.88 (3H, -CH₂-CH₂-C(H₃)). ¹³C-NMR(δ ppm): 14.229 (-O-CH₂-(C)H₃, -CH₂-CH₂-(C)H₃), 59.796 (-O-(C)H₂-CH₃), 174.068 (O=(C)-CH₂-), 34.396 (O=C-(C)H₂-CH₂-), 24.987 (O=C-CH₂-(C) H₂-), 29.612 (-CH₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.918 (CH₂-(C) H₂-CH₂-CH₃), 22.695 (CH₂-CH₂-(C)H₂-CH₃).

Preparation of N'-Dodecanoylmethanedihydrazide C

Nalco (1.76g, 0.019mol) was added to a solution of lauric ethyl ester B (4.47 g, 0.019mol) in ethanol (100 mL). The mixture was heated for 10 hours in an oil bath. The progress of the reaction was monitored by TLC and the resulting yield was 81%, with R_f = 0.75 (CHCl₃/CH₃OH=8/2); IR (KBr, ν cm⁻¹): 3483.2 (NH-NH₂), 1737.7 (C=O). ¹H-NMR(δ ppm): 5.026 (3H, -N(H)-NH₂, -N(H)-N(H)-), 4.135 (2H, -NH-N(H₂)), 2.285 (2H, O=C-C(H₂)-CH₂-), 1.253 (2H, -CH₂-C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)- C(H₂)-CH₃), 1.624(2H, O=C-CH₂- C(H₂-), 0.854 (3H, -CH₂-CH₂-

C(H3)). ¹³C-NMR (δ ppm): 14.249 (-CH₂-CH₂-(C)H₃), 173.703 (O=(C)-CH₂-), 34.394 (O=C-(C)H₂-CH₂-), 24.730 (O=C-CH₂-(C)H₂-), 29.453 (-CH₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.605(-CH₂-(C)H₂-CH₂-CH₃), 22.464 (CH₂-CH₂-(C)H₂-CH₃), 151.767 (O=(C)-NH-NH₂).

Preparation of 4-Amino-5-Undecyl-2,4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazol-3-One D

The mixture of N'-dodecanoylmethanedihydrazide C (4.21 g, 0.015 mol), and potassium hydroxide (KOH, 0.85 g, 0.015 mol) was refluxed in an oil bath for 5 to 7 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling down to room temperature, the resulting precipitate was washed with a mixture of water and dichloromethane, and then dried. The yield was 92.75%, with R_f = 0.9 (CHCl₃/CH₃OH=8/2); IR (KBr, ν cm⁻¹): 3460.1 (NH-NH₂), 1109.0 (NH-C=N), 1739.7 (C=O), 1624.0 (C=N). ¹H-NMR (δ ppm): 5.075 (H, N-N(H)-C=O), 4.015 (2H, N-N(H₂)), 2.191 (2H, N=C-C(H₂)-CH₂-), 1.044 (2H, -CH₂-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-CH₃), 1.522 (2H, N=C-CH₂-C(H₂)-), 0.786 (3H, -CH₂-CH₂-C(H₃)). ¹³C-NMR (δ ppm): 14.171 (-CH₂-CH₂-(C)H₃), 34.394 (N=C-(C)H₂-), 17.341 (N=C-CH₂-(C)H₂-), 29.358 (-CH₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.814 (-CH₂-(C)H₂-CH₂-CH₃), 22.748 (CH₂-CH₂-(C)H₂-CH₃).

Preparation of Ligand E

A mixture of compound D (3.82 g, 0.015 mol), ethane-1, 2-diamine (0.45 g, 0.015 mol) and ethanol (10 ml) was refluxed in an oil bath for 6 to 8 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. The mixture was cooled in an ice bath; the resulting precipitate was filtered and washed with water and then dried. The resulting product was in powder form with a yield of 60.15%. The melting temperature was 120 °C, with R_f = 0.83 (CHCl₃/CH₃OH=8/2); ¹H-NMR (δ ppm): 2.077 (2H, N-N(H)-C=N), 4.698 (4H, N-N(H₂)), 2.846 (4H, N=C-C(H₂)-CH₂-CH₂), 1.133 (4H, -CH₂-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-CH₃), 1.762 (4H, N=C-CH₂-C(H₂)-), 1.007 (6H, -CH₂-CH₂-C(H₃)), 2.846 (4H, N=C-C(H₂)-C(H₂)-C=N).

Preparation of Complexed Ligand Co (F)

To a methanolic solution (1.3g, 0.0024 mol in 20 mL) of the required metal was added a methanolic solution (0.43g, 0.0024 mol in 20 mL) of ligand HL in a 1:1 (metal: ligand) molar ratio, for Co(II) metal. Next, the mixture was gently heated under reflux for 30 minutes and a crystalline colored precipitate was formed at room temperature. The precipitate was filtered, washed with cold diethyl ether and then dried in a desiccator. A red solid was obtained, with a yield of 78.5%. The resulting product was in powder form with a melting point of 171-172 °C, and R_f = 0.85 (CHCl₃/CH₃OH=8/2); ¹H-NMR (δ ppm): 4.697 (4H, N-N(H₂)), 2.626 (4H, N=C-C(H₂)-CH₂-CH₂), 1.758 (4H, -CH₂-C(H₂)-C(H₂)(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-C(H₂)-CH₃), 2.011 (4H, N=C-CH₂-C(H₂)-CH₂), 1.001 (6H, -CH₂-CH₂-C(H₃)), 2.013 (4H, N=C-C(H₂)-C(H₂)-C=N). ¹³C-NMR (δ ppm): 15.842 (-CH₂-CH₂-(C)H₃), 16.043 (N=C-(C)H₂-CH₂-CH₂), 16.043 (N=C-CH₂-(C)H₂-CH₂), 17.341 (N=C-CH₂-(C)H₂-), 43.815 (-CH₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-(C)H₂-CH₂-CH₂-CH₃), 44.267 (C=N+(C)H₂-(C)H₂-N+=C).

Theoretical Test

Density functional theory (DFT) was employed for Geometry Optimization and Vibrational Frequency Calculations using the three parameters of Becke's hybrid exchange-correlation functional (Becke, 1993) in combination with the gradient-corrected exchange-correlation functionals of Lee, Yang and Parr (Lee et al., 1988; Perdew et al., 1992). The 6-31G (d,p) (Krishnan et al., 1980) and LanL2DZ (Hay and Wadt, 1985) basis sets were used in conjunction with the two functionals forming the B3LYP / 6-31 G(d,p) levels of theory, using the Gaussian G09 program (Frisch et al., 2004).

RESULTS AND DISCUSSION

The target compound F has been synthesized by means of a multiple-step procedure, as shown in Figure 1. The synthetic route started with the esterification of lauric acid (1) using ethanol in the presence of sulphuric acid. This ester reacted with nalco in ethanol to give compound C. The 4-amino-5-undecyl-2, 4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (D) was obtained through a ring closing reaction upon treatment of compound C with potassium hydroxide in ethanol. This compound was transformed to give the ligand LH through ring-alkylation reactions using 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (D) with ethylenediamine (2:1). Finally, the product F was obtained by refluxing compound E with the required metal in methanol.

Reagents and Conditions: (i) C_2H_5OH and Concentrated H_2SO_4 Refluxed for 8 h; (ii) C_2H_5OH Refluxed for 5 h; (iii) KOH and C_2H_5OH Refluxed, (iv) Ethylenediamine and C_2H_5OH , (vi) Metal (Co) and CH_3OH

Infrared Spectroscopy

The data on cobalt ion coordination were obtained by comparing the infrared (IR) frequencies of the ligands with those of the copper complexes with heterocyclic ligands.

Figure 2 presents the main parts of the IR spectra and the most important absorption bands.

In the spectra of ligands, the ν (N–H) stretching vibrations appear at 3342.4 cm^{-1} . These bands appear to have shifted toward different frequencies, i.e. 3219.0 cm^{-1} and 3134.1 cm^{-1} , within the spectra of the complexes, proving the involvement of the –NH group in the complex formation (Batiu et al., 2005); however, the –NH₂ group is not involved in the metal–ligand formation.

The bands around the wavenumber 1566.1 cm^{-1} are attributed mainly to the ring-stretching vibrations of triazole; they appear to be shifted to 1585.4 cm^{-1} for the complex.

The ligand peaks in the wavenumber region between 1471 cm^{-1} and 1379 cm^{-1} are predominantly CH, CH₂ and CH₃ bending vibrations, whereas those in the region from 1323 cm^{-1} to 1109 cm^{-1} are due to C–C and C–N stretching vibrations. In the region of high wavenumbers, the bands at 2858.3

Figure 1. Synthetic route of the final compounds from A to F

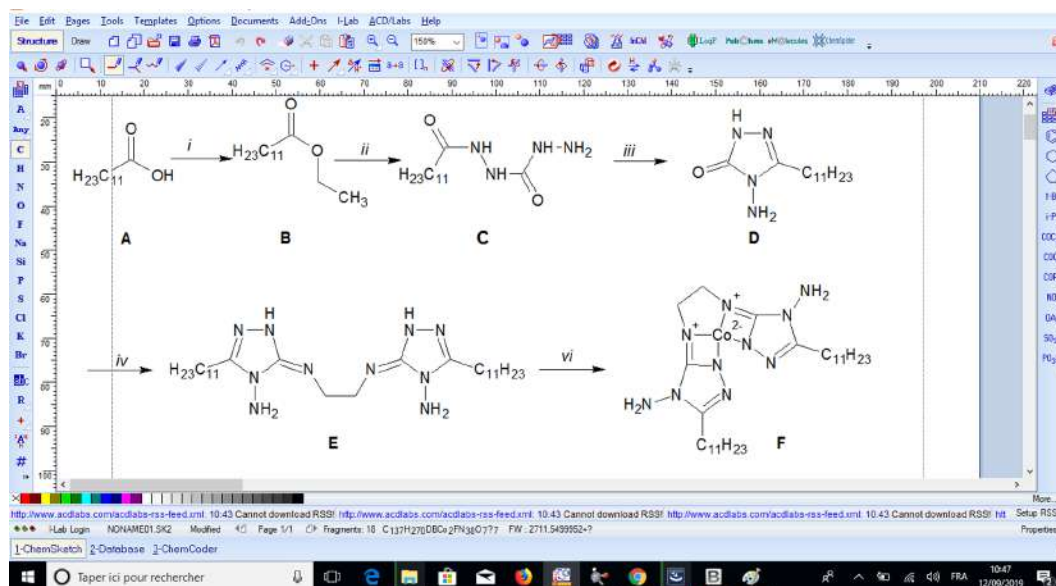
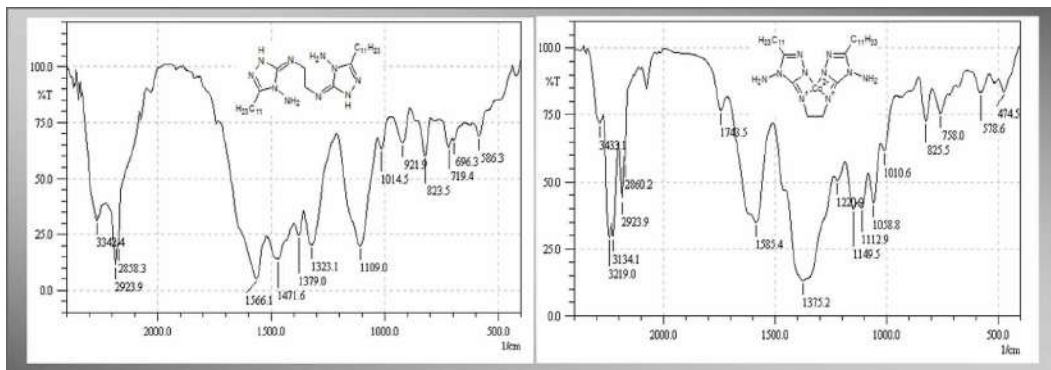


Figure 2. Infrared (IR) spectrum of ligand with their complexes



cm^{-1} and 2923.9 cm^{-1} show the CH_2 and CH_3 stretching vibrations which are slightly shifted in the spectrum of complex compounds.

