



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

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN**

# THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**DOCTORAT EN SCIENCES**

Spécialité: Chimie Organique Appliquée

Par :

**M<sup>r</sup> CHADLI Redouane**

Sur le thème

---

## **Synthèse des Azapeptides Cycliques, Activités biologique et Anticorrosive**

---

Soutenue publiquement le 22/11/ 2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

<b>M<sup>r</sup> MOSTAPHA KARA</b> Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Président
<b>M<sup>r</sup> HACINI</b> Saleh	Professeur	Université de d'Oran	Examineur
<b>M<sup>me</sup> RAHAL</b> née SAKKAL Majda	Professeur	Université de Sidi Bel Abbes	Examinatrice
<b>M<sup>r</sup> GUEMRA</b> Kaddour	Professeur	Université de Sidi Bel Abbes	Examineur
<b>M<sup>me</sup> DRICI</b> née MEDJAHED Wassila	MCA	Université de Tlemcen	Examinatrice
<b>M<sup>r</sup> KAJIMA</b> Mulengi Joseph	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de thèse

*Laboratoire de chimie organique substances naturelles & analyses(COSNA)  
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

---

# DIDICACE

---

**Je dédie ce travail à**

- ❖ **A mes parents et beaux-parents;**
  
- ❖ **A ma femme ;**
  
- ❖ **Mes chers fils RAYENNE ABD ELERRAZZAK et RACHAD ABDELFAHEH**
  
- ❖ **A mes sœurs et belles sœurs ;**
  
- ❖ **A mes frères et beaux-frères;**
  
- ❖ **A toute ma famille et mes amis ;**
  
- ❖ **A tous mes anciens et actuels collègues.**

# Remerciements

---

*Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique, Substances naturels & Analyses (COSNA) de l'Université Abou Bakr Belkai de Tlemcen, sous la direction de **M<sup>r</sup> Pr Joseph KAJIMA MULENGI**.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon encadreur et directeur de laboratoire (COSNA), **Pr Joseph KAJIMA MULENGI**, pour m'avoir permis de réaliser ces travaux et pour la confiance qu'il m'a accordé. Je le remercie pour ses conseils, remarques, support et tout le temps qu'il m'a consacré tout au long de ma thèse et de ma rédaction de ce mémoire. Sa disponibilité et sa rigueur scientifique, ont fortement contribué à la réalisation de ce travail.*

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à **M<sup>r</sup> Mostafa KARA Bachir**, professeur à la faculté des sciences de l'Université UAB de Tlemcen de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

*J'exprime toute ma reconnaissance aux membres de jury, examinateurs, pour avoir accepté de juger ce travail malgré leurs nombreuses charges :*

***M<sup>me</sup> RAHAL né SAKKAL Majda**, professeur UDL de Sidi Bel Abbes*

***M<sup>r</sup> GUEMRA Kaddour**, professeur UDL de Sidi Bel Abbes*

***M<sup>r</sup> HACINI Saleh**, professeur Université d'Oran Es-Sénia*

***M<sup>me</sup> DRICI, née MEDJAHED Wassila**, MCA UAB de Tlemcen*

*J'exprime mes vifs remerciements à **M<sup>r</sup> Pr Aouniti Abdl Elouahad**, directeur du laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement de l'université Mohammed 1<sup>er</sup>, Oujda, Maroc, pour m'avoir permis de réaliser une partie de ces travaux de thèse.*

*Je remercie également **M<sup>me</sup> M. RAHAL** et **M<sup>r</sup> KADOUNE**, directeur du laboratoire de microscopie, microanalyse de la matières et spectroscopie moléculaire, de l'université UDL de Sidi Bel Abbes, pour m'avoir permis de lancer les calculs DFT dans son laboratoire.*

*Par ailleurs j'exprime ma reconnaissance à tous les professeurs qui m'ont enseigné pendant toutes mes années d'études.*

---

## Sommaire

### Introduction générale

I. Introduction générale .....	1
II. Objectif et plan de travail .....	6
Références .....	7

### Partie Bibliographique

I. Azapeptides.....	9
I.1. Historique.....	9
I. 2. Azapeptides naturels .....	9
I. 3. Intérêt biologique .....	10
II. Effet inhibiteur de corrosion de l'acier doux dans un milieu acide.....	14
III. Généralités sur la synthèse des azapeptides .....	15
III. 1. Synthèse des azapeptides par activation de la partie <i>N</i> -terminale de l'acide aminé ou la partie hydrazine .....	15
III. 2. Synthèse de peptides par couplage .....	18
IV. Conclusion .....	19
Références .....	19

### CHAPITRE I : Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides

I. Généralités sur la synthèse des $\alpha$ -hydrazinoesters.....	23
I. 1. Substitution nucléophile .....	23
I. 2. Réarrangement de SHESTAKOV d'une urée en hydrazine.....	23
II. Synthèse des $\alpha$ -hydrazinoesters.....	24
II. 1. Synthèse des $\alpha$ -cétoesters .....	26
II. 2. Synthèse des esters $\alpha$ -hydrazones.....	32
III. Synthèse de l'hydrazinoacétate d'éthyle .....	35
IV. Conclusion .....	36
Références .....	37

### CHAPITRE II : Synthèse de pseudoazapeptides cycliques dérivés de $\beta$ -lactames

I. Les hydrazones et leurs applications .....	39
II. Synthèse des hydrazones effectuée .....	41

---

III. Synthèse des azapseudopeptides cycliques (11 <sub>a-j</sub> ) .....	43
III. 1. Utilisation des hydrazones pour la synthèse d'hétérocycles .....	43
III. 2. Synthèse des azapseudopeptides cycliques (11 <sub>a-j</sub> ) effectuée .....	45
IV. Evaluation de l'activité antibactérienne des produits synthétisés .....	47
IV. 2. Techniques d'études <i>in vitro</i> du pouvoir antimicrobien .....	48
IV. 3. Technique d'études sur milieu solide .....	48
IV. 4. Micro-organismes utilisés.....	50
IV. 5. Technique de l'étude utilisée .....	50
IV. 6. Préparation des suspensions de micro-organismes .....	50
IV. 7. Technique de diffusion sur gel .....	51
IV. 8. Témoin .....	51
IV. 9. Produits testés .....	52
IV. Résultats obtenus .....	53
V. Conclusion .....	53
Références .....	53

### **CHAPITRE III : Synthèse des pseudoazapeptides cycliques à partir des aminoacides et des composés hétérocycliques**

I. Pyrazoles.....	57
I. 1. Synthèse des pyrazoles .....	57
I. 2. Synthèse de 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-diméthylaniline (12).....	60
II. Pyridazin-3-ones .....	60
III. Synthèse des azapseudopeptides.....	62
IV. Conclusion .....	64
Références .....	65

### **CHAPITRE IV : L'étude anticorrosive de l'acier doux dans HCl 1M pour les composés 12, 16 et 17**

I. 1. Inhibiteurs de corrosion .....	67
I. 2. Mécanismes d'inhibition.....	69
I. 3. Inhibition en milieu acide .....	69
I. 4. Type d'adsorption.....	70
I. 8. Les paramètres influant sur les inhibiteurs de corrosion dans le milieu acide .....	70
II. Méthodes d'évaluation de la corrosion.....	72

---

II. 1. La gravimétrie .....	72
II. 2. Méthodes électrochimiques .....	73
III. Relation entre mécanisme électrochimique et modèle électrique .....	77
III. 1. Réaction faradique (transfert de charges pures) .....	77
IV. Etude de l'effet inhibitrice des (12), (16), et (17) sur la corrosion d'un acier doux dans l'acide chlorhydrique 1M.....	78
IV. 1. Inhibiteur utilisé.....	78
IV. 2. Etude gravimétrique, polarisation et spectroscopie impédance.....	78
IV. 3. Etudes électrochimiques .....	83
V. Calculs de chimie quantique .....	92
VI. Conclusion .....	95
Références .....	95

### **Conclusion générale**

Conclusion générale .....	98
---------------------------	----

### **Partie expérimentale**

Partie expérimentale.....	100
---------------------------	-----

### **INDEX**

Index .....	121
-------------	-----

---

## Liste des abréviations

**Ala**: résidu alanine

**ACOH** : l'acide acétique

**ACONa** : L'acétate de sodium

**Boc** : *tert*-butyloxycarbonyle

**BOP** : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium

**BTFPH**: hexafluorophosphate de bis(tetraméthylène)fluoroformamidinium

**Bz** : benzyle

**CCM** : chromatographie sur couche **mince**

**CDI** : carbonyldiimidazole

**CLHP**: chromatographie liquide haute performance

**C<sub>dl</sub>** : La capacité de la double couche

**C<sub>E</sub>**: contre électrode

**DCC** : dicyclohexylcarbodiimide

**DCHU** : dicyclohexylurée

**DCM** : dichlorométhane

**DMAP** : 4-diméthylaminopyridine

**DMF** : diméthylformamide

**DMSO** : diméthylsulfoxyde

**DFT**: Density functional theory

**E.Coli** : Escherichia Coli

**EDC** : 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide

**EtOH** : éthanol

**E<sub>T</sub>**: électrode de travail

**E<sub>R</sub>**: électrode de référence

**éq** : équivalent

**Fht** : phtalimide

**HATU** : hexafluorophosphate de *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

**HMPT** : hexaméthylphosphotriamide

**HOBt** : benzotriazole

---

**HOSu** : *N*-hydroxysuccinimide

**IR** : infrarouge

**Leu**: résidu leucine

**MeOH** : Méthanol

**NACE** : National Association of Corrosion Engineers

**Rd** : rendement

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

$R_s$  : La résistance de la solution

$R_t$  : La résistance de transfert de charges

**ppm** : partie par million

**SIE** : La spectroscopie d'impédance électrochimique

**SPPS** : synthèse peptidique sur phase solide

**SIE** : Spectroscopie d'Impédance Electrochimique

**T.A.** : température ambiante

**TBTU** : tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

**TFA** : acide trifluoroacétique

**THF** : tétrahydrofurane

**TMS** : Tetraméthylsilane

**Val** : résidu valine

### I. Introduction générale

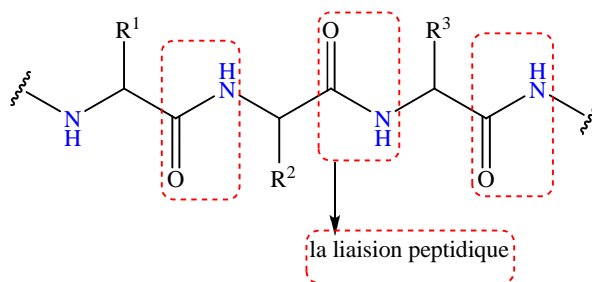
Les peptides et les aminoacides jouent un rôle important dans de nombreux processus biologiques, notamment en tant qu'hormones, neurotransmetteurs et neuromodulateurs. C'est pourquoi, cette famille de molécules bioactives occupe une place importante dans les domaines de la chimie, la biologie et notamment la pharmacie.

Les peptides sont des biomolécules dont les éléments de base sont les aminoacides agencés de manière répétitive et reliés entre eux par des liaisons peptidiques (**NHCO**). L'ordre dans lequel sont enchaînés les aminoacides d'une protéine est déterminé par la séquence des gènes de L'ARN messager. Ces biomolécules sont produites dans la nature comme matériel de régulation des systèmes biologiques ou comme armes offensives que l'on peut retrouver dans le venin de serpent par exemple [1].

Quelques médicaments d'origine peptidique sont d'ailleurs disponibles sur le marché et on peut citer à titre d'exemples non exhaustif [2]:

- L'insuline : traitement de diabète
- La calcitonine: traitement d'ostéoporose
- La vasopressine : traitement d'hypertension artérielle
- La thyrotropine releasing hormone : traitement d'hypothyroïdie

A ce titre, les biochimistes sont toujours à la recherche de composants ayant une structure analogue et pouvant servir de mimes utiles comme régulateurs, modulateurs des processus biologiques. Ces analogues peuvent également être intégrés dans une molécule de plus grande taille et contribuer à son activité biologique.



**Figure 1** : Une structure peptidique

Cependant, des études pharmacocinétiques ont montré que l'utilisation directe des peptides comme agents thérapeutiques s'avère limitée pour les raisons suivantes :

- **Imperméabilité** : certaines barrières physiologiques ne peuvent que difficilement être franchies par les peptides, d'autant plus que parmi eux, des composés présentent un caractère lipophile [3].
- **Biodégradabilité** : biodégradation de la liaison peptidique par les enzymes protéolytiques (les peptides sont dégradés par les peptidases dans le système digestif ou dans les fluides biologiques) [4,5].
- **Flexibilité** : la flexibilité des peptides conduit à une multiplicité d'activités et d'action, ce qui entraîne une absence de spécificité d'activité, spécialement pour les composés de faible taille [6].

Une approche largement utilisée en pharmacochimie consiste à introduire des modifications chimiques dans le squelette peptidique ou au niveau des chaînes latérales dans le but d'accroître l'activité biologique, la sélectivité, la résistance à l'hydrolyse par les protéases ou d'accentuer le caractère lipophile. Parmi les modifications possibles, celles introduites au niveau du squelette peptidique, et plus particulièrement au niveau de la liaison amide, ont la faveur des pharmacologistes car elles laissent intactes les chaînes latérales, généralement nécessaires à une bonne reconnaissance par le site actif des protéines cibles. On parle alors de pseudopeptides.

Pour l'introduction de motifs pseudopeptidiques dans des structures d'intérêt, il est nécessaire de modifier la structure secondaire du peptide de façon à ce qu'il adopte une conformation permettant une meilleure affinité et une plus grande spécificité avec le récepteur. La modification du squelette peptidique et plus particulièrement de la liaison amide peut permettre :

- L'accroissement de la résistance à l'hydrolyse par les peptidases, d'où une plus grande stabilité *in vivo*,
- La modulation du rapport hydrophilie/hydrophobie pour permettre le passage des barrières membranaires, d'où une meilleure diffusion à travers l'organisme,
- La modification de la structure secondaire du peptide qui, tout en gardant intacte la nature des chaînes latérales responsables de la reconnaissance avec le site

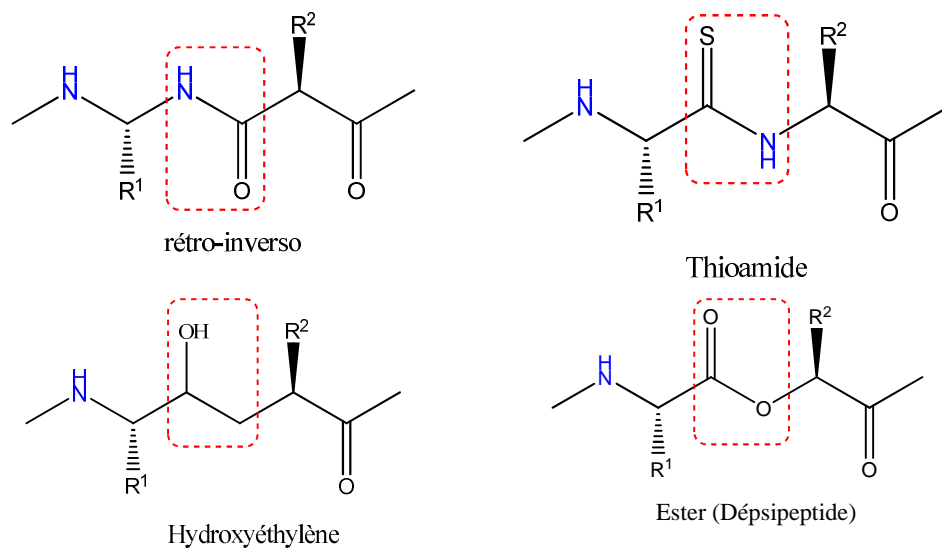
actif, peut leur permettre d'adopter une conformation permettant une meilleure affinité et une meilleure spécificité avec le récepteur ou un site actif de l'enzyme avec lequel le peptide interagit (liaisons hydrogène favorables, squelette peptidique rigidifié).

Les modifications du squelette peptidique vont impliquer soit l'échange d'une unité appartenant à la liaison amide de la chaîne peptidique de façon isoélectrique ou isotérique, soit l'extension de cette chaîne par l'introduction d'un élément additionnel ou encore le remplacement de l'hydrogène du carbone  $\alpha$  de la chaîne peptidique par un autre atome. Les motifs pseudopeptidiques sont ainsi de nature très variée et font l'objet de nombreuses publications et revues [7].

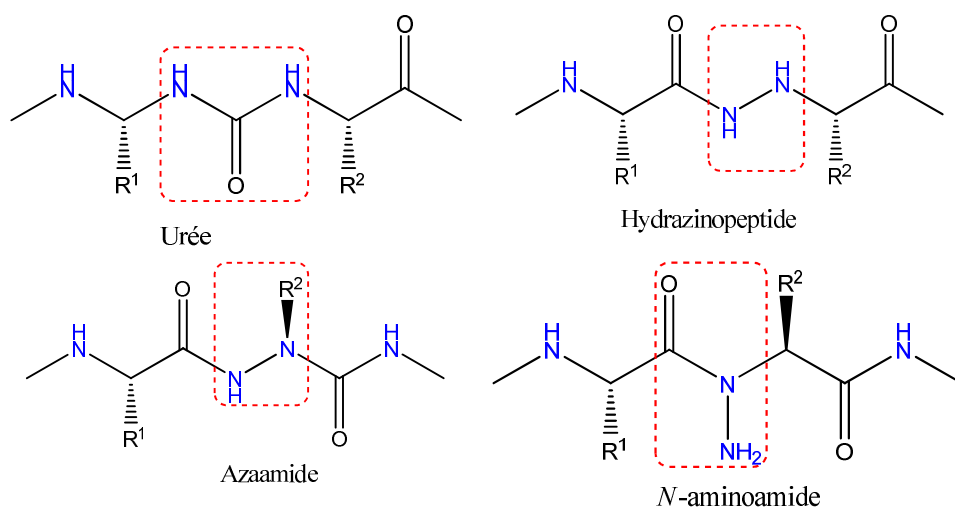
La science la plus intéressée en ce genre de modifications sur les peptides est la synthèse organique ou plus concrètement « la synthèse des pseudopeptides ». La synthèse organique par la mise au point de techniques automatisées, a permis de disposer de ces molécules à des fins d'investigations.

Dans notre laboratoire (*COSNA*), nous avons pu effectuer plusieurs modifications sur des structures peptidiques. Ces modifications peuvent toucher les résidus portés par les chaînes peptidiques ou directement la chaîne peptidique, véritable squelette des peptides. La modification de la liaison peptidique, élément répétitif des peptides, peut être une manière de contrer la digestion enzymatique. Si la synthèse des chaînes polypeptidiques est actuellement assez bien connue, l'apport des modifications structurales aux peptides peut être difficile, selon plusieurs points de vue chimiques, comme nous le verrons dans la synthèse ou le couplage entre les aminoacides et la synthèse des pseudopeptides.

Les pseudopeptides synthétisés ne sont pas exclusivement aux intérêts biochimiques, on les trouve dans d'autres domaines de recherches tel que l'électrochimie, comme nous le verrons dans l'évaluation de l'effet anticorrosif des pseudoazapeptides synthétisés. Les modifications qui sont le plus souvent rencontrées sont rassemblées dans les figures 2 et 3.

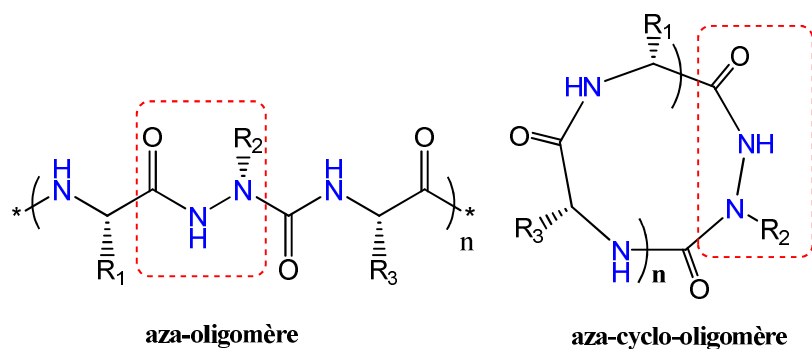


**Figure 2 :** Aperçu des motifs pseudopeptidiques les plus utilisés

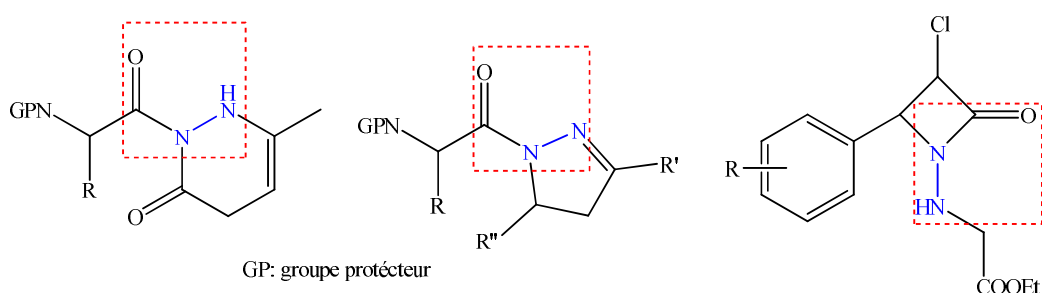


**Figure 3 :** Aperçu des motifs pseudopeptidiques avec insertion d'un azote en plus

Parmi les pseudopeptides présentés, nous nous intéresserons dans ce travail à la synthèse des azapeptides et les pseudoazapeptides cycliques, pour les quels la modification consiste en une insertion d'un azote supplémentaire dans le squelette peptidique (Figures 4 et 5).



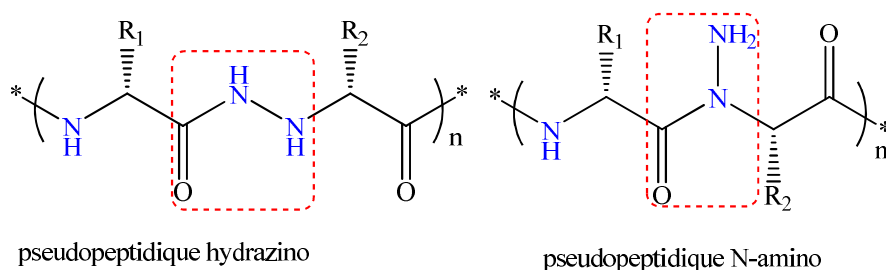
**Figure 4 :** La structure azapeptidique



**Figure 5 :** La structure d'un pseudoazapeptide cyclique

Dans la littérature, on trouve une masse très importante de travaux qui portent sur la conception, la synthèse et l'étude conformationnelle de pseudopeptides et d'oligomères pseudopeptidiques [8-14]. Depuis quelques années, les chercheurs se sont intéressés plus particulièrement aux composés pseudopeptidiques *bis*-azotés.

Plusieurs études, menées sur les hydrazinopeptides [15,17] et les *N*-aminopeptides [18], ont montré que l'insertion d'un atome d'azote supplémentaire dans le squelette peptidique entraîne une résistance accrue à la biodégradabilité [19] et induit des structurations locales originales au sein de ces pseudopeptides (Figure 6).



**Figure 6 :** quelques pseudopeptides avec insertion d'atome d'azote.

Les composés azapeptidiques rassemblent les conditions nécessaires à l'élaboration de pseudopeptides intéressants pour les travaux de la biologie [20-21]: la chaîne latérale de l'acide aminé original est conservée et l'atome d'azote supplémentaire induit une rigidité qui pourrait permettre une meilleure sélectivité d'action.

## II. Objectif et plan de travail

L'objectif premier de notre thèse consiste à mettre au point une nouvelle méthode de synthèse d'azapeptides cycliques. Notre démarche comporte plusieurs parties de synthèse où on trouve la Synthèse d'hydrazinoesters, hydrazides, les esters hydrazones, pyrazoles, thiadiazoles, pyrazolin-3-one et pseudoazapeptides potentiellement utilisables en synthèse peptidique.

Notre thèse se présente en cinq parties :

- **partie bibliographique**

Cette partie sert à dévoiler l'intérêt biologique des azapeptidiques et les différentes stratégies de la synthèse azapeptidiques, par l'intermédiaire des données de la littérature.

- **Synthèse des  $\alpha$ -hydrazinoester**

Dans cette partie nous présentons la synthèse des dérivés de  $\alpha$ -hydrazinoesters à partir d'hydrazine.

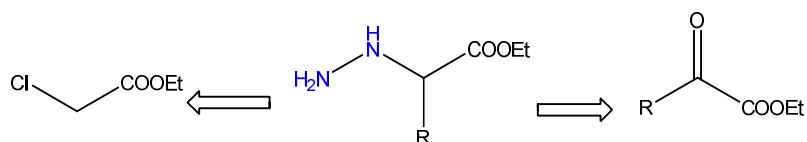
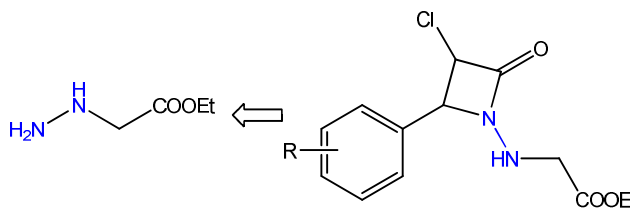


Figure 7 :  $\alpha$ -hydrazinoester

- **synthèse des pseudoazapeptides cycliques dérivés de  $\beta$ -lactames**

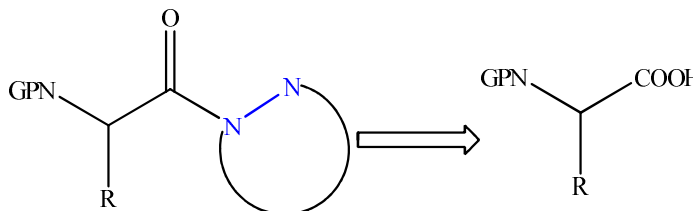
Dans cette partie nous présentons la synthèse des nouveaux types pseudoazapeptides cycliques de la famille de  $\beta$ -lactames. Cette synthèse est réalisée par l'utilisation l'hydrazinoacétate d'éthyle comme produit de départ. Cette partie est accompagnée par une évaluation partielle de l'activité antibactérienne des composés obtenus sur quelques souches microbiennes pathogènes.



**Figure 8 :** Notre pseudoazapeptide cyclique dérivé de  $\beta$ -lactame

- **Synthèse des pseudoazapeptides cycliques avec des composés hétérocycliques**

Dans cette partie nous décrivons la synthèse de quelques composés hétérocycliques qui portent dans leur squelette le motif (-NNH-) pour nous permettre le couplage avec les aminoacides *N*-protégés. Ce type de composés donne une bonne activité contre la corrosion de l'acier doux dans l'acide chlorhydrique 1 M.



**Figure 9 :** Pseudoazapeptide cyclique dérivé des aminoacides

- **L'étude des inhibiteurs de corrosion de l'acier doux dans un milieu HCl 1M**

Dans cette partie nous présentons les différentes méthodes utilisées pour évaluer l'activité anticorrosive d'un composé, et les différentes études utilisées pour la connaissance de leur mécanisme. Comme on va évaluer et étudier quelques pseudoazapeptides synthétisés dans la corrosion, en utilisant plusieurs techniques expérimentales et théoriques.

- **Conclusion et perspectives**

En conclusion, nous présentons les différents résultats obtenus au cours de nos travaux avec les perspectives susceptibles d'être enrichies à plus ou moins long terme.

## Références

- [1] James Lawrence.; *thèse de l'université Joseph Fourier-Grenoble I: Modifications de la liaison peptidique N-hydroxy-, N-acyloxy, et N-alkyloxy-peptides.* 2006, 11.
- [2] Isabelle Bouillon, *thèse de l'université Nancy: Synthèse d' $\alpha$ -azapeptides,* 2006, 5.

- [3] J. L.Fauchère, C. Thurieau, *Adv. Drug Res.* **1992**, 23,128-159.
- [4] J. L. Fauchère, *Adv. Drug Res.* **1986**, 15, 29-69.
- [5] A. S. Dutta, *Adv. Drug Res.* **1991**, 21,145-286.
- [6] V. J.Hruby, F.Al-Obeidi, W.Kazamierski, *Biochem. J.* **1990**, 268,249-262.
- [7] J.Gante, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, 33, 1699-1720.
- [8] F. Ander, G. B. Bayeul, D. Didijean, G. Aubrey, A. Marraud; *M. J. PEP. RES.* **1997**, 49, 556-562.
- [9] A. Aubry, G. Boussard, M. T. Cung, M. Marraud, B. Vitoux, *J. Chim. Phys. Phys. Chim Biol.* **1988**, 85, 345-359.
- [10] A. Lecoq, *Thèse d'université Nancy: N-amino et hydrazinopeptides. Aspects chimiques et structuraux*, **1991**.
- [11] V. Grand, A. Aubry, V. Dupont, A. Vicherat, M. Marraud, *J. Pept. Sci.* **1996**, 2, 381-391.
- [12] F. Andre, A. Vicherat, G. Boussard, A. Aubry, *M. J. Marraud, Pept. Res.* **1997**, 50, 372-381.
- [13] R. Vanderesse, L. David, V. Grand, M. Marraud, J. P. Mangeot, A. Aubry, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2669-2672.
- [14] R. Vanderesse, V. Grand, D. Limal, A. Vicherat, M. Marraud, C. Didierjean, A. Aubry, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9444-9451.
- [15] I. Bouillon, N. Brosse, R. Vanderesse, B. Jamart-Grégoire, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3569-3572.
- [16] I. Bouillon, N. Brosse, R. Vanderesse, B. Jamart-Grégoire, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2223-2234.
- [17] I. Bouillon, R. Vanderesse, N. Brosse, O. Fabre, B. Jamart-Grégoire, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9635-9641.
- [18] A.-S. Felten, S. Dautrey, J. Bodiguel, R. Vanderesse, C. Didierjean, A. Arrault, B. Jamart-Grégoire, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10741-10753.
- [19] F. André, G. Boussard, D. Bayeul, C. Didierjean, A. Aubry, M. J. Marraud, *Pept. Res.* **1997**, 49, 556-562.
- [20] A.Zega, U. Urleb, *ActaChim. Slov.* **2002**, 49, 649-662.
- [21] A. Zega, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 589-597.

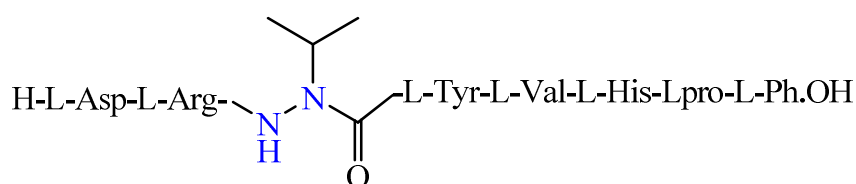
Les peptides sont connus par leurs actions biologiques en tant que neurotransmetteurs, neuromodulateurs et hormones. La compréhension de leurs mécanismes d'action et la modulation de leurs actions dans certains processus biologiques et pathologiques constitue une approche thérapeutique très recherchée. Le développement des peptides en tant que médicaments est très limité en raison de leur instabilité métabolique liée à leur dégradation rapide par les peptidases endogènes.

Les chimistes se sont intéressés au problème de la conversion de ligands peptidiques endogènes en petites molécules de synthèse présentant de meilleures biodisponibilité et stabilité métaboliques, dans l'espoir d'ouvrir la voie à la découverte de médicaments potentiels.

### I. Azapeptides

#### I. 1. Historique

Hans-Jürgen HESS et ses collaborateurs ont été les premiers à remplacer un résidu acide  $\alpha$ -aminé dans un peptide naturel par un résidu acide aza-aminé en 1963 [1]. Leurs travaux ont consisté à incorporer un résidu aza-Val en troisième position pour former un analogue de l'angiotensine bovine II (Figure 4). Après HESS, on trouve en 1995 GANTE et ses collaborateurs qui ont été synthétisés le premier All-Aza, analogue d'un peptide naturel [2].



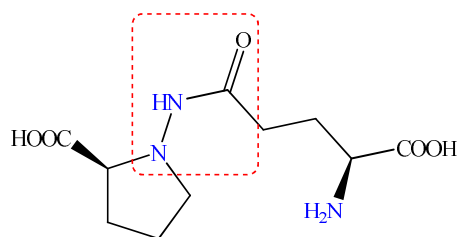
**Figure 1** : Azapeptide de Hess

#### I. 2. Azapeptides naturels

Parmi les peptides naturels contenant un fragment hydrazides on trouve :

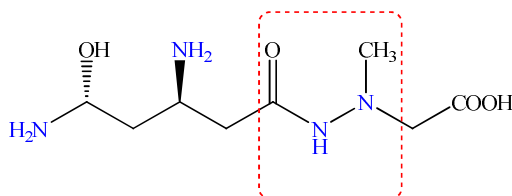
- la linatine [3-5], extraite de la farine de lin et contenant la *D*-hydrazinoproline, qui est fortement toxique pour le poulet et présente des propriétés

antibactériennes (antagoniste à la vitamine **B6**). Elle augmente l'expression de la dystrophine dans les muscles squelettiques et cardiaques (Figure 5).



**Figure 2 :** Linatine

- la négamycine [6,7], extraite d'un champignon, contient le squelette de l'hydrazinosarcosine, qui est un antibiotique. Elle se lie à l'ARN ribosomal et permet de pallier la présence de codons-stop empêchant la synthèse correcte de protéines, comme c'est le cas chez 10 à 15% des garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.



**Figure 3:** Négamycine

### I. 3. Intérêt biologique

Les études biologiques confirment que la présence d'un résidu hydrazino ou hydrazide peut augmenter l'activité biologique et/ou améliorer les propriétés pharmacocinétiques du peptide parent [8].

#### I. 3. a. Azapeptides inhibiteurs des enzymes

Généralement les azapeptides ont été développés avec comme objectif la conception d'analogues d'hormones ou d'inhibiteurs de protéases. Nous pouvons prendre comme exemple les travaux effectués sur la puissance agoniste et antagoniste des analogues de l'hormone lulibérine en 1985, qui ont été préparés pour produire ou empêcher l'ovulation [9].

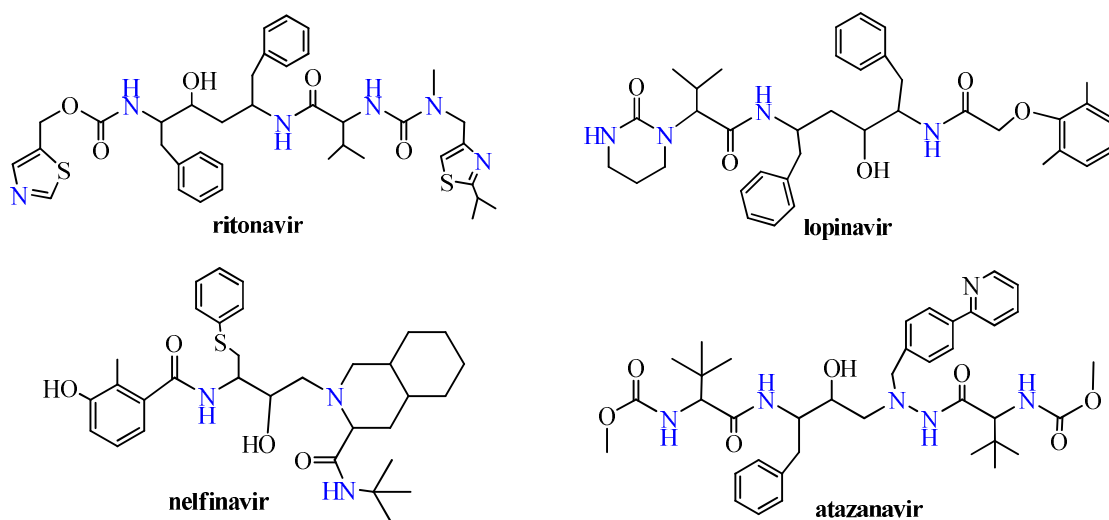
L'introduction d'un résidu aza dans un peptide donne un produit avec une activité inhibitrice de protéases. L'inhibition des protéases de la sérine, par les dérivés des

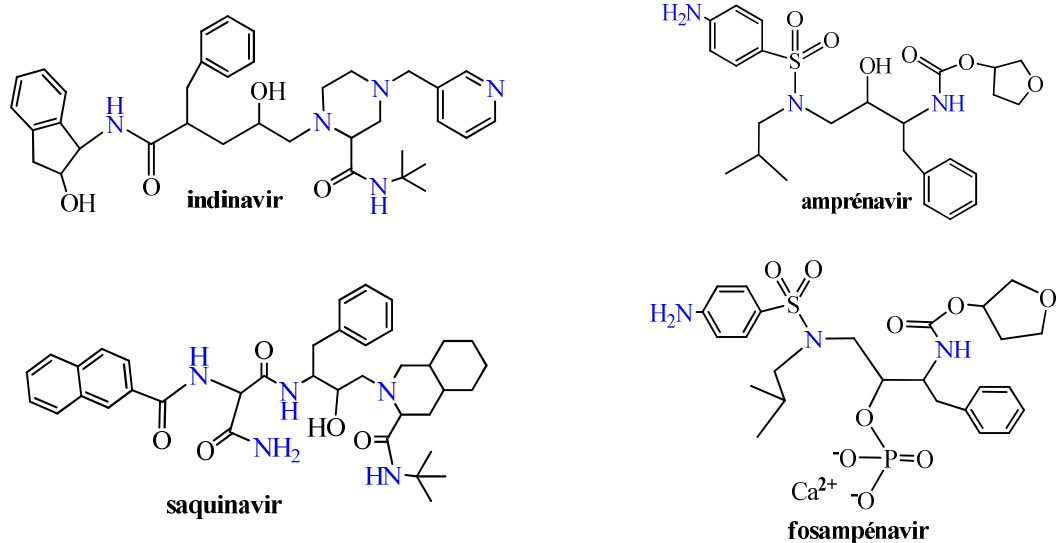
esters ou acides azapeptidiques, était due à l'acylation du site actif de la sérine. L'atome d'azote *N*-aza substitué et adjacent au groupe acyle donne une stabilité spéciale aux acyles-enzyme, qui sont moins réactives vers le deacylation que les acyles normaux d'enzymes. En conséquence, l'enzyme s'accumule dans une forme catalytique inactive [10-17].

Les dérivés d'azaaminoacide sans groupe réactif partant ne conduisent pas à l'acylate de la sérine protéase, mais agissent en tant qu'inhibiteurs réversibles [18,19]. Plusieurs azapeptides inhibiteurs d'enzymes ont été développés après les protéases de la sérine, tel que trypsine, thrombine et élastase [20,21] et même pour les protéases de la cystéine [22,23].