The bands at 3219.0 cm^{-1} and 3134.1 cm^{-1} are attributed to the NH_2 symmetric and asymmetric bonds; they are slightly shifted as compared with those of the ligand (3342.4 cm^{-1}). This means that these groups are not involved in the coordination.

The $\text{C}=\text{N}$ stretching vibration, which appears at 1566.1 cm^{-1} in the ligand spectrum, splits in two peaks in the spectrum of Co complex. The shift to lower wave numbers (1585.4 cm^{-1}) reveals the involvement of the amine group in the coordination with the cobalt atom. The second band is attributed to the contributions of $\text{C}=\text{N}$ stretching vibrations of the amine groups. Moreover, the shift to lower frequencies at 3219.0 , 3134.1 and 3433.1 cm^{-1} of the symmetrical and asymmetrical NH_2 stretching vibrations suggests the involvement of atom N of the amine group in the metal coordination. Also, a new stronger peak appears at 1743.5 cm^{-1} , due to the $\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{Co}$ group vibrations.

Vibrational Analysis

The harmonic vibrational wavenumbers of the complex were calculated at DFT/B3LYP/6-1G(d,p), and the observed IR and UV wavenumbers for the complex are presented in Table 1.

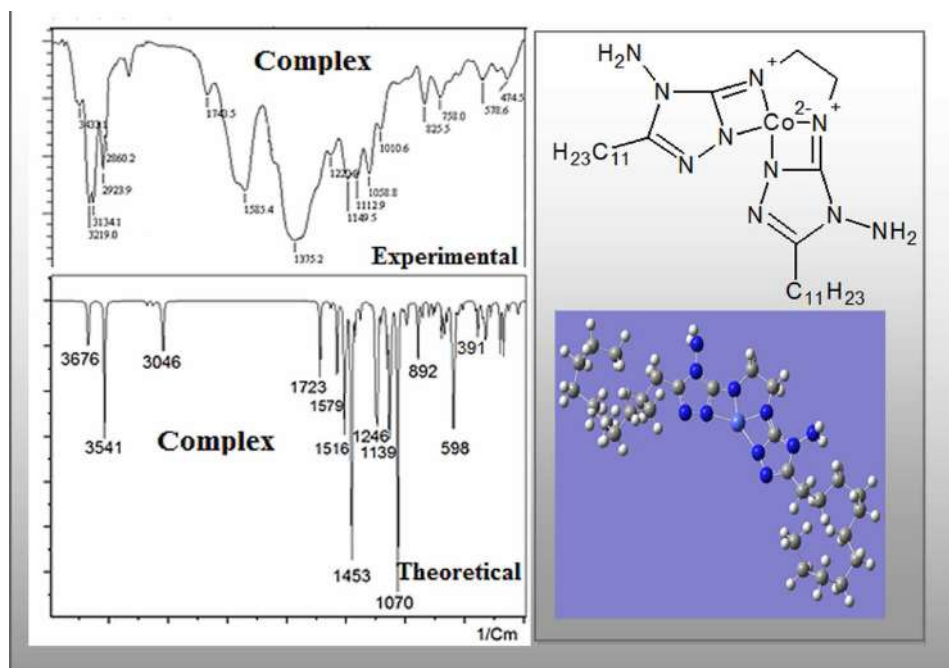
The region from 4000 to 400 cm^{-1} of experimental IR spectra is shown in Figure 3. This same figure presents the calculated IR intensities with the 6-3++G(d,p) basis sets which are compared with the experimental FT-IR spectra in the region from 4000 to 250 cm^{-1} .

The region of high wavenumbers (between 3800 and 2800 cm^{-1}) includes the NH and CH stretching modes. The complex has two NH_2 group bonds. Thus, the NH_2 symmetric and asymmetric vibrations as well as the $\text{N}-\text{H}$ stretching vibration are expected to be in the region

Table 1. Experimental and calculated frequencies of IR spectra (cm^{-1})

Assignments	Experimental	DFT/B3LYP
N-H str	3219.0 3134.1	3676 3541
C-H (CH ₂ -CH ₃) str	2923.9 2860.2	3046
C=N str.	1585.4	1516 1579
C-N str	1149.5	1139
N-Metal str	474.5	391

Figure 3. Infrared spectrum and theoretical infrared spectrum of cobalt complex obtained by DFT - B3LYP / 6-31 ++ G



extending from 3500 to 3000 cm^{-1} in the vibrational spectra. Our DFT calculations for the complex under study suggest that these modes are in the range of wavenumbers $\nu(\text{NH}_2)$ extending from 3541 to 3676 cm^{-1} . These findings are consistent with the experimental IR values (3134.1- 3219.0 cm^{-1}) for wavenumbers $\nu(\text{NH})$.

The multiple bands within the region ranging from 3050 to 2870 cm^{-1} in the IR spectra are attributed to the asymmetric and symmetric CH_3 and CH_2 stretching modes. The asymmetric stretching vibrations of the methyl group in the complex side are attributed to weak bands located at 3046 cm^{-1} in the IR spectra. In this study the asymmetric and symmetric stretchings of the CH group which is bound to nitrogen for the copper complex are observed at 2860.2 cm^{-1} (IR) and 2923.9 cm^{-1} (IR) in the IR spectra.

The CH_2 scissoring (δCH_2) and (δCH_3) vibrations appear in the (1455 \pm 55) cm^{-1} , (1350 \pm 85) cm^{-1} , (1290 \pm 45) cm^{-1} and (890 \pm 55) cm^{-1} regions, respectively (Mary et al., 2009). In the IR spectrum region, there are two medium intense peaks, located at 1453 cm^{-1} and 1246 cm^{-1} ; they are assigned to CH_2 (δCH_2) and CH_3 (δCH_3) vibrations in the IR spectrum. In addition, the bands observed at 1375.2 cm^{-1} and 1220.9 cm^{-1} are attributed to the scissoring CH_2 and CH_3 vibrations of the complex.

The B3LYP calculations carried out for the compounds with the frequencies at 1516 cm^{-1} and 1579 cm^{-1} correspond to the four major experimental vibrations of the 2 bands located at 1585.4 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). In addition, new strong peaks appeared at 1743.5 cm^{-1} and 1723 cm^{-1} , in the experimental and theoretical spectra, respectively, due to the $\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{Cu}$ vibrations. However, the bands in the regions from 1375.2 to 1112.9 cm^{-1} and from 1246 to 1139 cm^{-1} , are due to $\text{C}-\text{C}$ and $\text{C}-\text{N}$ stretching vibrations, in the experimental and theoretical spectra, respectively.

UV-Vis Spectroscopy

The bands in the range 200 – 370 nm can be assigned to $n \rightarrow \pi^*$ / $\pi \rightarrow \pi^*$ intraligand transitions associated to the heterocycle. Free ligands and complexes exhibit similar spectra in the UV region, depending on the number of absorption bands (Zolezzi et al., 1999). The theoretical analysis of the

transition moiety suggests that the additional peak found at higher frequencies could correspond to the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition, where π^* is the third unoccupied π molecular orbital (Calvo et al., 1997). According to the theoretical results obtained, each time the value is raised to the nstate, the result gets closer to the experimental value. An additional factor would be the contribution of the adsorption coefficient which determines the quality of the transition. According to the experimental results, $A = 0.506$. The adsorption coefficient ξ was calculated, and the result obtained allowed concluding that there is a transition $\pi \rightarrow \pi^*$. The visible spectra of cobalt complexes exhibit a d-d broad band whose max is in the region ranging from 650 to 550 nm, with two lower-intensity shoulders located at ~ 540 and ~ 720 nm, respectively (in the nstat < 60). Such a feature would be expected for square planar CoN_4 chromophore (Figure 4). For all n states, bands with opposite signs are observed in the d-d region. These bands are attributed to the d transitions. For the experimental results obtained, there are no d-d transitions, depending on the stability and electronic configuration of the metal.

CONCLUSION

This study aimed to investigate the structural and vibrational properties of several 5,5'- (ethane-1,2-diylbis (azaneylylidene)) bis (3-undecyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-amine) compounds and their Co (II) complexes, using both FT-IR and UV spectroscopy, in addition to some quantum chemical calculations.

In general, the calculated bond lengths were quite accurate. The values found with various methods were comparable. The experimental and calculated values of the wavelength of the complex were found close to those obtained by the X-ray analysis, when the nastats are greater than 60.

ACKNOWLEDGMENT

The authors are deeply grateful to Mrs HIDOUR Hanaa (University of Oran, Es-Senia) for recording the NMR spectra.

Figure 4. Experimental and theoretical UV spectra for the cobalt complex obtained by DFT - B3LYP / 6-31 ++ G

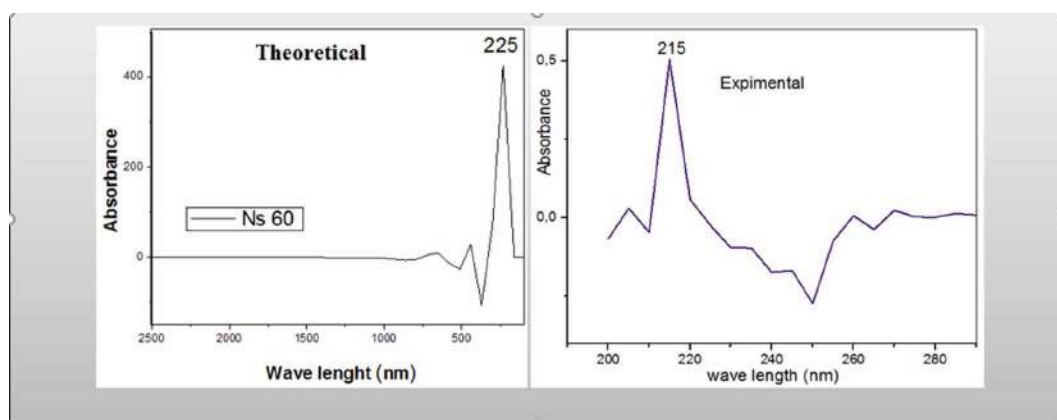


Table 2. Elemental analysis UV and theoretical analysis UV for cobalt heterocycle complexes

Experimental (nm)	λ_{max}	215
Calculated (nm)	λ_{max} nsetat ≥ 60	225

REFERENCES

- Al-adeily, K. J., Ali, A. A. M., & Mehdi, R. T. (2010). Synthesis and Spectral Studies of some Transition Metal Complexes with New Thiazolylazo Ligand. *Iraqi National Journal Of Chemistry*, (38), 311-324.
- Al-Hamdani, U. J., Gassim, T. E., & Radhy, H. H. (2010). Synthesis and characterization of azo compounds and study of the effect of substituents on their liquid crystalline behavior. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15(8), 5620–5628. doi:10.3390/molecules15085620 PMID:20714316
- Yazdanbakhsh, M. R., & Moradi-e-Rufchahi, E. (2009). Synthesis, characterization and spectroscopic properties of some new azo dyes derived from 6-aminopyrimidine-2, 4 (1H, 3H)--Dione. *Oriental Journal of Chemistry*, 25(1), 41–45.
- Batiu, C., Jelic, C., Leopold, N., Cozar, O., & David, L. (2005). Spectroscopic investigations of new Cu(II), Co(II), Ni(II) complexes with γ -l-glutamyl amide as ligand. *Journal of Molecular Structure*, 744–747, 325–330. doi:10.1016/j.molstruc.2004.11.096
- Becke, A. D. (1992). Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *The Journal of Chemical Physics*, 96(3), 2155–2160. doi:10.1063/1.462066
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. doi:10.1063/1.464913
- Spodine, E., Zolezzi, S., Calvo, V., & Decinti, A. (2000). Studies of the circular dichroism spectra of dissymmetric Schiff-bases by means of the exciton chirality method. *Tetrahedron, Asymmetry*, 11(11), 2277–2288.
- Apyari, V. V., & Dmitrienko, S. G. (2008). Using a digital camera and computer data processing for the determination of organic substances with diazotized polyurethane foams. *Journal of Analytical Chemistry*, 63(6), 530–537.
- Frisch, M., Trucks, G., Schlegel, H., Scuseria, G., Robb, M., Cheeseman, J., & Millam, J. (2004). Gaussian 03, Revision E. 01. Retrieved from <http://www.gaussian.com>
- Gavali, L. V., & Hankarep, P. P. (2007). Synthesis and Characterization of the Complexes of Some Transition Metals with 4-[2'-hydroxy salicylidene-5'(2''-thiazolylazo)] Chlorobenzene. *The Journal of Physiological Sciences; JPS*, 11, 147–155.
- Wadt, W. R., & Hay, P. J. (1985). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 284–298.
- Kirkan, B., & Gup, R. (2008). Synthesis of new azo dyes and copper (II) complexes derived from barbituric acid and 4-aminobenzoylhydrazone. *Turkish Journal of Chemistry*, 32(1), 9–17.
- Krishnan, R. B. J. S., Binkley, J. S., Seeger, R., & Pople, J. A. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics*, 72(1), 650–654.
- Kupradinin, P., Rienkijakaru, M., Tanyakaset, M., Tepsuwan, A., & Kusamran, W. R. (2008). Carcinogenicity Testing of the Cosmetic Dye:D and C Red No. 36. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 3, 55–60. PMID:12718609
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B: Condensed Matter and Materials Physics*, 37(2), 785–789. doi:10.1103/PhysRevB.37.785
- Mary, Y. S., Ushakumari, L., Harikumar, B., Varghese, H. T., & Panicker, C. Y. (2009). FT-IR, FT-Raman and SERS spectra of L-proline. *Journal of the Indian Chemical Society*, 6(1), 138–144.
- Mehdi, R. T., & Ali, A. M. (2005). Preparation and characterization of new azo imidazole ligand and some Transition Metal Complexes. *Iraqi National Journal Of Chemistry*, (20), 540-546.
- Mirkhani, V., Tangestaninejad, S., Moghadam, M., Habibi, M. H., & Rostami-Vartooni, A. (2009). Photocatalytic degradation of azo dyes catalyzed by Ag doped TiO₂ photocatalyst. *Journal of the Indian Chemical Society*, 6(3), 578–587.

Perdew, J. P., Chevary, J. A., Vosko, S. H., Jackson, K. A., Pederson, M. R., Singh, D. J., & Fiolhais, C. (1992). Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Physical Review B: Condensed Matter and Materials Physics*, 46(11), 6671.

Pathak, P., Jolly, V. S., & Sharma, K. P. (2000). Synthesis and biological activities of some new substituted arylazo Schiff bases. *Oriental Journal of Chemistry*, 16(1), 161–162.

Weaver, M. A., & Shuttleworth, L. (1982). Heterocyclic diazo components. *Dyes and Pigments*, 3(2-3), 81–121. doi:10.1016/0143-7208(82)80016-8

Zolezzi, S., Spodine, E., & Decinti, A. (2002). Electrochemical studies of copper (II) complexes with Schiff-base ligands. *Polyhedron*, 21(1), 55–59.

Hadjer Far received his master's in 2016 from the University of Jijel. He is a doctoral student at the University of Saida. Tahar Benaissa obtained their doctorate third cycle in 1984 from the University of Nice-France. They also obtained their doctorate in 1995 from the University of Grenoble-France State. Lastly, the obtained their doctorate in 1996-es-senia. Currently they are an associate professor. Their research interests include analytical organic chemistry, computational chemistry, and physical methods of analysis in organic chemistry.

Research Article

Synthesis of Complexes of Azole Derivatives with Ethylenediamine and Biological Evaluation

Hadjer Far^{1*}, Tahar Benaissa¹, Sofiane Daoudi¹ and Djallal Eddine Adli²

¹Physical Chemistry Studies Laboratory, University, Dr. Moulay Tahar, Saïda – 20000, Algeria

²Department of Biology, Faculty of Sciences and Technology, University of Dr. MoulayTahar, Saïda 20000, Algeria

Abstract

Starting from lauric acid two novel metal complexes of Cu (II) and Co (II), containing azoles derivative nucleus was synthesized by involving multiple-step procedure. This procedure involves four reactions. The first one relates to the esterification of lauric acid using ethanol in the presence of sulphuric acid. As for the second reaction, it is the addition of hydrazine. The third one consists on the cyclization in basic medium, then finally, the coordination with the éthanediamine. In the first part, the resultant compound was characterized by IR and NMR spectroscopy. Its bactericidal activity was evaluated, in the second part, by determining minimum inhibitory concentration (MIC) values and inhibitory zone diameter against gram positive bacteria (*Bacillus subtilis* (BS) and *Listeria monocitgenes* (LM)) and gram negative bacteria such as *Klebsiella pneumonia* (KP) and *Pseudomonasaeruginosa* (PA).

The antifungal activities were tested against four phytopathogenic ungal strains namely *Fusariumgraminearum*, *Aspergillusochraceus*, *Aspergillusparasiticus* and *Penicillium expansum*. Some of the tested compounds displayed promising antibacterial and antifungal activities.

Keywords: azoles derivative, complexes, antifungal activities, lauric acid, antimicrobial acrivites

*Correspondence

Author: Hadjer Far

Email: hadjer.far@gmail.com

Introduction

The Carbon-nitrogen bonds are ubiquitous in natural medicines [1]. and organic materials such as azoles [2]. The formation of bonds of this type is among the most important chemical transformations in heterocycle synthesis and medicinal chemistry. Heterocycles are a structural pattern that interning in a multitude of bioactive important natural products [3], pharmaceutical [4], given their wide field of application, as analgesic [5], antidiabetic [6], antimicrobial [7], antiallergic [8-9], anticonvulsant [10], antifungal [11], and finally antidepressants [12], that is why we are interested in the synthesis of azole derivatives, by developing a method of forming carbon-nitrogen bonds, by exploiting the reactivity of the acid function, and who has us among syntheses a derivative from fatty acids by involving reactions.

Esterification, addition of hydrazine and finally cyclization in basic medium. The synthesized azole derivatives have been characterized by different spectroscopic methods, IR, ¹H and ¹³C NMR. The latter are merged by coordinate with the éthanediamine [13], leading to schiff-base ligands; the nitrogen site has been used to study their complexation with metallic cations such as Cu²⁺ and Co²⁺. The complexes obtained, after spectroscopic characterization by different methods, have been biologically tested in relation to certain molds belonging to the genera: *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium* and *Rhizopus*, and on bacteria of the genus: *Staphylococcus*, *listeria*, *Pseudomonas*, *Bacillus* and *Eschirichia*, as well as yeasts of the genus *Candida*.

Materials and Reagents

All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using silica gel F254 supplied by MERCK, using mixture of different polar and nonpolar solvents in varying proportions and spots were observed using iodine as visualizing agent.

All Melting points were determined in open capillary tubes on a BÜCHI 540 melting point apparatus and are uncorrected.

The Infrared spectra of reactants and product in the range of 4000-400 cm⁻¹ were recorded as potassium bromide discs on a Shimadzu FTIR-8300 Fourier Transform infrared spectrophotometer.

The ^1H and ^{13}C NMR Spectra were measured in Chloroform- d (CDCl_3) on Bruker AM 300 MHz Spectrometer (University of Oran, Essenia), relative to the internal standard tetramethylsilane (TMS), and chemical shift values are expressed in parts per million (δ , ppm).

General procedure for the preparation of ethyl laurate B

This ester was prepared following the standard procedure reported in the literature [14]. Lauric acid (5g, 0.025mol) was dissolved in excess of ethanol (200 mL) with 5 mL of concentrated sulfuric acid and the mixture was refluxed at 80°C in an oil bath for 6-7 h, the progress of the reaction was monitored by TLC. The excess of acid was neutralized with sodium bicarbonate then the solvent was evaporated and the product was collected.

General procedure for the preparation of N'-dodecanoylmethanedihydrazide C

To a solution of lauric ethyl ester B (4.47 g, 0.019mol) in ethanol (100 mL), Nalco (1.76g, 0.019mol) was added and heated for 10 h on oil bath. The progress of the reaction was monitored by TLC.

General procedure for the preparation of 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one D

A mixture of N'-dodecanoylmethanedihydrazide C, potassium hydroxide (KOH) was refluxed on a oil-bath for 5-7 h. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling to room temperature, the resulting precipitate was washed with a mixture of water and dichloromethane, and then dried.

General procedure for the preparation of ligand E

A mixture of compound (D) (3.82 g, 0.015 mol), ethane-1, 2-diamine (0.45 g, 0.015mol) and ethanol (10 ml) was refluxed on a oil-bath for 6-8h. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling in an ice bath, the resulting precipitate was filtered, washed with water and dried.