### I. 3. b. Azapeptides inhibiteurs de la protéase du HIV

On trouve dans littérature que les inhibiteurs de la protéase du VIH sont tous des peptidomimétiques, illustrés par la famille des azapeptides (Atazanavir) (Figure 7). Ils se fixent sur le site actif de la protéase virale et l'empêchent de catalyser le clivage des polypeptides viraux. La maturation protéique étant altérée, les virions formés et relargués sont inactifs et non-infectieux [24,25].





**Figure 4** : Structures chimiques de quelques inhibiteurs de la protéase du VIH.

Les analogues d'azapeptides contenant le motif isostère (hydroxyéthylrique) d'hydrazine ont mené aux inhibiteurs de protéase-1 HIV très efficaces avec une activité antivirale élevée [26].

### I. 3. c. Azapeptides utilisés comme agents anticancéreux

Karine Bouget et ses collaborateurs ont synthétisé une série de pseudopeptides en tant que nouveaux analogues d'Ac-Leu-Leu-Norleucinal (**ALLN**) ou Z-Leu-Leu-Leucinal (**MG132**) avec les hydrazino-azapeptides et les *N*-hydrazino-azapeptides (Figure 8) [27]. Les deux peptides **ALLN** et **MG123** ont été synthétisés pour améliorer les différentes activités enzymatiques du protéasome [28]. Karine Bouget a étudié l'activité antiproliférative *in vitro* de différents azapeptides synthétiques sur les cellules leucémiques de la murine L1210 et elle a trouvé que certains parmi ces nouveaux pseudopeptides étaient des inhibiteurs efficaces de la prolifération de cellules de la leucémie [30].

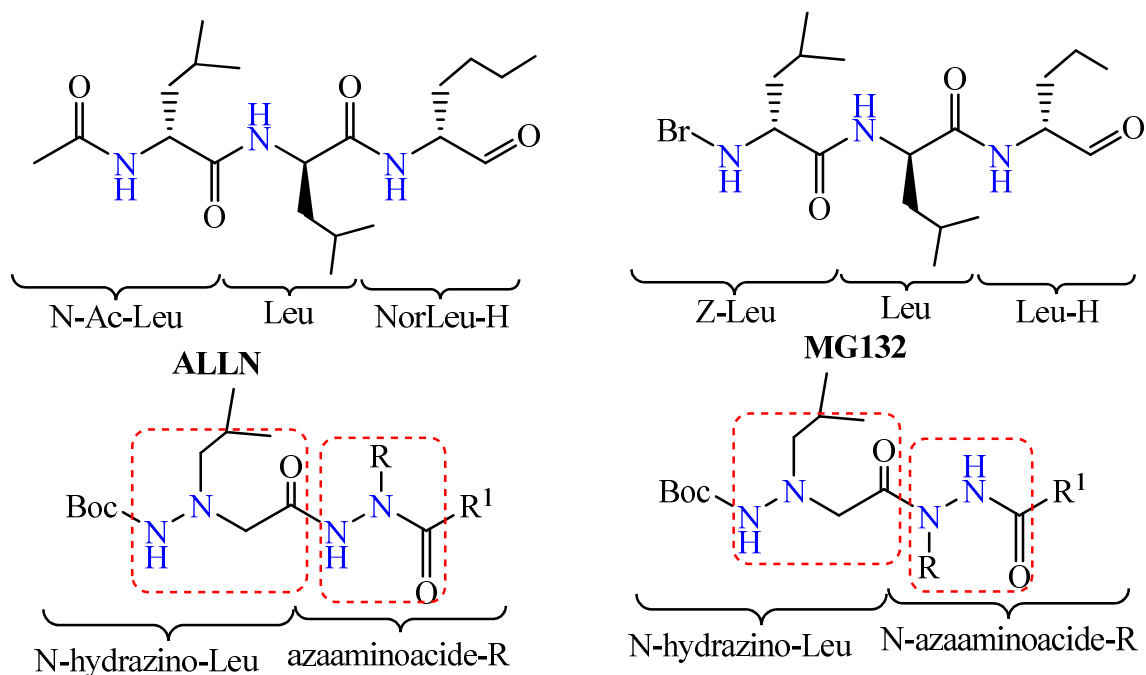


Figure 5 : Structure de pseudopeptides de Karine Bouget.

La littérature mentionne aussi que l'Ara-C (cytosine arabinose) est un analogue nucléotidique de pyrimidine et constitue l'une des drogues anticancéreuses les plus efficaces dans le traitement de la leucémie aiguë (figure 9) [31].

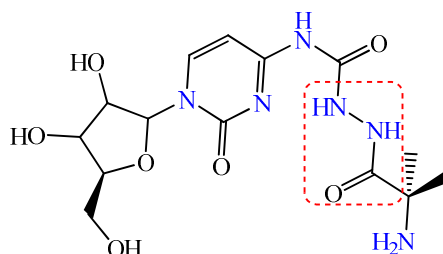


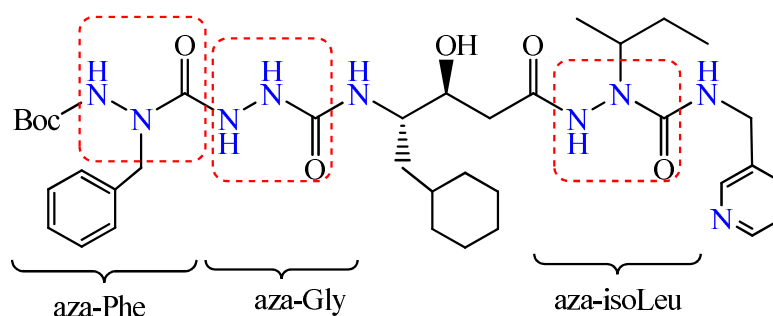
Figure 6 : Structure chimique de l'Ara-C.

De même le Zoladex<sup>®</sup>, analogue de l'hormone lulibérine, a été introduit sur le marché pharmaceutique en tant que médicament pour le traitement du cancer de la prostate [32].

### I. 3. d. Azapeptides inhibiteurs de la rénine

Joachim Gante et ses collaborateurs ont synthétisé l'analogue d'un puissant inhibiteur de la rénine en remplaçant les résidus naturels aminoacides par des résidus

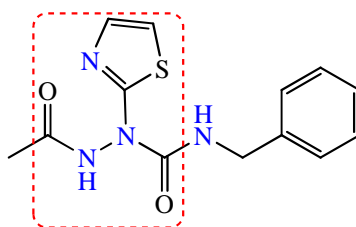
azaaminoacides (Figure 10) [33]. Ils ont conclu que la rigidité induite par le résidu aza diminuait la force d'interaction entre le site actif et le substrat. L'activité inhibitrice de la rénine était donc plus faible avec l'analogue aza qu'avec le peptide parent. En effet, l'IC<sub>50</sub> de la molécule native est de l'ordre du nanomolaire alors celle de l'analogue est supérieure à 10<sup>-5</sup>M.



**Figure 7 :** Analogue aza de l'inhibiteur de la rénine

### I. 3. e. Azapeptides anticonvulsivants

Quelques azapeptides, analogues de 2-acétyl-*N*-benzyl-1-(thiazol-2-yl)hydrazine carboxamide sont utilisés comme anticonvulsivants, mais cependant avec une efficacité moyenne (figure 11) [34].



**Figure 8 :** Structure chimique de 2-acétyl-*N*-benzyl-1-(thiazol-2-yl)hydrazinecarboxamide

## II. Effet inhibiteur de corrosion de l'acier doux dans un milieu acide

La protection des métaux constitue une préoccupation permanente dans la vie quotidienne. Pour cette raison, plusieurs composés organiques ont été testés afin d'évaluer leur efficacité inhibitrice de corrosion de l'acier dans un milieu acide. Les études montrent que les inhibiteurs organiques sont parmi les plus efficaces, tels que les

hétérocycles, les composés contenant l'oxygène, l'azote, le soufre et le phosphore [35,36].

Les azapeptides sont des composés organiques qui contiennent de l'azote et l'oxygène, ce qui en fait des cibles comme inhibiteurs de la corrosion de l'acier.

### III. Généralités sur la synthèse des azapeptides

L'introduction d'un résidu azaaminoacide dans une chaîne peptidique peut être réalisée par différentes méthodes. Cela se fait soit par une réaction de couplage classique avec les aminoacides ou par la formation d'un azaaminoacide issu de la réaction entre une hydrazine ou un hydrazide et un groupement carbonyle activé. Plus généralement, la synthèse des azapeptides résulte de la combinaison de la chimie des hydrazines et des peptides (Schéma 1) [37,38].

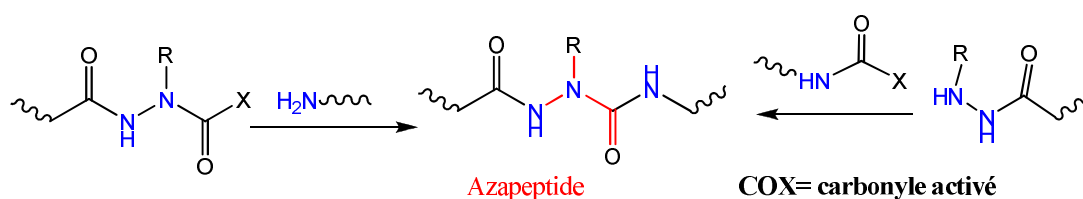


Schéma 1 : Synthèse des azapeptides.

#### III. 1. Synthèse des azapeptides par activation de la partie N-terminale de l'acide aminé ou la partie hydrazine.

##### III. 1. a. Activation sous forme d'isocyanates

L'activation du groupe amino sous forme d'isocyanate consiste à ajouter une hydrazine protégée sur un isocyanate préalablement obtenu par action du phosgène ( $\text{COCl}_2$ ) (Schéma 2). Le phosgène n'est pas le plus recommandé car il est très toxique et le dérivé isocyanate n'est pas très stable.

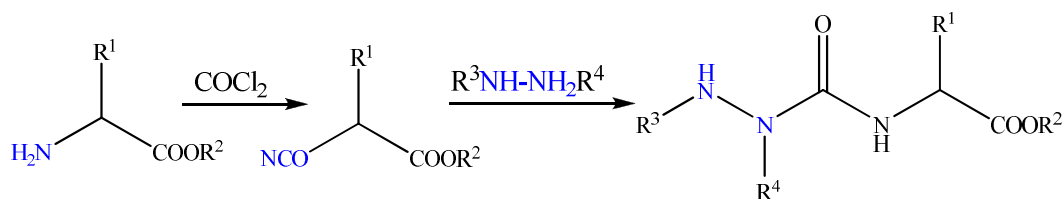


Schéma 2 : Réaction d'une hydrazine avec un isocyanate.

### III. 1. b. Activation sous forme de dérivés d'esters (carbazate ou carbamate)

La réaction entre les esters et les dérivés d'hydrazines est très connue dans la synthèse des hydrazides, et donne généralement des bons rendements. L'utilisation des esters dans la synthèse d'hydrazides est une méthode d'activation du groupement carbonyle. L'activation peut être réalisée par réaction de l'hydrazide avec un arylchloroformiate ou un diarylcarbonate (Schéma 3).

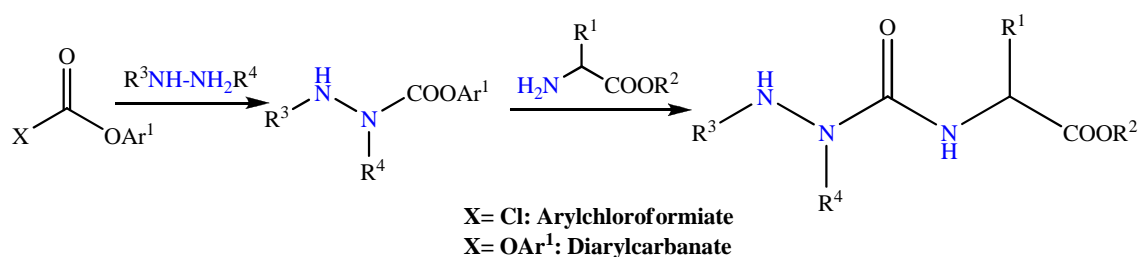


Schéma 3 : Réaction entre un ester avec un dérivé d'hydrazine.

### III. 1. c. Activation sous forme de chlorures d'acyle

L'activation du groupe carbonyle sous forme d'un chlorure d'acyle est la plus utilisée dans les réactions de couplage peptidique. La réaction entre l'hydrazine et les chlorures d'acyle est réalisée dans des conditions très douces en présence d'un léger excès d'une base faible [39-43] (Schéma 4).

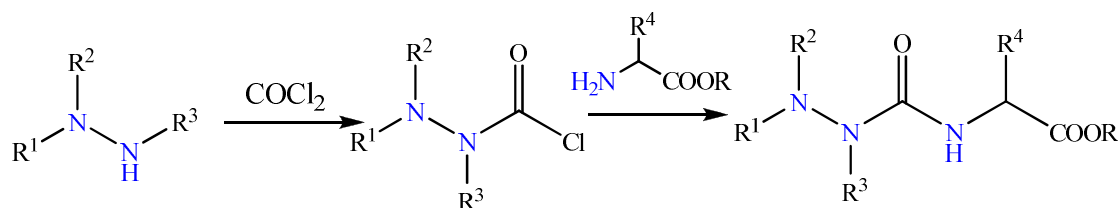


Schéma 4 : La réaction de couplage avec un chlorure d'acyle

L'hydrazine réagit avec le phosgène, chlorure de thionyle ou le triphosgène pour donner le chlorure d'acyle correspondant. Celui-ci réagit avec l'extrémité *N*-terminale du résidu aminoacide pour conduire à l'azapeptide voulu. La réaction de couplage d'un peptide avec les chlorures d'acyle est limitée, parce qu'il y a un risque d'hydrolyse, de racémisation, de clivage des groupes protecteurs ainsi que d'autres réactions comme la formation de *N*-anhydrides de carboxyle ou anhydrides de Leuch

[42-44].

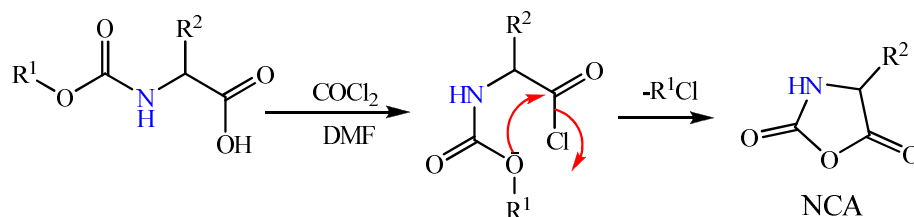


Schéma 5 : La formation de N-carboxyanhydride (NCA)

### III. 1. d. Activation sous forme d'azolide

Les *N*-activations sous forme d'azolides peuvent également être utilisées dans la synthèse d'azapeptides. Le partenaire *N*-activé est préparé soit par action d'un azolide sur un isocyanate, soit par réaction entre un acide aminé et le 1,1'-carbonyldiimidazole [44] (Schéma 6).

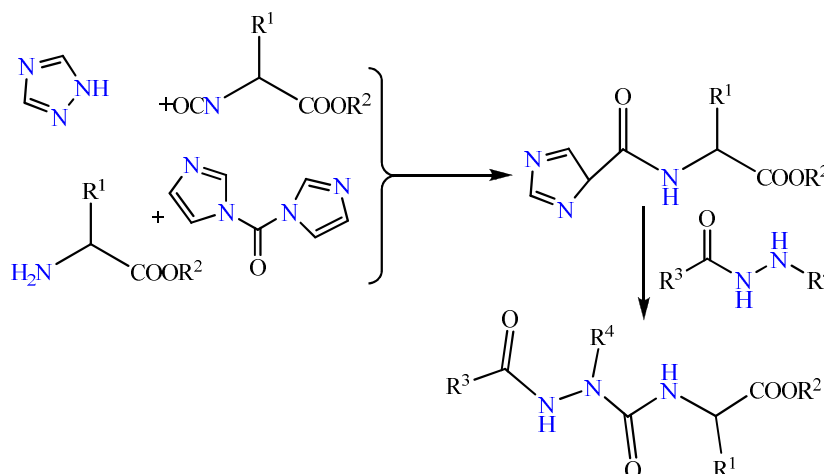


Schéma 6: Synthèse des azapeptides par les azolydes

La voie utilisant le 1,1'-carbonyldiimidazole semble être beaucoup plus intéressante car elle est facile à mettre en œuvre et ne nécessite pas d'intermédiaire isocyanate toxique et instable.

### III. 1. e. Ouverture du cycle 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one par un partenaire amine

L'ouverture du cycle 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one par un partenaire amine permet de générer des azapeptides par réaction d'une 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one substituée en position 5 par un groupement alkyle, aryle ou *Z*-aminoalkyle, avec divers

azadipeptides non protégés à leur extrémité *N*-terminale (Schéma 7) [45]. Par ouverture du cycle, il est possible d'obtenir directement des azatri- ou azatétrapeptides. L'hétérocycle en question peut être obtenu à partir de l'hydrazide correspondant par action du phosgène ou à partir d'un acide azaaminé protégé à son extrémité *C*-terminale par un ester 4-nitrophényle en présence d'une base.

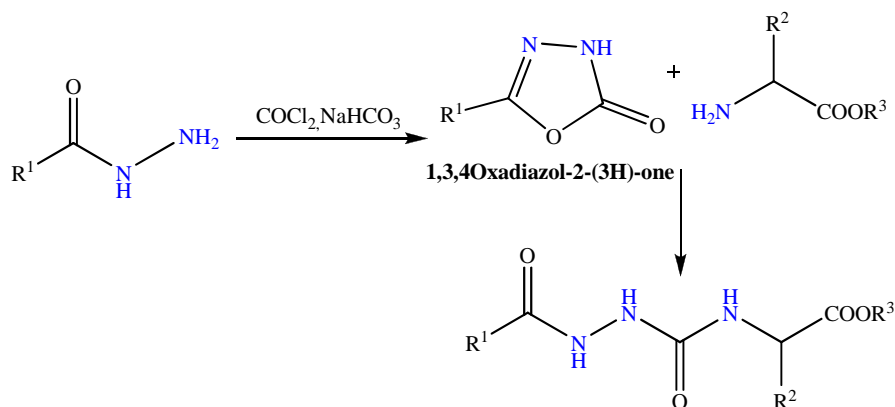


Schéma 7 : Synthèse des azapeptides par l'ouverture du cycle 1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-one

### III. 2. Synthèse de peptides par couplage

La formation d'une liaison amide (**CO-NH**) entre une partie d'acide carboxylique et une fonction aminée de deux acides aminés (l'un avec une fonction amine protégé et l'autre avec une fonction carboxylique protégé) est la réaction-clé dans la synthèse de peptides. Cette synthèse est réalisée généralement par une activation de la fonction carboxylique par un groupe partant. Cela conduit nécessairement à coupler l'amine avec le carboxyle activé.

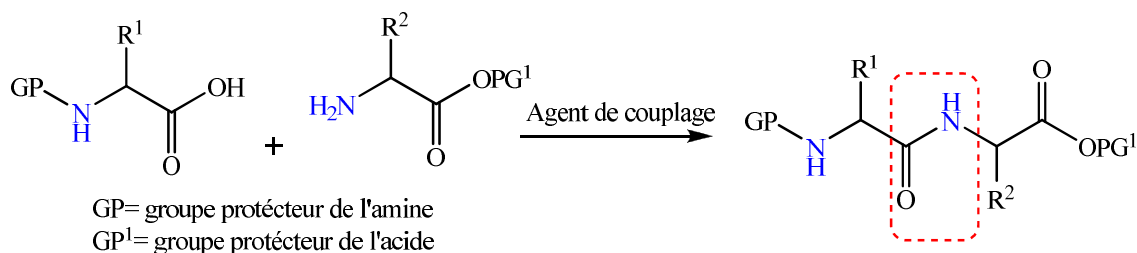


Schéma 8 : La réaction de couplage entre les aminoacides.

Au cours de ces dernières années, de nombreuses méthodes d'activation ont été développées sous forme d'halogénures carboxyliques (chlorures, fluorures), les azolides carboxyliques, les anhydrides symétriques ou mixtes, ou encore par l'utilisation des carbodiimides (DCC, DIC, EDC) avec ou sans additifs.

### IV. Conclusion

Dans cette partie nous avons présenté un aperçu sur l'intérêt biologique des azapeptides, comme nous en avons donné quelques méthodes de synthèse, ainsi que quelques généralités sur les agents de couplages les plus utilisés ces dernières années.

L'étude bibliographique nous a permis de choisir les stratégies de nos synthèses d'une part et d'autre part, elle nous a orientés vers de potentielles utilisations de nos propres produits.

Dans notre travail, nous avons fait la synthèse des hydrazinoesters, molécule-clés de notre synthèse. De même, nous avons effectué la synthèse de quelques hétérocycles et pseudoazapeptides.

Pour l'évaluation de l'intérêt biologique de nos produits, nous avons fait des tests antibactériens sur quelques souches bactériennes. Les produits qui possèdent un potentiel anticorrosif de l'acier dans un milieu acide (HCl 1M) ont été testés en recourant aux investigations gravimétriques, thermodynamique, électrochimique et quantique pour comprendre leurs mécanismes inhibiteurs de corrosion.

### Références

- [1] H.-J. Hess, W. T. Moreland, G. D. Laubach, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 4040-4041.
- [2] Gante, M. Krug, G. Lauterbach, R. Weitzel, W. Hiller, *J. Pept. Sci.* **1995**, *2*, 201-206.
- [3] H. J. Kolsterman, G. L. Lamoureux, J. L. Parsons, *Biochemistry*, **1967**, *6*, 170-177.
- [4] L. Parsons, H. J. Klosterman, J. L. Ninnemann, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, 415-421.
- [5] J. Gante, *Synthesis*, **1989**, 405-413.

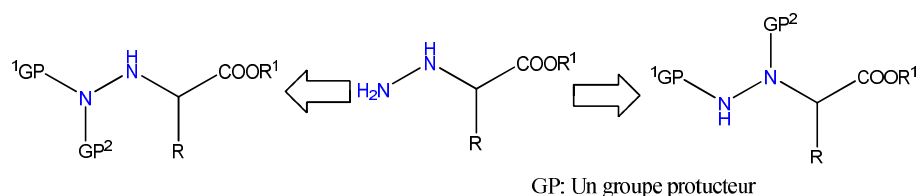
- [6] S. Kondo, S. Shibakara, S. Takahashi, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *97*, 6305-6306.
- [7] T. Hamada, S. Takeuchi, Y. Kondo, Ikeda, H. Naganawa, K. Maeda, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 170.
- [8] J. Gante, *Synthesis* **1989**, 405-413.
- [9] A. S. Dutta, B. J. A. Furr, M. B. Denis, *In Annual Reports in Medicinal Chemistry; Academic Press*, **1985**; 203-214.
- [10] A. J. Gray, K. Al-Dulami, A. M. Khoujah, R. C. Parker, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 837-840.
- [11] J. C. Powers, R. Boone, D. L. Carroll, B. F. Gupton, C. M. Kam, N. Nishino, M. Sakamoto, P. M. Tuhy, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 4288-4294.
- [12] J. M. Gassman, J. Magrath, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1771-1774.
- [13] J. C. Powers, B. F. Gupton, *Methods Enzymol.* **1977**, *46*, 208-216.
- [14] B. F. Gupton, D. L. Carroll, P. M. Tuhy, C. M. Kam, J. C. Powers, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 4279-4287.
- [15] Nardini, M. Pesce, M. Rizzi, E. Casale, R. Ferraccioli, G. Balliano, P. Milla, P. Ascenzi, M. Bolognesi, *J. Mol. Biol.* **1996**, *258*, 851-859.
- [16] J.E. Semple, D. C. Rowley, T. K. Brunck, W. C. Ripka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 315-320.
- [17] T. L. Graybill, M. J. Ross, B. R. Gauvin, J. S. Gregory, A. L. Harris, M. A. Ator, J. M. Rinker, R. E. Dolle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1375-1380.
- [18] C. P. Dorn, M. Zimmerman, S. S. Yang, E. C. Yurewicz, B. M. Ashe, R. Frankshun, H. Jones, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1464-1468.
- [19] A. S. Dutta, M. B. Giles, J. C. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, *1*, 1655-1664.
- [20] S. Dutta, M. B. Giles, J. J. Gormley, J. C. Williams, E. J. Kusner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, *1*, 111-120.
- [21] J. Magrath, R. H. Abeles, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4279-4283.
- [22] R. Y. Xing, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1344-1351.
- [23] Flexner, *HIV-protease inhibitors. - N. Engl. J. Med.*, **1998**, *338* (18), 1281-1292.
- [24] J.J.Jr. Eron, *HIV-1 protease inhibitors. - Clin. Infect. Dis.*, **2000**, *30* (Suppl. 2), 160-170.
- [25] A. Fässler, G. Bold, H.-G. Capraro, R. Cozens, J. Mestan, B. Poncioni, J. Rösel, M. Tintelnot-Blomley, M. Lang, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3203-3216.
- [26] Fässler, G. Bold, H.-G. Capraro, R. Cozens, J. Mestan, B. Poncioni, J. Rösel, M. Tintelnot-Blomley, M. Lang, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3203-3216.
- [27] K. Bouget, S. Aubin, J-G. Delcros, Y. Arlot-Bonnemainsc, M. Baudy-Floc'ha, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4881-4889.
- [28] S. Wilk, Figueiredo-Pereira, *M. E. Enzyme Protein*, **1993**, *47*, 306. (b) M. Iqbal, S. Chatterjee, J. C. Kauer, M. Das, P. Messina, B. Freed, W. Biazzo, R.

- Siman, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2276. (c) D. H. Lee, A. L. Goldberg, *Trends Cell Biol.* **1998**, 8, 397. (d) K. L. Rock, C. Gramm, L. Rothstein, K. Clark, R. Stein, L. Dick, D. Hwang, A. L. Goldberg, *Cell*, **1994**, 78, 761.
- [29] J. Adams, *Curr. Opin. Oncol.* **2002**, 14, 628.
- [30] P. Wipf, W. J. Li, C. M. Adeyeye, J. M. Rusnak, J. S. Lazo, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1585-1596.
- [31] S. Dutta, B. J. A. Furr, M. B. Denis, *In Annual Reports in Medicinal Chemistry; Academic Press*, **1985**; 203-214.
- [32] J. Gante, M. Krug, G.; Lauterbach, R. Weitzel, W. Hiller, *J. Pept. Sci.* **1995**, 1, 201-206.
- [33] S. V. Andurkar, C. Béguin, J. P. Stables, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1475-1478.
- [34] B. Zerga, B. Hammouti, M. Ebn Touhami, R. Tourir, M. Taleb, M. Sfaira, M. Bennajeh, I. Forssal, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2012**, 7, 471-483
- [35] K. Benbouya, I. Forsal, M. Elbakri, T. Anik, R. Tourir, M. Bennajeh, D. Chebab, A. Rochdi, B. Mernari, M. Ebn Touhami, *Res Chem Intermed*, **2014**, 40, 1267-1281.
- [36] A. Zega, U. Urleb, *Acta Chim. Slov.* **2002**, 49, 649-662.
- [37] J. Gante, H. Kessler, C. Gibson, *Houben-Weyl*, **2002**, E22c, 311-323.
- [38] André. Frédéric, M. Marraud, T. Tsouloufis, S. J. Tzartos, G. Boussard, *J. Pep. Sci.* **1997**, 3, 429-441.
- [39] André. Frédéric A. Vicherat, G. Boussard, A. Aubry, M. Marraud, *J. Pept. Res.* **1997**, 50, 372-381.
- [40] Gibson, S. L. Goodman, D. Hahn, G. Holzemann, H. Kessler, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7388-7394.
- [41] H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, H. Zollinger., *Helv, Chim. Acta.* **1959**, 42, 1653-1658.
- [42] R. Bruckner., *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms, Harcourt/Academic: San Diego*, **2002**, 239.
- [43] A. Devos., J. Remion, A. M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1979**, 1180-1181.
- [44] Wiczerzak, P. Drabik, L. Lankiewicz, S. Oldziej, Z. Grzonka, M. Abrahamson, A. Grubb, D. Bromme, *J. Med.l Chem.* **2002**, 45, 4202-4211.
- [45] J. Gray, J. C. Ireson, R. C. Parker, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 739-743.

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoacides

Dans ce travail, l'un de nos objectifs était l'obtention des  $\alpha$ -hydrazinoesters utilisables dans la synthèse des azapeptidiques. La synthèse des  $\alpha$ -hydrazinoesters engendrait un carbone asymétrique, tout en introduisant un atome d'azote supplémentaire. La présence de cet atome d'azote nous offrait deux choix sur la régiosélectivité du couplage peptidique. Ces choix étaient fixés uniquement par l'utilisation des  $\alpha$ -hydrazinoesters protégés en  $N^\alpha$  et/ou  $N^\beta$ . Par conséquent, il a fallu envisager la synthèse de ces intermédiaires porteurs d'une protection sur l'azote  $\beta$  et/ou d'une protection semi-permanente sur l'azote  $\alpha$ , ou encore deux groupes protecteurs sur l'azote  $\beta$  (figure 1).



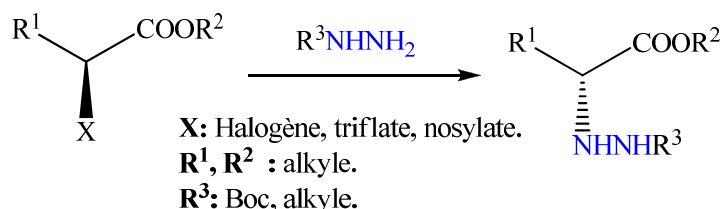
**Figure 1** :  $\alpha$ -hydrazinoesters

En 1896, Traube [1] obtenait les premiers  $\alpha$ -hydrazinoacides par réduction d' $\alpha$ -nitrosohydroxylamines dérivées des acides aminés correspondants. Cette voie de synthèse a été reprise et étendue par Darapsky [2] dans les années 1920. Depuis, quelques méthodes supplémentaires de synthèses ont été décrites pour aboutir de manière spécifique aux  $\alpha$ -hydrazinoacides. Cependant, ces dernières s'avèrent parfois laborieuses à mettre en œuvre et/ou difficilement généralisables. Pour mémoire, nous avons regroupé ci-après les méthodes les plus utilisées dans la littérature. Cette liste non exhaustive des différentes synthèses utilisées pour la préparation des  $\alpha$ -hydrazinoacides et/ou des  $\alpha$ -hydrazinoesters montre que dans la plupart des cas, ces méthodes ne sont pas généralisables ; de plus, elles sont peu sélectives et ne permettent pas directement toutes les combinaisons de protection des atomes d'azote  $N^\alpha$  et/ou  $N^\beta$ .

## I. Généralités sur la synthèse des $\alpha$ -hydrazinoesters

### I. 1. Substitution nucléophile

Une des stratégies permettant la synthèse des  $\alpha$ -hydrazinoesters est la substitution nucléophile de type  $S_N2$  entre une hydrazine et un ester optiquement actif comportant un groupe partant en  $\alpha$  du groupement fonctionnel (Schéma 1).



**Schéma 1** : synthèse des  $\alpha$ -hydrazinoesters par  $S_N2$ .

Dans certaines conditions, cette réaction, qui est limitée par une épimérisation potentielle [3], a néanmoins pu être réalisée avec de bons excès énantiomériques. D'abord, Carmi (1960), l'a réussi à partir des  $\alpha$ -halogénoacides, avec cependant de faibles rendements [4] ; puis, ce fut au tour de Hoffman qui a réalisé cette transformation (1990) [5]. Après avoir effectué la substitution d'un nosylate par le *tert*-butylcarbазate ( $R^3 = \text{Boc}$ ) avec une perte importante de la pureté optique, il a privilégié la substitution d'un triflate (toujours par  $\text{BocNH-NH}_2$ ) : cette fois-ci, la réaction a conduit à de bons excès énantiomériques et de bons rendements. Cette méthode a ensuite été reprise par Thierry [6] sur un dérivé de la lysine avec d'excellents rendements. Cette manière d'agir semble constituer une bonne voie de synthèse des  $\alpha$ -hydrazinoesters  $N^{\beta}$  protégés.

### I. 2. *N*-amination d'oxaziridines

Schmitz et ses collaborateurs ont développé, comme réactif de *N*-amination, l'oxaziridine de la cyclohexanone [7-9]. Le transfert du groupe  $NH_2$  sur différents esters méthyliques d'acides aminés est de l'ordre de 60%. Toutefois, le produit isolé n'était pas l'hydrazinoéste, mais plutôt l'hydrazone avec la cyclohexanone issue de l'oxaziridine initiale (Schéma 3).

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoacides

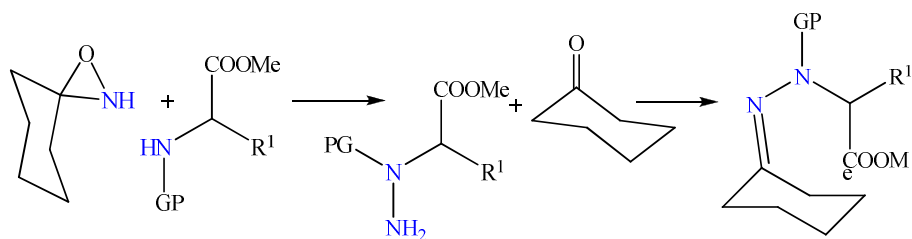


Schéma 2 : *N*-amination de Schmitz

Dans la perspective de la synthèse peptidique, Collet et ses collaborateurs ont développé des oxaziridines *N*-substituées par des carbamates (Schéma 5). Des réactifs comme la *N*-Boc-3-(4-cyanophényl)oxaziridine [10] ou la *N*-Boc-3-trichlorométhoxyloxaziridine permettent d'obtenir directement des  $\alpha$ -hydrazinoacides *N* <sup>$\beta$</sup> -protégés par un groupement Boc optiquement purs. Ces oxaziridines, composés solides et stables, sont capables de transférer leur fragment azoté protégé à un centre nucléophile.

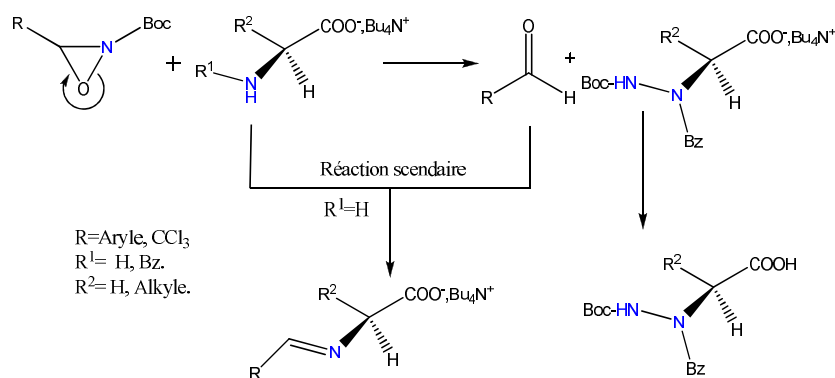


Schéma 3 : *N*-amination de Collet

Les rendements sont bons et il y a très peu de racémisation. La principale limitation de cette méthode est liée au fait que les amines primaires ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) conduisent à de faibles rendements dus à la formation d'une base de Schiff. Ce procédé est donc surtout limité aux amines secondaires (proline et acides aminés benzylés).

## II. Synthèse des $\alpha$ -hydrazinoesters

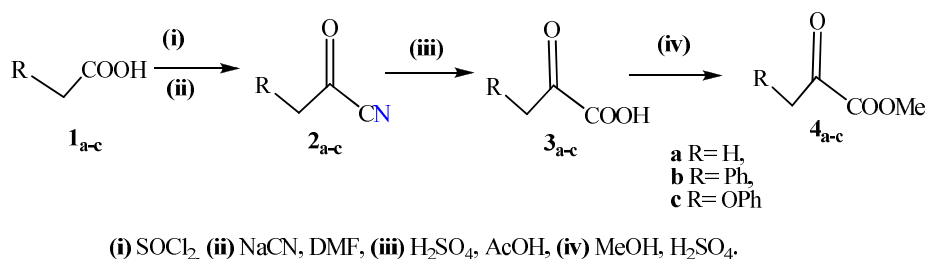
Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de quelques dérivés de 2-hydrazinylpropanoates de méthyle à partir des acides carboxyliques tels que l'acide

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides

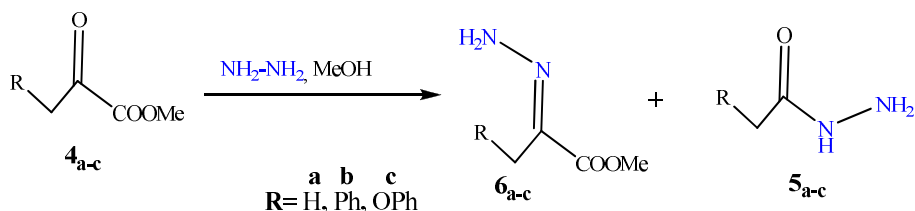
benzoïque, l'acide phényloxyacétique et l'acide pyruvique. Cette synthèse est réalisée en plusieurs étapes que nous présentons ci-dessous.

- Synthèse des  $\alpha$ -cétoesters (dérivé de l'acide pyruvique)



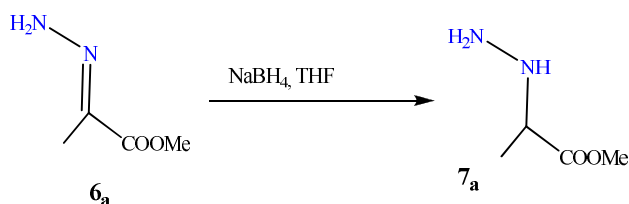
**Schéma 4 :** synthèse des  $\alpha$ -cétoesters méthylique.

- Synthèse des esters  $\alpha$ -hydrazones



**Schéma 5:** Synthèse des esters méthylique  $\alpha$ -hydrazones

- Synthèse des  $\alpha$ -hydrazinylpyruvates de méthyle par réduction de la fonction hydrazone en hydrazine.