General procedure for the preparation complexed ligand Co (F)

To a methanolic solution (1.3g, 0.0024 mol in 20 mL) of the required metal was added a methanolic solution (0.43g, 0.0024mol in 20 mL) of ligand HL in a 1:1 (metal: ligand) molar ratio for Co(II) metal, Then the mixture was gently heated under reflux for 30 minutes and a crystalline colored precipitate was formed at room temperature. The precipitates were filtered out, washed with cold diethyl ether and dried in desiccators.

General procedure for the preparation complexed ligand Cu (G)

To a methanolic solution (1.6g, 0.003mol in 20 mL) of the required metal was added a methanolic solution (0.56g, 0.003mol in 20 mL) of ligand HL in a 1:1 (metal: ligand) molar ratio for Cu(II) metal, Then the mixture was gently heated under reflux for 30 minutes and a crystalline colored precipitate was formed at room temperature. The precipitates were filtered out, washed with cold diethyl ether and dried in desiccators

Biology

Determination of minimum inhibitory concentration (MIC)

A disk diffusion assay according to the standard protocols (CLSI, 2006) [15]. The solutions of each tested compounds were prepared in DMSO to get a concentration of 100 mg/mL. From this stock solution, serial dilutions of the compounds (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.560, 0.781, 0.390, and 0.195 mg/mL) were prepared. The MIC was recorded in each case as the minimum concentration of the compound, which inhibited the visible growth of the tested microorganism, and DMSO was used as a negative control.

Antibacterial activity

In order to evaluate the antibacterial activity four bacteria have been used: *Klebsiella pneumonia* (KP) and *Pseudomonasaeruginosa* (PA) ATCC 70603 and ATCC 27853, as gram negative bacteria and *Bacillus subtilis* (BS) and *Listeria monocitgenes* (LM) as gram positive bacteria.

All microorganisms were obtained from Microbiology Laboratory, Institute of Biology, University of Dr. Moulay Tahar, Saïda. The bacterial strains were maintained on Muller-Hinton agar and the tested compounds were dissolved

in DMSO to make a stock solution of 100 mg/mL and the other concentrations were prepared by dilution. A suspension of the organisms was introduced onto the surface of sterile agar plates, and then incubated at 37 °C for 24 hrs. After incubation, MIC was determined.

Antifungal activity

The antifungal activities of the synthesized compounds D, E, F and G were studied in different concentrations (1.25, 2.5, 5 and 7.5 µg/ml) against four phytopathogenic fungal strains namely *Fusariumgraminearum*, *Aspergillusochraceus*, *Aspergillusparasiticus*, *Penicilliumexpansum*, The antifungal activity was determined by the Fandohan method [16].

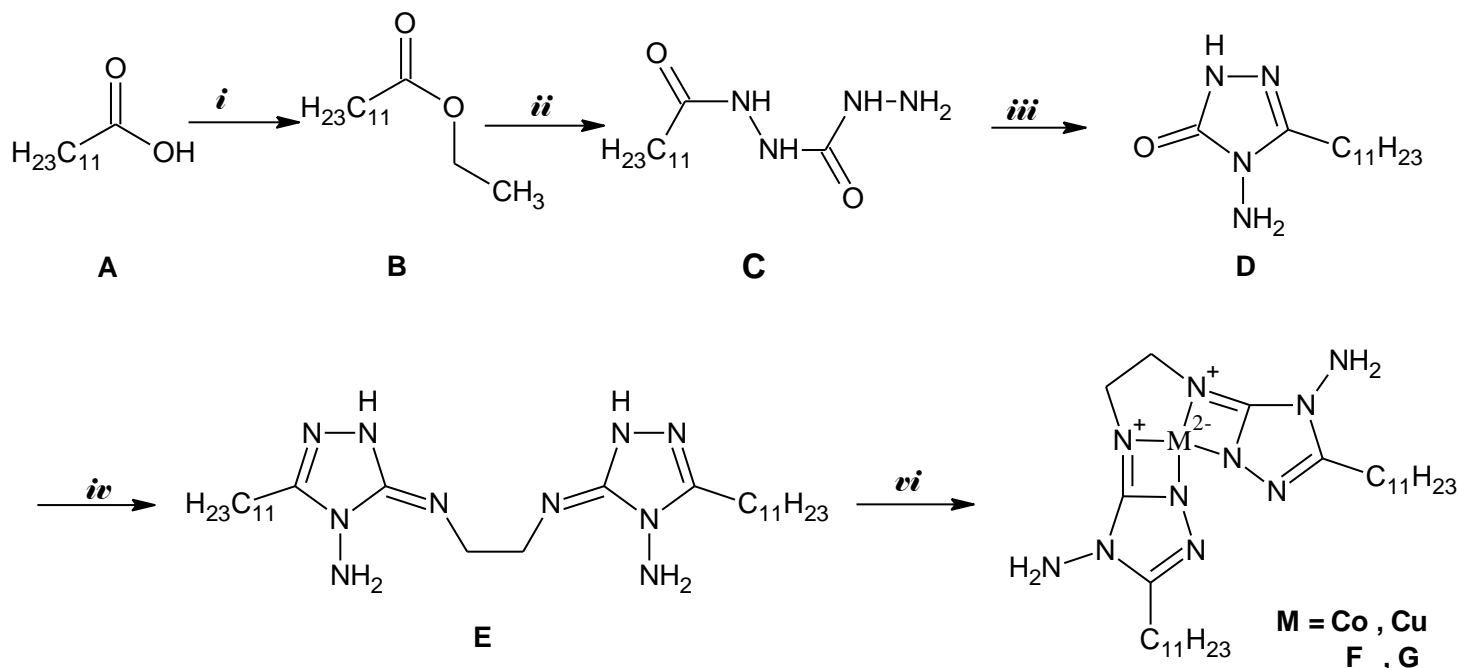
In vitro Screening of Antifungal Activity of synthesized compounds was determined on the potato dextrose agar (PDA) as the growth medium for the tested fungi, and PDA was prepared by dissolving potato extract (200 g), D-glucose (20 g) and agar (15 g) in distilled water (1000 ml). Finally, the medium was transferred to a flask, sealed, sterilized by autoclaving at 121 C for 30 min and cooled down. The compounds were tested at various concentrations and have been incorporated into the PDA culture medium maintained molten at a temperature of 40 to 45°C. After the mixture flow and solidification; Mycelial implants of 6 mm diameter on the pathogen fungi are deposited in the center of the Petri dish containing PDA medium with 04 concentrations for each synthesized compounds to be studied. The Petri-dishes were incubated at 28°C for 3-5 days. Taking into account the mycelial growth of the control [17]. After the completion of incubation period, the Relative inhibition rate of the circle mycelium compared to blank assay was calculated via the following equation:

$$\text{Antifungal index (\%)} = [(1 - Da) / Db] \times 100\% \quad (1)$$

Where: *Da* is the diameter of the test growth area, *Db* is the diameter of the growing area of the control.

Results and Discussion

The target compounds F and G were synthesized by a multiple-step procedure as shown in **Scheme 1**. The synthetic route started from esterification of lauric acid 1 using ethanol in the presence of sulphuric acid. This ester reacted with nalco in ethanol to give compound C. 4-amino-5-undecyl-2, 4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (D) was obtained by ring closing reaction upon treating compound C with potassium hydroxide in ethanol. This compound was converted to give the ligand LH by ring-alkylation reactions using 4-amino-5-undecyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (D) with ethylenediamine (2:1). Finally, the products F and G were obtained by refluxing compound E with the required metal in methanol.



Reagents and conditions

(i) C₂H₅OH, and conc. H₂SO₄, reflux for 8 h; (ii) NH₂NHCO(NHNH₂) and C₂H₅OH, reflux for 5 h; (iii) KOH and C₂H₅OH, Reflux (iv) ethylenediamine and C₂H₅OH, (vi) metal (Co, Cu) and CH₃OH.

Both the free ligand and its metal complexes formations were detected by thin layer chromatography (TLC) via their R_f which were different from starting materials. The obtained complexes are of various colours varied from brick red to violet colour. It is to note that these colours are different from the ligand colour, which indicate that the colours formed depend on the metal ions. The melting points of the complexes are different (higher) than that of the ligand an evidence for complexation. The physical and analytical data of all the compounds studied has been summarized in **Table 1**.

Table 1 Physical properties and analytical data of the synthesized compounds

Compound	Colour	Yield, %	Melting point, °C	R _f value	Solvent system CHCl ₃ /CH ₃ OH
B		81.5	liquid	0.65	8/2
C		81	Liquid	0.75	8/2
D		92.75	Liquid	0.9	8/2
E	White	60.15	120	0.83	8/2
F	Red	78.5	171-172	0.85	8/2
G	Violet	73.03	208	0.78	8/2

The IR spectra in the (4000–400 cm⁻¹) region provide information regarding the coordination mode in the complexes were analyzed by comparison with the data for the free ligand. The IR data of the ligand and complexes are shown in **Table 2**.

Table 2 The characteristic infrared absorptions in $\bar{\nu}$ cm⁻¹ of the synthesized compounds B-G

Comp.	-C-H	C=O	NH ₂ /NH	C-O-C	C=N	C-N	M-N
B	2976.0	1739.7	-	1016.4	-	-	-
C	2975.0	1737.7	3483.2	-	-	-	-
D	2925.8	1739.7	3460.1	-	-	1109.0	-
E	2923.9	-	3342.4	-	1566.1	1109.0	-
F	2923.9	-	3134.1-3219.0	-	1585.4	1058.8	1375.2
G	2954.7	-	3163.0-3276.8	-	1606.6	1041.5	1373.2

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm) of B: 0.903 (3H, C1), 4.116 (2H, C2), 2.292 (2H, C4), 1.618 (2H, C5), 1.257 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 0.88 (3H, C14). **¹³C NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 14.229 (C1, C14), 59.796 (C2), 174.068 (C3), 34.396 (C4), 24.987 (C5), 29.612 (C6, C7, C8, C9, C10, C11), 31.918 (C12), 22.695 (C13).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm) of C: 5.026 (H, NH 2, 1, 16), 4.135 (2H, NH₂ 17), 2.285 (2H, C4), 1.253 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 1.624 (2H, C5), 0.854 (3H, C14). **¹³C NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 14.249 (C14), 173.703 (C3), 34.394 (C4), 24.730 (C5), 29.453 (C6, C7, C8, C9, C10, C11), 31.605 (C12), 22.464 (C13), 151.767 (C15).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm) of D: 5.075 (H, NH 1), 4.015 (2H, NH₂ 17), 2.191 (2H, C4), 1.044 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 1.522 (2H, C5), 0.786 (3H, C14). **¹³C NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 14.171 (C14), 34.394 (C4), 17.341 (C5), 29.358 (C6, C7, C8, C9, C10, C11), 31.814 (C12), 22.748 (C13).

¹H NMR (300MHz, D₂O), δ (ppm) of E: 2.077 (H, NH 1,2,3), 4.698 (2H, NH₂ 17, 27), 2.846 (2H, C4, C28), 1.133 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 1.762 (2H, C5, C29), 1.007 (3H, C14, C38), 2.846 (2H, C19, C20).

¹H NMR (300MHz, D₂O), δ (ppm) of F: 4.697 (2H, NH₂ 17, 27), 2.626 (2H, C4, C38), 1.758 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 2.011 (2H, C5, C29), 1.001 (3H, C14, C38), 2.013 (2H, C19, C20). **¹³C NMR (300MHz, D₂O), δ (ppm):** 15.842 (C14, C38), 16.043 (C4, C28), 43.815 (C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 19.176 (C5, C29), 44.267 (C19, C20).

¹H NMR (300MHz, D₂O), δ (ppm) of G: 4.699 (2H, NH₂ 17, 27), 1.910 (2H, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C37, C36, C35, C34, C33, C32, C31, C30), 1.911 (2H, C5, C29), 1.026 (3H, C14, C38), 1.910 (2H, C19, C20).

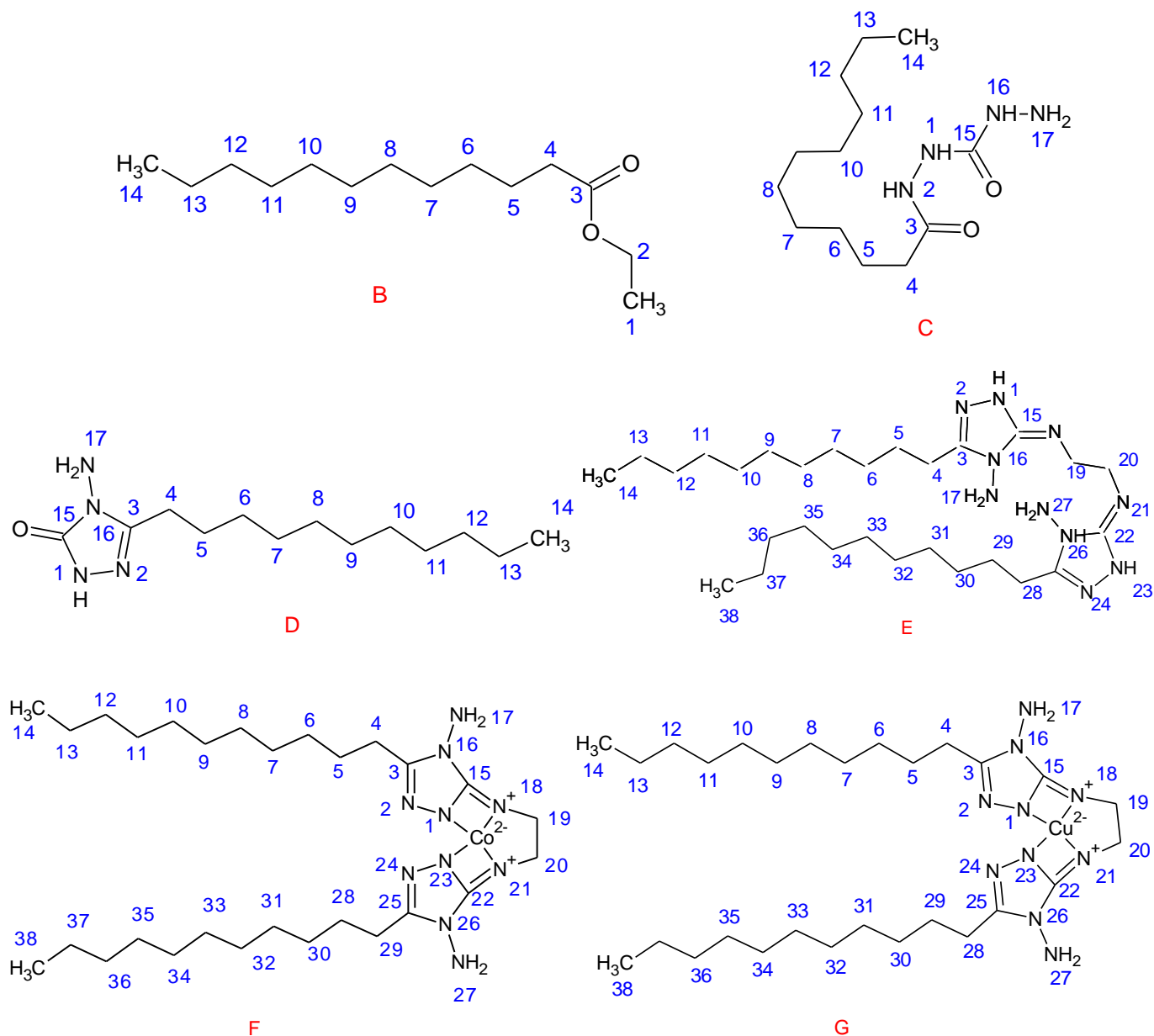


Figure 1 Schematic drawings developed according to ChemSketch of structures B, C, D, E, F and G for ^1H and ^{13}C NMR purposes

Antibacterial activities tests

The synthesized compounds have been tested in vitro for their antibacterial activity against four bacteria, such as *Klebsiella pneumonia* (KP) and *Pseudomonasaeruginosa* (PA) as gram negative bacteria and *Bacillus subtilis* (BS) and *Listeria monocitgenes* (LM) as gram positive bacteria. The obtained results are summarized in **Table 3**.

Table 3 Antibacterial activity of the synthesized compounds

Strains	Compound and values of MIC in mg/mL			
	G	F	E	D
PA	0.390	3.125	00.00	12.5
BS	25	50	00.00	25
LM	12.5	25	12.5	12.5
KP	12.5	25	00.00	50

As it is shown in Table 3, the results of evaluating the antibacterial properties suggest that all compounds have very good potential to act as antibacterial agents. The values of MIC ranged between: 0.195-100 mg/mL

Antifungal activities tests

The evaluation of antifungal activity revealed that all the synthesized compounds have a significant biological activity, the best activity was observed at a concentration of 7.5 µg/mL against all the tested fungi. The results of in vitro antifungal activities are presented in **Table 4**.

Table 4 Relative inhibition rate (%) of synthesized compounds against tested fungal strains

		Concentration [µg/ml]	D	E	F	G
Relative inhibition rate (%)	<i>F.graminearum</i>	1.25	53.33	23.33	53.33	28.57
		2.5	60	33.33	56.67	40.48
		5	63.33	40.00	60.00	52.38
		7.5	66.67	50.00	66.67	59.52
	<i>A.parasiticus</i>	1.25	9.20	29.09	26.36	52.73
		2.5	29	43.53	35.25	63.64
		5	35	58	50.00	65
		7.5	36.60	68.35	62.32	70.91
	<i>A.ochracus</i>	1.25	16.67	35.71	40.48	38.55
		2.5	50	52.38	45.24	55.47
		5	54.76	59.52	57.14	62.09
		7.5	71.43	76.19	59.52	79.22
<i>P.expansum</i>	1.25	15.69	27.00	20.00	44	
	2.5	35.08	39.12	33.00	61.22	
	5	42.46	60.16	51.00	73.11	
	7.5	64	80.43	71.20	83.44	

Conclusion

In summary, we have described the synthesis of the ligand HL and his metal complexes, IR, NMR spectral techniques were used to confirm their formation. The newly synthesized compounds were evaluated for their antibacterial and antifungal activity. The results of biological tests and the in vitro antifungal activity indicated that most of the synthesized compounds exhibited promising results. These compounds can be considered as lead molecules for future investigations.

Acknowledgment

The authors are grateful to Mrs HIDOUR Hanaa (University of Oran, Es-Senia) for recording the NMR spectra.

References

- [1] J. Appenzeller, S. Tilvi, M. T. Martin, J. F. Gallard, H. El-Bitar, E. T. H. Dau, & Al-Mourabit, A. Benzocceptins A and B with a unique benzocyclobutane skeleton and nagelamide S and T from Pacific sponges. *Organic letters*, 2009, 11(21), 4874-4877.
- [2] T. B. Nguyen, L. Ermolenko, & A. Al-Mourabit. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 135(1), 118-121.
- [3] Y. S. Prabhakar, V. R. Solomon, M. K. Gupta & S. B. Katti, QSAR studies on thiazolidines: a biologically privileged scaffold. In *QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II*. Springer, Berlin, Heidelberg.2006. p. 161-249. Lesyk, R. B., & Zimenkovsky, B. S. (2004). *Current Organic Chemistry*, 8(16), 1547-1578.
- [4] J.W.W. Chang, X. Xu, P.W.H. Chan, *Tetrahedron Lett*, 2007, 48,245-248.
- [5] E. J. Glamkowski, J. M. Fortunato, T. C. Spaulding, J. C. Wilker, & D. B. Ellis, *Journal of medicinal chemistry*, 1985, vol. 28, no 1, p. 66-73
- [6] a) R.B. Chapleo, G.P. Ann. Fagan, *Drug Data Rep.* 1993, 15, 59. b) *Chem. Abstr.* 1992, 117; 90283.
- [7] A. G. Kamat, G. S. Gadaginarnath, *Indian J.Chem*, 1994, Sect. B, 33, 255-259.

- [8] a) P. C. Unangst, D. T. Connor, S. R. Stabler, R. J. Weikert, M. E. Carethers, J. A. Kennedy, ... & M. C. Conroy, Novel indolecarboxamidotetrazoles as potential antiallergy agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1989, vol. 32, no 6, p. 1360-1366. b) P. C. Unangst, M.E. Carethers, W. Webster, G.M. Janik, L.J. Robichaud, *J. Med Chem.* 1984, 27, 1692-1633.
- [9] a) L. J. Robichaud, S. F. Stewart, & R. L. Adolphson, CI-922—A novel, potent antiallergic compound—I. Inhibition of mediator release in vitro. *International journal of immunopharmacology*, 1987, vol. 9, no 1, p. 41-49. b) C.D. Wright, M. D. Hoffman, Thueson, D. O. *Luekocyte Biol.* 1987, 42, 30-35.
- [10] J. Hazarika, & J. C. S. Katakya, Studies on biologically active heterocyclics. Part VII synthesis and biological activity of some new 3-substituted 5-(2-chlorophenyl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-thiones and their derivatives. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1998, 7(3), 197-200.
- [11] T. P. Dabhi, V. H. Shah, & A. R. Parikh, *Indian Drugs*, 1992, vol. 54, p. 98-98.
- [12] H. P. Shah, B. R. Shah, J. J. Bhatt, N. C. Desai, P. B. Trivedi, & N. K. Undavia, Synthesis of 2, 5- Disubstituted 1, 3, 4- Oxadiazoles as Potential Antimicrobial, Anticancer and Anti- HIV Agents. *Ind. J. Chem.*, 1998, vol. 29, no 39.
- [13] M. H. Habibi, M. Montazerzohori, K. Barati, R. W. Harrington, W. Clegg, J-H. Choi, *Analytical Sciences. The Japan Society for Analytical Chemistry.* 2007, 23, 117.
- [14] B.S. Furniss, A.J. Hannford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry.* John Wiley & Sons: New York, 5th edition, 1989, pp. 1076.
- [15] W. CLSI, *Clinical and laboratory standards institute methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-A7, CLSI, seventh ed., PA, USA, 2006.*
- [16] P. Fandohan, J. D. Gbenou, B. Gnonlonfin, K. Hell, W. F. Marasas, & M.J. Wingfield, Effect of essential oils on the growth of *Fusarium verticillioides* and fumonisin contamination in corn. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2004, 52(22), 6824-6829.
- [17] S. Y. Wang, P. F. Chen, & S. T. Chang, Antifungal activities of essential oils and their constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) leaves against wood decay fungi. *Bioresource technology*, 2005, 96(7), 813-818.