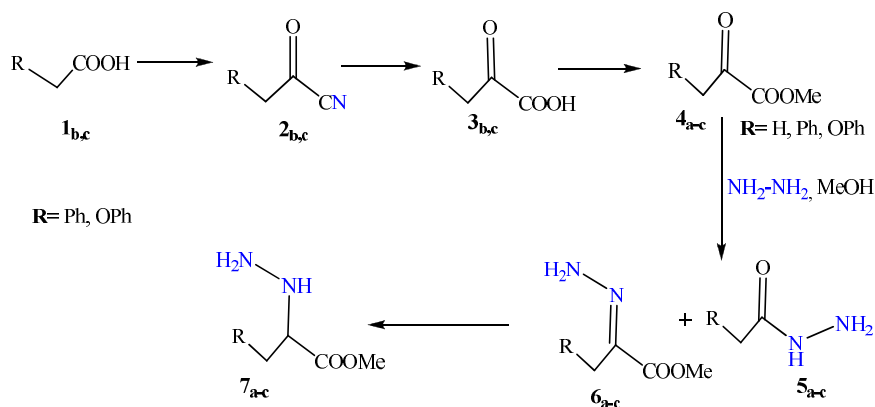


**Schéma 6 :** Réduction des esters hydrazones

Toutes les étapes de la série de notre synthèse sont présentées dans le schéma **14** suivant :

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides

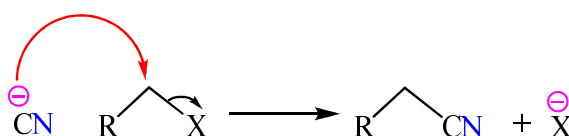


**Schéma 7** : Synthèse des  $\alpha$ -hydrazinoesters méthylique

## II. 1. Synthèse des $\alpha$ -cétoesters

### II. 1. a. Synthèse des acétylcyanures

La préparation des nitriles est très connue dans les réactions de substitution classique par un reflux d'un halogénure d'alkyl ou d'acyl avec sodium ou potassium cyanure dans le méthanol ou éthanol comme solvant.



**Schéma 8** : Réaction de substitution

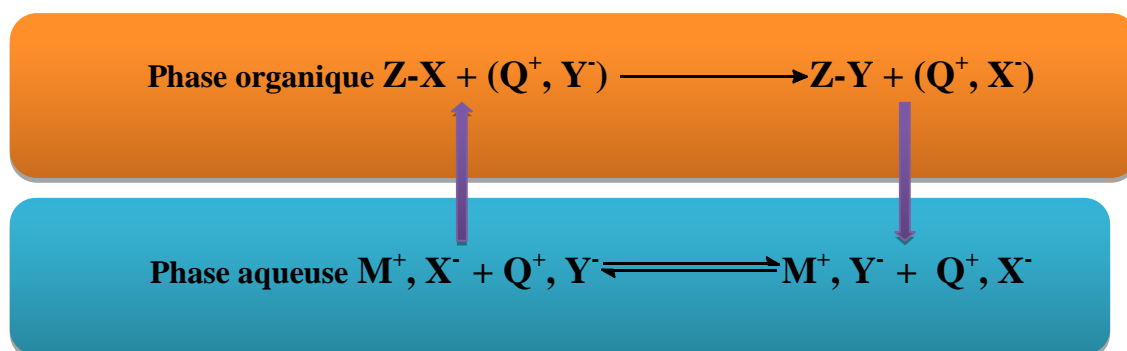
Cette méthode est très efficace pour introduire un groupe cyano dans une chaîne carbonée. La réaction de substitution des halogénures avec le cyanure de sodium se fait généralement dans des solvants aprotiques secs comme le DMF. Elle se déroule avec des bons rendements et sans l'utilisation des catalyseurs. On peut également réaliser ce type de réaction dans des solvants apolaires comme le dichlorométhane (DCM), à condition d'utiliser des catalyseurs de transfert de phase (CTP), généralement des sels d'ammonium.

La réaction par transfert de phase concerne les réactions ayant lieu entre un sel dissous dans l'eau, ou à l'état solide et une substance dissoute dans un solvant organique (non miscible à l'eau), en présence d'un catalyseur qui autorise et accélère la réaction entre les espèces. Le rôle du catalyseur est de transférer l'anion nucléophile, sans son

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoacides

électrophile associé, dans la phase organique où se trouve le substrat que l'on veut transformer (Schéma 9) [11,12].



**Schéma 9:**  $Q^+$ : Cation ammonium quaternaire;  $M^+$ ,  $Y^-$  : Nucléophile inorganique soluble dans l'eau;  $Z-X$ : Substrat organique;  $Z-Y$ : Produit de la réaction;  $Q^+$ ,  $Y^-$ : La paire ammonium quaternaire - nucléophile;  $Q^+$ ,  $X^-$ : La paire ammonium quaternaire - groupe libérale.

A la fin de la réaction, le sel ammonium  $Q^+$  retourne dans la phase aqueuse où le catalyseur est régénéré.

La plupart du temps, les catalyseurs les plus employés sont des sels «oniums » ou des agents complexant de cation alcalins. On peut citer, à titre d'exemples l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium ( $Bu_4N^+, HSO_4^-$ ) (**HSTBA**), l'iodure de tétrabutylammonium ( $Bu_4N^+, I^-$ ) (**ITBA**), le chlorure de benzyle de trisbutylammonium ( $Ph-CH_2(Bu)_3N^+, Cl^-$ ), la dicyclohexylcouronne, ainsi que la dibenzocouronne [13].

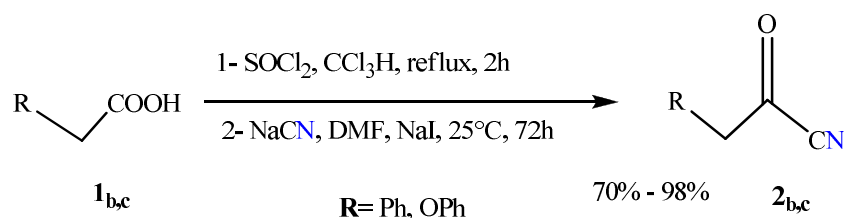
Le pouvoir catalytique d'un sel d'ammonium quaternaire a été reconnu pour la première fois par JAROUSSE en 1951. Ensuite MAKOSZA, STARKS, DEHMLOW ont développé des études sur le mécanisme de cette réaction et sur des applications en synthèse organique. L'application la plus spectaculaire reste la formation de carbènes en milieu aqueux ; la réaction est effectuée en faisant réagir le chloroforme avec la soude en présence d'un alcène. Un aspect important du mécanisme des réactions, qui devrait être mieux compris dans les prochaines années, est celui de la formation des anions à l'interface et leur transfert en phase organique. Les améliorations introduites sont d'ordre technique et concernent la récupération du catalyseur, des solvants et des produits

synthétisés. Peu connue autrefois, cette méthode a très rapidement conquis une place de choix dans le domaine de la chimie de synthèse.

### II. 1. b. Notre Synthèse des acétylnitriles

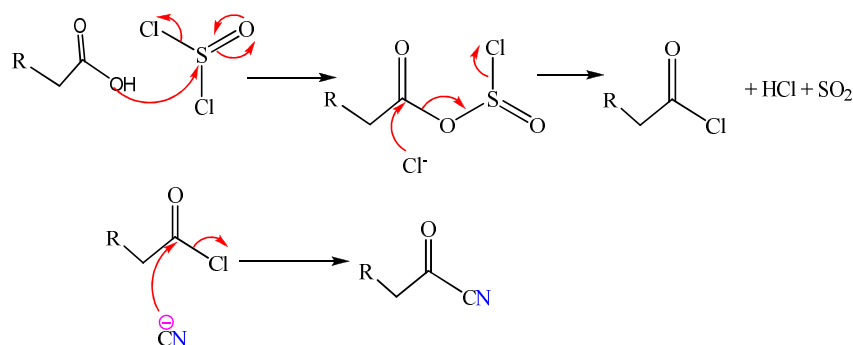
Dans cette synthèse nous avons préparé les acétylcyanures à partir des acides carboxyliques en deux étapes :

- activation du carbonyle sous forme chlorure d'acyle par une action directe de chlorure de thionyle sur l'acide carboxylique
- Le chlorure d'acyle formé réagit avec le cyanure de sodium dans le DMF en présence d'un peu d'iodure de sodium sous agitation de 72h, l'acétonitrile est obtenu avec un rendement global variant entre 70 et 98%.



**Schéma 10** : Préparation des acétylcyanures

Le mécanisme proposé



**Schéma 11** : Le mécanisme de la synthèse

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence des groupes nitrile et carbonyle dans tous les échantillons. On observe une bande d'absorption dans la région de  $2050\text{-}2160\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $\text{-CN}$ , et  $1690\text{-}1734\text{ cm}^{-1}$  pour le groupe  $\text{C=O}$ . Les résultats de l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  des produits sont donnés dans le tableau 1.

**CHAPITRE I**  
**Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides**

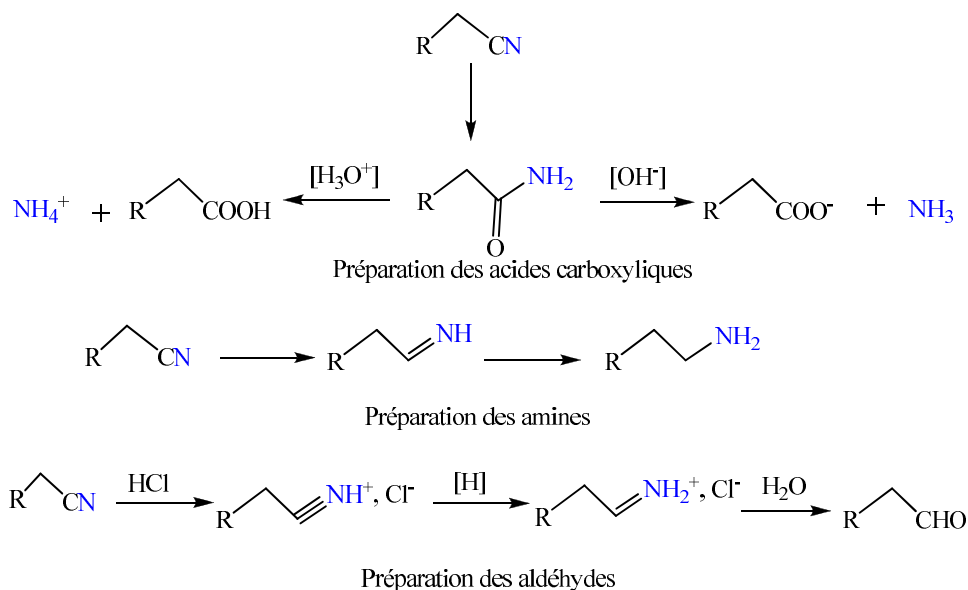
**Tableau 1** : Données analytiques des produits obtenus

code	Nom	R	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ) ppm
2 <sub>b</sub>	Cyanure de benzoyle	Ph	98	3060 (H-Ar), 2055 (CN), 1734 (C=O).	7.65 (m, 5H, H-Ar).
2 <sub>c</sub>	Cyanure de phényl-oxyacétyle	Ph- CH <sub>2</sub> O	70	3020 (H-Ar), 2160 (CN), 1690 (C=O).	4.63 (s, 2H, O-CH <sub>2</sub> -CO), 4.87 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -O-) et 7.17 (m, 5H, H-Ar).

**II. 1. c. Synthèse des  $\alpha$ -cétoacides**

**II. 1. c. 1. Hydrolyse des acétylnitriles**

Généralement, les nitriles et leurs dérivés sont utilisés dans la préparation des acides carboxyliques par une simple réaction d'hydrolyse, ou des amines par une réaction de réduction, ou des aldéhydes par une réduction de l'imine contrôlée par une hydrolyse.

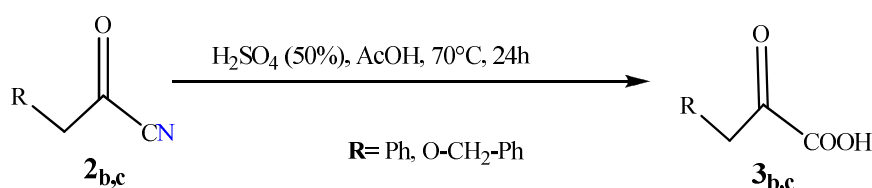


**Schéma 12** : Quelques réactions avec les cyanures

La réaction de l'hydrolyse de groupe nitrile est réalisée en deux milieux, soit en milieu acide pour donner directement l'acide carboxylique correspondant avec l'anion  $\text{NH}_4^+$ , ou en milieu basique pour donner le carboxylate avec l'ammoniaque ( $\text{NH}_3$ ). L'hydrolyse du nitrile passe par la formation de l'amide comme composé intermédiaire [14].

**II. 1. c. 2. Synthèse réalisée des  $\alpha$ -cétoacides**

Dans notre travail, nous avons fait l'hydrolyse des benzoyl et phényloxyacétylnitriles dans un milieu acide, en utilisant l'acide sulfurique (50%) et l'acide acétique glacial avec un chauffage à 70°C pendant 24h (Schéma 13). Les acides correspondants sont obtenus avec des bons rendements : l'acide phénylpyruvique (90%) et l'acide benzyloxy-pyruvique (80%).



**Schéma 13:** Hydrolyse des acétylnitriles

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence des groupes OH de l'acide carboxylique et du carbonyle dans tous les échantillons : on observe dans la région de 2500-3400, une bande d'absorption centrée vers 3000  $\text{cm}^{-1}$  correspondant au -OH acide, et dans la région de 1690-1734  $\text{cm}^{-1}$  une bande d'absorption liée au C=O. Les données des spectres IR et RMN  $^1\text{H}$  des produits obtenus sont donnés dans le tableau 2.

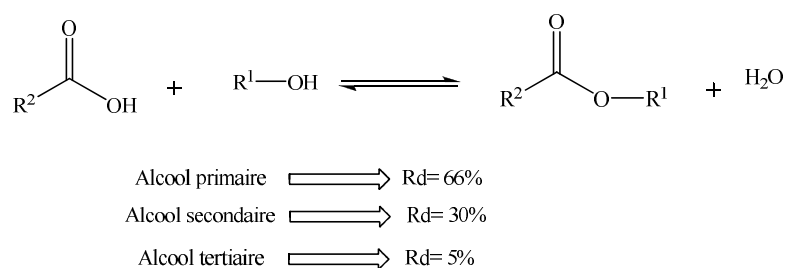
**Tableau 2 :** Les résultats obtenus

code	Nom	R	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ) ppm
<b>3<sub>b</sub></b>	acide $\alpha$ -Oxo-benzo-acétique	Ph	77	1703 et 1734 $\text{cm}^{-1}$ (C=O), 2500-3400 $\text{cm}^{-1}$ (-OH), 3035 (H-Ar).	7.65 ppm (m, 5H, H-Ar) et 11 (bosse, 1H, OH).
<b>3<sub>c</sub></b>	acide benzyloxy-pyruvique	Ph-CH <sub>2</sub> O	60	3020 (H-Ar), 2160 (CN), 1690 (C=O)	4.73 (s, 2H, Ph-CH <sub>2</sub> O-), 6.95 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> CO), 7.28 (m, 5H, H-Ar) et 10.75 (bosse, 1H, OH).

### II. 1. d. Synthèse des $\alpha$ -cétoesters

#### II. 1. d. 1. Réactions d'estérification

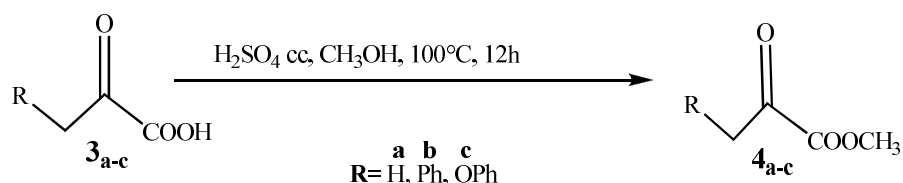
Les esters sont des composés dérivant formellement de la réaction d'un oxo-acide et d'un alcool avec perte d'eau à partir du groupe hydroxyle de l'acide et du groupe hydroxyle de l'alcool. Les esters sont fabriqués en grand nombre par l'industrie chimique et parfois avec des tonnages importants ; ils sont utilisés comme produits fins pour les applications comme solvants, parfums ou intermédiaires réactionnels [15]. La réaction conduisant aux esters, appelée aussi estérification de Fischer, consiste à produire un ester et une molécule d'eau, à partir d'un alcool et d'un acide carboxylique. Elle est équilibrée, lente et athermique. L'équation générale de cette réaction est:



**Schéma 14** : Réaction de Fischer

#### II. 1. d. 2. Préparation des $\alpha$ -Cétoesters

Nous avons synthétisé les  $\alpha$ -oxophénylacétates de méthyle (phénylpyruvate de méthyle) et  $\alpha$ -oxobenzoyloxyacétate de méthyle (benzyloxyacétate de méthyle) avec de très bons rendements. L'estérification est réalisée par une réaction entre l'acide carboxylique et le méthanol en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur avec un reflux de 6 h. Les esters obtenus sont traités avec une solution saturée de bicarbonate de sodium pour éliminer l'acide du départ. Les esters obtenus sont utilisés directement dans la suite des réactions sans purification.



**Schéma 15** : Réaction d'estérification réalisée

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoacides

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence des groupes ester et carbonyle dans tous les échantillons : on observe à  $1028\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $-\text{OCH}_3$ , et dans la région de  $1721\text{-}1775\text{ cm}^{-1}$  une bande d'absorption correspondant au  $\text{C}=\text{O}$ . L'ensemble des résultats analytiques est donné dans le tableau 3.

**Tableau 3** : résultats des obtenus

code	Nom	R	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ) ppm
4 <sub>a</sub>	Pyruvate de méthyle	H	79	2955 ( $\text{CH}_3$ ), 1736-1800 ( $\text{C}=\text{O}$ ) et 1140 ( $\text{OCH}_3$ ).	1.44 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.19 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ).
4 <sub>b</sub>	Méthyl 2-oxophényl-acétate de méthyle	Ph	70	3064 (H-Ar), 2982 ( $\text{CH}_3$ ), 1735-1758 ( $\text{C}=\text{O}$ ) et 1197 ( $\text{OCH}_3$ ).	3.90 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ) et 7.57 (m, 5H, H-Ar).
4 <sub>c</sub>	Phényloxy-pyruvate de méthyle	Ph- $\text{CH}_2\text{O}$	65	3060 H-Ar, 2938 ( $\text{CH}_3$ ), 1721-1775 ( $\text{C}=\text{O}$ ) et 1028 ( $\text{OCH}_3$ ).	3.39 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.63 (s, 2H, $\text{OCH}_2$ ), 5.41 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{CO}$ ) et 7.18 (m, 5H, H-Ar).

## II. 2. Synthèse des esters $\alpha$ -hydrazones

### II. 2. a. Préparation des esters $\alpha$ -hydrazones

Nous avons synthétisé des esters  $\alpha$ -hydrazones à partir des esters précédents par une réaction directe entre l'hydrazine monohydratée et les  $\alpha$ -cétoesters dans l'éthanol à  $60^\circ\text{C}$  pendant 18h. Cette réaction nous a donné deux composés, l'ester  $\alpha$ -hydrazone et l'hydrazide correspond à l'acide carboxylique du départ (l'acide acétique, acide benzoïque et acide phényloxyacétique). La séparation des deux produits a été réalisée de la manière suivante :

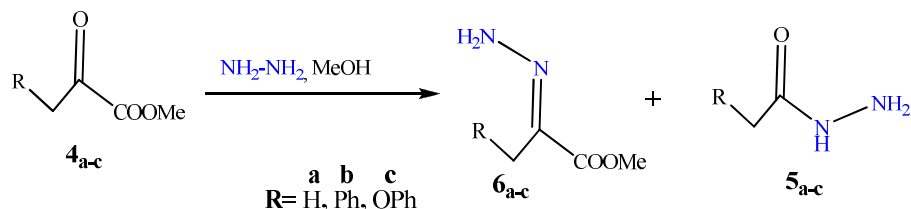
- À la fin de la réaction, on observe un précipité jaune ; on le sépare par filtration. Le produit obtenu correspond à l'hydrazide dont la purification se fait par recristallisation dans l'éthanol à 95%.

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoacides

- Ensuite, on évapore le solvant pour obtenir le deuxième produit qui est l' $\alpha$ -hydrazinoester. Sa purification se fait par chromatographie sur colonne, en utilisant comme éluant le mélange méthanol-chloroforme (1/100).

L'identification des produits obtenus se fait par les analyses spectrales classiques.



**Schéma 16** : Synthèse des esters méthyliques  $\alpha$ -hydrzones

Les données analytiques sont présentées dans le tableau 4 suivant :

**Tableau 4** : Les hydrazides obtenus

code	Nom	R	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ) ppm
5 <sub>a</sub>	Acétohydrazide	H	30	3339, 3320 ( $\text{NH}_2$ ), 3223 (NH), 2982 ( $\text{CH}_3$ ) et 1662 (C=O).	1.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ ), 1.68 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ) et 7.29 (s, 1H, NH).
5 <sub>b</sub>	Phényl-acétohydrazide	Ph	40	3299, 3228 (NH- $\text{NH}_2$ ), 3049 (H-Ar), 1661 (C=O).	2.58 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 4.06 (bosse, 1H, NH), 7.64 (m, 5H, H-Ar).
5 <sub>c</sub>	Phényloxy- acétohydrazide	Ph- $\text{CH}_2\text{O}$	30	3350, 3300, 3195 (NH- $\text{NH}_2$ ), 3061 (H- Ar), 1662 (C=O).	2.18 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 4.71 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.05 (m, 5H, H-Ar) et 10.5 (bosse, 1H, NH).
6 <sub>a</sub>	$\alpha$ -hydrazono-pyruvate de méthyle	H	50	3328, 3286 ( $\text{NH}_2$ ), 2965 ( $\text{CH}_3$ ), 1665 (C=O) et 1151( $\text{OCH}_3$ ).	1.44 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.19 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ) et 7.32 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).
6 <sub>b</sub>	$\alpha$ -hydrazono- phénylpyruvate de méthyle	Ph	45	3423, 3363 ( $\text{NH}_2$ ), 3064 (H-Ar), 2952 ( $\text{CH}_3$ ), 1722 (C=O), 1667 (CN) et 1111( $\text{OCH}_3$ ).	3.93 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.69 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 7.54 (m, 5H, H-Ar).
6 <sub>c</sub>	$\alpha$ -hydrazono- phényloxy-pyruvate de méthyle	Ph- $\text{CH}_2\text{O}$	30	3203, 3160 ( $\text{NH}_2$ ), 2837 ( $\text{CH}_2$ ), 3052 (H- Ar), 1667 (CN) et 1630 (C=O).	2.51 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.38 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.54 (m, 5H, H-Ar) et 9.68 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ).

### II. 3. Synthèse des $\alpha$ -hydrazinylpyruvates de méthyle

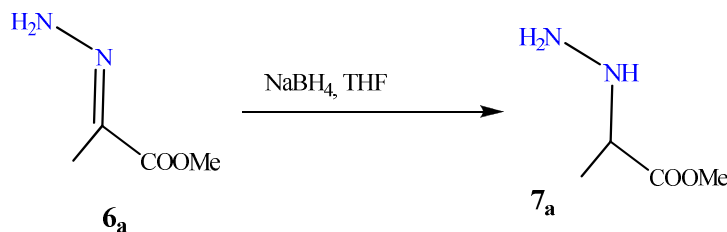
#### II. 3. a. Réactions réductrices des hydrazones

La réduction d'un composé organique consiste à accroître le nombre de ses atomes d'hydrogène ou à diminuer le nombre de ses atomes d'oxygène. La réduction des groupes imino, nitro, oximes ou hydrazino est la plus répandue dans les recherches actuelles, car on trouve plusieurs méthodes et catalyseurs de réduction qui ont été développés au cours des dernières vingt années [16-25]. Il existe une grande variété d'agents réducteurs dont le choix est déterminé par la nature du composé à réduire et le degré de réduction à atteindre. Les réducteurs les plus couramment utilisés sont les suivants : l'hydrogène, les hydrures, les métaux (fer, étain et zinc) et le sodium.

#### II. 3. b. Synthèse de l' $\alpha$ -hydrazinylpyruvate de méthyle effectuée

Dans cette partie, nous avons effectué la réduction de l' $\alpha$ -hydrazonopyruvate de méthyle par trois méthodes.

- La première méthode de réduction était réalisée par une lente addition de  $\text{NaBH}_4$  (3eq) sur une solution de l'hydrazone dans le méthanol anhydre à 0 °C sous agitation pendant 18h. Avec cette méthode, l'hydrazinoester (**7a**) a été obtenu avec un rendement de 40%.
- Dans la deuxième méthode, nous avons réalisé la même réduction mais en présence de deux équivalents d'iode ( $\text{I}_2$ ). Dans ce cas, on obtient l'hydrazinoester (**7a**) avec un rendement de 60%.
- Enfin, dans la dernière méthode, nous avons utilisé le chlorure d'étain dihydraté ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (5eq) dans l'éthanol et l'acétate d'éthyle sous agitation pendant 18h à 60°C. Le composé attendu **7a** a été obtenu avec un rendement de 30%.

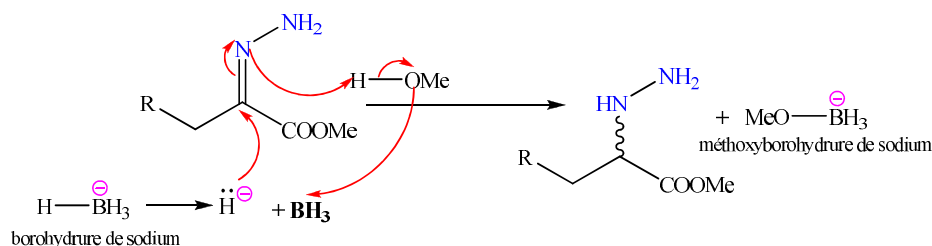


**Schéma 17** : Réduction des esters hydrazones

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides

Le mécanisme proposé est le suivant :



**Schéma 18:** Le mécanisme de la réduction

Dans cette partie, nous avons effectué une seule réduction, celle de l'ester  $\alpha$ -hydrazinopyruvate de méthyle. Le produit obtenu se présente sous forme d'une huile jaune, qui a été purifiée sur une colonne chromatographique en utilisant le DCM/ MeOH (10/1) ( $R_f = 0.64$ ) ou AcOEt/  $\text{CHCl}_3$  (2/5) ( $R_f = 0.42$ ) comme éluant. L'identification du produit est faite par les analyses spectrales classiques.

**Tableau 5 :** Les résultats des analyses obtenus

Code	Nom	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ) ppm
7 <sub>a</sub>	$\alpha$ -hydrazinyl-propanoate de méthyle	40	3320, 3295 ( $\text{NH}_2$ ), 2945 ( $\text{CH}_3$ ), 2835 ( $\text{CH}$ ), 1663 ( $\text{C}=\text{O}$ ) et 1177 ( $\text{OCH}_3$ ).	1.51 (d, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.19 (q, 1H, CH) et 7.32, 7.9 (s, 3H, $\text{NHNH}_2$ ).

Dans cette partie de synthèse nous avons obtenus l' $\alpha$ -hydrazinopropanoate de méthyle avec un rendement global de 16% sur trois réactions réalisées.

### III. Synthèse de l'hydrazinoacétate d'éthyle

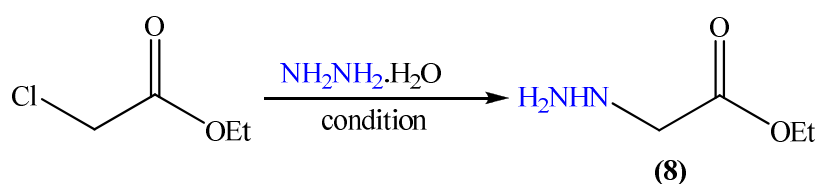
Dans cette synthèse nous avons fait une réaction de substitution de l'acide chloroacétique ou l'ester chloroacétate d'éthyle avec l'hydrazine. On a réalisé la réaction de substitution de l'hydrazine par plusieurs réactions, en appliquant les conditions opératoires présentées dans le tableau 6 suivant.

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides

**Tableau 6:** les conditions opératoires pour la synthèse de l'hydrazinoacétate d'éthyle

Condition	Rd %
1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60%), THF; 2eq TEA, $\Delta$ 2h	30
1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60%), 0.1eq HSTBA, 10eq $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DCM/ $\text{H}_2\text{O}$ (100/100), rt 18h	30
1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60%), 0.1eq ITBA, 10eq $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DCM/ $\text{H}_2\text{O}$ (100/100), rt 18h	15
1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60%), THF; 2eq $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 18h	30
1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60%), THF; 48h	15
1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60%), $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (100/100); 2eq $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , $\Delta$ 3h	40
L'acide chloroacétique, 1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60%), 100 ml EtOH, $\Delta$ 6h	75
L'acide chloroacétique, 1.1eq $\text{NH}_2\text{NH}_2$ sec, 100 ml EtOH, $\Delta$ 6h	<b>92</b>



**Schéma 19:** Synthèse de l'hydrazinoacétate d'éthyle (8).

La réaction de substitution de l'ester chloroacétique avec l'hydrazine est très difficile, et cela est dû à la basicité de l'hydrazine qui lui permet de réagir avec l'ester pour former l'hydrazide. Pour éviter la formation de l'hydrazide, nous avons fait la réaction entre l'acide chloroacétique et l'hydrazine dans l'éthanol comme solvant, ce qui nous a permis d'accéder directement à l'ester éthylique de l'hydrazinoacétate [26].

**Tableau 7 :** Les résultats des analyses obtenus

code	Nom	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ) ppm
<b>8</b>	$\alpha$ -hydrazinylpropanoate de méthyle	40	3326, 3273, 3181(NH-NH <sub>2</sub> ), 1662 (C=O) et 1166 (OCH <sub>3</sub> )	1.27 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.4 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4.22 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.62 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.34 (s, 1H, NH)

#### IV. Conclusion

Dans cette partie de notre travail, nous avons effectué la synthèse des  $\alpha$ -hydrazinylpropanoate de méthyle et  $\alpha$ -hydrazinylacétate d'éthyle avec deux méthodes différentes.

## CHAPITRE I

### Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides

---

- Toutes les réactions de synthèse réalisées dans ce chapitre conduisent à des rendements acceptables (40-92%).
- L' $\alpha$ -hydrazinopropanoate de méthyle (**7a**) est obtenu avec un rendement global de 16% sur trois réactions réalisées.
- La synthèse de  $\alpha$ -hydrazinylpropanoate de méthyle est réalisée avec un nombre d'étapes important. Le choix de ces étapes de synthèse se fait pour avoir un  $\alpha$ -hydrazinoester avec sous une seule forme stéréochimique, et la réduction stéréosélective de la fonction hydrazone constitue la réaction-clé dans cette stratégie.
- La synthèse de l' $\alpha$ -hydrazinylacétate d'éthyle est effectuée par une réaction de substitution entre l'acide chloroacétique et l'hydrazine sèche avec un bon rendement.
- Dans cette partie, nous avons préparé l'ester éthylique de  $\alpha$ -hydrazinylacétate qui est ensuite utilisé dans la synthèse des pseudoazapeptides dérivés de 2-azetidiones. Ces dernières ont été examinées pour leur activité biologique antibactérienne avec des résultats acceptables.

### Références

- [1] W. Traube, G. G. Longinescu, *Chem. Ber.* **1896**, 29, 670-675.
- [2] A. Darapsky, *J. Prakt. Chem.* **1936**, 296, 268-306.
- [3] M. Sletzinger, R. A. Firestone, D. F. Reinhold, C. S. Rooney, W. H. Nicholson, *J. Med. Chem.* **11**, **1968**, 261-263.
- [4] A. Carmi, G. Pollak, H. Yellin, *J. Org. Chem.* **25**, **1960**, 44-46.
- [5] R. V. Hoffman, H.-O. Kim, *Tetrahedron Lett.* **31**, **1990**, 2953-2956.
- [6] I. Weber, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron Lett.* **40**, **1999**, 7083-7086.
- [7] H. J. Klosterman, G. L. Lamoureux, J. L. Parsons, *Biochemistry*, **1976**, **6**, 170-177.
- [8] E. Schimtz, S. Andrae, S. Schramm, F. M. Albert, D. Lohamm, *German (East) Patent DD 240818*, (1986); *Chem. Abstr. Ger.* **1987**, 198926a.
- [9] Andrae, S.; Schmitz, E. *Synthesis* **1991**, 327-341.
- [10] J.-C. Hannachi, J. Vidal, J.-C. Mulatier, A. Collet, *J. Org. Chem.* **2004**, **69**, 2367-2373.

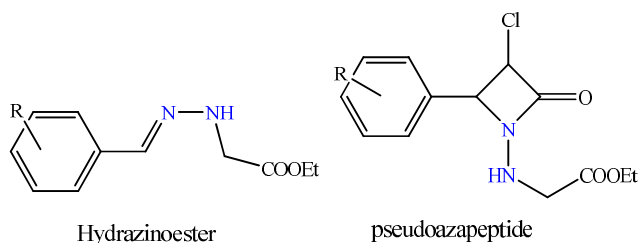
**CHAPITRE I**  
**Synthèse d' $\alpha$ -hydrazinoaminoacides**

---

- [11] (a) C. M. Starks (). *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 195 ; D. Savoia, e. Tayliarini, C. Trombini, A. Umani-Rouchi. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3227. (b) G. Simchen, H. Kkobler. *Synthesis*, **1975**, 606.
- [12] K. B. Hansen, N.S. Fonney, E.N. Jacobcen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 676.
- [13] S. Rahal. *Chimie des produits naturels des êtres vivants*, **2004**, 127.
- [14] J. W. Zubriek, D. I. Dunbar, H.D. Durst. *Tetrahedron Lett*, **1975**, 71.
- [15] R. Chadli. *Synthèse de dipeptidestete à queue de l'acide aminooxyacétique*, thèse de Magister, Université de Tlemcen, **Juin 2006**, 38.
- [16] (a) F. R. Japp and F. Klingemann, *Ber.* **1887**, 20, 3398. (b) F. R. Japp and F. Klingemann, *Ann.* **1888**, 247, 190.
- [17] A. Fassler, G. Bold, H. G. Capraro, R. Cozens, J. Mestan, *Aza-peptide analogs as potent human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors with oral bioavailability. J Med Chem*, **1996**, 39, 3203-3216.
- [18] K-I. Yamada, K. Tomioka, *Chem Rev*, **2008**, 108, 2874–2886
- [19] G.K. Friestad, A.K. Mathies, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2541–2569
- [20] H. Ding, G.K. Friestad, *Synthesis*, **2005**, 2815–2829
- [21] G. Alvaro, D. Savoia, *Synlett*, **2002**, 651–673
- [22] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem Rev*, **1999**, 99, 1069–1094
- [23] R. Bloch, *Chem Rev*, **1998**, 98, 1407–1438
- [24] F.A. Davis, P. Zhou, B-C. Chen, *Chem Soc Rev*, **1998**, 27, 13–18
- [25] D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron Asymmetr*, **1997**, 8, 1895–1946
- [26] R. Ahmad, M. Zia-UL-HAQ, R. Jabeen, *Tr. J. of Chemistry*, **1996**, 20, 186-193.

Comme nous l'avons exposé dans le chapitre *I*, la modification d'un peptide conduit à la formation de pseudopeptide. Ces modifications peuvent être effectuées sur la liaison amide ou par un substituant d'un isostère tel que les peptoïdes, les azapeptides et azatides [1-5]. L'étude bibliographique des hydrazones et les dérivés de  $\beta$ -lactame occupent un intérêt très important dans la synthèse des composés biologiquement actifs [6-11].

Dans cette partie nous faisons la synthèse des pseudoazapeptides cyclique dérivés de  $\beta$ -lactames. Cette synthèse est faite en deux étapes la première est la synthèse des hydrazinoesters et la deuxième par la synthèse des pseudoazapeptides cycliques (figure 1). La synthèse de ces derniers est suivie d'un test de l'activité antibactérienne.



**Figure 1 :** Structure d'un hydrazinoesters et d'un pseudoazapeptide.

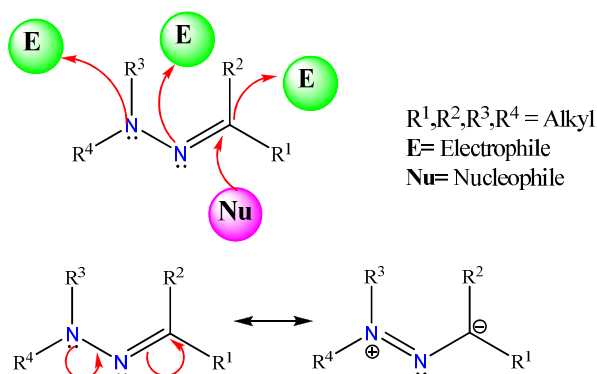
### I. 1. Les hydrazones et leurs applications

Les hydrazones sont connus pour leurs activités biologiques variées notamment, les activités antimicrobiennes [12], anticonvulsantes [13], antiépileptiques [14], Antidépessives [15], analgésiques, anti-inflammatoires [16], antiagrégant plaquettes [17], antituberculeuses [18] et antitumorales [19-21]. Par ailleurs et dans un autre contexte, les hydrazones sont utilisées dans l'industrie des colorants [22].

### I. 2. Réactivité générale des hydrazones

Les hydrazones contiennent deux atomes d'azote reliés de nature différente, avec une double liaison  $C=N$ , conjuguée avec une seule paire d'électrons de l'atome d'azote terminal. Ces fragments structuraux sont principalement responsables des propriétés physiques et chimiques des hydrazones. Les deux atomes d'azote du groupe d'hydrazone sont nucléophiles, bien que l'azote à caractère d'amine soit plus réactif. L'atome de

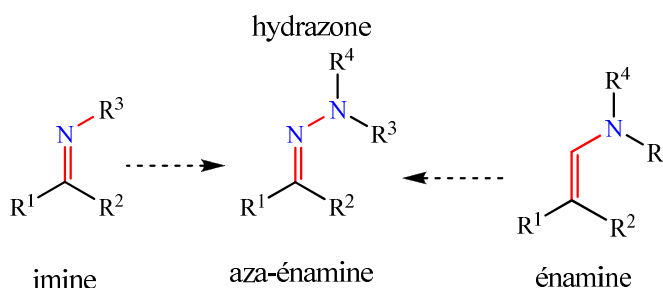
carbone du groupe d'hydrazone possède à la fois un caractère électrophile et caractère nucléophile [23].



**Figure 2 :** Réactivité de l'hydrazone

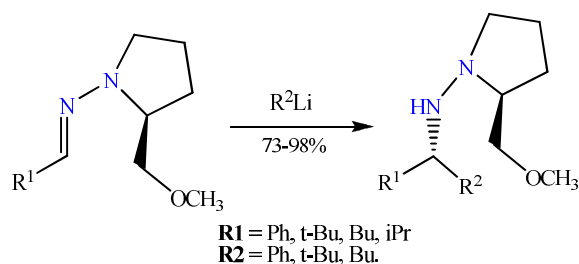
Les hydrazones peuvent être assimilées à deux groupes fonctionnels en l'occurrence à :

- Des imines *N*-substituées par une amine : cette fonction leur confère un caractère électrophile, similaire à celui d'une imine.
- Des aza-énamines, équivalents azotés des énamines, possédant un caractère nucléophile.



**Figure 3 :** Hydrazone équivalent d'une énamine ou une imine

Ainsi, la polarisation de la liaison  $C=N$  induit un caractère électrophile, mais la conjugaison de cette double liaison avec le doublet non-liant de l'azote confère au carbone au pied de l'hydrazone un caractère nucléophile. Ces deux réactivités permettent à l'hydrazone de devenir aisément un dipôle-1,3 [24]. Enders montre très bien les propriétés électrophiles des hydrazones. Il a développé une réaction d'addition sur les hydrazones avec les divers organométalliques. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les organolithiens, organocériums [25], des dérivés de l'ytterbium [26] et ceux de Grignard [27].