Publication History

Received 04th Aug 2018
Revised 20th Sep 2018
Accepted 28th Sep 2018
Online 30th Oct 2018

© 2018, by the Authors. The articles published from this journal are distributed to the public under “**Creative Commons Attribution License**” (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>). Therefore, upon proper citation of the original work, all the articles can be used without any restriction or can be distributed in any medium in any form.

Synthèse et caractérisation spectroscopique comparative d'esters amino N-Protégés, bioactifs

Hadjer Far, Tahar Benaïssa & Sofiane Daoudi

Laboratoire d'études physicochimiques, Université Moulay Tahar
BP139 nasr- 20000, Saida, Algérie

Received: April 24, 2018; Accepted: June 5, 2018

Corresponding author Email hadjer.far@gmail.com

Copyright © 2018-POSL

DOI:10.163.pcbsj/2018.12.-2-125

Synthesis and Comparative Spectroscopic Characterization of N-Protected Amino Esters, Bioactive

Abstract. Methyl (pyridin-2-ylmethyl) phenylalaninate and methyl benzylphenylalaninate were prepared by reaction of the phenylalanine methyl ester with bromobenzyl bromide and bromomethylpyridine derivatives. The carbon-nitrogen bonds are ubiquitous in natural products and organic material, that is why we are interested in the synthesis of amino acid derivatives which require prior protection of the acid function by esterification and that of the amine function by alkylation. The amino acid materials thus prepared, once protected can be used later to incorporate heterocycles within them, and in the α position, capable of imparting interesting biological properties.

Key Words: L-phenylalanine; bromide derivatives; carbon-nitrogen; organic materials; biological.

Résumé. Le méthyl (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate et le benzylphénylalaninate de méthyle ont été préparés par réaction de l'ester méthylique de phénylalanine avec des dérivés de bromure de bromobenzyl et de bromométhylpyridine. Les liaisons carbone-azote sont omniprésentes dans les produits naturels et les matériaux organiques, c'est pourquoi nous nous intéressons à la synthèse des dérivés d'acides aminés qui nécessitent préalablement la protection de la fonction acide par estérification et celle de la fonction amine par alkylation. Les matériaux acidoaminés ainsi préparés, une fois protégés peuvent être utilisés par la suite pour incorporer des hétérocycles en leur sein, et en position α , capables de leur conférer des propriétés biologiques intéressantes.

Mots -Cles : L-phénylalanine, dérivés bromures, carbone-azote, matériaux organiques, biologiques

1. Introduction

Les dérivés d'acides aminés sont d'un intérêt fondamental dans de nombreux domaines, cet intérêt découle de leur rôle important, en raison du large éventail d'activités qu'ils ont dans la médecine, et l'enzymologie [1]. Ces acides possèdent une polarité et une neutralité similaire avec de légères différences de structure [2]. Les groupes fonctionnels amine et acide carboxylique contenus en leur sein, leur permettent d'avoir des propriétés amphotères amphiprotiques, se trouvent dans un état moléculaire connu en tant que zwitterion [3].

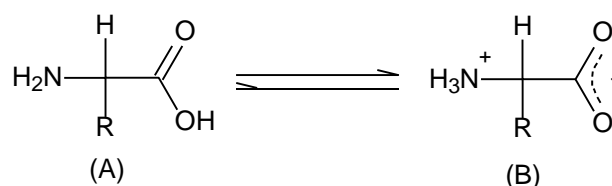


Figure 1. Un acide aminé non ionisé (A) et la forme ionique Zwitter (B)

L'estérification des acides est capable d'arrêter ce phénomène et de libérer le groupe amino. En effet Les esters méthyliques d'acides aminés constituent des intermédiaires importants dans la synthèse organique [4]. La protection de la fonction amine a été menée dans la littérature [5], par l'utilisation de divers groupements. En ce qui nous concerne, nous avons choisi des dérivés bromés, en faisant changer la nature du radicale R. certains d'entre eux sont accessibles commercialement d'autres nous les avons préparé préalablement en mettant en œuvre un enchainement réactionnel, comportant des réactions de bromation [6], d'addition et de cyclisation [7].

Le choix de type de bromures, a été motivé par le fait que le traitement des esters amino N-protégés, par hydrogénation catalytique, permet la régénération de la fonction amine initiale avec de bons rendements [8]. Les produits que nous avons synthétisés sont rassemblés dans la figure 2 :

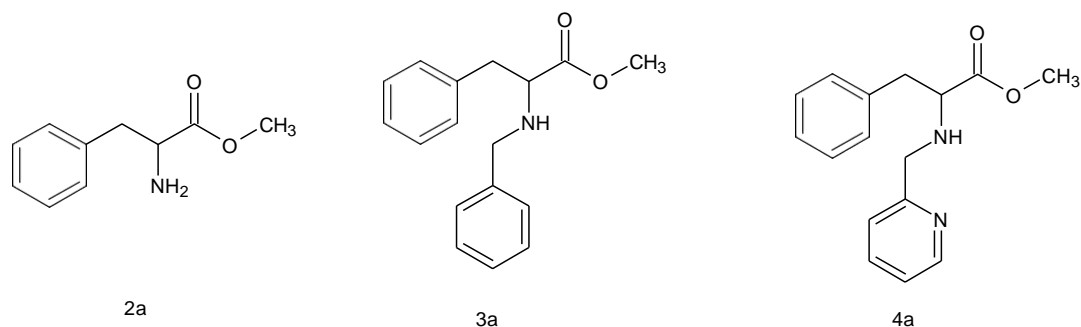


Figure 2. les différents produits que nous avons synthétisés.

Les aminoacides, après protection de la fonction acide et amine, peuvent être incorporés en leur sein, des hétérocycles capables de leur conférer et d'accroître leurs propriétés biologiques intéressantes , en raison de leur large champ d'application comme analgésiques [9], antidiabétiques [10], antimicrobiens [11] et antiallergiques [12-13], anticonvulsivants [14] antifongiques [15] et enfin antidépresseurs [16].

2. Methodes

Tous les solvants et réactifs ont été obtenus auprès de Sigma Aldrich et BIOCHEM. La pureté des composés a été contrôlée régulièrement par Chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant du gel de silice F254 fourni par MERCK, et des taches ont été observées en utilisant de l'iode comme agent de visualisation.

Tous les points de fusion ont été déterminés dans des tubes capillaires ouverts sur un appareil à point de fusion BÜCHI 540 et ne sont pas corrigés.

Les spectres IR dans la gamme de 4000-400 cm^{-1} ont été enregistrés sous forme de disques de bromure de potassium sur un spectrophotomètre Shimadzu FTIR-8300.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été mesurés en DMSO- d_6 sur un spectromètre Bruker AM 300 MHz, fonctionnant à 300 MHz pour ^1H et 75 MHz pour les noyaux ^{13}C , par rapport à l'étalon interne de tétraméthylsilane (TMS). Les valeurs de déplacements chimiques sont exprimées en parties par million (δ , ppm).

Préparation de 2 -(bromométhyl)pyridine 1 et 2 -(dibromométhyl)pyridine 2 :

Le picoline (4.4g, 0.04 mol) sont dissous dans 100 ml de benzène. On ajoute (10g, 0.056 mol) de N-bromosuccinimide et 20 mg d'AIBN. Le mélange est porté à reflux pendant 7 heures sous une lampe UV. La solution est filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu qui contient 65% de composé monobromé, 25% de composé dibromé est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant: éther de pétrole/chloroforme, 7/3. L'ordre d'éluion est 2 puis 1. Rendement 1 : 30%, 2 : 10%. Les fractions contenant un mélange sont retraitées.

^1H NMR (CD_3OD , δ (ppm): 4.44 (s, 2H, C1), 7.57 (t, 1H, C3), 7.67 (m, 2H, C4), 7.15 (m, 1H, C5), 8.56 (m, 1H, C6).

^{13}C NMR (CD_3OD , δ (ppm): 32.17 (C₁), 155.41 (C₂), 120.56 (C₃), 141.94 (C₄), 108.94 (C₅), 162.76 (C₆).

Préparation d'ester méthylique d'acides aminés 2a :

Une solution d'acide aminé correspondant 1a (1,00 g, environ 0,0075 mole) dans du méthanol absolu (50 ml) et mise en présence d'acide sulfurique concentré (2 ml). Le tout est chauffé à 80 °C dans un bain d'huile. L'avancement de la réaction est vérifié par CCM pour obtenir le composé désiré. L'excès d'acide est neutralisé avec du bicarbonate de sodium, puis le solvant est évaporé et enfin le produit est recueilli, selon la méthode décrite dans la littérature. Rendement : 84%, Pf = 164 °C, Rf = 0.8 (éluant : CHCl_3).

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3485 (N-H), 1747 (C=O), 1562 (C=C), 1008 (C-O-C).

^1H NMR (DMSO, δ (ppm): 3.434 (s, 3H, C1), 4.201 (t, 1H, C3), 3.139 et 3.119 (m, 2H, C4), 7.216 à 7.335 (m, 5H, C6, C7, C8).

^{13}C NMR (DMSO, δ (ppm): 52.913 (C₁), 170.190 (C₂), 54.088 (C₃), 40.110 (C₄), 135.580 (C₅), 128.47 (C₆), 129.651 (C₇), 126.842 (C₈).

Préparation du méthyl benzylphénylalaninate 3a

L'ester méthylique d'acide aminé correspondant 2a (0,6 g, environ 0,003 mole) est mis en présence avec une quantité équivalente de (bromométhyl) benzène dans l'acétone. Le mélange est chauffé à reflux sur un bain-marie pendant 7-8 heures. Après l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel est refroidi. Le solide est séparé par filtration, le filtrat est lavé avec de l'éther diéthylique et l'excès de solvant est éliminé par évaporation sous vide. Rendement : 46.5%, Pf = 150 °C, Rf = 0.9 (éluant : CHCl_3 , EtOH (3:1)).

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3232 (N-H), 1696 (C=O), 1585 (C=C), 1078 (C-O-C).

^1H NMR (DMSO, δ (ppm): 3.429(s, 3H, C₁), 3.805 (t, 1H, C₃), 3.064 et 3.155 (m, 2H, C₄), 3.645 (m, 2H, C₉), 7.239 à 7.326 (m, 5H, C₆, C₇, C₈, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅).

^{13}C NMR (DMSO, δ (ppm): 40.440 (C₁), 171.081 (C₂), 54.995 (C₃), 36.906 (C₄), 40.162 (C₉), 136.791 (C₅, C₁₀), 128.47 et 129.653 (C₆, C₇, C₈, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅), 127.215(C₈).

Préparation du (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle 4a

L'ester méthylique d'acide aminé correspondant 2a (0,6 g, environ 0,003 mole) est mise en présence avec une quantité équivalente de (bromométhyl) pyridine dans l'acétone-eau (60-40%). Le mélange est chauffé à reflux sur un bain-marie pendant 7-8 heures. Après l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel est refroidi. Le solide est séparé par filtration, le filtrat est lavé avec de l'éther diéthylique et l'excès de solvant est éliminé par évaporation sous vide. Rendement : 25.6 % , Pf = 222 °C, Rf= 0.7 (elaunt : CHCl₃, MeOH (3:1)).

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3085 (N-H), 1730 (C=O), 1588 (C=C), 1063 (C-O-C), 1658(C=N).

^1H NMR (DMSO, δ (ppm): 3.330 (s, 3H, C₁), 3.781 (t, 1H, C₃), 2.923 et 2.963 (m, 2H, C₄), 3.863 (m, 2H, C₉), 3.988 (s, H, NH), 7.246 à 7.285 (m, 5H, C₆, C₇, C₈), 7.657 à 7.714 (m, 3H, C₁₁, C₁₂, C₁₃), 8.471 (m, H, C₁₄).

3. Résultats et Discussion

Le 2-bromométhylpyridine est préparé selon le schéma réactionnel suivant :

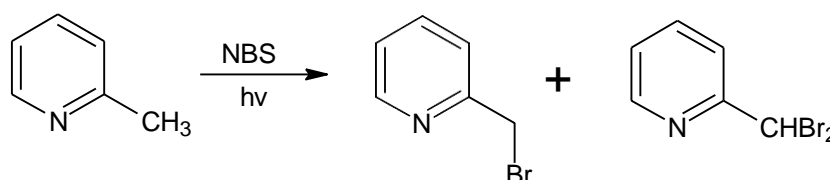


Schéma 1 . Voie de synthèse du 2-bromométhylpyridine.

La bromation du groupement méthyl a lieu avec le N-bromosuccinimide NBS, sous irradiation UV en présence d'aza bis (2-méthylproprionitrile) et conduit à un mélange de composés en monobromé et dibromé qui ont été séparé par chromatographie liquide. La numérotation que nous avons adoptée pour les différents protons du cycle pyridinique est représentée dans le Schéma 1ci dessous, les déplacements chimiques des différents protons sont rassemblés dans le tableau 1 :

Tableau 1. les déplacements chimiques des différents protons.

δ (ppm)	C1	C2	C3	C4	C5	C6
^1H NMR	4.44	-	7.57	7.67	7.15	8.56
^{13}C NMR	32.17	155.41	120.56	141.94	108.94	162.76

L'estérification d'acides aminés L-phénylalanine avec du méthanol en milieu H₂SO₄, est conduite selon la méthode décrite dans la littérature [17] (voir tableau 1, partie expérimentale). Les composés sont caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques et sont rassemblés dans le tableau 2. Les N-arylphénylalaninate 3a-4a ont été préparé à partir de l'ester méthylique d'acide aminé correspondant 2a, avec une quantité équivalente de (bromométhyl) benzène ou (bromométhyl) pyridine dans de l'acétone ou acétone-eau (60-40%) conformément au schéma 2, comme suit :

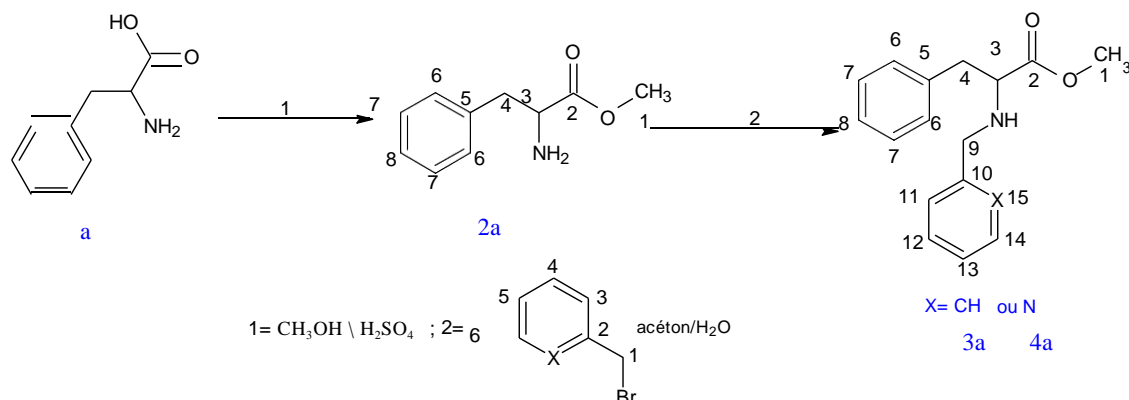


Schéma 2. Voie de synthèse des composés 3a et 4a.

les déplacements chimiques des différents protons sont rassemblés dans le tableau 2 ci dessous:

Tableau 2. les déplacements chimiques des différents protons.

δ (ppm)	2 a		3a		4a	
	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR
C1	3.434	52.913	3.429	40.440	3.330	40.690
C2	-	170.190	-	171.081	-	171.12
C3	4.201	54.088	3.805	54.995	3.781	54.990
C4	3.139 et 3.119	40.110	3.064 et 3.155	36.906	2.923 et 2.963	36.910
C5, C10	-	135.580	-	136.791	-	136.791 , 161.321
C6, C7, C8	7.216 à 7.335	128.47, 129.651, 126.842	7.239 à 7.326	127.215 à 129.653	7.246 à 7.285	127.715 à 129.650
C9	-	-	3.645	40.162	3.863	39.262
C14	7.216 à 7.335	128.47, 129.651, 126.842	7.239 à 7.326	127.215 - 129.653	8.471	148.691
C11, C12, C13	7.216 à 7.335	126.842- 129.651	7.239 à 7.326	7.216 à 7.335	7.657 à 7.714	126.251 à 139.263
NH	-	-	-	-	3.988	-

Caracterisation spectroscopique comparative par RMN

RMN des protons groupe méthyle (CH₃):

Le déplacement chimique du groupe méthyle (CH₃) est généralement observé à 3.77 ppm comme big single dans le spectre ¹H RMN de l'ester [18]. Pour la molécule 2a, le déplacement chimique de l'atome d'hydrogène du groupe methyl est observé à 3.434 ppm, et dans les molécules 3a et 4a , il est observé respectivement à 3.429 et à 3.330 ppm sous forme des singulet moyennement forte en RMN.

Dans le méthyl benzylphénylalaninate 3a, le déplacement chimique de l'atome du carbone lié au 3 atomes d'hydrogene est observe à 40.440 ppm dans le spectre ¹³C RMN , à 40.690 ppm pour la molécule 4a et à 52.913 ppm pour le composé 2a. Dans notre étude, les déplacements chimiques du groupe methyle sont observés à 53.7 ppm.

RMN du proton CH (C3):

Le déplacement chimique CH est observé à 3.77 ppm comme triplet dans le spectre ¹H RMN de l'ester [18] et 3.86 ppm dans les esters amino N-protégés [19] . Pour la molécule 2a, le déplacement chimique du proton est observé à 4.201 ppm, et dans les molécules 3a et 4 a il est observé à 3.805 et 3.781 ppm , sous forme de triplet. Le spectre ¹³C RMN ,montre que le C3 est observé à 54.2 ppm pour l'ester [18] et à 54.2 jusqu'à 56.7 ppm dans les esters amino N-protégés [19]. Dans le méthyl benzylphénylalaninate 3a, le déplacement chimique du carbone est observe à 54.088 ppm , et à 54.990 pour le (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle par contre celui 2a apparait à 54.995 ppm .

RMN des protond CH₂ (C4 et C9):

Dans notre étude, Le déplacement chimique de CH₂ est observé dans la zone 3.29-3.13 comme (dd) dans l'ester[18] et 3.44-3.95 ppm dans les esters amino N-protégés [19]. Dans ce travail, le déplacement se produit à 3.139- 3.119, 3.064- 3.155 (C4) ; 3.645 (C9) et 2.923-2.963(C4) ; 3.863 (C9) pour les composés 2a , 3a et 4a .

Dans le méthyl benzylphénylalaninate 3a, le déplacement chimique des carbones C4 et C9 sont observes respectrivement à 36.906 et 40.162 ppm , et pour le (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle 4a sont observés respectivement à 36.910 et 39.262 ppm , et à 40.110 ppm pour le composé 2a. Dans notre étude, les déplacements chimiques du C4 sont observées à 35.7 ppm [19] et 42.0 - 52.2 ppm.

RMN des protons du phenyl:

Le déplacement chimique des protons du phényle sont observés dans la zone à 7.21- à 7.34 PPM dans le spectre RMN [18] . et 7.22-7.94 ppm dans les esters amino N-protégés [19]. Dans la molécule 2a, les Le déplacement chimique du proton est observé respectivement à 7.216 à 7.335 et pour les composés 3a et 4a , Il apparait respectivement dans les zones 7.239-7.326 et 7.246- 7.285 , et pour le proton du cycle pyridine lié au carbone, apparait dans la zone 7.657 -7.714 et 8.471 de l'atome d'hydrogène lié au carbone C14.

Dans le méthyl benzylphénylalaninate 3a, et le (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate de méthyle 4a, le déplacement chimique des carbones du phenyl apparait dans la zone 127.215- 129.653 ppm , pour le cycle pyridine il apparait dans la zone 126.251-139.263ppm et 148.691ppm de l'atome du carbone C14, et à 128.47, 129.651 et 126.842 ppm dans les esters méthyliques phénylalanine 2a . Dans notre étude, les déplacements chimiques du groupe methyle sont observés à 139.3, 136.6, 133.3, 128.6, 128.4, 128.4, 128.1, 127.2 [19].

RMN du groupe C=O (¹³C RMN):

Dans notre étude, Les déplacements chimiques de C=O sont observées à 170.1 ppm pour l'ester[18] et 171.0 à 173.9 ppm dans les esters amino N-protégés [19]. Dans ce travail, le déplacement se produit à 170.190 , à 171.081 et à 171.120 ppm en ^{13}C respectivement pour les composés 2a, 3a et 4a .

Affectations vibratoires

Les composés 3a et 4a contiennent des groupes ester, méthylène et amino. Ils contiennent respectivement 39 et 38 atomes.