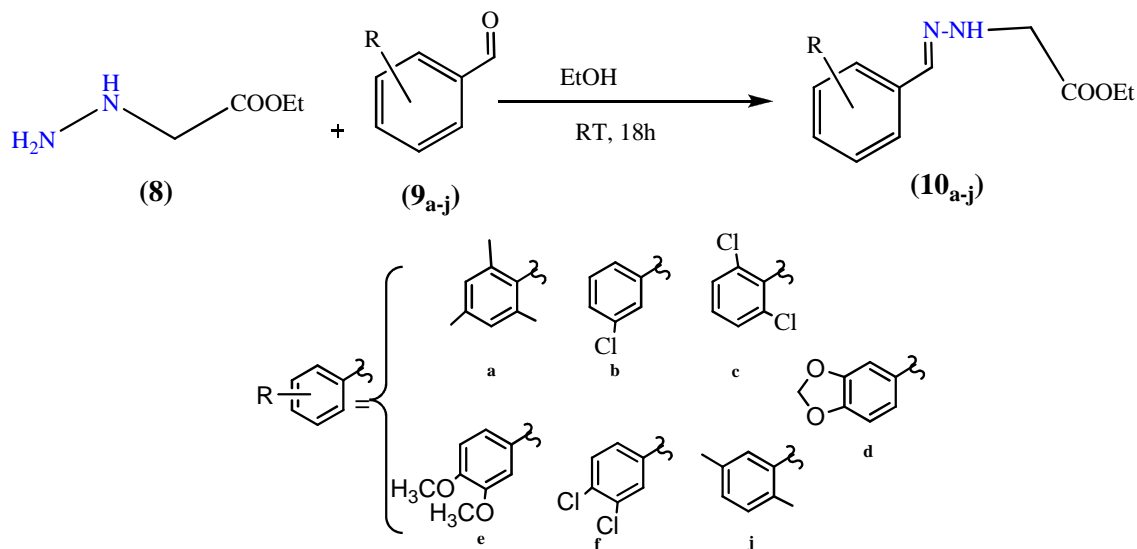


**Schéma 1** : Réaction d'addition des organolithiums sur l'hydrazone.

Les hydrazones possèdent les propriétés nucléophiles, comme démontré par leur réaction avec le réactif de Vilsmeier ( $(R)_2N^+=CHCl$ ), les sulfonylisocyanates, et l'anhydride trifluoroacétique [28-30].

## II. Synthèse des hydrazones effectuée

La synthèse de notre hydrazones est réalisée par une réaction de condensation entre l'hydrazinoester (**8**) avec quelques dérivés du benzaldéhyde (**9<sub>a-j</sub>**). La synthèse des hydrazinoesters (**10<sub>a-j</sub>**) est effectuée dans l'éthanol absolu, sans catalyseur et à température ambiante. Les produits attendus sont obtenus avec de bons rendements (schéma 2).



**Schéma 2** : Synthèse des hydrazinoester (**10<sub>a-j</sub>**)

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence du groupe ester et le groupe hydrazine ( $N-NH_2$ ) dans tous les échantillons (**10<sub>a-j</sub>**) : on observe  $3300-3181\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $-NH_2$ ,  $3060\text{ cm}^{-1}$  correspondant au H-Ar,  $1669\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $C=O$ , et les structures sont confirmées par les spectres RMN  $^1H$  des produits obtenus et les déplacements chimiques sont donnés dans les tableaux **1** et **2**. Tous les

hydrazinoesters obtenues sont des produits solides qui sont purifiés par une recristallisation dans un mélange éthanol/eau (1/1).

**Tableau 1** : Résultats obtenus sur la synthèse des hydrazinoester (**10<sub>a-d</sub>**)

code	Nom du produit	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm
<b>10<sub>a</sub></b>	2-(2,4,6-triméthyl-benzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle	60	3179, 3072, 2913, 2874, 1671, 1135, 1019	1.32 (m, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.47 (s, 9H, CH <sub>3</sub> -Ar), 2.55 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.23 (q, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.28 et 8.23 (s, 2H, H-Ar), 9.03 (s, 1H, HC=N), 10.38 (s, 1H, NH)
<b>10<sub>b</sub></b>	2-(2-(3-chloro-benzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle	60	3169, 3097, 2970, 2851, 1686, 1133, 910,	1.06 (t, 3H, J= 7Hz, CH <sub>3</sub> ), 3.34 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.83 (q, 2H, J=1.7 Hz, -O-CH <sub>2</sub> -), 7.35 (m, 4H, H-Ar), 9.67 (s, 1H, -HC=N-), 11.13 (s, 1H, -NH-)
<b>10<sub>c</sub></b>	2-(2-(2,6-dichloro-benzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle	62	3171, 3090, 2891, 1667, 1206, 1093, 814, 776	1.08 (t, 3H, J= 7Hz, CH <sub>3</sub> ), 3.35 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 4.27 (q, 2H, J=5.7 Hz, -O-CH <sub>2</sub> -), 7.83 (m, 3H, H-Ar), 9.64 (s, 1H, HC=N), 11.17 (s, 1H, NH)
<b>10<sub>d</sub></b>	2-(2-(benzo[1,3]-dioxol-5-ylméthylène)-hydrazinylacétate d'éthyle	60	3183, 3069, 2967, 2915, 1679, 1196, 1100, 1035,	1.08 (t, 3H, J=7 Hz, CH <sub>3</sub> ), 3.17 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.35 (m, 2H, -OCH <sub>2</sub> ), 6.0.6 (s, OCH <sub>2</sub> O), 7.23 (m, 2H, H-Ar), 8.56 (s, 1H, HC=N), 10.9(s, 1H, NH)

**Tableau 2 :** les résultats obtenus sur la synthèse des hydrazinoester (**10<sub>e-j</sub>**) effectués

code	Nom du produit	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm
<b>10<sub>e</sub></b>	2-(2-(3,4-diméthoxy-benzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle	60	3194, 3003, 2954, 2840, 1657, 1140, 1017,	1.08 (t, 3H, J= 7Hz, CH <sub>3</sub> ), 3.35 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.81 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 4.06 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 7.5 (m, 3H, H-Ar), 9.67 (s, 1H, HC=N), 11.13 (s, 1H, NH)
<b>10<sub>f</sub></b>	2-(2-(3,4-dichloro-benzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle	74	3182, 3067, 2948, 2855, 1662, 1129, 1030, 872, 816,	1.20 (m, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.33 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.11 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 7.83 (m, 3H, H-Ar), 8.72 (s, 1H, HC=N), 11.41 (s, 1H, NH)
<b>10<sub>j</sub></b>	2-(2-(2,5-diméthyl-benzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle	60	3181, 3090, 2974, 2872, 1679, 1149, 1035	1.31 (m, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.15 (s, 6H, CH <sub>3</sub> -Ar), 2.53 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.26 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 7.5 (m, 3H, H-Ar), 9.03 (s, 1H, HC=N), 10.3 (s, 1H, NH)

### III. Synthèse des azapeptides cycliques (**11<sub>a-j</sub>**)

Dans cette partie de synthèse nous nous sommes intéressés à la cyclisation de l'hydrazinoester (**10<sub>a-j</sub>**) de façon à garder la forme hydrazinoester. Pour cela, nous avons pensé à la forme de 2-azetidione. Ce type de cyclisation est très répondeu dans littérature ces dernières années, parce qu'il transfère les imines et les hydrazones au cycle  $\beta$ -lactame par une réaction avec le chlorure de chloroacétyl dans des conditions douces.

#### III. 1. Utilisation des hydrazones pour obtenir des hétérocycles

Les hydrazones sont très étudiées car ce sont des bons précurseurs pour la synthèse d'hétérocycles, comme nous allons le voir sur ces quelques exemples. Ces composés sont les produits de départ de structures hétérocycliques variées. Mais, comme nous l'avons déjà entrevu, ils sont surtout des réactifs de prédilection pour la synthèse d'indoles.

### III. 2. 1. Les Triazoles

Il est possible de synthétiser des 1,2,4-triazoles à partir d'amidrazones ou d'acylamidrazones [31-33].

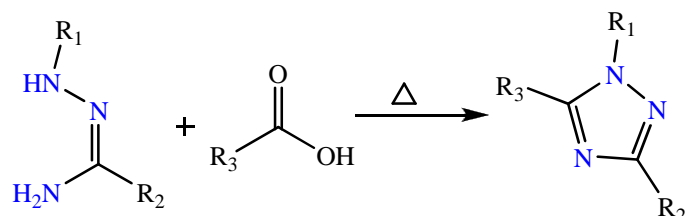


Schéma 3 : Synthèse de 1,2,3-triazoles à partir d'amidrazones

### III. 2. 2. Les aminopyrazoles

La cyclisation des dérivés d'arylhyaazinoacétate d'éthyle  $\alpha$ -substitués est très utilisée dans la synthèse des arylazopyrazolones et des aminoarylazopyrazoles dans l'industrie des colorants. Cette cyclisation s'effectue par une réaction avec l'hydrazine substituée, la chloroacétone, le chloroacétonitrile ou le chloroacétate d'éthyle. Le schéma suivant donne quelques exemples de ces réactions [34,35].

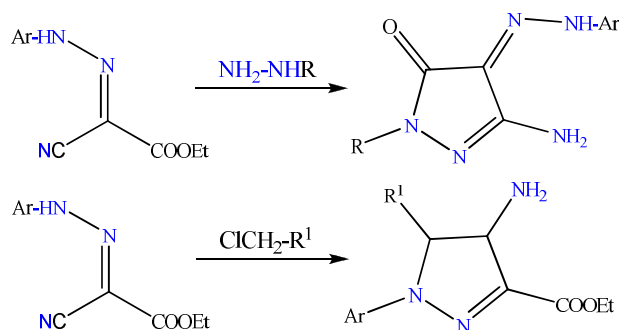


Schéma 4 : Synthèse de pyrazole

### III. 2. 3. Synthèse d'azétidin-2-ones

Les hydrazones se trouvent dans la synthèse des dérivés d'azétidin-2-one ( $\beta$ -lactames) [36]. Cette synthèse est réalisée entre les hydrazones et le chlorure de chloroacétyle en présence de TEA.

III. 3. Synthèse des azapseudopeptides cycliques (**11<sub>a-j</sub>**) effectuée

La synthèse de nos azapseudopeptides est réalisée par une réaction de cyclisation entre l'hydrazinoester (**10<sub>a-j</sub>**) avec le chlorure de chloroacétyle dans le chloroforme et en présence de TEA, et elle conduit à de bons rendements.

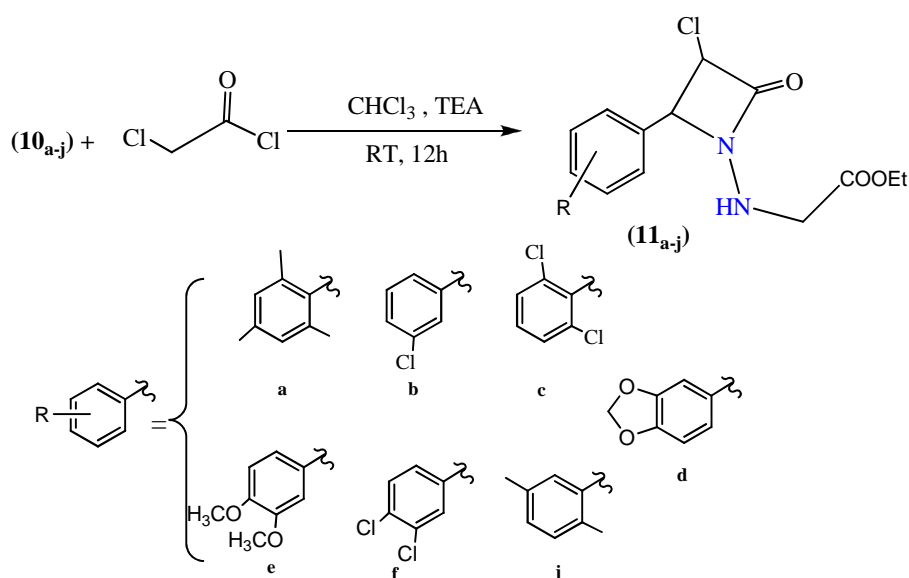


Schéma 5 : Synthèse de nos azapseudopeptides

Tous les azapseudopeptides obtenues sont des produits solides qui ont été purifiés par une recristallisation dans un mélange éthanol/eau (**1/2**). Les réactions de cyclisation sont réalisées avec des rendements acceptables ( $\geq 48\%$ ). Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence du groupe ester et le groupe hydrazine (**N-NH**) dans tous les échantillons (**11<sub>a-j</sub>**): on observe à  $3180\text{ cm}^{-1}$  correspondant au **-NH**, à  $3060\text{ cm}^{-1}$  correspondant au **H-Ar** et à  $1670\text{ cm}^{-1}$  correspondant au **C=O**. Les structures sont confirmées par les spectres RMN  $^1\text{H}$  et les déplacements obtenus sont donnés dans les tableaux **3** et **4**.

**Tableau 3** : les résultats obtenus sur la synthèse des azapseudopeptides (**11<sub>a-d</sub>**) effectuée

code	Nom du produit	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ ppm
<b>11<sub>a</sub></b>	2-(3-chloro-2-mésityl-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle	55	3176, 3067, 2966, 2914, 2873, 2737, 2676, 1670, 1134, 1019, 849, 784.	1.27 (dt, 3H, J=8.4, 5.5 Hz, $\text{CH}_3$ ), 2.47 (s, 9H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.68 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 3.75 (d, 1H, J=7.2 Hz, CH), 4.10 (m, 2H, $\text{OCH}_2$ ), 4.61 (d, 1H, J=16.4 Hz, CHCl), 7.58 (s, 3H, H-Ar), 10.81 (s, 1H, NH)
<b>11<sub>b</sub></b>	2-(3-chloro-2-(3-chlorophényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle	48	3312 (NH), 3078 (H-Ar), 1760, 1728 (C=O), 1622 (C=N), 744 (C-Cl).	1.27 (t, 3H, J=5.2 Hz, $\text{CH}_3$ ), 2.14 (d, 1H, J=18.7 Hz, CH), 2.39 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 3.7 (d, 1H, J=6.7 Hz, CHCl), 4.23 (m, 2H, $\text{OCH}_2$ ), 7.49 (m, 4H, H-Ar), 10.97(s, 1H, NH)
<b>11<sub>c</sub></b>	2-(3-chloro-2-(2,6-dichlorophényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle	60	3181, 3091, 2925, 1667, 1206, 1093, 864, 841, 776.	1.25 (dt, 3H, J=7, 4.8 Hz, $\text{CH}_3$ ), 1.84 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.5 (m, 1H, CH), 3.67 (d, 1H, J=14 Hz, CHCl), 4.17 (m, 2H, $\text{CH}_2$ ), 7.43 (m, 4H, HAr), 10.45 (s, 1H, NH)
<b>11<sub>d</sub></b>	2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-chloro-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle	60	3184, 3071, 2965, 2916, 1683, 1263, 1115, 1036, 931, 805	1.10 (t, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.5 (q, 2H, $\text{CH}_2$ ), 3.16 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.9 (d, 1H, Ar-CH), 7.1 (d, 1H, CH-Cl), 7.23 (d, 2H, H-Ar), 8.5 (s, 1H, H-Ar), 10.9 (s, 1H, NH).

**Tableau 4 :** les résultats obtenus sur la synthèse des azapseudopeptides (**11<sub>e-j</sub>**) effectuée

code	Nom du produit	Rd%	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm
<b>11<sub>e</sub></b>	2-(3-chloro-2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle	51	3186, 3063, 2964, 2840, 1710, 1122, 1032, 784, 745.	1.28- 1.38 (m, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3.96 (s, 6H, $\text{OCH}_3$ ), 4.20- 4.25 (m, 2H, $\text{OCH}_2$ ), 6.92- 6.95 (d, 1H, CH), 7.25- 8.62 (m, 3H, H-Ar), 9.98 (s, 1H, NH)
<b>11<sub>r</sub></b>	2-(3-chloro-2-(3,4-dichlorophényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acetate d'éthyle	80	3182, 3067, 2948, 2855, 1662, 1129, 1030, 872, 816, 745.	1.18-132 (t, 3H, $\text{CH}_3$ ), 4.15 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 7.19-6.85 (d, 1H, Ar-CH), 7.45-7.47 (d, 1H, CH), 7.75-7.92 (m, 3H, Ar-H)
<b>11<sub>j</sub></b>	2-(3-chloro-2-(2,5-diméthylphényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle	72	3177, 3070, 2964, 2852, 1686, 1143, 1023, 872, 816, 745.	1.27-139 (t, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2.14-2.43 (m, 2H, $\text{OCH}_2$ ), 2.53 (s, 9H, $\text{CH}_3$ -Ar), 4.64 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 6.83-6.85 (d, 1H, Ar-CH), 7.16-7.18 (d, 1H, CH-Cl), 7.75-7.92 (d, 1H, Ar-H), 8.15-8.39 (d, 1H, Ar-H), 9.03 (s, 1H, Ar-H), 10.81 (s, 1H, NH)

#### IV. Evaluation de l'activité antibactérienne des produits synthétisés

La lutte contre les bactéries nuisibles pour l'homme, les animaux, les végétaux et les nombreuses substances alimentaires, peuvent être détruites ou altérées en impactant sur leur multiplication. Il s'agit là d'une nécessité incontournable pour protéger l'état de santé de l'humanité. Les premiers signes d'une thérapie antimicrobienne réussie, datent des temps les plus anciens. Dans les civilisations égyptienne, grecque, chinoise et arabe, on rapporta l'utilisation des extraits de plantes à cette fin. Sans comprendre le mécanisme par lequel ces remèdes naturels agissaient, bons nombres d'entre eux ont gardé leur application jusqu'à nos jours.

Avec la découverte fortuite de la pénicilline en 1929 par Fleming, puis d'autres antibiotiques, tels que la Streptomycine, le Chloramphénicol, l'Erythromycine par Waksman en 1949, le progrès dans le développement d'antimicrobiens a connu un grand essor [37]. Les produits de synthèse se virent ainsi d'être d'excellents agents antimicrobiens.

Le mécanisme par lequel ces antimicrobiens agissent, a été établi, et a permis de les classer suivant leurs sites d'action. Ceux agissant sur la paroi, ceux agissant sur la

membrane, ceux agissant sur la synthèse d'acides nucléiques, ceux agissant sur la fonction des ribosomes et ceux agissant sur les métabolites [38].

Dans cette partie on a réalisé des tests antibactériens avec nos hydrazinoesters (**10<sub>a-j</sub>**) et azapseudopeptides (**11<sub>a-j</sub>**) sur quelques souches bactériennes, en collaboration avec les biologistes de laboratoire matériaux avancés et physicochimie pour l'environnement et la santé (MAPES) de l'université UDL de Sidi Bel Abbès.

#### IV. 1. Techniques d'études *in vitro* du pouvoir antimicrobien

Dans la littérature on trouve une diversité de techniques utilisées pour étudier ou évaluer l'activité antimicrobienne des substances potentiellement actives. Cette variété des techniques peut être expliquée par la solubilité des composés dans l'eau et le milieu de culture qui peut être choisi selon la souche microbienne et les composés testés.

Les différents protocoles peuvent ainsi être classés [39] :

- selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, soit liquide, solide ou gazeux.
- Selon la nature du contact avec le germe : diffusion sur disque, solution alcoolique ou dispersion dans un émulsionnant.

Dans cette partie nous nous sommes intéressés à l'étude d'antibiogramme en milieu solide.

#### IV. 2. Technique d'études sur milieu solide

Cette technique utilisée en bactériologie médicale est appelée antibiogramme ou méthode des disques. Elle a l'avantage d'avoir une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes, et d'avoir été largement évaluée par les 50 ans d'utilisation mondiale [40]. Il s'agit d'une méthode applicable en milieu gélosé à l'agar réalisée dans une boîte de Pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dispose d'une quantité donnée de produit à tester.

La technique consiste à utiliser des disques de papier (ou par la formation des puits sur la surface de la gélose) imprégnés des différents produits à tester. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformémentensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque au sein de la gélose et

y détermine un gradient de concentration. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent l'antibiotique qui va inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonies, appelée zone d'inhibition.

Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus la bactérie est résistante.

Cette technique donne une bonne estimation du pouvoir antimicrobien, surtout pour les produits ayant une bonne diffusion dans le milieu solide.

#### IV. 3. Micro-organismes utilisés

Nous avons choisi de travailler sur quatre micro-organismes afin de donner une idée sur l'étendue du champ d'activité antimicrobienne de nos produits.

- ***Escherichia coli* (colibacille ou *E. coli*) (gram négatif)**

Il s'agit d'une bactérie intestinale des mammifères très commune chez l'être humain. Découverte en 1885 par Théodore Escherich, dans des selles de nourrissons, c'est un coliforme fécal généralement commensal. Cependant, certaines souches d'*E. coli* peuvent être pathogènes. *E. coli* est un bacille gram négatif de la famille des entérobactéries. C'est un hôte commun de la microflore commensale intestinale de l'Homme et des animaux à sang chaud.

- ***Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) (gram négatif)**

Est une bactérie du genre *Pseudomonas*. Elle est pathogène et fréquemment rencontrée dans les infections nosocomiales. Les formes de pathologies qu'elle engendre sont diverses : infection de l'œil, des plaies ou des brûlures, des urines, des poumons. Le *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie très robuste, naturellement très résistante aux antibiotiques et s'adaptant rapidement aux attaques médicamenteuses.

- ***Staphylococcus aureus* (gram positif)**

Est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie. L'espèce *S. aureus* est commensale de l'homme et se révèle être pathogène opportuniste lorsqu'elle se retrouve au mauvais endroit.

Il possède des pouvoirs pathogènes : notamment un pouvoir invasif, capacité à se multiplier et à se disséminer dans l'organisme; et un pouvoir toxique, capacité d'élaboration d'une toxine par la bactérie qui exerce à la fois des propriétés toxiques et antigéniques chez l'hôte.

- ***Proteus Mirabilis***

Il s'agit cette fois-ci d'une bactérie de type bacille à gram négatif appartenant aux entérobactéries et au genre *Proteus*. Elle est commensale du tube digestif des animaux et peut être responsable d'infections essentiellement urinaires et cutanées. Cette bactérie est habituellement sensible aux antibiotiques actifs sur les entérobactéries, à l'exception de la colistine et des cyclines.

Les différents germes employés dans notre étude ont été isolés et identifiés par les biologistes de laboratoire matériaux avancés et physicochimie pour l'environnement et la santé (MAPES) de l'université UDL de Sidi Bel Abbes et l'institut de Pasteur à Alger.

#### IV. 4. Technique de l'étude utilisée

Les essais sur l'activité antimicrobienne sont réalisés en utilisant la méthode de diffusion sur gel comme décrit par Tharib *et al.* [41] pour le criblage du pouvoir antimicrobien de nos produits. Le milieu Müller Hinton Agar (MHA) a été retenu comme milieu de culture pour cette étude.

#### IV. 5. Préparation des suspensions de micro-organismes

Les suspensions de micro-organismes sont préparées à partir des bouillons d'enrichissement (TCBS) des différentes souches incubées pendant 24h à 37 °C. Dans 5 ml d'eau physiologique stérile, on réalise des dilutions dont on ajuste soigneusement la turbidité selon la méthode Mc Ferland pour avoir une densité microbienne de l'ordre de  $10^9$  cellules/ml.

#### IV. 6. Technique de diffusion sur gel

- Le mélange de 10 ml de MHA et 1 ml de la suspension bactérienne sont coulés dans des boîtes de pétri, ensuite mises à sécher pendant 15 min.

- A l'aide d'un tube stérile de 6 mm de diamètre, on aménage des cavités (puits) dans la gélose, puis à l'intérieur de chaque puits on verse 50  $\mu$ l du produit à tester, à une concentration de 200  $\mu$ g/ml dans le DMSO.
- Les boîtes de pétri sont incubées à 37 °C pendant 24h.
- A la sortie de l'étuve, l'absence de la croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du puits, identique à de la gélose stérile, dont le diamètre est mesuré et exprimé en mm.
- Un produit est considéré actif, s'il donne un diamètre d'inhibition supérieur à 6mm.

#### IV. 7. Témoin

Les antibiotiques utilisés comme référence dans les tests antibiogrammes sont des disques de diamètre de 5mm et comportent des antibiotiques commerciaux de référence. Nous avons utilisé l'amoxicilline (25 $\mu$ g/disq), la ciprofloxacine (5 $\mu$ g/disq) et la gentamycine (10 $\mu$ g /disq). Nous avons également testé le DMSO à la dilution ayant servi à solubiliser tous les produits testés, comme témoin négatif.

#### IV. 8. Produits testés

1- Esters hydrazino **10**<sub>a-j</sub> et les pseudoazapeptides **11**<sub>a-j</sub> sont présentés dans la figure 6 suivante.

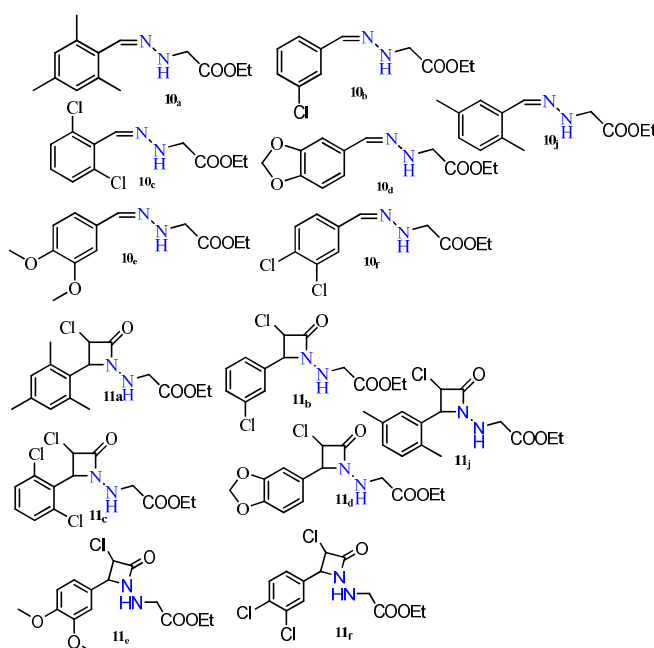


Figure 5 : Les esters hydrazone testés

IV. 9. Résultats obtenus

D'après les résultats obtenus, les séries de produits testés semblent être doués d'une activité inhibitrice sur certaines classes de micro-organismes testées. Le diamètre d'inhibition est compris entre 6 et 22 mm pour quelques composés (Tableaux 5 et 6).

**Tableau 5 :** Activité antimicrobienne des composés (**10<sub>a-j</sub>**)

	<i>Diamètre de zones d'inhibition en mm</i>			
	E.coli	P. aeruginosa	P. Mirabilis	Staph. aureus
<b>10<sub>a</sub></b>	<b>22</b>	10	<b>16</b>	6
<b>10<sub>b</sub></b>	10	<b>20</b>	10	-
<b>10<sub>c</sub></b>	-	-	-	-
<b>10<sub>d</sub></b>	10	<b>15</b>	10	11
<b>10<sub>e</sub></b>	<b>14</b>	<b>20</b>	10	<b>16</b>
<b>10<sub>f</sub></b>	-	-	-	-
<b>10<sub>g</sub></b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>17</b>	6
DMSO	-	-	-	-
Amoxicillin	16	12	-	10
Ciprofloxacine	24	23	-	-
Gentamycine	-	16	-	21

**Tableau 6 :** Activité antimicrobienne des composés (**11<sub>a-j</sub>**)

	<i>Diamètre de zones d'inhibition en mm</i>	
	P. aeruginosa	Staph. aureus
<b>11<sub>a</sub></b>	15	<b>17</b>
<b>11<sub>b</sub></b>	14	9
<b>11<sub>c</sub></b>	12	14
<b>11<sub>d</sub></b>	<b>16</b>	<b>15</b>
<b>11<sub>g</sub></b>	<b>19</b>	8
<b>11<sub>h</sub></b>	<b>18</b>	9
DMSO	-	-
Amoxicilline	12	10
Ciprofloxacine	23	-
Gentamycine	16	21

L'activité des micro-organismes des composés testés est identifiée de la manière suivante :

- Très sensible = la zone d'inhibition > 12 mm
- Sensibilité moyenne= la zone d'inhibition entre 9 et 12 mm
- Sensibilité très faible = la zone d'inhibition entre 6 et 9 mm

- Non sensible (inactif)= la zone d'inhibition < 6 mm
- - : inactif
- Les composés  $10_a$ ,  $10_e$  et  $10_j$  sont actifs contre *E. coli*, les composés  $10_b$ ,  $10_d$  et  $10_e$  contre *Pseudomonas aeruginosa*, tandis que les composés  $10_a$  et  $10_j$  a été actif contre *Porteus Mirabili* et le composé  $10_e$  contre *Staphylococcus aureus*.
- L'introduction de groupe  $\beta$ -lactame dans les composés ( $11_{a-j}$ ), entraîne une bonne activité dans toute la série contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

## V. Conclusion

- Les séries des nouveaux esters hydrazines ( $10_{a-j}$ ) et les pseudoazapeptides ( $11_{a-j}$ ), sont synthétisés avec de bons rendements et caractérisés par les analyses spectroscopiques.
- Le rendement global de nos synthèses varie entre 26% et 54%.
- Les composés  $10_a$ ,  $10_e$  et  $10_j$  sont actifs contre *E.coli*.
- $10_b$ ,  $10_d$  et  $10_e$  contre *Pseudomonas aeruginosa*.
- $10_a$  et  $10_j$  contre *Porteus Mirabili*
- $10_e$  contre *Staphylococcus aureus*.
- Les composés ( $11_{a-j}$ ) ont montré une certaine activité contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

## Références

- [1] C. Adessi, C. Soto, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 963-78.
- [2] D. Hudson, R. Sharpe, M. Szelke, *Int J Pept Protein Res*, **1980**, *15*(2), 122-9.
- [3] R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1992**, *89*(20), 9367-71.
- [4] F. Dasgupta, N. Gangadhar, M. Bruhaspathy, A. K. Verma, S. Sarin, A. K. Mukherjee, *Bioorg Med Chem Lett*, **2001**, *11*(4), 555-7.
- [5] S. H. Verhelst, M. D. Witte, S. Arastu-Kapur, M. Fonovic, M. Bogyo, *Chembiochem*, **2006**, *7*(6), 943-50.
- [6] a) C. Hanush-Compa, I. Ugi *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. b) K.M. Short, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362. c) A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238-2239.

- [7] S. Gedey, J. Van der Eycken, F. Fülöp *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967-1969.
- [8] S. Rollas, N. Gülerman, H. Erdeniz, *Farmaco* **2002**, *57*, 171-174.
- [9] Ş. G. Küçükgülzel, S. Rollas, İ. Küçükgülzel, M. Kiraz, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 1093-1100.
- [10] Ş. G. Küçükgülzel, E. E. Oruç S. Rollas, F. Şahin, A. Özbek, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 197-206.
- [11] K. B. Kaymakçioğlu, E. E. Oruç, S. Unsalan, F. Kandemirli, N. Shvets, S. Rollas, D. Anatholy, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1253-1261.
- [12] Ş. G. Küçükgülzel, S. Rollas, H.; Erdeniz, M. Kiraz *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 153-160.
- [13] J. R. Dimmock, S. C. Vashishtha, J. P. Stables, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 241-248.
- [14] B. Çakır, Ö. Dağ, E. Yıldırım, K. Erol, M. F. Şahin, *J. Fac. Pharm. Gazi.* **2001**, *18*, 99-106.
- [15] N. Ergenç and N. S. Günay, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 143-148.
- [16] A. R. Todeschini, A. L. Miranda, C. M. Silva S. C. Parrini, E. J. Barreiro, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189-199.
- [17] A.G.M. Fraga, C.R. Rodrigues, A.L.P. Miranda, J. Barreiro, C.A.M. Efraga, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *11*, 285-290.
- [18] L. Savini L. Chiasserini, A. Gaeta, C. Pellerano, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2193-2198.
- [19] J. Pandey, R. Pal, A. Dwivedi, K. Hajela, *Arzneimittelforschung.* **2002**, *52*, 39-44.
- [20] Sevim Rollas, Ş. Güniz Küçükgülzel, *Molecules*, **2007**, *12*, 1910-1939
- [21] F. Lebon, M. Ledecq. *Current medicinal chemistry*, **2000**.7, 455-477.
- [22] A. Elassar Abdel-Zaher, H. Dib, Hicham, A. Al-Awadi Nouria, H. Elnagdi Mohammad, *ARKIVOC*, **2007** (ii), 272-315
- [23] (a) S. Kim, J.-Y. Yoon, *Sci. Synth.* **2004**, *27*, 671. (b). R. Brehme, D. Enders, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.
- [24] Caroline Ronsseray, *Des isonitriles aux hydrazones : Réactions multicomposants et Synthèses d'hétérocycles, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique ParisTech*, **2011**, 75.
- [25] S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski, *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224-2225.
- [26] D. Enders, J. Tiebes, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *2*, 173-178.
- [27] D. Enders, E. Chelain, G. Raabe, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299-306.
- [28] R. Brehme, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1131-1134.
- [29] R. Brehme, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1159-1163.
- [30] Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, T. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129-135.
- [31] J. L. Riebsomer, D. A. Stauffer *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1643.
- [32] A. Jonas, H. V. Pechmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1891**, 262, 277.

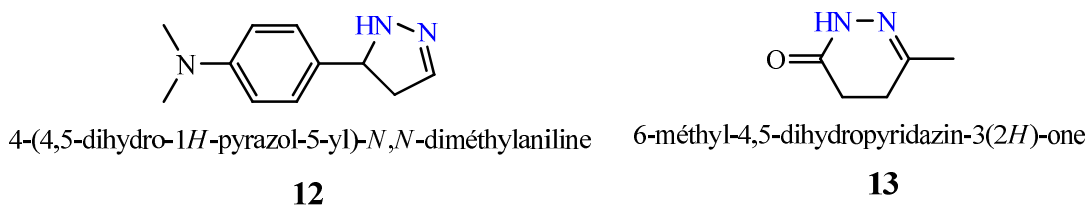
- [33] A. M. Salah, T. A. Abdallah, N. F. Radwan, H. M. Z. Hassaneen, *Naturforsch*, **2006**, *61b*,1.
- [34] S. Girija Singh, M. Elbert, P. Tshepo, *ARKIVOC*, **2007**, (ix), 80-90.
- [35] (a) P. Vicini, M. Incerti, I. A. Doytchinova, P. Colla, B. Busonera, R. Loddo, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 624. (b) S. Rollas, S. G. Kucukguzel, *Molecules* **2007**, *12*, 1910. (c) A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, N. Calonghi, C. Cappadone, G. Farruggia, M. Zini, C. Stefanelli, L. Masotti, N. S. Radin, R. H. Shoemaker, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 809. (d) E. Noulisri, R. Richardson, S. Lerdwana, S. Fucharoen, T. Yamagishi, D. S. Kalinowski, K. Pattanapanyasat, *Am. J. Hematology*, **2009**, *84*, 170.
- [36] (a) K. Inamoto, M. Katsuno, T. Yoshino, Y. Arai, K. Hiroya, T. Sakamoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2695. (b) P. Barbazan, R. Carballo, B. Covelo, C. Lodeiro J. C. Lima, E. M. Vazquez-Lopez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2713. (c) S. Banerjee, S. Mondal, W. Chakraborty, S. Sen. R. Gachhui, R. J. Butcher, A. M. Z. Slawin, C. Mandal, S. Mitra, *Polyhedron* **2009**, *28*, 2785.
- [37] F. Lebon and M. Ledecq. *Approaches to the design of effective HIV-1 protease inhibitors. Current medicinal chemistry*, **2000**, *7*:455-477.
- [38] R. Bouhfid, *synthese de nouveaux derives de l'isatine et del'oxindole et evaluation de leurs proprietes biologiques, Thèse de doctorat, Université Mohammed v – agdal, Rabat, Maroc*, **2007**, 133-145
- [39] M. Lahlou, *Phytotherap. Research*, **2004**, *18*, 435.
- [40] J. -L. Fauchère, J. -L. Avril, *"Bactériologie générale et médicale"*, *Ellipses*, **2002**.
- [41] S. M. Tharib, S. O. Gnan, G. B. A. Veitch, *J. Food. Prot.*, **1988**, *48*, 681.

Les hétérocycles sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels, ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives à usages pharmaceutiques ou agrochimiques. De par l'importance de ces structures, des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques en atomes pour permettre leur obtention.

A cet effet, les additions intramoléculaires d'hétéroatomes sur des alcynes catalysées par des métaux  $\pi$ -acides (Pd, Au, Pt, Ag) répondent parfaitement à ces différentes attentes. En effet, la capacité de ces métaux à pouvoir interagir avec des systèmes  $\pi$  (triples ou doubles liaisons) permet de diminuer leur densité électronique et, par conséquent, d'accroître leur électrophilie. Par ailleurs, Les additions des nucléophiles (N, O, S) sur ces systèmes activés permettent l'accès aux hétérocycles correspondants via la formation de liaisons carbone-hétéroatome.

Parmi ces les hétérocycles qui nous intéressent, les pyrazole sont retenu notre attention. Il s'agit d'une classe parmi les plus importantes des composés hétérocycliques que l'on retrouve dans les domaines pharmaceutiques, agrochimiques, photographiques [1].

Dans cette partie de notre travail, nous avons effectué la synthèse de deux hétérocycles, le premier la 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-diméthylaniline (**12**), de la famille des pyrazoles et la 6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one (**13**), de celle des pyridazinones. L'intérêt de ces produits c'est qu'ils comportent deux atomes d'azote voisins dans le cycle, dont l'un porte un atome d'hydrogène. C'est cette caractéristique qui nous a conduits à la synthèse des pseudoazapeptides, en passant par une réaction de couplage entre l'hétérocycle (**12** ou **13**) et un aminoacide N-protégé (Figure 1).

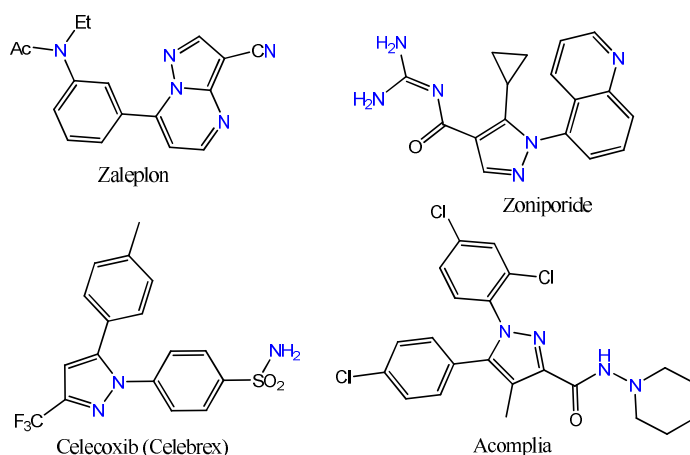


**Figure 1** : Structure de composés (**12**) et (**13**)

## I. Les pyrazoles

Comme nous l'avons déjà signalé, les pyrazoles sont des composés parmi les plus importants de l'industrie pharmaceutique et agricole à cause de leurs nombreuses et multiples activités biologiques [2-4]. En effet, ils sont connus comme hypoglycémifiants, analgésiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques, antibactériens, antihypertenseurs et antistressants [5-10].

Parmi les produits industriels à base de pyrazoles et commercialisés, on trouve le Zaleplon et Zoniporide (contre l'insomnie), Celecoxib ou Celebrex (anti-inflammatoire) et Acomplia (anti-obésité). Les structures chimiques de ces composés sont présentées dans la figure suivante :



**Figure 2 :** Pyrazoles synthétiques commerciaux.

Les études actuelles confirment que la présence dans une molécule des hétérocycles comme le pyrazole et la pyridazinone peut augmenter leur activité anticorrosive de l'acier doux dans un milieu acide [11].

### I. 1. Synthèse des pyrazoles

#### I. 1. a. Obtention de pyrazoles à partir de dicétones

La synthèse de pyrazoles à partir de dicétones est la première méthode utilisée pour obtenir un cycle pyrazolique. Elle a été publiée par Knorr en 1883 [12] en partant des 1,3-dicétones et les hydrazines aromatiques. Cette réaction donne deux isomères (a) et (b) (Schéma I).

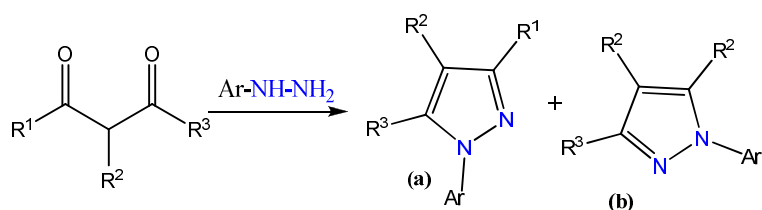


Schéma 1 : Synthèse de Knorr.

### I. 1. b. Synthèse avec les hydrazones mono substituées et les nitrooléfines

La synthèse des pyrazoles avec les hydrazones monosubstituées et les nitrooléfines, décrite par Deng *et al* en 2006 conduit généralement à de bons rendements [13] (Schéma 2). La réaction de cycloaddition est réalisée à température ambiante, dans un solvant polaire tel qu'un mélange de méthanol et d'eau.

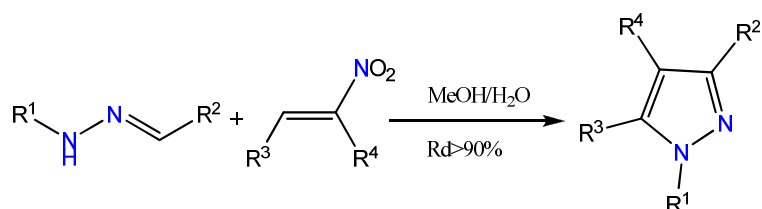
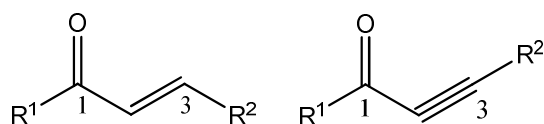


Schéma 2 : Réaction de Deng.

### I. 1. c. Synthèse avec les hydrazines et les aldéhydes ou les cétones $\alpha$ , $\beta$ -insaturés

Dans cette approche, la préparation du pyrazole est réalisée par une réaction de cyclocondensation entre une hydrazine avec un carbonyle avec deux carbones nucléophiles en position 1,3. Les structures typiques des aldéhydes et cétones  $\alpha$ -insaturés utilisés dans cette réaction sont présentés dans la figure suivante :



R<sup>1</sup>= H pour les aldéhydes  
= alk pour les cétones

Figure 3 : Aldéhydes et les cétones  $\alpha$ -insaturés.

Ce type de réaction se rencontre dans plusieurs travaux desquels nous allons tenter de dégager les principales caractéristiques suivantes:

- La synthèse de Katritzki [14], qui a réalisé cette réaction avec des cétones  $\alpha$ -insaturées substituées avec le benzotriazole en position  $\alpha$  et une arylhydrazine pour donner la pyrazoline correspondante, est suivie par une réaction d'élimination du groupe benzotriazole à chaud en présence d'une base.

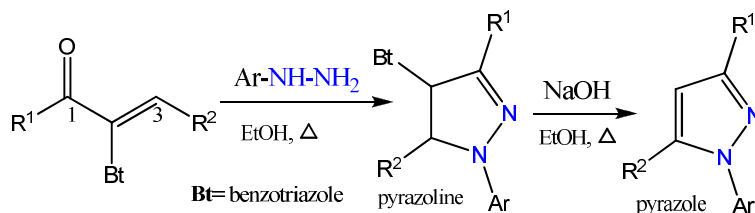


Schéma 3 : Synthèse de Katritzki

- Dans la synthèse réalisée par Bishop, une réaction de cyclocondensation entre des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés ( $\alpha$ -céto-alcynes) et la méthylhydrazine a d'abord été effectuée, suivie d'une autre réaction avec la phénylhydrazine. Les deux hydrazines conduisent à la formation de deux isomères différents [15].

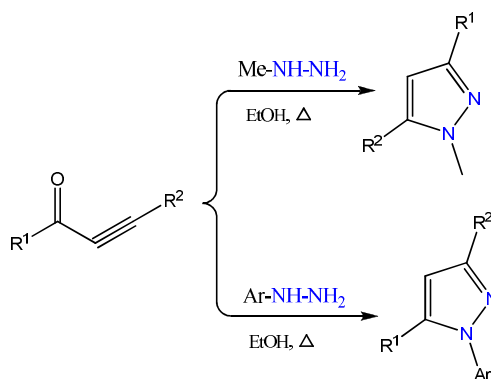


Schéma 4 : Synthèse de Bishop.

- Almirante *et al.* ont développé une nouvelle technique pour accéder aux pyrazoles. Ils réalisent une réaction de cyclocondensation entre la diéthoxyphosphorylacétaldéhyde tosylhydrazone (c) et les aldéhydes aromatiques [16]. L'aldéhyde réagit avec l'hydrazone (c) en présence de l'hydrure de sodium pour former le sel  $\alpha$ -insaturé ; un reflux ultérieur conduit à formation du pyrazole avec élimination du tosyl.

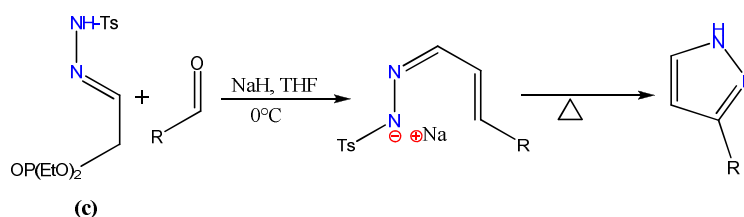
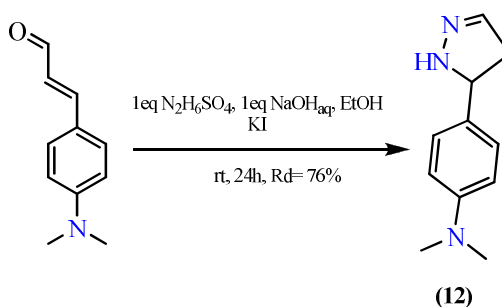


Schéma 5 : Synthèse d'Almirante

**I. 2. Synthèse de la 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-diméthylaniline (12)**

La synthèse de la pyrazoline(12) a été réalisée à température ambiante durant 24h, via une réaction de cyclocondensation entre le 3-(4-(diméthylamino)phényl)acryaldéhyde et le sulfate d'hydrazine dans l'éthanol 50% en présence d'hydroxyde de sodium, une quantité équimoléculaire de sulfate d'hydrazine et 1% d'iodure de potassium. La pyrazoline (12) est obtenue avec un rendement 76% et la purification s'effectue par une recristallisation dans l'éthanol absolu.



**Schéma 6** : Synthèse de la 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-diméthylaniline (12)

Les analyses spectroscopiques donnent les résultats suivants :

**Tableau 1** : Caractéristiques spectroscopiques du pyrazole (12)

code	Nom	Rd%	IR cm <sup>-1</sup>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm
12	4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-diméthylaniline	76	3159 (NH), 3066 (H-Ar), 2933 (CH <sub>3</sub> ), 1649 (C=N), 1531, 1597.	2,95 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,08 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 5,32 (s, 1H, NH), 6,62 (s, 1H, CH), 7,17–7,54 (m, 4H, H-Ar), 8,44 (s, 1H, CH)

**II. Pyridazin-3-ones**

Les pyridazinones sont des hétérocycles à six chaînons, avec deux atomes d'azote voisins, et un carbonyle en position 3. Ils sont très utilisés en synthèse organique [17,18], tout comme produits finaux en tant qu'inhibiteurs efficaces de corrosion de l'acier en milieu acide [19]. La synthèse des pyridazin-3-ones est réalisée par une action directe de l'hydrazine sur l'acide ou ester portant une fonction cétone ou aldéhyde en

position 4. En général, cette réaction est effectuée sous reflux dans un alcool et parfois en présence de l'acide acétique comme catalyseur [20-22].

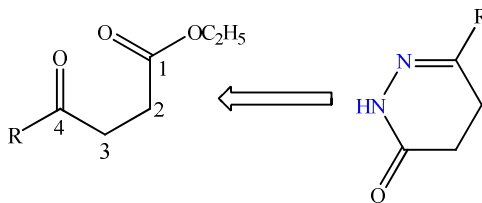


Figure 4 : Rétrosynthèse de la pyridazin-3-one

### Synthèse de la 6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one (13)

La synthèse de la pyridazin-3-one (**13**) par une réaction de cyclocondensation entre l'ester 4-oxopentanoate d'éthyle et l'hydrazine est très connue en chimie organique [23]. L'hydrate d'hydrazine est une base forte qui réagit vivement avec les cétones, sans catalyseur, pour donner une hydrazone dérivée par une réaction d'addition-élimination. De même, elle conduit à la formation des hydrazides sous l'action d'un équivalent d'ester dans un alcool à l'ébullition. Dans cette réaction, nous avons rassemblé les actions de l'hydrazine sur les deux fonctions cétone et ester. Le composé (**13**) est obtenu avec un excellent rendement (93%), sous forme d'un solide blanc. La purification se fait par recristallisation dans un mélange éthanol/eau (2/5).

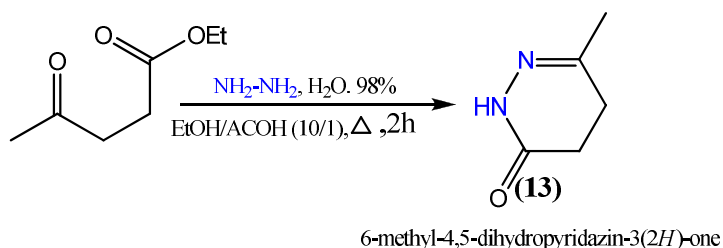


Schéma 7 : Synthèse de la 6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one (**13**)

Tableau 2 : Caractéristiques spectroscopiques de la pyridazin-3-one (**13**)

code	Nom	Rd%	IR cm <sup>-1</sup>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm
<b>13</b>	6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one	93	3159 (NH), 2933 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1662 (C=O).	1,29 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1,32 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,14 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ), 8,8 (s, 1H, NH)

### III. Synthèse des azapseudopeptides

Dans cette partie, nous avons réalisé des réactions de couplage pour former une liaison amide entre un aminoacide *N*-protégé et les deux hétérocycles précédents (12) et (13).

Afin de synthétiser des peptides avec les meilleurs rendements possibles, le carboxyle de l'acide aminé *N*-protégé peut être activé sous différentes formes. Selon la méthode utilisée, l'intermédiaire activé est ou n'est pas isolé. Différentes procédures de couplage peptidique sont employées, nous nous limiterons aux méthodes les plus accessibles.

- Une des méthodes très utilisées est l'activation aux moyens de carbodiimides [24,25]. Cette méthode a différents avantages : ces réactifs sont relativement peu coûteux, l'activation est réalisée *in situ*, ce qui permet de s'affranchir de l'isolation de l'intermédiaire activé. Enfin, de nouvelles méthodes combinant les carbodiimides avec des réactifs suppresseurs d'acémisation et plus réactifs vis-à-vis de l'aminolyse (tels que HOBt ou HOAt) se sont développées par la suite [26].

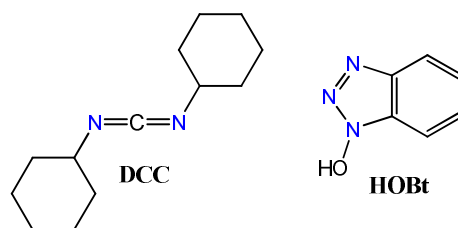


Figure 5 : Agents de couplage

- Les chlorures d'acyle, généralement obtenus par action du chlorure de thionyle [27-30], sont de bons réactifs de couplage. Cependant, ils sont relativement peu utilisés en synthèse peptidique en phase solide du fait de leur instabilité à température ambiante.

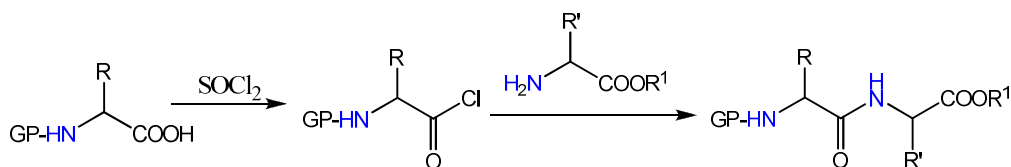


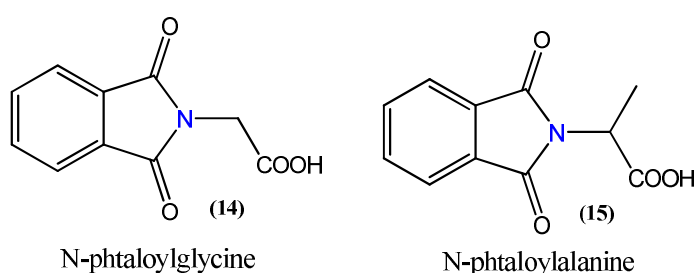
Schéma 8 : Couplage avec un chlorure d'acyle.

- Les agents de couplage peptidiques se retrouvent sous plusieurs types et formes, la plupart de ces agents sont présentés dans la partie bibliographique.

**Couplage effectuées**

Nous avons réalisé trois réactions de couplage entre deux aminoacides *N*-protégés avec la pyrazoline (**12**) et la pyridazin-3-one (**13**). Nous avons choisi l'activation du groupe carboxylique avec un chlorure d'acyle, parce qu'il a été sélectionné comme l'électrophile le plus réactif pour acyler le site azote.

Nous avons choisi l'acide *N*-phtaloylglycine (**14**) et la *N*-phtaloylalanine (**15**) pour les coupler avec la pyrazoline (**12**) et la pyridazin-3-one (**13**).



**Figure 6 :** Les aminoacides *N*-protégés (**14**) et (**15**)

L'activation du groupe carboxylique se fait par une action directe d'un excès de chlorure de thionyle sur les aminoacides *N*-protégés, sans solvant, et avec un léger chauffage de 30-40 min. L'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite.

Le chlorure de l'ainoacyle résiduel est dilué dans le chloroforme à -20°C. L'addition de l'hétérocycle (**12**) ou (**13**) se fait à l'aide une ampoule à brome sous forme d'une solution dans le chloroforme, en présence de 2 équivalents de TEA et avec une vigoureuse agitation pendant 12h. A la fin, on filtre le sel formé au cours de la réaction et on lave la phase organique avec une solution saturée de carbonate de sodium, puis avec de l'eau. On termine par un séchage et évaporation de la phase organique. Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange éthanol/eau (1/4). (Schéma 9).

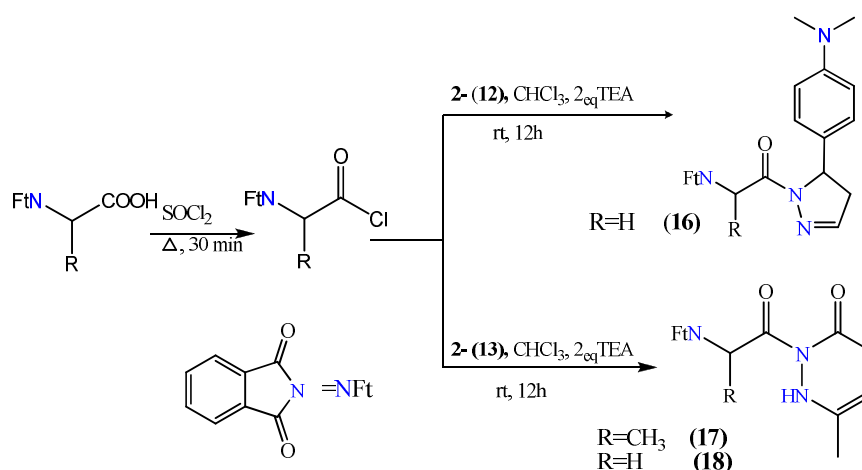


Schéma 9 : Aza-pseudopeptides (16), (17), (18)

Tableau 3 : Identification spectrale des azapeptides.

code	Nom	Rd%	IR cm <sup>-1</sup>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm
16	(5-(4-iso-propylphényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-N-phthalimido glycine	92	3065 (H-Ar), 2928 (CH <sub>3</sub> ), 1782, 1725, 1684 (C=O).	1.32 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 2.93-2.99 (d, H, CH), 4.03-4.09 (d, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.43 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.56-6.68 (t, 1H, CH), 6.88-7.71 (m, 8H, H-Ar).
17	(3-méthyl-5,6-dihydropyridazin-1(2H)-yl)-N-phthalimidoalanine	97	3220 (NH), 3059 (H-Ar), 2925 (CH <sub>3</sub> ), 1755, 1730, 1668, 1597 (C=O).	1.29 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.15-2.32 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.12 (d, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (t, 1H, CH), 4.87-4.88 (q, 1H, CH), 7.28-7.88 (m, 4H, ArH), 9.35 (b, 1H, NH).
18	(3-méthyl-5,6-dihydropyridazin-1(2H)-yl)-N-phthalimidoglycine	90	3312 (NH), 3032 (H-Ar), 2933 (CH <sub>3</sub> ), 1760, 1725, 1662, 1612 (C=O).	1.32 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.14 (d, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.25 (t, 1H, CH), 4.45 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.35 (s, 1H, NH), 7.28-7.88 (m, 4H, ArH).

#### IV. Conclusion

Dans cette partie, nous avons choisi une nouvelle stratégie pour l'obtention des pseudoazapeptides cycliques. On a préparé des pyrazoles et des pyrazolines. Par la suite, nous avons couplé ces produits avec des aminoacides afin d'aboutir à des pseudoazapeptides avec des rendements qui dépassent les 70%.

Les produits synthétisés dans cette partie ont été testés contre l'inhibition de corrosion de l'acier CX38 dans l'acide chlorhydrique. La technique utilisée est la gravimétrie. On a trouvé que les composés **(12)**, **(16)** et **(17)** donnent de bons résultats contre la corrosion, ce qui nous a permis d'étudier le mécanisme de l'inhibition de ces composés.

## Références

- [1] S. Ahmad Shawali, A. ThorayaFarghaly, and I. R. Ahmad Aldahshoury., *ARKIVOC*, **2010** (ix), 19-30.
- [2] ArifKivrak, *Development of new methods for the synthesis of pyrazoles, 4-iodopyrazoles, isoxazoles and 1,2,4-oxadiazoles*, Thesis doct, Middle EAST technical university, **2011**, 30.
- [3] B. L. Frinkelstein, C. J. Strok, *J. Pestic. Sci.* **1997**, *50*, 324.
- [4] S. Fustero, R. Roman, J. F. Sanz-Cervera, A. Simon-Fuentes, J. Bueno, S. Villanova, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8545.
- [5] K. L. Kees, J. J. Jr. Fitzgerald, K. E. Steiner, J. F. Mattes, B. Mihan, T. Tosi, D. Mondoro, M. L. McCaleb, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3920.
- [6] T. Ochi, K. JoboMagari, A. Yonezawa, K. Matsumori, T. Fujii, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *365*, 259.
- [7] F. R. Souza, V. T. Souza, V. Ratzlaff, L. P. Borges, M. R. Oliveira, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. Martins, C. F. Mello, *Eur. J.Pharmacol.* **2002**, *451*, 141.
- [8] Liu, X. H.; Cui, P.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Zhu, H. L.; Wang, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4075.
- [9] T. Premkumar, S. Govindarajan, *World J. Microb. Biot.* **2005**, *21*, 479.
- [10] S. Demirayak, A. S. Karaburum, R. Beis, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1089.
- [11] H. Elmsellem, N. Basbas, A. Chetouani, A. Aouniti, S. Radi, M. Messali, B. Hammoutia, *PortugaliaeElectrochimica Acta*, **2014**, *32(2)* 77-108.
- [12] (a) L. Knorr, *BerDtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597. (b)L. Knorr, *BerDtsch.*
- [13] V. K. Aggarwal, J. De Vicente, R. V. Bonnert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*,5381.
- [14] X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3505.
- [15] A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang, M. V. Voronkov, *J. Org. Chem.* **2001**,*66*, 6787.
- [16] B. C. Bishop, K. M. Brands, A. D. Gibb, D. Kennedy, *Synthesis* **2004**, 43.
- [17] N. Almirante, A. Cerri, G. Fedrizzi, G. Marazzi, M.Santagostino, *TetrahedronLett.* **1998**, *39*, 3287.
- [18] (a)Sheykhan, M.; Ranjbar, Z. R.; Morsali, A.; Heydari, A. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1971; (b) Y. H. Ng, S. Ikeda, T.Harada, Y. Morita, M. Matsumura, *Chem. Commun.* **2008**, 3181.

- [19] (a) E. Colacino, P. Nun, F. M. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5569; (b) K. Longhi, D. N. Moreira, M. R. B. Marzari, V. M. Floss, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3193; (c) T. Friščić, D. G. Reid, I. Halasz, R. S. Stein, R. E. Dinnebier, M. J. Duer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 712; (d) J. Sankaranarayanan, L. N. Bort, S. M. Mandel, P. Chen, J. A. Krause, E. E. Brooks, P. Tsang, A. D. Gudmundsdottir, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 937; (e) L. Carlier, M. Baron, A. Chamayou, G. Couarraze, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4686; (f) K. Jang, K. Miura, Y. Koyama, T. Takata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3088.
- [20] K. Benbouya, I. Forsal, M. Elbakri, T. Anik, R. Tourir, M. Bennajah, D. Chebab, A. Rochdi, B. Mernari, M. EbnTouhami, *Res Chem Intermed*, **2014**, *40*, 1267–1281
- [21] W. J. Coates, H. D. Prain, M. L. Reeves, B. H. Warrington, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1735.
- [22] A. V. Gulevskaya, O. N. Burov, A. F. Pozharskii, M. E. Kletskii, I. N. Korbukova, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 696.
- [23] B. Lee, P. Kang, K. H. Lee, J. Cho, W. Namc, W. K. Lee, N. H. Hur, *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54* 1384–1388.
- [24] René Milcent, *chimie organique, EDP Sciences*, **2007**, 250-270.
- [25] D. F. DeTar, R. Silverstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1020-1023.
- [26] J. C. Sheehan, M. Goodman, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 1367-1369.
- [27] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
- [28] L. A. Carpino, B. J. Cohen, K. E. Stephens, D. Sadat-Aalae, J. H. Tien, D. C. Langridge, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3732-3734.
- [29] M. Beyermann, M. Bienert, H. Niedrich, L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 721-728.
- [30] J. N. Bertho, A. Loffet, C. Pinel, F. Reuther, G. Sennyey, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1303-1306.

Le phénomène de corrosion est un problème de surface ou d'interface entre un métal et un milieu agressif liquide ou gazeux. Ce phénomène a pris de nos jours une importance considérable, étant donnée l'utilisation de plus en plus grande de quantités des métaux et alliages dans la vie moderne.

Les métaux se distinguent des autres matériaux par un ensemble de propriétés, comme par exemple une bonne ductilité, une résistance élevée à la traction et aux hautes températures, une bonne conductibilité électrique et thermique, ainsi qu'une grande facilité de mise en œuvre. Les métaux sont oxydés au contact de l'air et de l'eau, ce qui diminue leur résistance à la corrosion, affectant ainsi leur durabilité. Pour éviter la corrosion de métaux, on emploie des techniques de protection adéquates.

Dans cette partie, nous avons étudié le mécanisme de l'inhibition des produits **12**, **16** et **17**, contre la corrosion de l'acier doux dans l'acide chlorhydrique 1M. Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie appliquée et environnement, de l'Université Mohammed I<sup>er</sup> d'Oujda, Maroc.

#### **I. 1. Les inhibiteurs de corrosion**

Conformément à la définition donnée par la National Association of Corrosion Engineers (NACE), un inhibiteur de corrosion est un composé chimique qui, introduit à faible concentration au milieu corrosif, ralentit ou stoppe le processus de corrosion d'un métal placé au contact de ce milieu. Un inhibiteur de corrosion doit posséder les propriétés suivantes :

- réduire la vitesse de corrosion d'un métal, sans en affecter les caractéristiques physicochimiques, en particulier la résistance mécanique.
- être stable en présence des autres constituants du milieu, en particulier vis-à-vis des oxydants,
- être stable aux températures d'utilisations,
- être efficace à faible concentration,
- être compatible avec les normes de non-toxicité,

Il ne modifie donc pratiquement pas la nature, ni la concentration du milieu. Les inhibiteurs de corrosion agissent en créant une barrière entre le métal et le réactif. Ils viennent se fixer à la surface du métal sous une forme qui dépend de leur nature.

### I. 1. 1. Inhibiteurs inorganiques (minéraux)

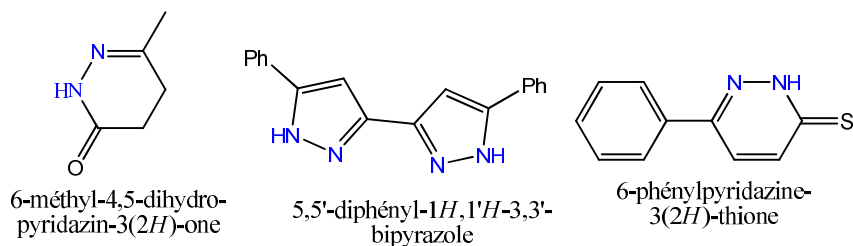
Ces inhibiteurs minéraux sont utilisés en milieux aqueux neutres ou alcalins. Parmi les inhibiteurs de corrosion, on trouve les chromates, les molybdates, les silicates et les phosphates [1].

### I. 1. 2. Inhibiteurs organiques

Les inhibiteurs organiques sont les composés les plus utilisés, parce qu'ils sont capables de protéger le métal à faible concentration. Ils ne modifient pas les propriétés physicochimiques du milieu de travail, comme le **pH** et le potentiel. L'efficacité des inhibiteurs organiques est liée à leur structure chimique, à la concentration et aux propriétés chimiques de la couche formée dans les conditions précises. Les inhibiteurs organiques contenant des hétéroatomes avec les doublets libres (*N*, *O*, *S* et *P*), ou liaisons  $\pi$ , ou liaisons conjuguées, ou des cycles aromatiques, sont les plus efficaces contre la corrosion de l'acier doux dans le milieu acide [2,3]. Les inhibiteurs de corrosion possèdent les propriétés suivantes :

- Une bonne adsorption à la surface du matériau dont elle ralentit simultanément les processus de corrosion anodique et cathodique.
- La plupart de ces inhibiteurs sont des hétérocycles.
- La principale caractéristique de ces inhibiteurs est leur efficacité élevée, même à faible concentration.
- L'effet inhibiteur augmente avec la masse moléculaire de l'inhibiteur.
- L'utilisation d'inhibiteurs organiques est préférée pour des raisons d'écotoxicité.

La Figure 1 donne la composition chimique et la formule de quelques inhibiteurs organiques portant deux atomes d'azotes voisins, une pyridazin-3-one [4], un dipyrazole [5] et une pyridazin-3-thione [6].



**Figure 1 :** Quelques inhibiteurs organiques de corrosion

#### I. 2. Mécanismes d'inhibition

Le mécanisme de l'inhibition est lié au milieu corrosif et à la nature du métal à protéger.

Il existe deux considérations valables pour tous les inhibiteurs de corrosion :

- La corrosion étant un processus électrochimique, l'action de l'inhibiteur ne peut s'exprimer qu'au niveau d'une des étapes des réactions élémentaires (transport d'espèce en solution, formation d'intermédiaires superficiels, adsorption des espèces à la surface des phases solides, transfert de charges électroniques),
- L'intervention de l'inhibiteur dans le processus de transport des espèces électroactives (oxygène, protons, produits de réaction) au sein de la solution étant peu probable, le mécanisme d'action d'un inhibiteur est le plus souvent à rechercher au voisinage immédiat de la surface.

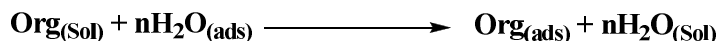
On peut concevoir l'action de l'inhibiteur par

- l'interposition d'une barrière entre le métal et le milieu corrosif, dans ce cas, qui est essentiellement celui des milieux acides, le rôle de l'adsorption du composé à la surface sera primordiale,
- ajout des agents tampons, qui augmentent le pH près de la surface métallique et favorisent la passivation dans certains cas. Certains inhibiteurs oxydants provoquent une passivation spontanée du métal diminuant ainsi la vitesse de corrosion,
- la formation de films superficiels par précipitation de sels minéraux ou de complexes organiques peu solubles. Ces films réduisent l'accessibilité de la surface vis-à-vis de l'oxygène et en plus, ils bloquent partiellement la dissolution anodique,
- par élimination de l'agent corrosif, cette technique n'est applicable que dans des systèmes fermés. Elle se pratique notamment dans les circuits d'eau chaude fermés des centrales thermiques.

#### I. 3. Inhibition en milieu acide

Dans un milieu acide, les inhibiteurs les plus utilisés sont les inhibiteurs organiques. Ces inhibiteurs agissent d'abord par adsorption à la surface du métal, avant même d'intervenir dans les processus réactionnels de corrosion pour en diminuer la vitesse. Dans les solutions aqueuses, en raison de leur caractère polaire, les molécules d'eau s'adsorbent à la surface du métal. Les inhibiteurs organiques doivent donc déplacer les

molécules d'eau adsorbées. D'après Bockris [17,18], l'adsorption d'une substance organique à la surface du métal peut être décrite par la réaction suivante:



Où  $n$  est le nombre de molécules d'eau déplacées de la surface pour chaque molécule organique adsorbée. Le nombre  $n$  est indépendant du recouvrement et de la charge du métal, mais dépend de l'aire géométrique de la molécule organique par rapport à celle de l'eau.

L'adsorption de la molécule organique se produit parce que l'énergie d'interaction entre la surface du métal et celle-ci est plus grande que l'énergie d'interaction entre le métal et les molécules d'eau. L'inhibition de la corrosion au moyen des composés organiques résulte généralement de leur adsorption à la surface du métal. Le phénomène peut être mis en évidence par:

- l'étude des isothermes d'adsorption,
- l'examen de la surface au moyen de techniques spécifiques: la microscopie électronique à balayage et la spectroscopie des photoélectrons.

#### I. 4. Type d'adsorption

L'adsorption des composés organiques peut être décrite par deux principaux types d'interaction à savoir la physisorption (formation de liaisons faibles) et la chimisorption. Ces deux types d'adsorption sont influencés par la nature et la charge du métal, la structure chimique du produit organique et le type d'électrolyte [19].

#### I. 5. Les paramètres influant sur les inhibiteurs de corrosion dans le milieu acide

##### I. 5. 1. Influence de la densité électronique

Les études comparatives réalisées sur des inhibiteurs appartenant à la même famille et avec des substituants différents, nous a conduits aux résultats suivants :

- L'efficacité inhibitrice de corrosion varie inversement avec l'électronégativité si l'inhibiteur porte un hétéroatome. L'inhibiteur qui porte l'hétéroatome le moins électronégatif est le plus efficace. Par exemple, les inhibiteurs qui contiennent du soufre sont plus efficaces que ceux qui contiennent l'azote, parce que le soufre est moins électronégatif que l'azote.
- L'efficacité inhibitrice de la corrosion varie en parallèle avec les effets électroniques mésomères donneurs des substituants, et inversement avec les

effets électroniques inductifs. Par exemple, l'inhibiteur (ACPC) qui porte un chlore est plus efficace que l'inhibiteur (AMPC) qui porte un groupe oxyméthyle (Figure 2) [26].

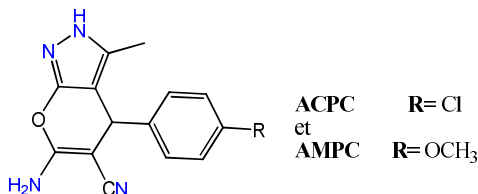


Figure 2 : L'inhibiteur ACPC et AMPC.

- Les inhibiteurs insaturés sont plus efficaces que les inhibiteurs saturés, parce qu'ils sont porteurs d'électrons capables de créer des liaisons avec la surface du métal.

### I. 5. 2. Influence de la concentration

L'efficacité inhibitrice de corrosion varie en parallèle avec la concentration de l'inhibiteur ; ce phénomène peut être justifié par l'absorption isotherme de Langmuir, de Frumkin et de Temkin [27].

- **Langmuir**

Le modèle de Langmuir suppose qu'il existe à la surface du métal un nombre fixe de sites. Chacun de ces sites ne peut adsorber qu'une seule particule. Ce modèle est le plus utilisé pour l'étude thermodynamique de la corrosion de l'acier dans un milieu acide en présence d'inhibiteur. Selon Langmuir, la fraction de sites occupés ( $\theta$ ), aussi appelée taux de recouvrement de la surface est donnée par la formule

$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{b} + C_{inh} \Leftrightarrow \theta = \frac{b C_{inh}}{1 + b C_{inh}}$$

Où ( $C_{inh}$ ) est la concentration de l'inhibiteur, ( $b$ ) est le coefficient d'adsorption.

- **Temkin**

L'énergie libre d'adsorption de l'adsorbat est une fonction linéaire du taux de recouvrement ( $\theta$ ), les constantes de vitesse chimiques sont en fonction de ( $\theta$ ). Il y a attraction ou répulsion entre espèces adsorbées à la surface. L'équation de l'isotherme de Temkin est:

$$b C_{inh} = \frac{e^{(a\theta)} - 1}{1 - e^{-(a\theta-1)}} \Leftrightarrow e^{f\theta} = b C_{inh}$$

Où ( $a$ ) est une constante d'interaction entre particules adsorbées, ( $b$ ) désigne le coefficient d'adsorption et ( $C_{inh}$ ) la concentration de l'inhibiteur dans l'électrolyte.

- **Frumkin**

Les valeurs de  $\theta$  sont tirées de l'équation de l'isotherme de Frumkin suivante :

$$\frac{\theta}{1-\theta} e^{-2f\theta} = b C_{inh}$$

( $f$ ) est le facteur de l'inhomogénéité énergétique.

## II. Méthodes d'évaluation de la corrosion

### II. 1. La gravimétrie

Le principe de la gravimétrie est basé sur la mesure de la perte de poids ( $\Delta m$ ) subie par un échantillon de surface ( $S$ ) connu d'une plaque d'acier, pendant le temps ( $t$ ) d'immersion dans une solution corrosive maintenue à température constante. La vitesse de corrosion ( $W_{corr}$ ) (en  $mg.cm^{-2}.h^{-1}$  ou  $\mu g.cm^{-2}.h^{-1}$ ) est donnée par la relation suivante:

$$W_{corr} = \frac{\Delta m}{S.t}$$

L'efficacité inhibitrice d'un composé organique est donnée par la relation suivante :

$$E(\%) = \frac{W_{corr} - W_{inh}}{W_{corr}} \cdot 100$$

( $W_{corr}$ ) et ( $W_{inh}$ ) présente la vitesse de corrosion avec et sans inhibiteur respectivement.

### II. 2. Méthodes électrochimiques

Les méthodes électrochimiques utilisées permettant d'étudier le phénomène de corrosion avec une haute précision. Ils sont divisés en deux catégories : Méthodes stationnaires et transitoires. La figure 3 présente une photographie d'un potentiostat.

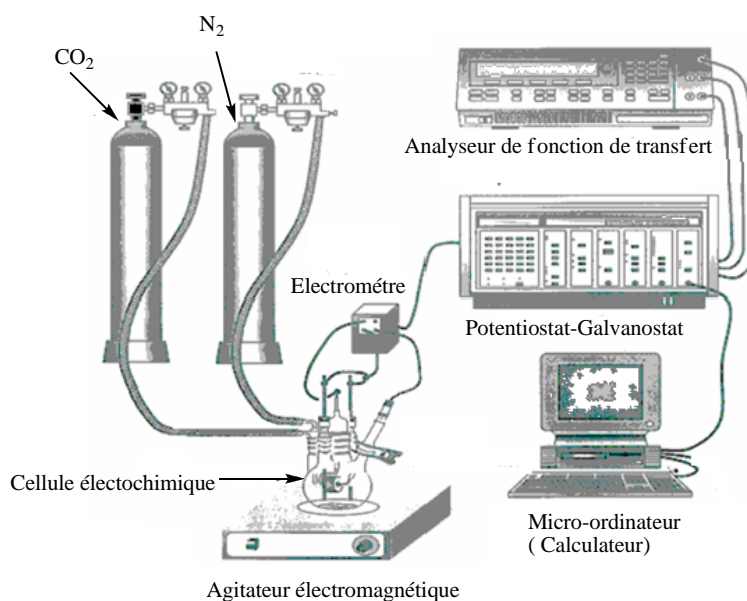


Figure 3 : présentation d'un potentiostat calculateur

## II. 2. 1. Méthode stationnaire

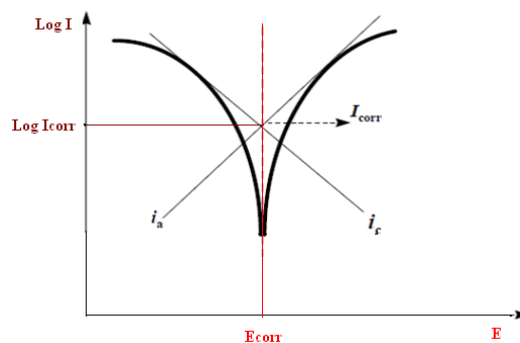
### Courbes de polarisation

La courbe de polarisation de l'interface métal-solution est une caractéristique fondamentale de la cinétique électrochimique, mais ne rend compte que de l'étape la plus lente du processus global à l'interface électrochimique. Pour déterminer une courbe de polarisation potentiostatique, on applique, à l'aide d'un potentiostat, différents potentiels entre l'électrode de travail et une électrode de référence. On mesure le courant stationnaire qui s'établit après un certain temps dans le circuit électrique entre cette électrode de travail et une contre-électrode.