Vibrations C-H

La vibration C-H du cycle phényle est observée à 3095 cm^{-1} comme bande large et intense dans le spectre FT-IR [20]. Dans la molécule 4a, les vibrations d'étirement de l'atome d'hydrogène lié au carbone sont observées à 3061 et 3031 cm^{-1} et dans la molécule 3a elles sont observées à 3120 , 3066 et à 3030 cm^{-1} sous forme de bande moyennement forte. Dans le méthyl (pyridin-2-ylméthyl) phénylalaninate 4a, la vibration dans le plan C-H apparaît à 1336 , 1203 , 1165 et à 1027 cm^{-1} et 1063 , 1112 , 1132 et 1216 cm^{-1} dans le benzyphénylalaninate de méthyle 3a. Ces bandes d'absorption se situent dans la fourchette attendue et trouvent également un support dans la littérature [21].

Vibrations du groupe méthylène

Les vibrations asymétriques d'étirement du CH_2 sont généralement observées dans la région $3100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$, alors que l'étirement symétrique apparaît entre 3000 et 2900 cm^{-1} [22-25]. Pour 4 a, les pics appartenant à CH_2 étirement symétrique apparaissent à 2952 et à 2926 cm^{-1} , alors que le mode d'étirement asymétrique apparaît à 3061 cm^{-1} (IR: moyen) et pour 3a, les vibrations CH_2 étirement symétrique se situent à 2957 et à 2925 cm^{-1} respectivement, alors que le mode d'étirement asymétrique apparaît à 3030 cm^{-1} (IR: moyen).

vibrations C=O, C-O

La vibration d'étirement C = O se déplace vers une valeur plus faible qui absorbe généralement très fortement dans la région $1660\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$ [26]. Dans les composés 3a et 4a, la bande apparaît respectivement vers 1696 et à 1730 cm^{-1} car la bande faible dans IR appartient au groupe C = O. La vibration d'étirement de la liaison C-O (groupe ester) est observée à 1063 et à 1078 cm^{-1} (IR).

vibrations C = N, C-N

L'identification des vibrations C = N et C-N est la tâche la plus difficile, car le mélange de plusieurs bandes est possible dans la région [27]. L'étirement C = N apparaît dans la région $1600\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$ [28]. Le mode d'étirement C = N (aromatique) apparaît dans la région $1625\text{-}1633\text{ cm}^{-1}$ [29], très comparable aux données de la littérature de ce mode de vibration qui se situe dans la zone $1490\text{-}1570$ [30]. Dans la présente étude, la vibration d'étirement de la liaison C = N est observée à 1619 cm^{-1} (très forte). Dans ce travail, la bande se produit à 1730 cm^{-1} .

vibrations C=C

Dans la littérature [31], Les vibrations d'étirement C = C sont observées à 1587 cm^{-1} (forte) .Dans ce travail, la bande se produit respectivement à 1588 et à 1585 pour les composés 4a et 3a.

Conclusion

Les esters amino N-protégés constituent des intermédiaires réactionnels importants qui peuvent être utilisés pour procéder à l'incorporation, en leur sein, des hétérocycles afin d'obtenir des aminoesters α hétérocycliques en raison de leur large spectre de propriétés biologiques.

Remerciements

Les auteurs remercient Mme HIDOUR Hanaa (Université d'Oran, Es-Senia) pour l'enregistrement des spectres RMN.

References

- [1] Mabrouk, E .H., Abdelrhani E, Abdelilah, E .H., Anouar, A , Soumia, E .H., Jean, M., Vallery, R .
Arabian Journal of Chemistry (2013), 6 , 93-96.
- [2]. Dominique D, Nutrition. clinique et métabolisme (2008), 22, 142–150.
- [3]. IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") (1997). Online corrected version 2006.
- [4]. Jiabo L, Yaowu S. *Molecules* (2008), 13 (5), 1111-1119
- [5] Achamlale, S., Eiachqar, A., El Hallaoui, A., AlamP, A., Elhajji, S., Roumestant, M. L., and Viallefont, Ph. *Amino Acids Springer-Verlag Printed in Austria* (1999), 17:149-163.
- [6]. Ernest. Graf, *synthesis* (1992), 519-521.
- [7]. Zahra, O. K, Tahar, B, Nisserine, H.K and Sofiane D, *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy* (2016), 67, 2299-3843, pp 36-41
- [8]. Tutgut, Y.; Hosgoren, H. *Tetrahedron. Asymmetry* (2003), 14, 3815.
- [9]. Glamkowski, E.J; Fortunato, J.M; Spaulding, J.F. Wilker, J.C; Ellis, D.B. *ZMed.Chem.* (1985), 28, 66-73.
- [10]. a) Chapleo, R.B; Fagan, G.P. *Ann. Drug Data Rep* (1993), 15, 59. b) *Chem. Abstr.* (1992), 117; 90283.
- [11]. Kamat, A. G; Gadaginarnath, G. S. *Indian J.Chem, Sect*(1994), B 33, 255-259.
- [12]. a) Unangst, P. C; Connor, D. T; Stabler, S. R ; Weikert, R.J ; Carethers, M. E ; Kennedy, J.A ; Thueson, D.O; Chestnut, J.C; Adolphson, R.L; Conroy, M.C. *J. Med. Chem* (1989), 32, 1360-1366, b) Unangst, P. C; Carethers, M.E; Webster, W; Janik, G.M; Robichaud, L.J. *J. Med Chem* (1984), 27, 1692-1633.
- [13]. a) Robichaud, L.J; Stewart, S .F; Adolphson, R.L. *Int .J. Immunopharmacol.* (1987), 9, 41. b) Wright, C.D; Hoffman, M. D; Thueson, D. O. *Luekocyte Biol*(1987), 42, 30-35.
- [14]. Hazarika, J, Katakya, J.C.S. *Ind. J. Heterocycl, Chem* (1998), 7, 197-200.
- [15]. Dabhi, T. P, Shah, V. H, Parikh, A. R. *Indian Drugs* (1992), 54, 98- 154.
- [16]. Shah .H. P, Shah B.R, Undavia N.K.. *Ind. J.Chem* (1998), 37B, 180-182.
- [17]. Furniss. B S, Hannford. A J, Smith. P .W. G, Tatchell. A. R, *Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry* (1989), 1076.
- [18] Li, J., & Sha, Y. A convenient synthesis of amino acid methyl esters. *Molecules*, (2008), 13(5), 1111-1119.
- [19] BERKES, D., LOPUCH, J., PROKSA, B., *et al.* Optical Resolution of Ethyl 2-(Benzylamino)-4-oxo-4-phenylbutanoate with Tartaric Acid. A Practical Synthesis of D -Homophenylalanine. *Chemical Papers-Slovak Academy Of Sciences*, (2003), vol. 57, no 5, p. 350-354.
- [20]. Subashchandrabose. S, Saleem. H, Erdogdu. Y, Dereli .O, Thanikachalam. V, Jayabharathi .J, *Spectrochim. Acta* (2012), A 86 231–241
- [21]. Selverstein .M, Basseler .G.C, Morill .C, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley, New York (1981).

- [22]. Kemp. W, *Organic Spectroscopy*, third ed., W.H. Freeman & Co (1991).
- [23]. Litiuinov. G, in: *Proceedings of the 13th International Conference on Raman Spectroscopy, Wurzburg, Germany*(1992).
- [24]. Furic. K, Mohacck. V, Bonifacic. M, Stefanic. I, *J. Mol. Struct.* (1992), 267-39.
- [25]. Lsu. G, Wang. H, *Spectrochim. Acta* (1990), 46A 1211
- [26]. Sathyanarayanan. D.N, *Vibrational Spectroscopy – Theory and Applications, second ed., New Age international (P) Limited Publisher, New Delhi* (2004).
- [27]. Selverstein. M, Basseler. G.C, Morill. C, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley, New York(1981).
- [28]. Filarowski. A, Koll. A, Karpfen. A, Wolschann. P. *Chem. Phys* (2004), 297 - 323–332
- [29]. Wang. Y, Yu. Z, Sun. Y, Wang. Y, Lu. L. *Spectrochim. Acta A* (2011), 79 -1475–1482.
- [30]. Hazarika. J, Katakya. J.C.S. *Ind. J. Heterocycl, Chem*(1998), 7, 197-200.
- [31]. Krishnakumar .V, Murugeswari. K, Prabavathi. N, Mathammal. R, *Spectrochim.Acta A* (2012), 91 -1–10

ملخص

تم تطوير طرق تحضير أسترات ألفا-أميني ذات الحلقات غير المتجانسة من أسترات البرومو و أسترات أزيدو أمين المحمية في الوظيفة N . بعد حماية وظائف الحمض والأمين، تم تحضير حلقات غير متجانسة مسبقاً من الأحماض الدهنية، وبعد إضافة الإيثيلين ثنائي الأمين لها تشكلت روابط من قواعد schiff التي سمحت بالتفاعل مع الكاتيونات المعدنية إلى تشكيل المعقدات. المعقدات المتحصل عليها من الأحماض الدهنية أو البرولين أثبتت أنها تمتلك خواص بيولوجية كمضادات للجراثيم و مضادات للفطريات مثيرة للاهتمام ومن جهة أخرى مكنت دراستها النظرية بواسطة طريقة الدراسة DFT \ B3LYP التي تم إجراؤها على أساس G31-6 من تأكيد خصائصها الطيفية للأشعة فوق البنفسجية والأشعة تحت الحمراء وذلك باتفاقها مع تلك التي تم الحصول عليها تجريبياً.

الكلمات المفتاحية : الحلقات غير المتجانسة ، أحماض أمينية ، معقدات ، قواعد shifts ، الأشعة فوق البنفسجية ، الأشعة تحت الحمراء

Résumé

Des voies de synthèse d'aminoesters α hétérocycliques ont été développées à partir de bromo et azido amino esters N -protégés, après protection des fonctions acide et amine. Les hétérocycles ont été préalablement préparés à partir d'acides gras, puis coordonné avec l'éthylène diamine conduisant à des bases de shifts qui ont été complexés avec des cations métalliques. Les complexes métalliques obtenus à partir d'acide gras ou de proline se sont révélés posséder d'intéressantes propriétés antibactériennes et antifongiques, d'autre part nous avons mené une étude théorique par la méthode d'optimisation DFT\ B3LYP réalisée sur la base 6-31G qui a permis de déterminer leur caractéristiques spectrales UV et IR qui sont en concordance avec celles obtenues expérimentalement.

Mots clés : hétérocycles, aminoacides, complexes, bases shifts, UV, IR

Abstract

Synthetic pathways for α heterocyclic aminoesters have been developed from N-protected bromo and azido amino esters, after protection of the acid and amine functions. The heterocycles have previously been prepared from fatty acids, then coordinated with ethylene diamine leading to shift bases which have been complexed with metal cations. The metal complexes obtained from fatty acid or proline have been found to have interesting antibacterial and antifungal properties, on the other hand, we conducted a theoretical study using the DFT \ B3LYP optimization method performed on the 6-31G basis, which made it possible to determine their UV and IR spectral characteristics which are in agreement with those obtained experimentally.

Keywords : heterocycles, amino acids, complexes, shifts bases, UV, IR