Cette méthode permet de déterminer d'une façon précise les paramètres électrochimiques d'un métal au contact d'un électrolyte à savoir, la vitesse instantanée de corrosion ( $I_{corr}$ ), le potentiel de corrosion ( $E_{corr}$ ), les pentes de Tafel, la résistance de polarisation ( $R_p$ ), les courants limites de diffusion. Elle donne des mesures rapides et sa mise en œuvre est relativement simple. La détermination de la vitesse de corrosion à partir des courbes de polarisation est étroitement liée à la cinétique régissant le processus électrochimique. On distingue trois principaux types de cinétique.

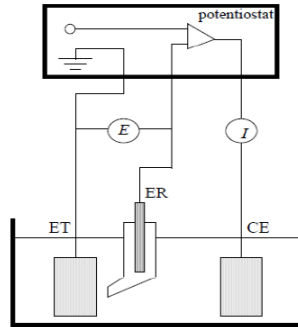
- Cinétique d'activation pure,
- Cinétique mixte (activation + diffusion),
- Cinétique de diffusion pure.

Pour déterminer expérimentalement ces paramètres électrochimiques, une présentation logarithmique de la densité de courant est en général préférable, car elle met en évidence la relation linéaire entre le logarithme de la densité de courant et le potentiel.



**Figure 4 :** Détermination des paramètres électrochimiques à partir des droites de Tafel.

Le dispositif utilisé pour le tracé des courbes est constitué d'un montage classique à trois électrodes, composé d'un potentiostat, d'un générateur programmant l'évolution du potentiel en fonction du temps et d'un enregistreur. La mesure du potentiel est effectuée à l'aide d'un millivoltmètre à haute impédance par rapport à l'électrode de référence.



**Figure 5 :** Dispositif de mesure d'une courbe de polarisation potentiostatique.

$E_T$ : électrode de travail,  $E_R$ : électrode de référence,  $C_E$ : contre électrode.

## II. 2. 2. Méthode transitoire

### II. 2. 2. 1. Spectroscopie d'impédance électrochimique

Les méthodes non stationnaires peuvent être classées en deux catégories à savoir, la méthode de perturbation de grande amplitude (voltamétrie cyclique) et la méthode de faible amplitude (impédancemétrie électrochimique). Des travaux antérieurs [28] ont montré que la spectroscopie d'impédance électrochimique (*SIE*) est susceptible d'identifier les étapes élémentaires intervenant dans le processus global se déroulant à l'interface métal / solution, sous forme de diverses constantes de temps. La *SIE* est employée aujourd'hui dans les domaines suivants:

- La photoélectrochimie,
- L'interface semi-conducteur / électrolyte,
- L'électrochimie organique et l'étude des phénomènes d'adsorption,
- La bioélectrochimie,
- La corrosion et son inhibition.

La méthode d'impédance-métrée consiste à mesurer la réponse de l'électrode face à une modulation sinusoïdale de faible amplitude du potentiel en fonction de la fréquence. On peut superposer une telle modulation à un potentiel anodique ou cathodique imposé au potentiel de corrosion. Une alternative consiste à moduler le courant et mesurer le potentiel. On appelle parfois spectroscopie d'impédance les mesures d'impédance

présentées en fonction de la fréquence de modulation. L'analyse de la réponse du système conduit à disséquer les étapes élémentaires intervenant dans le processus électrochimique global.

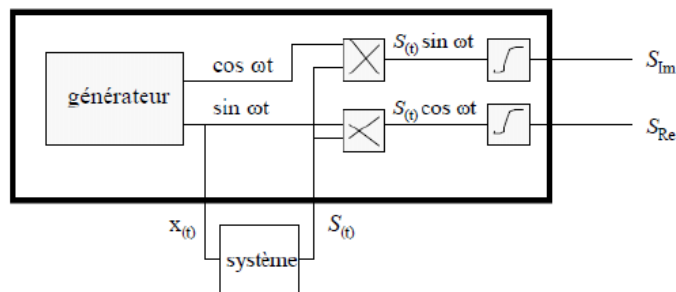
Dans le domaine de la corrosion, la *SIE* présente plusieurs avantages. Elle permet la détermination précise de la vitesse de corrosion même dans le cas où le métal est recouvert d'une couche protectrice. La *SIE* permet aussi l'évaluation du taux d'inhibition, la caractérisation des différents phénomènes de corrosion (par dissolution uniforme, par piqûres et intergranulaire) et l'étude des mécanismes réactionnels à l'interface électrochimique.

**II. 2. 2. Dispositif expérimental de mesure de l'impédance électrochimique**

Il existe plusieurs techniques pour mesurer l'impédance d'un circuit électrique [29]. Aujourd'hui, on utilise le plus souvent un analyseur de fonction de transfert (*TFA*, transfer function analyzer). La figure 6 montre le principe de la méthode. Un générateur fournit un signal sinusoïdal  $x(t) = x_0 \sin wt$ . La Réponse du système étudié est un signal  $S(t)$  qui diffère de  $x(t)$  par sa phase et son amplitude. L'analyseur multiplie  $S(t)$  avec un signal de référence, en phase avec  $x(t)$  ou décalé de  $90^\circ$ . L'intégration entre ( $t=0$ ) et ( $t'$ ), ( $t'$ ) étant un multiple de la période du signal, fournit la partie réelle  $S_{Re}$  et imaginaire  $S_{Im}$  du signal  $S(t)$ .

$$S_{Re} = \frac{1}{t'} \int_0^{t'} S(t) \sin(Wt) dt \quad \& \quad S_{Im} = \frac{1}{t'} \int_0^{t'} S(t) \cos(Wt) dt$$

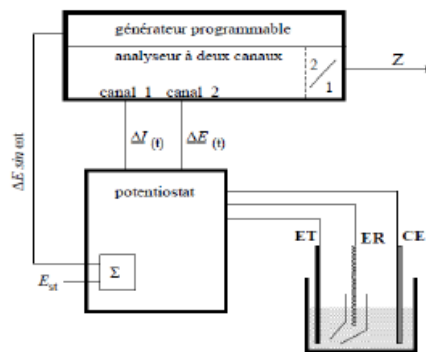
L'intégration élimine les harmoniques de  $S(t)$  et le bruit de fond, pour autant que le temps d'intégration  $t'$  soit suffisamment long. En pratique, il faut trouver un compromis entre la précision de la mesure et la durée d'intégration.



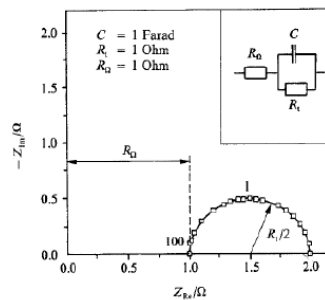
**Figure 6 :** Principe de fonctionnement d'un analyseur de fonction de transfert.

Pour mesurer l'impédance d'un système électrochimique selon la méthode décrite, nous utilisons un potentiostat modèle (*Z*) *Computer* et on superpose au potentiel stationnaire une perturbation sinusoïdale fournie par un générateur programmable en fréquence, incorporé à l'analyseur de fonction de transfert (système *Tacussel*) (Figure 7). Ce dernier possède deux canaux, permettant ainsi de mesurer simultanément le potentiel et l'intensité du courant. L'analyseur détermine les parties réelles et imaginaires de ces deux quantités selon la méthode décrite auparavant, puis, par division, calcule l'impédance (*Z*) du système électrochimique.

Les données sont transférées dans la mémoire d'un ordinateur, ce qui permet ensuite de tracer les diagrammes d'impédance (diagramme de Nyquist) (Figure 8). Les fréquences balayées lors de mesures d'impédance vont généralement de quelques millihertz à une centaine de kilohertz. A basse fréquence, la durée des essais devient très longue et on risque un changement de l'état de surface de l'électrode. Le temps de réponse du potentiostat et les capacités associées à la cellule ainsi qu'au circuit électrique déterminent la fréquence maximum utilisable.



**Figure 7 :** Mesure de l'impédance à l'aide d'un analyseur de fonction de transfert, sous contrôle de potentiel.



**Figure 8 :** Diagramme de Nyquist de l'impédance d'un circuit équivalent simple de l'interface électrode-électrolyte.

### III. Relation entre mécanisme électrochimique et modèle électrique

Les circuits électriques équivalents décrits ici sont basés sur les réactions à l'électrode les plus simples. Beaucoup d'autres ont été proposés pour rendre compte de situations plus complexes, comportant par exemple l'adsorption d'espèces électroactives, le transfert de charges en plusieurs étapes et / ou des réactions couplées [30-33].

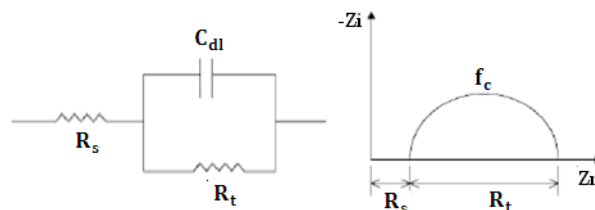
#### III. 1. Réaction faradique (transfert de charges pures)

La capacité de double couche ( $C_{dl}$ ), et la résistance de transfert de charges ( $R_t$ ) sont introduites en parallèle pour rendre compte du fait que le courant total traversant l'interface est la somme des contributions distinctes du processus faradique et de la charge de double couche. Comme le courant global traverse aussi la résistance non compensée de la solution électrolytique, le terme ( $R_s$ ) est introduit en série dans le circuit (Figure 9). En pratique, les valeurs numériques de ( $C_{dl}$ ) et ( $R_t$ ) dépendent du potentiel appliqué à l'interface, d'où la nécessité d'utiliser une perturbation sinusoïdale de faible amplitude pour déterminer dans le plan complexe les variations de l'impédance avec la fréquence. Le comportement du circuit équivalent, pour une réaction contrôlée par un processus d'activation, est représenté dans le plan complexe par un demi-cercle (Figure 9). La résistance de transfert de charges ( $R_t$ ) est définie comme l'intersection de la boucle avec l'axe réel à basse fréquence. La résistance de la solution ( $R_s$ ) est la limite de l'impédance à haute fréquence. La capacité de la double couche ( $C_{dl}$ ) est déterminée à partir de la relation:

$$C_{dl} = \frac{1}{R_t 2 \pi f_c}$$

( $f_c$ ) est la fréquence correspondant au sommet du demi-cercle.

En pratique, la boucle capacitive (Figure 9) n'est pas centrée sur l'axe des réels à cause de la dispersion en fréquence qui peut être reliée à une hétérogénéité de surface qui engendre une distribution de la vitesse de réaction.



**Figure 9 :** Représentation simplifiée d'une interface électrochimique pour une réaction avec transfert de charges sans diffusion et diagramme d'impédance correspondant.

#### IV. Etude de l'effet inhibitrice des (12), (16) et (17) sur la corrosion d'un acier doux dans l'acide chlorhydrique 1M

Dans cette partie, nous avons fait l'étude et l'évaluation de quelques produits synthétisés dans notre travail de thèse. Les recherches bibliographiques nous ont donné une très forte possibilité pour avoir une activité anticorrosive liée à nos produits. On a réussi à évaluer et faire les études gravimétrique et électrochimique pour trois produits, à savoir (12), (16), et (17).

##### IV. 1. Inhibiteur utilisé

Les inhibiteurs utilisés sont les produits (12), (16), (17) et (18) présentés dans la figure 10, ces produits sont synthétisés dans notre laboratoire. Il s'agit de produits portant un groupement pyrazoliniques dans le cas de (12) et (16) et un groupement pyridazin-3-one dans le cas de (17). Le composé (18) ne possède aucune activité inhibitrice de corrosion et pour cela nous ne l'avons pas testé outre mesure, par contre les autres possèdent une bonne activité inhibitrice de corrosion de l'acier doux dans un L'acide chlorhydrique 1M.

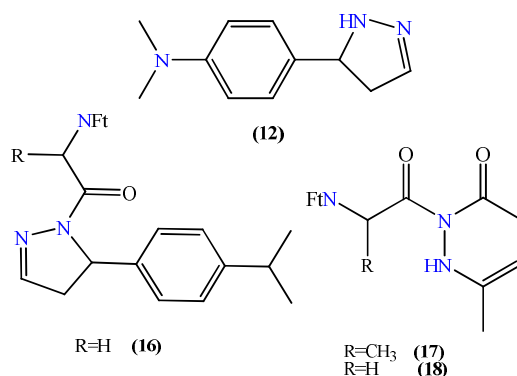


Figure 10 : Structure moléculaire du (12), (16), (17) et (18)

##### IV. 2. Etude gravimétrique, polarisation et spectroscopie impédance

- Dans cette étude, nous avons utilisé des échantillons d'acier doux dont la composition est la suivante (pourcentage massique): 0.09% P; 0.38% Si; 0.01% Al; 0.05% Mn; 0.21% C; 0.05% S et le reste du fer. La solution corrosive est une solution HCl 1M obtenue par dilution de l'acide chlorhydrique 37%.
- Pour éliminer les pellicules d'oxyde ainsi que les différents dépôts qui se forment sur la surface des plaques afin que celles-ci soient uniformes, on

procède avant tout à un essai gravimétrique ou électrochimique au polissage. Nous avons utilisé le polissage manuel à l'aide du papier émeri à différents degrés de granulation (*SiC* #400, #600, #800, #1000 et #1200), suivi d'un lavage à l'eau distillée afin d'éliminer les produits d'abrasion. Ensuite, on a séché les plaques à l'air propulsé chaud.

- Au cours de notre travail, nous avons utilisé comme solution corrosive la solution aqueuse d'acide chlorhydrique. La solution acide est préparée à partir de la solution commerciale d'acide chlorhydrique (37%) en utilisant de l'eau distillée. La gamme des concentrations utilisées pour l'inhibiteur est de  $10^{-6}$  M à  $10^{-3}$  M.

#### IV. 2. 1. Etude gravimétrique

Les dimensions de la plaque d'acier utilisée sont : 1.5 x 1.5 x 0.5cm. La plaque est immergée dans HCl 1M, avec et sans addition de différentes concentrations des inhibiteurs (**12**), (**16**) et (**17**). L'efficacité inhibitrice est déterminée après 4h d'immersion, à 35°C. La valeur de l'efficacité inhibitrice donnée est la moyenne de trois essais effectués dans les mêmes conditions pour chaque concentration. Elle est donnée par la relation suivante:

$$E(\%) = \frac{W_{corr} - W_{inh}}{W_{corr}} \cdot 100$$

( $W_{corr}$ ) et ( $W_{inh}$ ) sont les vitesses de corrosions de l'acier respectivement sans et avec inhibiteur.

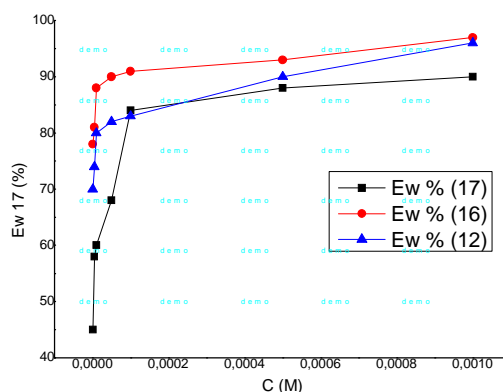
Le tableau **I** donne les valeurs de la vitesse de corrosion et l'efficacité inhibitrice calculée par gravimétrie pour différentes concentrations de (**12**), (**16**) et (**17**) en milieu HCl 1M à 35°C.

**Tableau 1 :** Les vitesses de corrosion et l'efficacité inhibitrice pour les différentes concentrations du (12), (16) et (17) pour la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M à 35°C.

composé	C (M)	$W_{corr}$ (g/m <sup>2</sup> .h)	$E_w$ (%)
HCl	-	9.04	-
17	10 <sup>-6</sup>	4.96	45
	5.10 <sup>-6</sup>	3.71	58
	10 <sup>-5</sup>	3.58	60
	5.10 <sup>-5</sup>	2.86	68
	10 <sup>-4</sup>	1.44	84
	5.10 <sup>-4</sup>	1.01	88
	10 <sup>-3</sup>	0.93	<u>90</u>
16	10 <sup>-6</sup>	1.95	<b>78</b>
	5.10 <sup>-6</sup>	1.69	81
	10 <sup>-5</sup>	1.11	88
	5.10 <sup>-5</sup>	0.87	90
	10 <sup>-4</sup>	0.83	91
	5.10 <sup>-4</sup>	0.63	93
	10 <sup>-3</sup>	0.27	<u>97</u>
12	10 <sup>-6</sup>	2.70	<b>70</b>
	5.10 <sup>-6</sup>	2.32	74
	10 <sup>-5</sup>	1.73	80
	5.10 <sup>-5</sup>	1.58	82
	10 <sup>-4</sup>	1.51	83
	5.10 <sup>-4</sup>	0.85	90
	10 <sup>-3</sup>	0.39	<u>96</u>

L'étude gravimétrique nous a donné les résultats suivants :

- On observe que l'efficacité inhibitrice augmente avec la concentration des inhibiteurs (12), (16) et (17) :
- (12) donne une efficacité de 96%
- (16) donne une efficacité de 97%
- (17) donne une efficacité de 90%
- Les composés (12), (16) et (17) peuvent être considérés comme des inhibiteurs de la corrosion de l'acier en milieu chlorhydrique, les meilleurs résultats sont obtenus en présence du composé (12) de 97% à 10<sup>-3</sup>M.
- Le composé (16) possède l'activité anticorrosive la plus élevée, de 97% à 10<sup>-3</sup>M et 87 à 10<sup>-6</sup>M.



**Figure 11 :** Variation de l'efficacité inhibitrice des (16), (17) et (12) en fonction de ses concentrations.

Les inhibiteurs organiques adsorbés diminuent la dissolution du métal en formant un film protecteur sur la surface séparant le métal et le milieu de corrosion [34]. La corrosion diminue avec la capacité de la molécule d'inhibiteur qui a une tendance à former des liaisons chimiques fortes ou faibles avec des atomes de fer. La présence des doublets libres des atomes d'azote et les électrons  $\pi$  dans le cycle de benzène dans nos composés (16), (17) et (12), peuvent conduire à une bonne adsorption avec le métal.

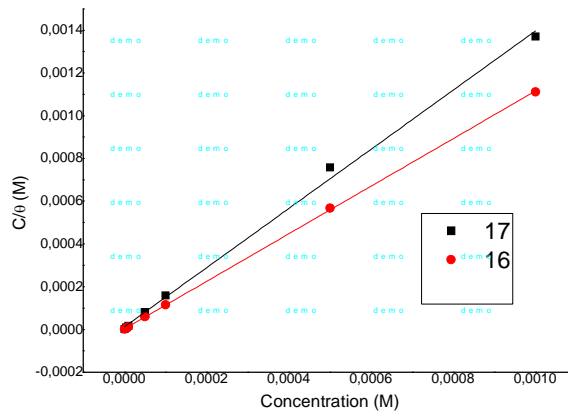
#### IV. 2. 2. Isothermes d'adsorptions

Les valeurs de taux de recouvrement ( $\theta$ ) pour différentes concentrations de (12), (16) et (17), obtenues à partir des mesures gravimétriques dans l'intervalle entre 30 à 60°C, ( $\theta$ ) sont utilisés pour déterminer l'isotherme correspondante au processus d'adsorption des inhibiteurs étudiés. Si l'adsorption d'inhibiteur suit l'isotherme d'adsorption de Langmuir, le taux de recouvrement de la surface métallique est donné par la relation:

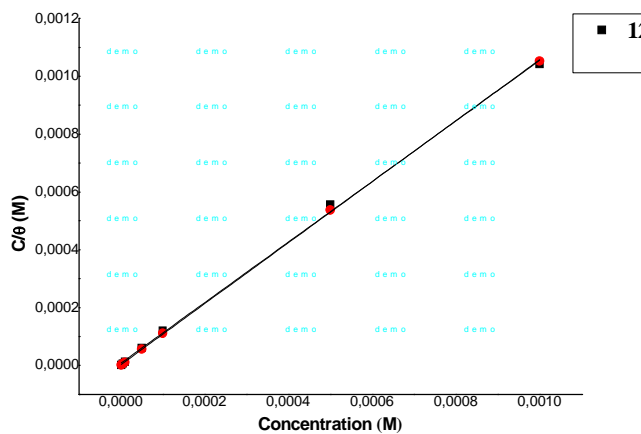
$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{b} + C_{inh}$$

(b) est la constante d'équilibre du processus d'adsorption et ( $C_{inh}$ ) la concentration de l'inhibiteur dans l'électrolyte.

Les valeurs du taux de recouvrement ( $\theta$ ) sont représentées graphiquement selon l'isotherme d'adsorption de Langmuir. La courbe  $\frac{C_{inh}}{\theta} = f(C)$  est linéaire pour les composés (12), (16) et (17) (Figure 12 et 13), cela montre que l'adsorption de (12), (16) et (17) sur la surface de l'acier en milieu acide obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir.



**Figure 12 :** Isotherme d'adsorption de Langmuir de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations de (17) et (16).



**Figure 13 :** Isotherme d'adsorption de Langmuir de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations de (12).

L'étude est détaillée pour les inhibiteurs(12), (16) et (17) à différentes températures en milieu acide, on utilise l'isotherme d'adsorption de Langmuir pour déterminer les paramètres thermodynamiques. On constate que les coefficients de corrélation linéaire sont proches de 1 et toutes les valeurs des pentes sont voisines de l'unité. Les valeurs de la constante d'équilibre ( $K$ ) calculées sont présentées dans le tableau 2. La constante  $K$  est lié à l'énergie libre standard d'adsorption  $\Delta G^0_{abs}$  :

$$b = \frac{1}{55.55} \cdot e^{-\frac{\Delta G^0_{abs}}{R.T}} \quad \& \quad \Delta G^0_{abs} = -R.T \ln(55,55K_{abs})$$

**Tableau 2 :** Valeurs des paramètres d'adsorption de l'acier doux dans HCl 1M

inhibiteur	Corrélation Linéaire	Pente	K	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
<b>17</b>	0.9971	1.384	$8.10^4$	-39,193
<b>16</b>	0.9998	1.113	$3,83.10^5$	-43,206
<b>12</b>	0.9998	1.053	$3,41.10^5$	-42,909

- Si  $\Delta G_{\text{abs}} \geq 20\text{KJ.mol}^{-1}$ , il y a interactions entre les molécules chargées et les charges du métal (physisorption)
- Si  $\Delta G_{\text{abs}} \geq 40\text{KJ.mol}^{-1}$ , il y a des interactions entre les molécules chargées et les charges du métal (physisorption) avec un transfert de charges entre les molécules d'inhibiteur et la surface du métal enformant des liaisons covalentes ou de coordination (chimisorption) [35-38].

Dans notre cas, on peut remarquer que les valeurs de l'enthalpie libre d'adsorption sont -39.2 KJ/mol, -42.9KJ/mol et -43.2 pour l'inhibiteur (**17**), (**12**) et (**16**) respectivement.

Les valeurs de  $\Delta G_{\text{abs}}$  obtenues sont supérieures au proche à 40KJ/mol, pour tous nos inhibiteurs, indique que le mécanisme d'absorption de ces composés avec l'acier doux introduit dans la chimisorption et la physisorption. Autrement, nos inhibiteurs sont fortement adsorbés sur la surface de l'acier sous la forme d'une molécule neutre par l'intermédiaire du mécanisme de chimisorption avec une tendance à la physisorption [39-41].

### IV. 3. Etudes électrochimiques

L'évaluation de l'efficacité inhibitrice, déterminée par perte de poids, ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Par contre, les mesures électrochimiques constituent une technique plus complète puisqu'elles étudient la base même du phénomène de corrosion, le processus électrochimique. La principale limite de la méthode électrochimique stationnaire est qu'elle ne rend compte que des étapes les plus lentes intervenant à l'interface métal/solution. En conséquence, nous avons tenté, à l'aide d'une méthode électrochimique non stationnaire basée sur la détermination de l'impédance électrochimique, d'approcher les différents processus pouvant intervenir lors de l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu acide en utilisant des composés organiques.

La connaissance des variations de l'impédance électrochimique en fonction de la fréquence fournit des indications quant à l'influence des espèces adsorbées et au rôle du transfert de charges sur la vitesse d'une réaction globale de corrosion. Notons que la méthode d'impédance permet d'avoir des renseignements relatifs aux étapes élémentaires intervenant dans le processus global se déroulant à l'interface métal/solution.

Les expériences électrochimiques sont effectuées dans une cellule de 100 ml à double paroi en pyrex, équipée d'un montage à trois électrodes : l'acier comme électrode de travail ( $E_T$ ), le platine comme électrode auxiliaire et une électrode au calomel  $Hg/Hg_2Cl_2/KCl$  saturé ( $ECS$ ) comme électrode de référence. Cette dernière est munie d'un capillaire de Luggin dont l'extrémité est placée en face de l'électrode de travail.

Les courbes intensités-potential sont obtenues en mode potentiodynamique, avec le potentiel appliqué à l'échantillon qui varie de façon continue. L'intensité de courant est mesurée entre l'électrode de travail et la contre électrode de platine de surface égale  $1\text{cm}^2$ . Les mesures sont réalisées avec un montage comprenant un potentiostat Tacussel, piloté par un logiciel Voltmaster4. L'électrode de travail, sous forme d'un disque, est disposée face à l'électrode auxiliaire avec une surface active de  $1\text{cm}^2$ . Avant le tracé des courbes, l'électrode de travail est maintenue à son potentiel d'abandon pendant un temps égal à 30min. La détermination des résistances de polarisation est faite dans les mêmes conditions que le tracé des courbes de polarisation. La mesure est réalisée dans un intervalle de potentiel de  $\pm 10\text{ mV}$  centré au potentiel d'abandon.

Les mesures d'impédance sont effectuées dans les mêmes milieux avec une amplitude de la tension sinusoïdale appliquée au potentiel d'abandon de 10 mV crête à crête, avec 1 point par décade. Un bain thermostaté a été utilisé pour maintenir la température de la solution constante.

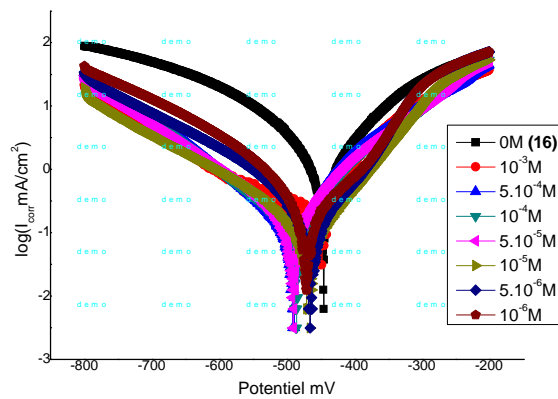
#### **IV. 3. 1. Courbes de polarisation (mode potentiostatique)**

Les mesures de polarisation ont été effectuées dans le but d'acquérir des connaissances concernant la cinétique des réactions anodique et cathodique. Courbes de polarisation de l'acier doux dans des solutions de HCl 1M avec et sans addition de différentes concentrations des inhibiteurs sont montrés dans les figures 14, 15 et 16.

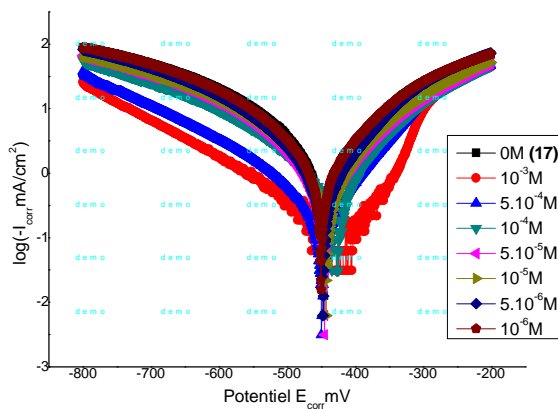
L'extrapolation, au potentiel de corrosion, de la droite de Tafel cathodique ou anodique (ou bien les deux) fournit le courant de corrosion ( $I_{corr}$ ) [42]. Le tableau 3 montre les paramètres électrochimiques ( $I_{corr}$ ,  $E_{corr}$ ,  $b_a$  et  $b_c$ ) obtenus à partir de droites de Tafel pour l'électrode en acier doux dans une solution de HCl 1M sans et avec différentes concentrations de (12), (16) et (17). Les valeurs  $I_{corr}$  sont utilisées pour calculer l'efficacité de l'inhibition,  $E(\%)$ , en utilisant l'équation suivante:

$$E(\%) = \left(1 - \frac{I'_{corr}}{I_{corr}}\right) \cdot 100$$

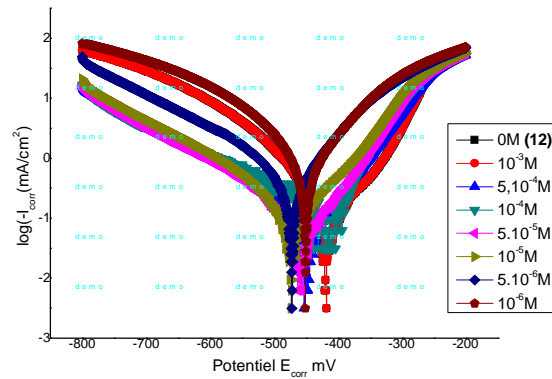
Où  $I_{corr}$  et  $I'_{corr}$  sont les valeurs de densité du courant de corrosion de l'acier déterminées par extrapolation des droites cathodiques de **Tafel** respectivement sans et avec addition de l'inhibiteur. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures 14, 15 et 16 suivantes :



**Figure 14:** Courbe de polarisation de l'acier doux dans le HCl 1M sans et avec l'addition du (16)



**Figure 15 :** Courbe de polarisation de l'acier doux dans le HCl 1M sans et avec l'addition du (17)



**Figure 16 :** Courbe de polarisation de l'acier doux dans le HCl 1M sans et avec l'addition du (12)

- On peut noter que l'addition de nos inhibiteurs conduit à une diminution remarquable du taux de corrosion.
- On observe dans les figures que l'augmentation des concentrations des inhibiteurs s'accompagne d'une diminution du courant anodique et cathodique.

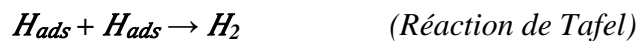
Ce résultat montre que l'ajout des inhibiteurs réduit la dissolution anodique et par conséquent, retarde la réaction du dégagement d'hydrogène.

La réaction cathodique est la réduction du cation hydrogène. On admet que cette réaction nécessite deux étapes successives [43].

La première est la réaction de décharge:



L'opinion est différente sur la seconde étape qui pourrait être soit purement chimique:



Soit électrochimique:



Le tableau 3 rassemble les valeurs des paramètres électrochimiques déterminées à partir de ces courbes ainsi que l'efficacité inhibitrice de corrosion d'acier en milieu acide.

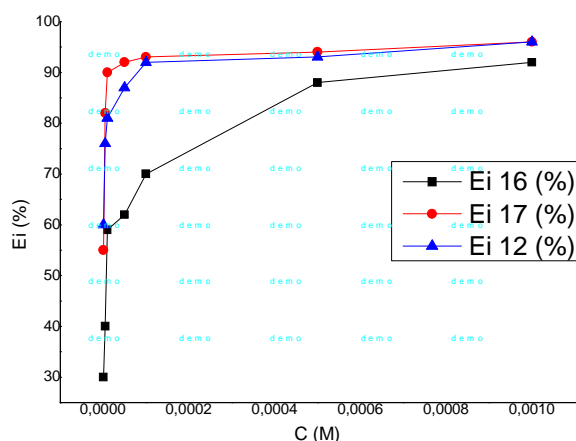
**Tableau 3 :** Paramètres électrochimiques de la corrosion de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition du (12), (16) et (17) à 35°C.

Composé	C(M)	$-E_{corr}$ (mV/SCE)	$I_{corr}$ (mA.cm <sup>-2</sup> )	$-bc$ (mV.dec <sup>-1</sup> )	$b_a$ (mV/dec)	$E_I$ (%)
HCl	-	450	2.51	140	185	-
17	10 <sup>-6</sup>	452	1.77	274	246	30
	5.10 <sup>-6</sup>	449	1.51	236	186	40
	10 <sup>-5</sup>	444	1.02	224	185	59
	5.10 <sup>-5</sup>	450	0.93	205	101	62
	10 <sup>-4</sup>	434	0.73	172	111	70
	5.10 <sup>-4</sup>	450	0.28	124	80	88
	10 <sup>-3</sup>	450	0.2	175	64	<b>92</b>
16	10 <sup>-6</sup>	472	1.11	213	142	55
	5.10 <sup>-6</sup>	466	0.43	187	101	82
	10 <sup>-5</sup>	470	0.2	178	94	90
	5.10 <sup>-5</sup>	492	0.18	140	120	92
	10 <sup>-4</sup>	488	0.16	122	108	93
	5.10 <sup>-4</sup>	492	0.15	155	79	94
	10 <sup>-3</sup>	456	0.08	173	66	<b>96</b>
12	5.10 <sup>-6</sup>	467	0.600	84	75	76
	10 <sup>-5</sup>	475	0.464	109	85	81
	5.10 <sup>-5</sup>	463	0.316	136	70	87
	10 <sup>-4</sup>	424	0.184	133	110	92
	5.10 <sup>-4</sup>	451	0.160	170	97	93
	10 <sup>-3</sup>	422	0.100	177	105	<b>96</b>

D'après les figures 14, 15 et 16 et le tableau 3, on tire les résultats suivants :

- L'efficacité inhibitrice augmente avec la concentration et atteint approximativement **92%** pour (16), **96%** pour (17) et **96%** pour (12) à 10<sup>-3</sup>M.
- Les densités de courant de corrosion  $I_{corr}$  diminuent avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs (12), (16) et (17).
- L'addition des inhibiteurs affecte légèrement les valeurs de  $E_{corr}$ .
- On peut dire qu'un inhibiteur est de type cathodique ou anodique s'il y a une augmentation ou une diminution dans la valeur absolue de potentiel de corrosion de ±85 mV, en comparaison avec le potentiel de corrosion du blanc [44]. En présence de ces inhibiteurs, le potentiel de corrosion de l'acier doux, n'atteint pas la valeur de 85mV de variation en présence de nos inhibiteurs, donc nos inhibiteurs sont des inhibiteurs mixtes.

La figure 17 donne l'évolution des efficacités des inhibiteurs en fonction de différentes concentrations par l'étude électrochimique. On remarque une augmentation de l'efficacité d'inhibition avec la concentration pour atteindre une valeur maximale.



**Figure 17 :** Variation de l'efficacité inhibitrice obtenue par les mesures de polarisation des (16), (17) et (12) en fonction des concentrations.

- La courbe par l'étude électrochimique montre clairement que l'efficacité augmente avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs (17), (16) et (12).

#### IV. 3. 2. Spectroscopie d'impédance électrochimique

Plusieurs travaux ont montré que les mesures d'impédance électrochimique sont susceptibles de révéler les étapes élémentaires impliquées dans les processus globaux de corrosion et de protection [45, 46]. L'étude du mécanisme d'inhibition par des mesures d'impédance électrochimiques, montrait que cette technique était particulièrement adaptée à la détermination du mode d'action des inhibiteurs, à l'évaluation des caractéristiques diélectriques du film formé et permettait de suivre leur évolution en fonction de nombreux paramètres [47,48]. Elle permet d'explicitier les processus chimiques ou électrochimiques s'étalant à travers les films formés.

Dans notre étude, nous accédons à  $R_t$ ,  $C_{dl}$  et donc aux taux d'inhibition dans les conditions opératoires utilisées, à partir des diagrammes d'impédance réalisés au potentiel de corrosion  $E_{corr}$ . Les valeurs de résistances de transfert de charge  $R_t$  sont

calculées à partir de la différence d'impédance aux hautes et basses fréquences sur l'axe des réels, comme suggéré par Tsuru et Haruyama [49, 50].

Les résultats de cette méthode sont obtenus sous forme de diagramme, appelé diagramme de Nyquist. Le modèle du circuit équivalent employé pour ce système est déjà décrit précédemment [51-54]. Les diagrammes de Nyquist de l'acier immergé dans les solutions acides avec et sans addition de différentes concentrations des inhibiteurs sont présentés dans les figures 18, 19 et 20.

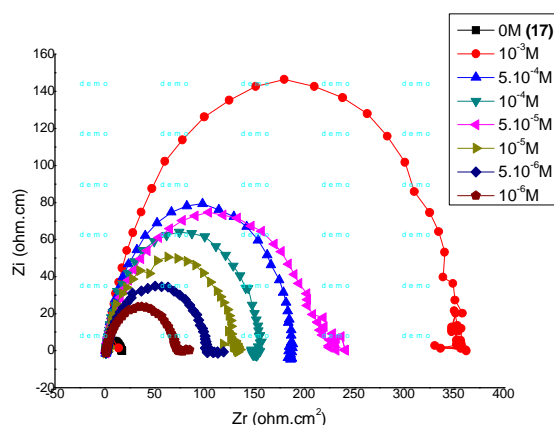


Figure 18 : Spectres d'impédance de l'acier dans HCl 1M avec et sans addition du (17) à T=35°C

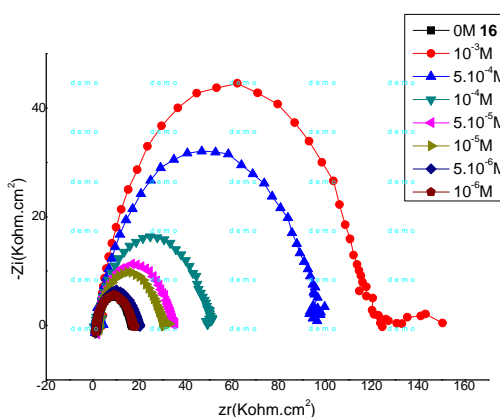
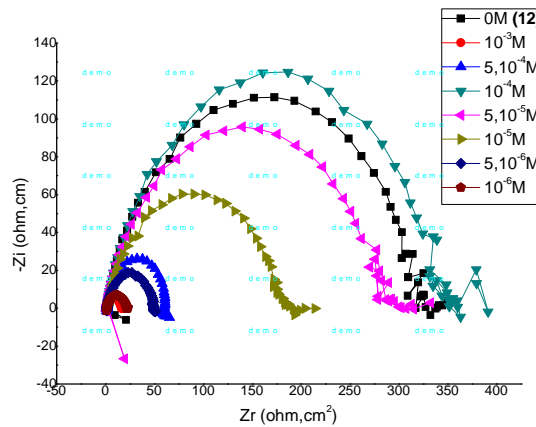


Figure 19 : Spectres d'impédance de l'acier dans HCl 1M avec et sans addition du (16) à T=35°C



**Figure 20** : Spectres d'impédance de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition du (12) à T=35°C

Les diagrammes d'impédance obtenus ne sont pas des demi-cercles parfaits, et cela est attribué à la différence de dispersion de la fréquence [55], dû à l'hétérogénéité du système électrochimique. Cette hétérogénéité résulte de la rugosité, des impuretés, des dislocations, de l'adsorption de l'inhibiteur et de la formation des couches poreuses [56, 57].

Pour toutes les concentrations des inhibiteurs, nous observons la présence d'une seule boucle capacitive correspondante à la résistance de transfert de charge  $R_t$ . A partir de ces diagrammes réalisés aux potentiels d'abandon, nous avons pu accéder aux valeurs de la résistance de transfert de charge  $R_t$  et de la capacité de la double couche  $C_{dl}$  et par conséquent, à l'efficacité inhibitrice de nos produits dans les conditions opératoires considérées. Les valeurs de la résistance de transfert de charge sont calculées à partir de la différence d'impédance aux hautes et basses fréquences sur l'axe des réels. La capacité de la double couche  $C_{dl}$  est déterminée à partir de l'élément constant de phase (CPE). L'efficacité inhibitrice de corrosion de l'acier est calculée à partir de la résistance de transfert de charge selon la relation:

$$E(\%) = \left(1 - \frac{R'_t}{R_t}\right) \cdot 100$$

Où  $R_t$  et  $R'_t$  sont respectivement les valeurs des résistances de transfert de charges d'acier sans et avec addition de l'inhibiteur.

L'analyse des diagrammes d'impédance conduit à la recherche des schémas électriques équivalents susceptibles de traduire le comportement de l'interface métal/solution. Ainsi le circuit équivalent permettant la bonne description de ces types de spectres d'impédance est donné dans la figure 22.

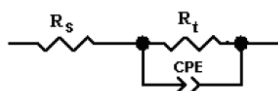


Figure 21 : Circuit équivalent utilisé pour Fitter les spectres d'impédance.

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice pour différentes concentrations de (12), (16) et (17) pour la corrosion de l'acier doux en milieu HCl 1M obtenues par la spectroscopie d'impédance électrochimique (S.I.E) sont données dans le tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres électrochimiques et efficacité inhibitrice pour différentes concentrations de nos inhibiteurs pour la corrosion de l'acier doux dans HCl1M

Composé	C(M)	$R'_t$ ( $\Omega.cm^2$ )	$C_{dl}$ ( $\mu F.cm^{-2}$ )	$E_R$ (%)
HCl	1M	14.53	173	-
17	$10^{-6}$	15.44	162.8	6
	$5.10^{-6}$	21.2	157.6	31
	$10^{-5}$	27	148	46
	$5.10^{-5}$	32	160	55
	$10^{-4}$	49	104	70
	$5.10^{-4}$	97	66	85
	$10^{-3}$	120	85.4	<b>88</b>
16	$10^{-6}$	70.90	90	79
	$5.10^{-6}$	102.6	62	86
	$10^{-5}$	135	37.4	89
	$5.10^{-5}$	217.5	46.2	93
	$10^{-4}$	153.6	41.4	90
	$5.10^{-4}$	188.2	35.5	92
	$10^{-3}$	357.9	28.1	<b>96</b>
12	$5.10^{-6}$	386.5	82.8	70
	$10^{-5}$	340.2	78.5	85
	$5.10^{-5}$	277	65.3	88
	$10^{-4}$	121.7	56.5	94
	$5.10^{-4}$	100.8	46.5	95
	$10^{-3}$	48.25	43.1	<b>96</b>

A partir de ce tableau, nous pouvons faire les remarques suivantes :

- Les valeurs de la résistance de transfert  $R_t$  deviennent plus importantes avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs.
- L'efficacité inhibitrice des inhibiteurs, calculée à partir de ces paramètres, évolue de la même façon que la résistance de transfert de charges  $R_t$  et atteint

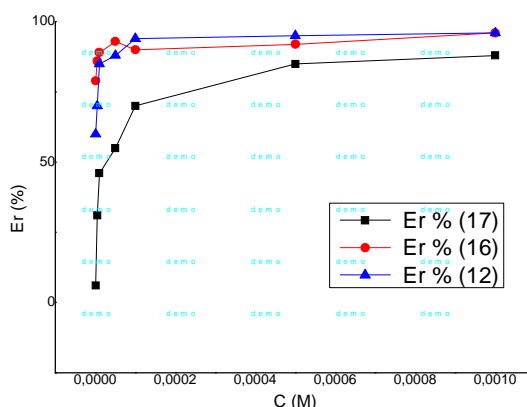
une valeur maximale de **88%** pour (17), **96%** pour (16) et **96%** pour (12) à  $10^{-3}$  M. Ce résultat est en bon accord avec ceux trouvés par les mesures des courbes de polarisation.

- Suite à l'addition de nos produits, la capacité de la double couche  $C_{dl}$  diminue si on augmente les concentrations des produits testés. Cette diminution est associée à l'adsorption des molécules organiques sur la surface de l'acier [58,59]. En effet, plus l'inhibiteur s'adsorbe, plus l'épaisseur du dépôt organique augmente et plus la capacité de la double couche diminue selon l'expression de la capacité de la double couche présentée dans le modèle d'Helmutz :

$$C_{dl} = \frac{\epsilon_0 \cdot \epsilon \cdot S}{e}$$

Où  $e$  est l'épaisseur du dépôt,  $S$  est la surface de l'électrode,  $\epsilon_0$  est la permittivité du milieu et  $\epsilon$  est la constante diélectrique.

- La figure 22. Donne l'évolution des efficacités des inhibiteurs en fonction de différentes concentrations par l'étude de l'impédance.



**Figure 22 :** Variation de l'efficacité en fonction de la concentration de l'inhibiteur par l'étude de l'impédance

### V. Calculs de chimie quantique

La théorie « Density functional theory (DFT) » est très utilisée ces dernières années [60, 61] pour déterminer les grandeurs énergétiques telles que l'énergie moléculaire  $E_A$ , les énergies des orbitales frontières **HOMO** et **LUMO**, le moment dipolaire  $\mu$  et l'électronégativité ( $\chi$ ) et la dureté chimique ( $\eta$ ). Avec ces paramètres, on peut étudier ou justifier le mode d'action de ces inhibiteurs sur le métal examiné dans le milieu HCl 1M. Les calculs (DFT) sont réalisés au laboratoire de microscopie, microanalyse de la

matière et spectroscopie moléculaire, de l'université UDL de Sidi Bel Abbes, en utilisant le gaussiens8. Généralement on étudie les nouveaux composés dans ce domaine de corrosion, donc il n'est recommandé de faire l'étude théorique, pour expliquer les données expérimentales au cours de l'étude anticorrosif de ces composés. Selon le théorème de Koopman [62], le potentiel d'ionisation,  $I_E$ , et l'affinité d'électron,  $E_A$  des inhibiteurs sont calculés avec les équations suivantes :

$$I_E = -E_{HOMO} \quad E_A = -E_{LUMO}$$

Les valeurs de l'électronégativité ( $\chi$ ) et la dureté chimique ( $\eta$ ) sont calculées, selon Pearson, par les relations suivantes :

$$\chi = \frac{I_E + E_A}{2} \Leftrightarrow \chi = -\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad \eta = \frac{I_E - E_A}{2} \Leftrightarrow \eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}$$

L'amabilité chimique globale ( $\sigma$ ), qui décrit la capacité d'un atome ou d'un groupe d'atomes de recevoir les électrons [63], est estimée par l'équation :

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \Leftrightarrow \sigma = -\frac{2}{E_{HOMO} - E_{LUMO}}$$

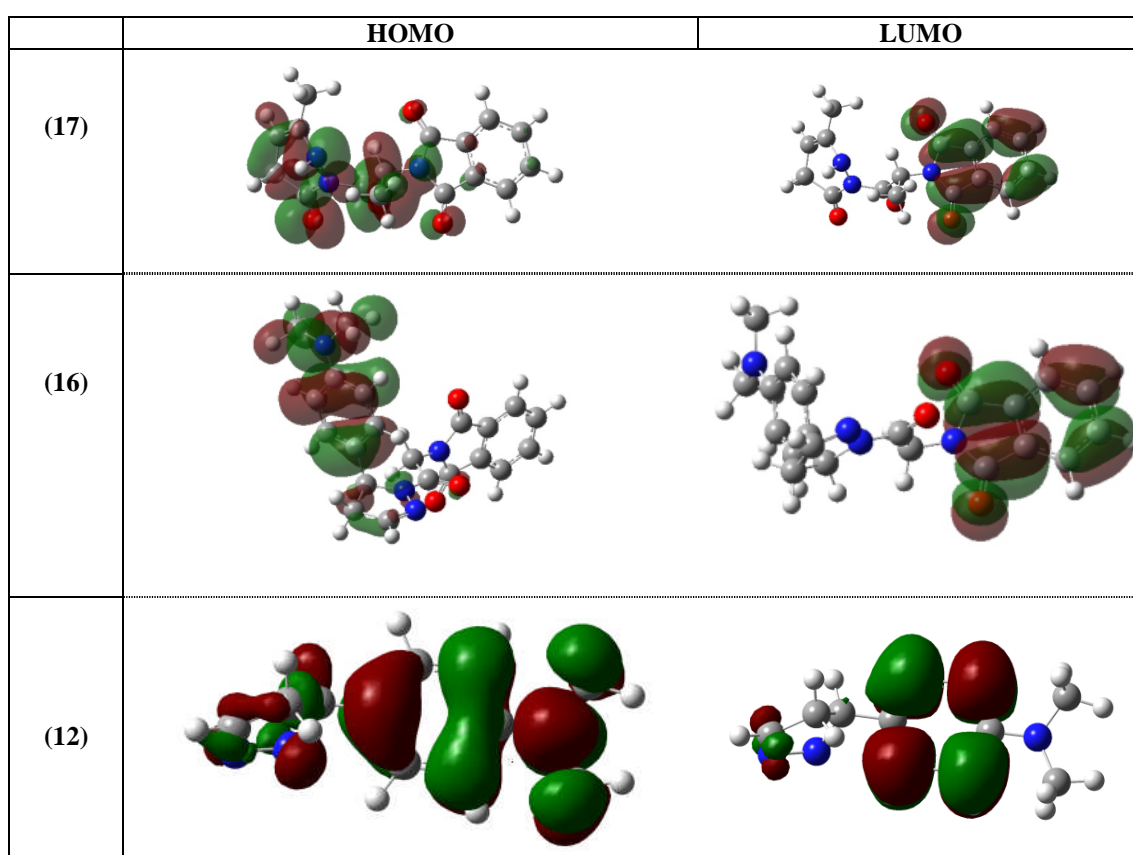
Le calcul (*DFT*) est mis en forme pour étudier la relation entre l'efficacité d'inhibition et la réactivité moléculaire de l'inhibiteur [64,65]. Avec cette méthode, on étudie la tendance d'une molécule inhibitrice de corrosion à donner ou accepter des électrons. Pour cela, on utilise les paramètres de réactivité tels que l'énergie *HOMO* et *LUMO*, la dureté chimique ( $\eta$ ), et le moment dipolaire ( $\mu$ ). La réactivité des composés (17), (16) et (12) est liée aux orbitales moléculaires frontière *HOMO* et *LUMO*.  $E_{HOMO}$  indique la tendance moléculaire de donner des électrons. Plus la valeur de l' $E_{HOMO}$  est élevée, plus la capacité d'une molécule de donner est grande des électrons, tandis que, l' $E_{LUMO}$  indique la propension d'une molécule d'accepter des électrons.

Plus  $E_{LUMO}$  est petite, plus la capacité de cette molécule d'accepter des électrons est grande. Donc, l'interaction des produits organiques sur la surface du métal augmente avec l'augmentation de l'énergie *HOMO* et la diminution de l'énergie *LUMO*. La différence d'énergie,  $\Delta E_{gap}$ , est un paramètre très important pour la réactivité des composés organiques sur la surface du métal [66,67]. Si  $\Delta E_{gap}$  diminue, la réactivité de la molécule augmente, ce qui conduit à l'augmentation de l'adsorption sur la surface du

métal. Une molécule avec  $\Delta E_{\text{gap}}$  faible est plus polarisable avec une réactivité chimique élevée et une faible stabilité cinétique.

La réactivité des inhibiteurs de corrosion peut être discutée en fonction d'autres paramètres chimiques comme la dureté et de l'amabilité. Ces paramètres sont associés à la théorie de l'acide de Lewis et de l'acide de Pearson [68]. Le tableau 5 présente la distribution de la densité *HOMO* et *LUMO* de nos inhibiteurs.

**Tableau 5 :** Distribution de la densité *HOMO* et *LUMO* pour (17), (16) et (12)



**Tableau 6 :** Propriétés chimiques calculées pour les composés (17), (16) et (12).

	(16)	(16) <sub>protoné</sub>	(17)	(17) <sub>protoné</sub>	(12)
<b>E (%)</b>	96		88		96
<b>V(cm<sup>3</sup>.mol<sup>-1</sup>)</b>	254,587	287,758	186,511	202,72	/
<b>E<sub>HOMO</sub>(eV)</b>	-5,409	-12,254	-6,495	-13,443	-5.161
<b>E<sub>LUMO</sub>(eV)</b>	<b>-2,019</b>	<b>-7,705</b>	<b>-2,176</b>	<b>-9,708</b>	<b>-0,007</b>
<b>ΔE<sub>gap</sub>(eV)</b>	3,390	3,735	4,319	4,549	5.145
<b>-TE(a.u)</b>	1257,030	1257,691	1083,952	-1084,557	592,436
<b>μ(D)</b>	<b>5,481</b>	<b>17,045</b>	<b>4,619</b>	<b>4,291</b>	3,605
<b>χ (eV)</b>	<b>-3.714</b>	<b>-2.274</b>	<b>-4.335</b>	<b>-1.867</b>	-2.584
<b>η (eV)</b>	1.659	1.867	2.159	2.274	2.577
<b>σ (eV<sup>-1</sup>)</b>	0.602	0.535	0.463	0.219	0.388

D'après le tableau 6 :

Le composé (16), qui porte la meilleure efficacité inhibitrice, comporte une  $\Delta E_{gap}$  la plus petite (3.39 eV) et le moment dipolaire le plus grand (5.481 D). Pour bien justifier l'efficacité du composé (16), on a effectué les calculs théoriques sur les composés (16) protoné et (17) protoné et on a observé que le moment dipolaire de (16) est devenu très important et que  $\Delta E_{gap}$  a diminué, ce qui explique l'efficacité de ce composé. Pour le composé 17, on observe une augmentation très importance des *HOMO* et *LUMO*, ce qui justifie clairement leur efficacité dans le milieu acide.

## VI. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons fait une étude gravimétrique et électrochimique sur le déroulement de la corrosion de l'acier CX38 dans un milieu acide en présence et en absence des composés 12, 16, 17 et 18. Parmi les résultats obtenus dans cette étude on note les principaux points suivants:

- Les études montrent clairement que les composés (17), (16) et (12) peuvent être classés parmi les bons inhibiteurs de corrosion de l'acier doux dans un milieu acide.
- L'efficacité inhibitrice augmente avec la concentration en inhibiteur pour atteindre des valeurs optimales égales de 88% pour (17), 96% pour (16) et 96% pour (12) à concentration de  $10^{-3}$  M.
- Le comportement de nos inhibiteurs indique que le mécanisme d'absorption de ces composés avec l'acier doux se situe dans la chimisorption et la physisorption.
- Les courbes de polarisation montrent que nos inhibiteurs sont de type des inhibiteurs mixtes (cathodique et anodique).
- Nos inhibiteurs de corrosion constituent un bon moyen de lutte contre la corrosion des métaux et des alliages.

## Références

- [1] M. Papadaki, K.D. Demadis, *Comment Inorg. Chem*, **2009**, 30, 89.
- [2] A. Zarrouk, B. Hammouti, H. Zarrok, R. Salghi, A. Dafali, Lh.Bazzi, L. Bammou, S.S. Al-Deyab, *Der Pharm. Chem.* **2012**, 4, 337–346.

- [3] A. Zarrouk, B. Hammouti, H. Zarrok, S.S. Al-Deyab, M. Mes-sali, *Int. J. Electrochem.Sci.* **2011**, 6, 6261–6274.
- [4] M. Benabdellah, R. Touzani, A. Aouniti, A. Dafali, S. El Kadiri, B. Hammouti, M. Benkaddour, *Materials Chemistry and Physics*, **2007**, 105, 373–379.
- [5] K. Benbouya, I. Forsal, M. Elbakri, T. Anik, R. Tourir, M. Bennajah, D. Chebab, A. Rochdi, B. Mernari, M. EbnTouhami. *ResChemIntermed*, **2014**, 40, 1267–1281.
- [6] A. Khadiria, R. Saddikb, K. Bekkouchea, A. Aounitib, B. Hammoutib, N. Benchatb, M. Bouachrinec, R. Solmazd, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, **2016**, 58, 552–564
- [7] F. Bentiss, M. Bouanis, B. Mernari, M. Traisnel, H. Vezin, M. Lagrenee, *Appl. Surf. Sc.* **2007**, 253, 3696.
- [8] F. Bentiss, M. Traisnel, H. Vezin, M. Lagrenée, *Ind. Engng. Chem. Res.*, **2000**, 39, 3732.
- [9] J. O'M. Bockris and D. A. D. Swinkels, *J. Electrochem. Soc.* **1965**, 111, 736.
- [10] M. Yadav, L. Gope, N. Kumari, P. Yadav, *Journal of Molecular Liquids*, **2016**, 216, 78–86.
- [11] A. S. Yaro, A. A. Khadom, H. F. Ibraheem, *Anti Corros. Methods Mater.* **2011**, 5, 116–124.
- [12] W. H. Durnie, B. J. Kinsella, R. deMarco, A. Jefferson, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31, 1221–1226.
- [13] F. Bentiss, M. Lagrenée, M. Traisnel, J. C. Hornez, *Corros. Sci.*, **1999**, 41, 789.
- [14] L. Elkadi, B. Mernari, M. Traisnel, F. Bentiss, M. Lagrenée, *Corros. Sci.*, **2000**, 42, 703.
- [15] G. Avci, *Mater. Chem. Phys.* **2008**, 112, 234–238.
- [16] E. Kamis, F. Bellucci, R. M. Latanision, E. S. H. El-Ashry, *Corrosion.*, **1991**, 47, 677.
- [17] F. Donahue, K. Nobe, *J. Electrochem. Soc.*, **1965**, 112, 886.
- [18] S. Cheng, S. Chen, T. Liu, X. Chang, Y. Yin, *Mater. Lett.* **2007**, 61, 3279–3280.
- [19] E. Khamis, F. Bellucci, R.M. Latanision, E.S.H. El-Ashry, *Corrosion* **1991**, 47, 677–686.
- [20] A. Yurt, G. Bereket, A. Kivrak, A. Balaban, B. Erk, *J. Appl. Electrochem.* **2005**, 35, 1025–1032.
- [21] A.M. Fekry, R.R. Mohamed, *Electrochim. Acta*, **2010**, 55, 1933–1939.
- [22] V.R. Saliyan, A.V. Adhikari, *Corros. Sci.* **2008**, 50, 55–61.
- [23] L.M. Vračar, D.M. Dražić, *Corros. Sci.* **2002**, 44, 1669–1680.
- [24] E.S. Ferreira, C. Giancomelli, F.C. Giacomelli, A. Spinelli, *Mater. Chem. Phys.* **2004**, 83, 129–134.
- [25] J.H. Ahn, H.M. Kim, S.H. Jung, S.K. Kang, K.R. Kim, S.D. Rhea, S.D. Yong, H.G. Cheon and S.S. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4461–4465.
- [26] F.M. Mahgoub, B.A. Abdel-Nabey, Y.A. El-Samadisy, *Mater. Chem. Phys.* **2010**, 120, 104–108.
- [27] A. Frignani, C. Monticelli, G. Brunovo, G. Trabanelli, *ibid*, **1985**, 2, 1519.
- [28] K. Aramaki et H. Nishihara, *Electrochem. Soc.*, **1987**, 134, 1059.
- [29] F. Mansfeld, M.W. Kending, S. Tsai, *Corrosion*. **1981**, 37, 301.

- [30] S. Veleva, A. Popova, S. Raicheva, *7th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy*, **1990**, 149.
- [31] W.J. Lorenz, Dechemamonographs Verlag Chemie, Weinheim, **1986**, 185, 101.
- [32] S. Muralidharan, K.L.N. Phani, S. Pitchumani, S. Ravichandran, S. V. K. Iyer, *J. Electrochem. Soc.*, **1995**, 142, 1478.
- [33] O. Benali, H. Benmehdi, O. Hasnaoui, C. Selles, R. Salghi, *J. Mater. Environ. Sci.*, **2013**, 4, 127-138.
- [34] D. Ben Hmamou, R. Salghi, A. Zarrouk, O. Benali, F. Fadel, H. Zarrok, B. Hammouti, *International Journal of Industrial Chemistry.*, **2012**, 3, 25.
- [35] J. Crousier, C. Antonione, Y. Massiani, J.P. Crousier, *Mat. Chem.*, **1982**, 7, 587.
- [36] A. E. Stoyanova, E. I. Sokotova, S. N. Raicheva, *Corros. Sci.*, 39, **1997**, 1595.
- [37] A. S. Fouda, S. S. El Kaabi, A. K. Mohamed, *Anti-Corrosion.*, **1989**, 8, 9.
- [38] E. Stupnisek-Usac, Z. Ademovic, *Proceedings of the 8<sup>th</sup> European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara (Italy), N. S. Sez suppl.* **1995**, vol 3 l, 257.
- [39] B. Sanyal, K. Srivastava, *Br. Corros. J.*, **1974**, 2, 103.
- [40] I. Ahamad, R. Prasad, M.A. Quraishi, *Corros. Sci.*, **2010**, 52, 1472.
- [41] O. Benali, O. Mokhtar, *Arab. J. Chem*, **2011**, 4, 443.
- [42] J.H. Henríquez-Román, L. Padilla-Campos, M.A. Páez, J.H. Zagal, A. María Rubio, C.M. Rangel, J. Costamagna, G. Cárdenas-Jirón, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2005**, 757, 1-7.
- [43] Y. Feng, S. Chen, W. Guo, Y. Zhang, G. Liu, *J. Electroanal. Chem*, **2007**, 602, 115-122.
- [44] R.G. Pearson, *Absolute electronegativity and hardness: application to inorganic chemistry, Inorg. Chem.* **1988**, 27, 734-740.
- [45] H. Zarrok, K. Al Mamari, A. Zarrouk, R. Salghi, B. Hammouti, S.S. Al-Deyab, E.M. Essassi, F. Bentiss, H. Oudda, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2012**, 7, 10338-10357.
- [46] E.E. Ebenso, M.M. Kabanda, T. Arslan, M. Saracoglu, F. Kandemirli, L.C. Murulana, A.K. Singh, S.K. Shukla, B. Hammouti, K.F. Khaled, M.A. Quraishi, I.B. Obot, N.O. Eddy, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2012**, 7, 5643-5676.
- [47] M.M. Kabanda, L.C. Murulana, M. Ozcan, F. Karadag, I. Dehri, I.B. Obot, E.E. Ebenso, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2012**, 7, 5035-5056.
- [48] N.O. Obi-Egbedi, I.B. Obot, M.I. El-Khaiary, S.A. Umoren, E.E. Ebenso, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2012**, 7, 5649-5675.
- [49] I.B. Obot, N.O. Obi-Egbedi, A.O. Eseola, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, 50, 2098-2110.
- [50] A. Aytac, S. Bilgic, G. Gece, N. Ancin, S.G. Oztas, *Mater. Corros.* **2012**, 63(8), 729-734.
- [51] R.G. Pearson, *Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases, J. Chem. Educ.* **1987**, 64, 561-567.
- [52] M.K. Awad, M.R. Mustafa, M.M. Abo Elnga, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2010**, 959, 66-74.

### I. Conclusion générale

Le domaine de la synthèse peptidique couvre de nombreux espaces d'intérêt allant de la recherche scientifique en chimie, biologique et pharmaceutique. Les résultats que l'on rencontre dans ces domaines permettent interprétations scientifiques concernant la construction, la dégradation et la modification peptidique. Les rendements chimiques sont acceptables et raisonnables dans nos conditions expérimentales.

D'après notre étude nous avons présenté plusieurs stratégies de synthèse des azapeptides cycliques tels que les azapeptides et les pseudoazapeptides, sans oublier l'évaluation de leur activité antibactérienne.

Les tests antibactériens ont été effectués sur quatre souches bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Porteus Mirabili*, *Escherichia coli* (gram négatif) et *Staphylococcus aureus* (gram positif)). La majorité des produits donnent de bons résultats antibactériens.

Enfin, une évaluation de l'activité anticorrosive de nos composés ouvre une perspective d'utilisation des peptides et dérivés dans un domaine où généralement, on ne les trouve pas souvent. Les études gravimétriques montrent clairement l'efficacité inhibitrice augmentée de nos produits avec la concentration des inhibiteurs (**12**) (96%), (**16**) (97%) et (**17**) (90%).

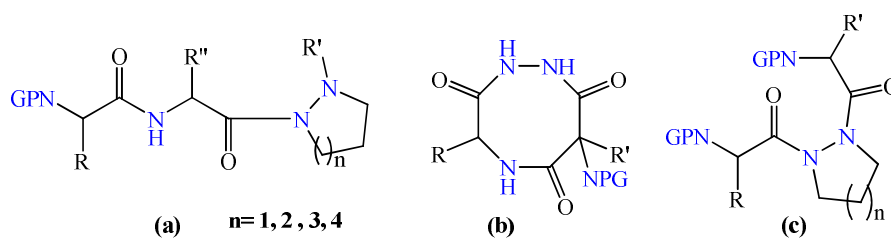
- Nos inhibiteurs indiquent que le mécanisme d'absorption de ces composés avec l'acier doux correspond à une chimisorption et la physisorption.
- Les courbes de polarisation montrent que nos inhibiteurs sont de type des inhibiteurs mixtes (cathodique et anodique).
- Nos inhibiteurs de corrosion constituent des inhibiteurs biodégradables et respectent l'environnement.

### II. Perspectives

Nos résultats dans ce travail nous conduisent à proposer trois types azapeptidiques pour la poursuite de nos activités.

## Conclusion générale

---



**Figure 1 : Structures azapeptidiques proposés**

Ces nouvelles structures à réaliser ouvrent des perspectives de recherche en synthèse organique et chimie électrochimique, en biologie et dans la découverte du médicament.

Des comparaisons pourraient être effectuées avec des produits existant et d'aboutir à des évaluations et tracer des voies vers de nouveaux développements scientifiques et d'intérêt économique.

### Généralités

Au cours de notre travail, les manipulations de synthèse organique et les analyses IR ont été réalisées dans Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses (COSNA).

L'analyse RMN a été réalisée au laboratoire de polymères, Université Ahmed Ben Bella-Es-Sénia d'Oran.

L'étude et l'évaluation de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans un milieu HCl 1M par nos produits ont été examinées au laboratoire de chimie appliquée et environnement, Université Mohammed 1<sup>er</sup>, Oujda, Maroc.

Les calculs théoriques DFT ont été effectués au laboratoire Microanalyse de la matière et spectroscopie moléculaire de l'université UDL de Sidi Bel Abbes.

### Purification des solvants

Les solvants nécessitant une utilisation dans des conditions anhydres sont distillés sous atmosphère d'azote. Par contre, la préparation des solvants anhydres a été effectuée par distillation sous pression normale, avec un traitement selon le cas, sur du sodium effilé pour l'éther diéthylique, THF, dioxane ; sur le chlorure de calcium pour le chloroforme, sur le pentoxyde de phosphore pour le dichlorométhane et sur la potasse pour la pyridine, triéthylamine et l'hydrazine.

### Chromatographies

La chromatographie sur couche mince (CCM) est réalisée sur plaques de silice sur support plastique (Merck60-F-254, SDS de 0.25mm) avec détection avec une lampe UV à 254-365 nm ou avec des vapeurs d'iode.

### Appareillage et analyses spectrales

- **RMN**

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés sur un appareil Bruker Avance 300 (300MHz). Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm par rapport au TMS (Tetraméthylsilane), et les constantes de couplage  $J$  en Hertz (Hz). La

multiplicité des signaux est exprimée par les abréviations suivantes : *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *m* (multiplet).

- **IR**

Les analyses dans l'infrarouge IR ont été réalisées au centre de mesure du laboratoire COSNA, sur un appareil « Mattson Genesis II FTIR ». Les échantillons sont traités soit en solution dans le chloroforme, ou sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ ).

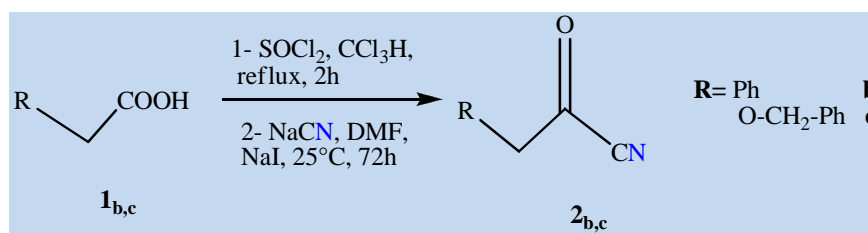
- **Point de fusion**

Les points de fusion sont déterminés soit sur un banc Köfler Leica, ou grâce à un fusionomètre digital de la série IA9200 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

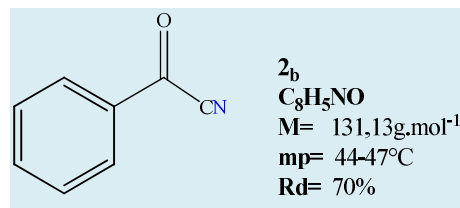
## SYNTHESES REALISEES

### I. 1. Synthèse des cyanure d'acétyle (2<sub>b,c</sub>)

Dans un ballon bicol à fond plat, muni d'un réfrigérant et portant une garde de chlorure de calcium, on introduit l'acide carboxylique (130mmol ; acide benzoïque ou acide phényloxyacétique), puis le milieu réactionnel est refroidi à  $-15^{\circ}\text{C}$ . Ensuite, le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ , 20ml) a été additionné lentement, avec agitation, sur une période de 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité pour une période de 1h, puis on chauffe à l'ébullition jusqu'à dissolution complète de l'acide. Enfin, le milieu réactionnel est dilué avec du chloroforme (30ml) et ensuite concentré sous vide et le résidu est dilué dans le diméthylformamide (DMF, 30ml). Par la suite, le cyanure de potassium (8,5g, 130mmol) est ajouté par petites fractions, suivi de l'iodure de sodium (0,01g) comme catalyseur. Le milieu réactionnel est agité pendant 48 h. A la fin de la réaction, on ajoute de l'eau (200ml). La phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane (DCM) ; (3x 100ml) et lavée avec de l'acide chlorhydrique et de la saumure. La phase organique est séchée avec du sulfate de calcium anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation (ébullition pour le cyanure de benzoyle  $196^{\circ}\text{C}$  à 745 mmHg) et le composé **2** est obtenu sous forme d'une huile qui solidifie avec le temps.



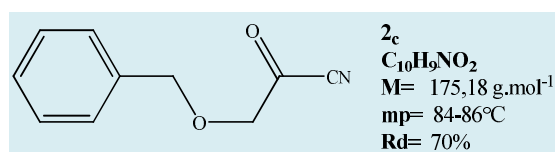
### I. 1. 1. Cyanure de benzoyle ( $2_b$ )



**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3060 (H-Ar), 2055 (CN), 1734 (C=O).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ :** 7.65 (m, 5H, H-Ar).

### I. 1. 2. Cyanure de 2-(benzyloxy)acétyle ( $2_c$ )



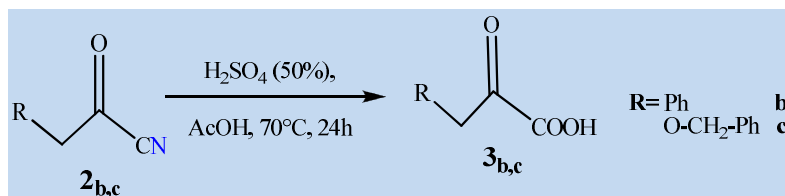
**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2997 (H-Ar), 2160 (CN), 1690 (C=O).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ :** 4.63 (s,  $2\text{H}_a$ ,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ), 4.87 (s,  $2\text{H}_b$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ) et 7.17 (m, 5H, H-Ar) ppm.

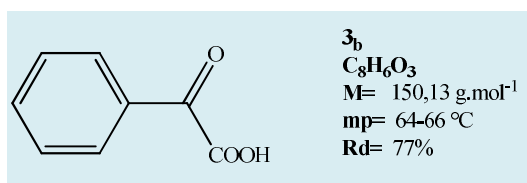
### I.2. Synthèse des acides ( $3_{b,c}$ )

Dans un ballon à fond plat muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on introduit le cyanure de benzoyle (25g, 0,19mole) et de l'acide chlorhydrique concentré (250ml), suivi de l'acide acétique glacial (20 ml). Le mélange est fortement agité pour obtenir une dissolution complète du cyanure. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24h. A la fin, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (1 L) et extrait avec l'éther (200ml une fois et deux fois 100ml). Le solvant est évaporé, et l'huile résiduelle est séchée sur pentoxyde de phosphore et du NaOH pendant un jour.

Le produit obtenu fond entre 57<sup>0</sup> à 64<sup>0</sup>C et pèse 28g (96%). Le produit brut est dissous dans du tétrachlorure de carbone chaud (300ml) en présence de charbon actif (2g) ; la solution est filtrée et refroidie à température ambiante, puis dans la glace pour obtenir une recristallisation complète du solide. Le solide est filtré et séché à l'aire libre. Le rendement de composé **3** est de 77% et son point de fusion est de 64-66<sup>0</sup>C.



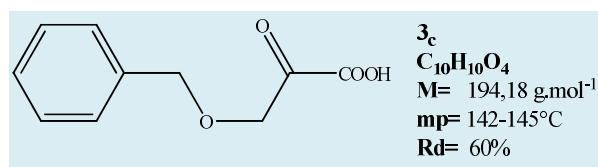
### I. 2. 1. Acide phénylpyruvique (**3<sub>b</sub>**)



**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 1704 (C=O), 2500-3400 (OH), 3035 (H-Ar)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 7.65 ppm (m, 5H, H-Ar) et 11 (bosse, 1H, OH).

### I. 2. 2. Acide 3-(benzyloxy)-2-oxopropanoïque (**3<sub>c</sub>**)



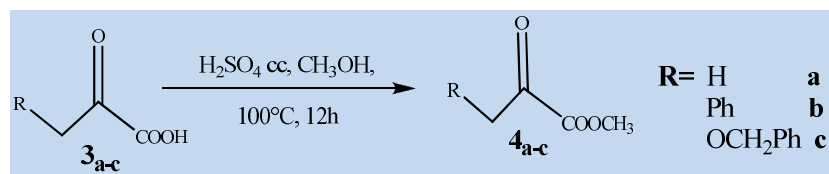
**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 1600 et 1667 (C=O), 3393 (OH), 3059 (H-Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 4.73 (s, 2H<sub>a</sub>, PhCH<sub>2</sub>O), 6.95 (s, 2H<sub>b</sub>, OCH<sub>2</sub>CO), 7.28 (m, 5H, H-Ar) et 10.75 (bosse, 1H, OH).

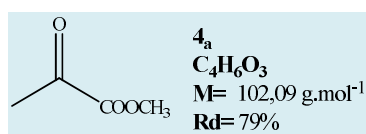
### I. 3. Synthèse de l'ester (**4<sub>a-c</sub>**)

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant portant une garde de CaCl<sub>2</sub>, on introduit de l'acide **3<sub>a,c</sub>** (725mmol), l'acide sulfurique concentré (10ml), du méthanol anhydre (100ml) et du benzène (70ml), puis on chauffe à reflux pendant 6 à 7h. À la fin de ce temps, on évapore le méthanol lentement pour ne pas perdre l'ester ; on ajoute de

l'eau glacée (100ml) dans le résidu grâce à une ampoule à décanter. Le mélange est ensuite extrait avec le dichlorométhane (3 x 40ml), puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et séchée sur sulfate de calcium. Le solvant est chassé sous pression réduite.



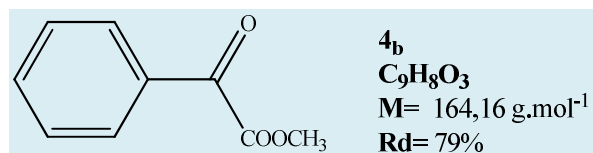
### I. 3. 1. Pyruvate de méthyle (4<sub>a</sub>)



**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 2955 CH<sub>3</sub>, 1736-1800 (C=O) et 1140 (OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) et 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

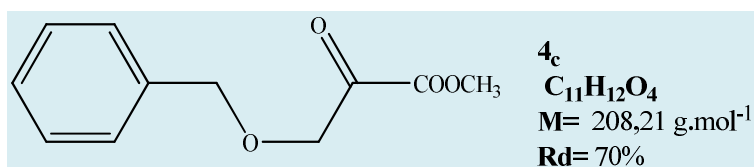
### I. 3. 2. Phénylpyruvate de méthyle (4<sub>b</sub>)



**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 3064 (H-Ar), 2982 (CH<sub>3</sub>), 1735-1758 (C=O) et 1197 (OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) et 7.57 (m, 5H, H-Ar).

### I. 3. 3. Benzyloxy pyruvate de méthyle (4<sub>c</sub>)

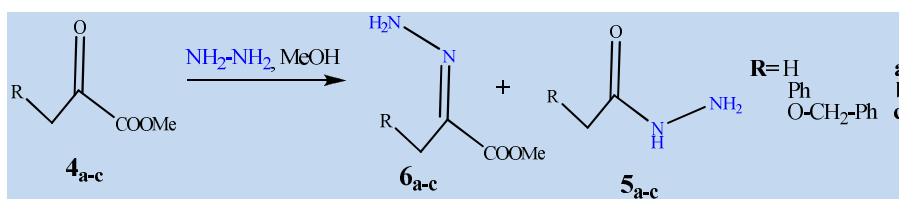


**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 3060 (H-Ar), 2938 (CH<sub>3</sub>), 1721-1775 (C=O) et 1028 (OCH<sub>3</sub>).

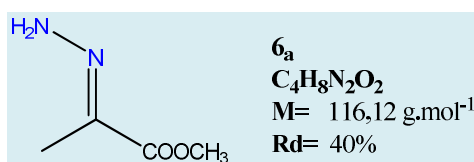
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.63 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.41 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CO) et 7.18 (m, 5H, H-Ar) ppm.

#### I. 4. Synthèse des hydrazones (**6<sub>a-c</sub>**) et des hydrazides (**5<sub>a-c</sub>**)

L' $\alpha$ -cétoester **4** (1g) est dilué dans l'éthanol absolu (5ml), et le milieu réactionnel est refroidi à  $-10^{\circ}\text{C}$  dans un bain de glace/sel. L'hydrazine anhydre (même nombre d'équivalents) dans l'éthanol (5 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité toute la nuit, pendant laquelle la température remonte jusqu'à l'ambiante. À la fin de la réaction, on filtre **5**, et le solvant est évaporé pour obtenir l'hydrazone **6**. Cette dernière est purifiée par chromatographie sur colonne de silice, avec un mélange de dichlorométhane-méthanol (98-2).



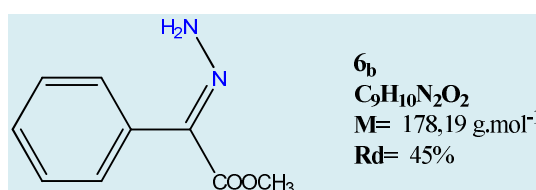
##### I. 4. 1. 2-Hydrazonopropionate de méthyle **6<sub>a</sub>**



**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3328, 3286 ( $\text{NH}_2$ ), 2965 ( $\text{CH}_3$ ), 1665 ( $\text{C}=\text{O}$ ) et 1151 ( $\text{C}-\text{OCH}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ :** 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.19 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) et 7.32 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

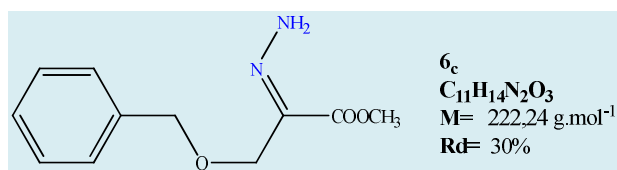
##### I. 4. 2. 2-Hydrazono-2phénylacétate de méthyle **6<sub>b</sub>**



**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3423, 3363( $\text{NH}_2$ ), 3064 (H-Ar), 2952 ( $\text{CH}_3$ ), 1722 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1667 ( $\text{C}=\text{N}$ ) et 1111 ( $\text{OCH}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ :** 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.69 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) et 7.54 (m, 5H, H-Ar).

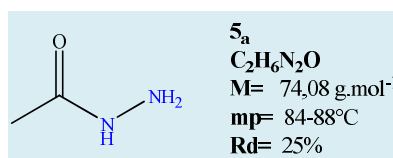
I. 4. 3.  $\alpha$ -hydrazonophényloxyacétate **6c**



IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3203, 3160 ( $\text{NH}_2$ ), 2837 ( $\text{CH}_2$ ), 3052 (H-Ar), 1630 ( $\text{C}=\text{O}$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 2.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.54 (m, 5H, H-Ar) et 9.68 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ppm.

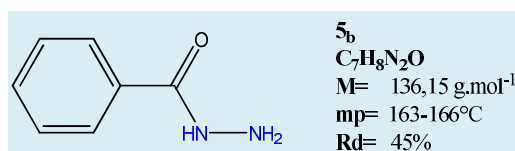
I. 4. 4. Acétohydrazide (**5a**)



IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3339, 3320 ( $\text{NH}_2$ ), 3223 (NH), 2982 ( $\text{CH}_3$ ) et 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.68 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) et 7.29 (s, 2H, NH).

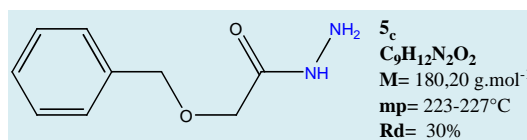
I. 4. 5. Benzoylhydrazide (**5b**)



IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3299, 3228 (NH-NH<sub>2</sub>), 3049 (H-Ar), 1661 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 2.58 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.06 bosse, 1H, NH) et 7.64 (m, 5H, H-Ar).

I. 4. 6. 2-(Benzyloxy)acétohydrazide (**5c**)



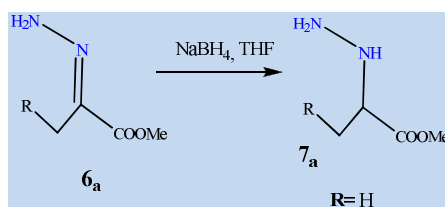
IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 3195 et 3181 (NH-NH<sub>2</sub>) et 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ )

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δppm:** 2.18 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 7.05 (m, 5H, H-Ar) et 10.5 (bosse, 1H, NH).

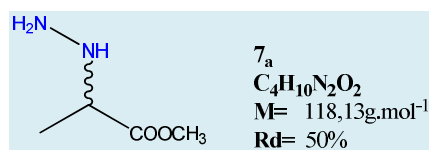
### I. 5. α-hydrazinylpropanoate de méthyle (7<sub>a</sub>)

Dans un ballon à fond plat, muni d'un réfrigérant et sous agitation magnétique, on dissout le pyruvate de méthyle (8,3mmol, 1g) dans le THF sec (20ml) sous atmosphère d'azote et dans un bain de glace. Du NaBH<sub>4</sub> (8,3 mmol, 0,314g) est additionné par fractions et la réaction est agitée pendant une nuit. A la fin, on évapore le THF et le résidu est traité avec de l'eau (5ml), ensuite alcalinisé à pH=11 et l'hydrazinylester est extrait avec le DCM. La phase organique est séchée avec le sulfate de calcium anhydre et le solvant évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne, avec comme éluant le mélange méthanol/dichlorométhane (2:98). Le produit est obtenu sous forme d'une huile de couleur jaune claire (10-50%).

Pour les autres cas, on suit le même mode opératoire sauf que l'utilisation du NaBH<sub>4</sub> est adaptée à différentes conditions, et selon les cas, tels que, NaBH<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>COOH 3eq dans méthanol, NaBH<sub>4</sub>/ I<sub>2</sub> 0.5eq dans THF et NaBH<sub>4</sub>/ Cu<sub>2</sub>O<sub>4</sub> dans le méthanol.



### 3-hydrazinylpropanoate (7<sub>a</sub>)

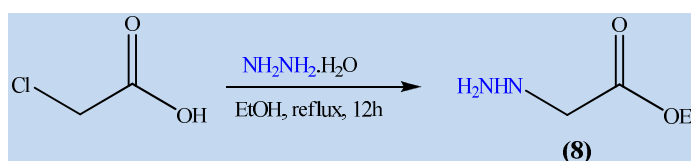


**IR (KBr, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3320, 3295 (NH<sub>2</sub>), 3210 (NH), 2965 (CH<sub>3</sub>), 1663 (CO) et 1177 (OCH<sub>3</sub>).

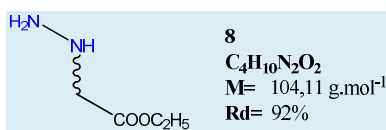
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δppm:** 1.51 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.23 (q, 1H, CH), 3.3 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) et 7.9 (s, 3H, NHNH<sub>2</sub>).

## I. 6. Synthèse de $\alpha$ -hydrazinylacétate d'éthyle (8)

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant et une garde de chlorure de calcium, on introduit l'acide chloroacétique (725mmol), l'alcool absolu (100ml) et l'hydrazine sèche (750mmol). On chauffe à reflux pendant six à sept heures. À la fin de ce temps, on évapore l'éthanol lentement pour ne pas perdre l'ester ; on ajoute le DCM (100ml) et on lave la solution organique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et on la sèche sur sulfate de calcium pour finir par l'élimination du solvant. L'ester est obtenu avec un bon rendement (92%) et il est suffisamment pur pour être engagé dans la suite des réactions sans purification.



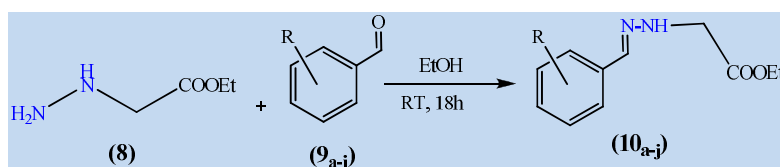
### L'ester $\alpha$ -hydrazinylacétate d'éthyle (8)



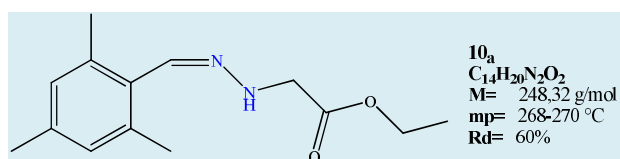
IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3320, 3275(NH<sub>2</sub>), 3181 (NH), 1666 (C=O) et 1177 (OCH<sub>3</sub>)

## II. 1. Synthèse des esters hydrazinylesters (10<sub>a-j</sub>)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on introduit l'hydrazinoacétate d'éthyle (100mmol) (8), l'éthanol absolu (20ml) et un dérivé du benzaldéhyde (100mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 18h à température ambiante. À la fin de ce temps, on filtre l'ester hydrazone (10<sub>a-j</sub>) que l'on purifie par recristallisation dans l'eau distillée.



II. 1. 1. 2-(2,4,6-triméthylbenzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle (10<sub>a</sub>)

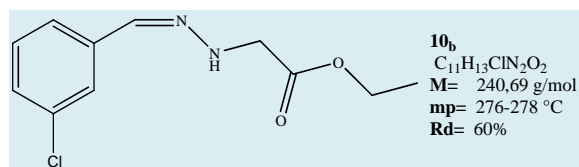


**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3178.99 (NH), 3072 (H-Ar), 2913 (CH<sub>3</sub>), 2874 (CH<sub>2</sub>), 1671 (C=O) et 1135 (C-O-C).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*6)  $\delta$ ppm:** 1.32 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-8.23 (s, 2H, H-Ar), 9.03 (s, 1H, HC=N) et 10.38 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm:** 20.6, 21.1, 21.8, 56.7, 68.6, 127.7, 128.4, 129.6, 137.7, 138.6, 139.6, 143.7, 161.7 et 174.2.

II.1. 2. 2-(2-(3-chlorobenzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle (10<sub>b</sub>)

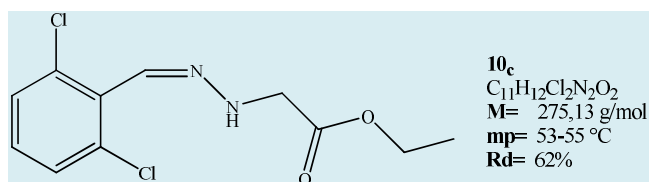


**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3169 (NH), 3097 (H-Ar), 2970 (CH<sub>3</sub>), 2851 (CH<sub>2</sub>), 1686 (C=O), 1133 (C-O-C) et 910 (Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*6)  $\delta$ ppm:** 1.06 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (q, 2H,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , OCH<sub>2</sub>), 7.35 (m, 4H, H-Ar), 9.67 (s, 1H, HC=N), 11.13 (s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm:** 20.7, 55.8, 72.5, 121.3, 122, 127.1, 143, 165.7 et 172.1

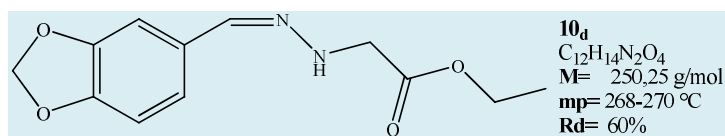
II. 1. 3. 2-(2-(2,6-dichlorobenzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle (10<sub>c</sub>)



**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3171 (NH), 3090 (H-Ar), 2891 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1667 (C=O), 1206 (C-O-C), et 814,776 (Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 1.08 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.27 (q, 2H, *J* = 5.7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.83 (m, 3H, H-Ar), 9.64 (s, 1H, HC=N) et 11.17 (s, 1H, NH)  
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:** 20.6, 22, 53.8, 68.6, 113, 130.5, 145.2, 166 et 174.11.

**II. 1. 4. 2-(2-(benzo[1,3]-dioxol-5-ylméthylène)-hydrazinylacétate d'éthyle (10<sub>d</sub>)**

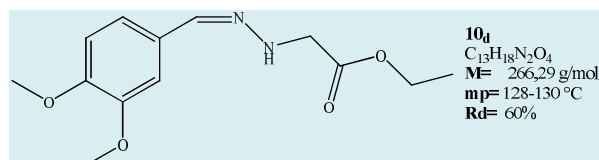


**IR (KBr, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3183 (NH), 3069 (H-Ar), 2967, 2915 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1679 (C=O) et 1196, 1100, 1035 (C-O-C).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 1.08 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.0.6 (s, OCH<sub>2</sub>O), 7.23 (m, 2H, H-Ar), 8.56 (s, 1H, HC=N) et 10.9 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:** 12.2, 20.5, 56.4, 68, 102.1, 105.5, 106.6, 108.9, 122.9, 125.2, 129.4, 142.8, 148.4, 150.4, 161.5 et 168.7.

**II. 1. 5. 2-(2-(3,4-diméthoxybenzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle (10<sub>e</sub>)**

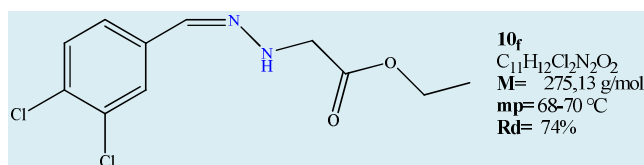


**IR (KBr, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3194, 3003, 2954, 2840, 1657, 1140, 1017.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 1.08 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.5 (m, 3H, H-Ar), 9.67 (s, 1H, HC=N), 11.13 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm:** 20.8, 22, 56.1, 72.1, 109.5, 112, 121.3, 122, 127.3, 143, 149.4, 152, 161.2, 172.1

**II. 1. 6. 2-(2-(3,4-dichlorobenzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle (10<sub>f</sub>)**

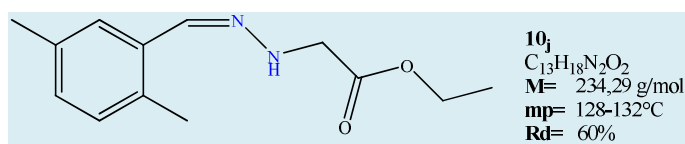


**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3182 (NH), 3067 (H-Ar), 2948, 2855 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) 1662 (C=O), 1129, 1030 (C-O-C) et 872, 816(Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*6)  $\delta$ ppm:** 1.20 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.83 (m, 3H, H-Ar), 8.72 (s, 1H, HC=N) et 11.41 (s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm:** 15.8, 51.5, 67.2, 126, 128.5, 130.5, 131.2, 134.7, 144.8, 160.3 et 171.1.

### II. 1. 7. 2-(2-(2,5-diméthylbenzylidène)-hydrazinylacétate d'éthyle (10<sub>j</sub>)



**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3181 (NH), 3090 (H-Ar), 2974, 2872 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1679 (C=O) et 1149, 1035 (C-O-C).

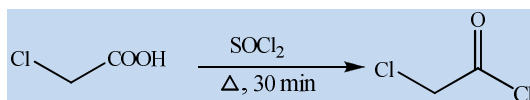
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*6)  $\delta$ ppm:** 1.31 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.26 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.5 (m, 3H, H-Ar), 9.03 (s, 1H, HC=N) et 10.3 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm:** 16.6, 19, 19.6, 20.5, 20.9, 53.4, 57.5, 62.3, 127.4, 127.7, 128.8, 130.6, 131, 131.7, 132, 135.6, 135.8, 139, 143.4, 160.8 et 172.7.

### II. 2. Synthèse des azapseudopeptides cycliques (11<sub>a-j</sub>)

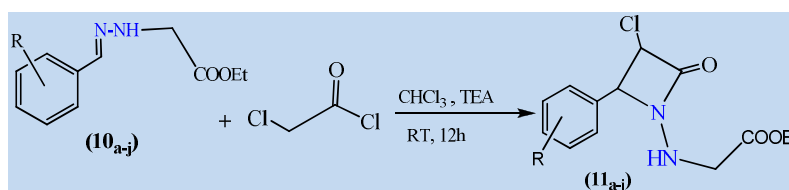
- **Préparation de chlorure de chloroacétyle**

Dans un ballon bicol à fond plat, muni d'un réfrigérant avec une garde de chlorure de calcium, on introduit l'acide chloroacétique (10mmol), puis le milieu réactionnel est refroidi à  $-15^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un bain de glace et de sel. Le chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$  (20ml) est additionné lentement, sur une période de 20 min avec agitation. Le milieu réactionnel est agité pour 1h, puis chauffé à ébullition pour 15min. Le milieu réactionnel est dilué avec du chloroforme sec (50ml), traité avec une solution saturée de carbonate de sodium (2x10ml) et ensuite, séché sur chlorure de calcium et concentré sous vide. On reprend le résidu dans du chloroforme sec (30ml), pour le réutiliser dans la synthèse de  $\beta$ -lactames prochaine.

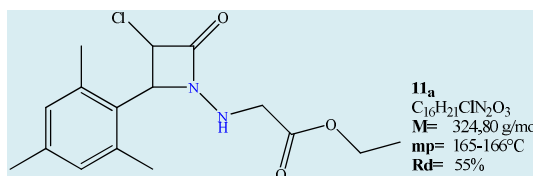


• Synthèse des  $\beta$ -lactames

Dans un bicol à fond plat, muni d'un réfrigérant portant une garde de chlorure de calcium, on introduit goutte à goutte et sous agitation l'ester éthylique de l'hydrazone (10mmole) **10<sub>a-j</sub>** avec la triéthylamine (20mmol) et du chloroforme sec (20ml), et on additionne, goutte à goutte, la solution de chlorure de chloroacétyle (10mmol) avec chloroforme (30ml) précédant. Le mélange réactionnel est refroidi à 0-5<sup>0</sup>C. Le milieu réactionnel est agité pendant 24h. A la fin de la réaction, on ajoute de l'eau (50ml). La phase aqueuse est extraite avec le chloroforme (3x 15ml) et la phase organique lavée avec de l'eau et de la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de calcium anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par recristallisation on utilisant un mélange eau /éthanol (2/3).



II. 2. 1. 2-(3-chloro-2-mesityl-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle (**11<sub>a</sub>**)

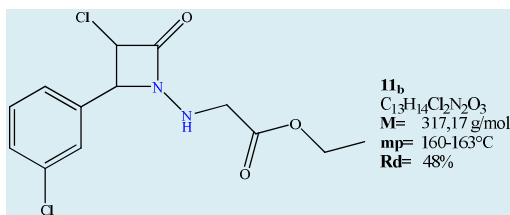


**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3176 (NH), 3067 (H-Ar), 2966, 2914, 2873, 2737, 2676 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1670 (C=O), 1134, 1019 (C-O-C), 849, 784 (Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 1.27 (dt, 3H, J=8.4, 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 9H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (d, 1H, J=7.2 Hz, CH), 4.10 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, J=16.4 Hz, CHCl), 7.58 (s, 3H, H-Ar) et 10.81 (s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 11.73, 15.02, 20.6, 21, 21.5, 35.5, 41.6, 64.8, 127.7, 129.7, 137.7, 139, 143.6, 173 et 174.4.

II. 2. 2. 2-(3-chloro-2-(3-chlorophényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle (**11<sub>b</sub>**)

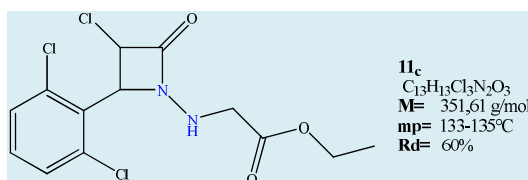


**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3312 (NH), 3078 (H-Ar), 1760, 1728, 1622 (C=O) et 744.

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 1.27 (t, 3H, J=5.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.14 (d, 1H, J=18.7 Hz, CH), 2.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.7 (d, 1H, J=6.7 Hz, CHCl), 4.23 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.49 (m, 4H, H-Ar) et 10.97(s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 20.41, 56.1, 64.8, 66.5, 125.5, 126.5, 127, 128.1, 130, 131.32, 134.8, 135.7, 142.3, 161.1, 169.1 et 174.5.

### II. 2. 3. 2-(3-chloro-2-(2,6-dichlorophényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle (11<sub>c</sub>)

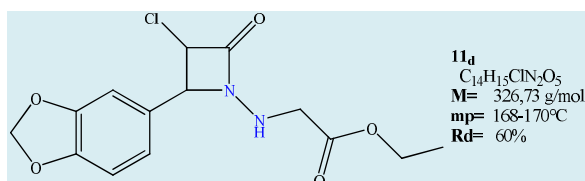


**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3181 (NH), 3091 (H-Ar), 2925 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1667 (C=O), 1206, 1093 (C-O-C) et 864, 841, 776 (Cl).

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 1.25 (dt, 3H, J=7, 4.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.5 (m, 1H, CH), 3.67 (d, 1H, J=14 Hz, CHCl), 4.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.43 (m, 4H, HAr) et 10.45 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 20.2, 24.9, 47.4, 53.3, 57.3, 59, 129, 130.2, 132.5, 133.6, 136.7, 152, 157.4, 168.1 et 188.7.

### II. 2. 4. 2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-chloro-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle (11<sub>d</sub>)

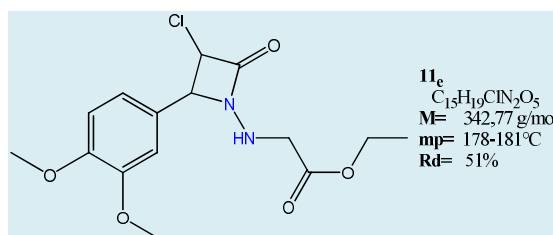


**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3184 (NH), 3071 (H-Ar), 2965, 2916 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1683 (C=O), 1263, 1115, 1036 (C-O-C) et 931, 805 (Cl).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:** 1.10 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.5 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.9 (d, 1H, Ar-CH), 7.1 (d, 1H, CH-Cl), 7.23 (d, 2H, H-Ar), 8.5 (s, 1H, H-Ar) et 10.9 (s, 1H, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 20.5, 39, 40, 41, 60.2, 101.8, 104.7, 122.9, 129.4, 132.3, 142.7, 148.4, 151.8 et 172,1

**II. 2. 5. 2-(3-chloro-2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle (11<sub>e</sub>)**

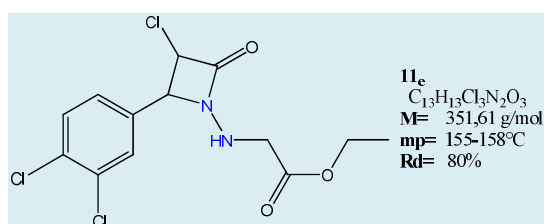


**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3186 (NH), 3063 (H-Ar), 2964, 2840 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1710 (C=O), 1122, 1032 (C-O-C) et 784 (Cl).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:** 1.28- 1.38 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.96 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.20- 4.25 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.92- 6.95 (d, 1H, CH), 7.25- 8.62 (m, 3H, H-Ar) et 9.98 (s, 1H, NH)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 14.02, 23.76, 28.92, 30.37, 38.75, 55.96, 68.16, 108.83, 110.71, 123.93, 128.798, 138.66, 151.84, 161.17 et 182.17

**II. 2. 6. 2-(3-chloro-2-(3,4-dichlorophényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle (11<sub>f</sub>)**

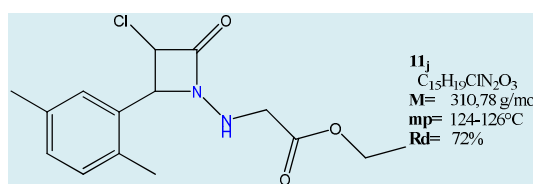


**IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3182 (NH), 3067 (H-Ar), 2948, 2855 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1662 (C=O), 1129, 1030 (C-O-C) et 872, 816, 745 (Cl).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:** 1.18-1.32 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.19-6.85 (d, 1H, Ar-CH), 7.45-7.47 (d, 1H, CH) et 7.75-7.92 (m, 3H, Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 14.03, 22.98, 29.71, 38.75, 104.67, 127.69, 128.8, 130.9, 133.34, 135.55, 150.95, 153.99 et 160.26

II. 2. 7. 2-(3-chloro-2-(2,5-diméthylphényl)-4-oxoazétidin-1-ylamino)acétate d'éthyle (11<sub>j</sub>)



**IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3177 (NH), 3070 (H-Ar), 2964, 2852 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1686 (C=O), 1143, 1023 (C-O-C) et 872 (Cl).

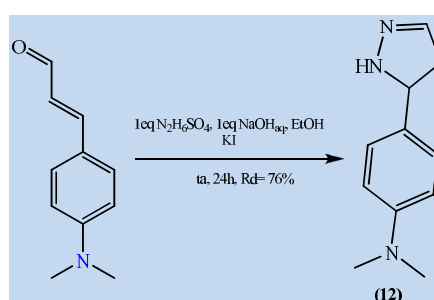
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 1.27-1.39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14-2.43 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.53 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-Ar), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.83-6.85 (d, 1H, Ar-CH), 7.16-7.18 (d, 1H, CH-Cl), 7.75-7.92 (d, 1H, Ar-H), 8.15-8.39 (d, 1H, Ar-H), 9.03 (s, 1H, Ar-H) et 10.81 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 15.16, 18.66, 19.71, 20.57, 20.7, 20.95, 127.47, 130.56, 131, 131.7, 134.12, 135.6, 143.75, 16.79 et 174.75.

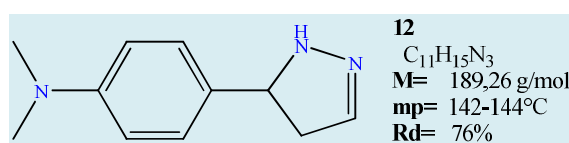
III. Synthèse des hétérocycles

III. 1. Synthèse de pyrazoline (12)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et un agitateur magnétique, on introduit le sulfate d'hydrazine (0.1mol), du NaOH (4g), l'éthanol à 70% (30ml), du KI (0.1g), et le 3-(4-(diméthylamino)phényl)acrylaldéhyde par petites portions. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante. À la fin de ce temps, on ajoute de l'eau (50 ml), et on filtre la pyrazoline qui précipite sous forme d'un solide marron, qui est purifié par recristallisation dans l'éthanol absolu.



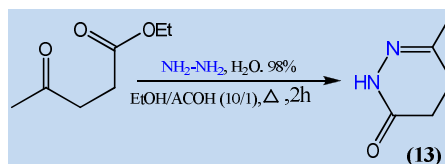
III. 1. 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-diméthylaniline



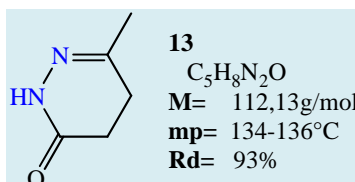
**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3159 (NH), 3066 (H-Ar), 2933 ( $\text{CH}_3$ ), 1649, 1531 et 1597. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 2.95 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.32 (s, 1H, NH), 6.62 (s, 1H, pyrazole CH), 7.17–7.54 (m, 4H, Ar-H) et 8.44 (s, 1H, CH).  
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 40.24, 111.73, 112.01, 123.64, 129.84, 151.76 et 162.39.

### III. 2. Synthèse de la pyridazin-3-one

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on introduit l'hydrazine à 98% (0.11 mol), l'éthanol absolu (30 ml), l'acide acétique (3 ml) et l'ester 4-oxopentanoate d'éthyle (0.1 mol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h. À la fin de ce temps, on ajoute 50 ml d'eau, et on filtre la pyridazin-3-one qui précipite sous forme d'un solide blanc qui est purifié par une recristallisation dans l'éthanol/eau (1/1).



### III. 2. 6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one (13)



**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3159, 3066, 2933, 1649, 1531 et 1597.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.14 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ) et 8.8 (s, 1H, NH)

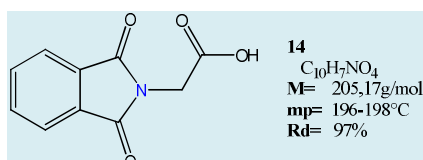
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 22.88, 25.19, 25.92, 25.99, 148.11, 152.98 et 167.41.

### III. 3. Protection de la fonction amine de l'alanine et la glycine

Dans un ballon à fond plat, muni d'un réfrigérant, on introduit 0.20 mol d'acide aminé, 0.20 mol d'anhydride phtalique recristallisé dans l'anhydride acétique et séché dans un dessiccateur, et 50 ml de l'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h. A la fin, on refroidit le mélange et le solide formé est filtré sous

pression réduite, et lavé avec de l'eau glacée. Le produit brut est purifié par recristallisation, en utilisant le mélange eau/ éthanol (5/2).

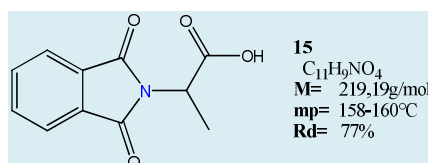
### III. 3. 1. *N*-phtalimidoglycine



**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3420-2640 (OH de l'acide), 3077 (H-Ar), 1770, 1753 et 1725 (C=O)

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ :** 4.46 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.88–7.71 (m, 4H, H-Ar) et 11.04 (bosse, 1H, OH).

### III. 3. 2. *N*-phtalimidoalanine (15)



**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3450-2520 (OH de l'acide), 3053 (H-Ar), 1777, 1751 et 1700 (C=O)

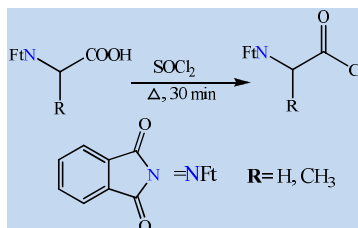
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ :** 4.64-4.67 (q, 1H, CH), 2.15-2.32 (d, 3H,  $CH_3$ ), 7.29–7.71 (m, 4H, H-Ar) et 12 (bosse, 1H, OH).

## IV. Synthèse des azapseudopeptides

- **Préparation de chlorure d'acyle**

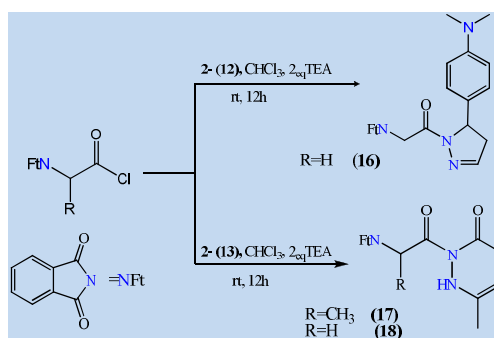
Dans un ballon bicol à fond plat, muni d'un réfrigérant avec une garde de chlorure de calcium, on introduit 10mmoles de l'acide *N*-phtaloyl, puis le milieu réactionnel est refroidi à  $-15^{\circ}C$  à l'aide d'un bain de glace et de sel. Le chlorure de thionyle (20ml) est additionné lentement en 20 min avec agitation. Le milieu réactionnel est agité pendant 1h, puis chauffé à ébullition pendant 30 à 45min. Le milieu réactionnel est

dilué avec chloroforme sec (50ml), traité avec une solution saturée de carbonate de sodium (2x10ml) et ensuite, séché sur chlorure de calcium et concentré sous vide. Le résidu a été dilué dans le chloroforme sec (30ml), pour le réutiliser dans la synthèse de couplage prochaine.

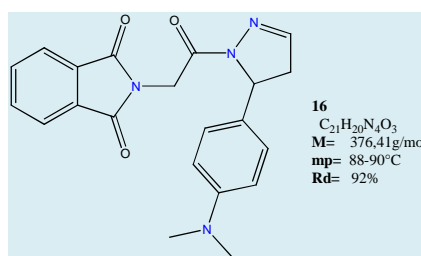


### • Réaction de couplage

Dans un ballon bicol à fond plat, muni d'un réfrigérant portant une garde de chlorure de calcium, on introduit, sous agitation, 10mmoles du composé hétérocyclique (**12** ou **13**) avec (20mmol) de triéthylamine et de chloroforme sec (20ml). Le mélange réactionnel est refroidi à 0,-5<sup>0</sup>C, et on additionne, goutte à goutte, 10mmoles du chlorure d'acyle précédant. Le milieu réactionnel est agité pendant 12h. A la fin de la réaction, on ajoute 50ml d'eau. La phase aqueuse est extraite avec le chloroforme (3x 15ml), la phase organique lavée avec de l'eau et de la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de calcium anhydre puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par recristallisation en utilisant un mélange eau /éthanol (1/1).



### IV. 1. 2-(5-(4-isopropylphényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-N-phtalimidoglycine (**16**)

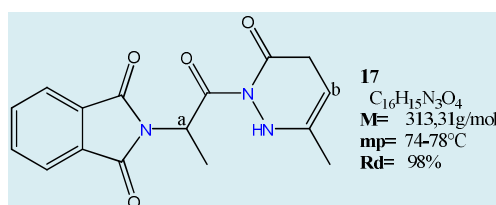


**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3065 (H-Ar), 2928 (CH<sub>3</sub>), 1782, 1725 et 1684 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 1.32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.93-2.99 (d, H, CH), 4.03-4.09 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.56-6.68 (t, 1H, CH) et 6.88–7.71 (m, 8H, H-Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** .77, 15.37, 40.18, 45.86, 58.37, 112.04, 123.42, 123.59, 127.86, 128.79, 132.29, 133.99, 134.33, 168.04 et 172.18.

#### IV. 2. (3-méthyl-5,6-dihydropyridazin-1(2H)-yl)-N-phthalimidoalanine (17)

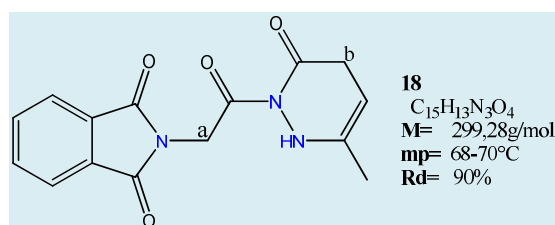


**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 3220 (NH), 3059 (H-Ar), 2925 (CH<sub>3</sub>), 1755, 1730, 1668 et 1597 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15-2.32 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.12 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (t, 1H, CH), 4.87-4.88 (q, 1H, CH), 7.28–7.88 (m, 4H, Ar-H) et 9.35 (b, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 8.66, 15.31, 46.25, 47.70, 123.33, 123.49, 131.95, 134.08, 134.23, 145.95, 167.62 et 172.68.

#### IV. 3. (3-méthyl-5,6-dihydropyridazin-1(2H)-yl)-N-phthalimidoglycine (18)



**IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $cm^{-1}$ ):**3312 (NH), 3032 (H-Ar), 2933 (CH<sub>3</sub>), 1760, 1725, 1662 et 161201 (C=O).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.14 (d, 2H,  $\text{C}_b\text{H}_2$ ), 4.25 (t, 1H,  $\text{C}_a\text{H}_2$ ), 4.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.35 (s, 1H, NH) et 7.28–7.88 (m, 4H, Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 8.65, 14.03, 46.17, 56.58, 123.53, 123.61, 132.11, 132.65, 134.13, 134.27, 166.14 et 168.18.



www.asianpubs.org

## Asian Journal of Materials Chemistry

Volume: 1

Year: 2016

Issue: 1

Month: January-March

pp: 33-37

DOI: <http://dx.doi.org/10.14233/ajomc.2016.AJOMC-P14>

Received: 24 February 2016

Accepted: 25 April 2016

Published: 10 May 2016

### Author affiliations:

<sup>1</sup>Laboratory of Organic Chemistry, Natural Products and Analysis (COSNA), Faculty of Sciences, Department of Chemistry, University of Tlemcen, Tlemcen, Algeria

<sup>2</sup>Laboratoire Matériaux Avancés et Physicochimie Pour l'environnement et la santé (MAPES), Faculté des Sciences, Université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbes, Algeria

✉ To whom correspondence to be addressed:

E-mail: [cosnalab@yahoo.fr](mailto:cosnalab@yahoo.fr)

Tel./Fax: +213 43 215886

Available online at: <http://ajmc.asianpubs.org>

ARTICLE

## Synthesis of Novel Azapseudopeptide Derivatives and Their Antimicrobial Activities

C. Redouane<sup>1</sup>, M. Bouhaous<sup>2</sup>,  
A. Naser<sup>2</sup> and J. Kajima Mulengi<sup>1,✉</sup>

### ABSTRACT

The synthesis of  $\beta$ -lactams as azapseudopeptides was carried out in three stages affording reasonable yields. The Schiff base [ethyl 2-(2-(benzylidene)hydrazinyl)acetate] (**2**) has been prepared from ethyl hydrazinylacetate and benzaldehydes derivatives. Schiff bases led to novel azapseudopeptide derivatives **3** on treatment with chloro acetyl chloride in the presence of triethylamine. Identification of final compounds were confirmed by FT-IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR data.

### KEYWORDS

Hydrazinoester, Peptidomimetics, Pseudopeptides, Schiff base, Antibacterial activity.

### INTRODUCTION

Peptidomimetics are considered mimics of natural peptides, retaining the main biological effect of the latter, while improving their established many poor therapeutic profiles such as poor bioavailability, poor metabolic stability and receptor selectivity. For this reason, numerous structural modifications, involving both the peptide backbone and the amino acid side chains, have been considered and proved to be promising for future development [1-7].

Among interesting modifications of the backbone of peptides included the synthesis of aza-peptides, involving the replacement of  $\alpha$ -C or  $\beta$ -C of amino acid residues with a nitrogen atom. Therefore, aza-amino acids impart a unique conformational feature to peptidic structures because of the loss of chirality and reduction of flexibility of the parent linear peptide [8]. Hess *et al.* [9] replaced an amino acid residue in a natural peptide with an azaamino acid. Their work consisted in incorporating an aza-valine (aza-val) residue in position three in the analog of the angiotensin bovine II (Fig. 1). The biological activity assessment of the novel compound showed a major vasoconstriction entailing an increase of blood pressure.

Besides aza-amino acids form an important class of compounds because of their interesting diversified biological and pharmacokinetic properties such as a good ovulation-inducing property of luliberin [11,12], together with inhibitory activities

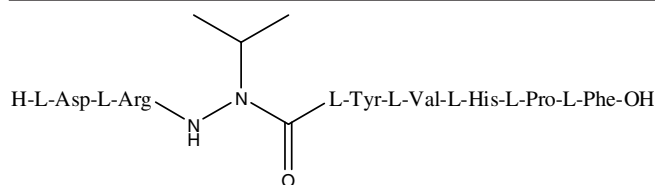


Fig. 1. Analog pseudopeptide of angiotensin bovine II [Ref. 10]

such as serine proteases [13-18], potent HIV-1 proteases with high antiviral activity [19-24],  $\beta$ -lactamases [25] and both anticoagulant [26,27] and anticonvulsant activities [28].

We report herein the synthesis of novel azapseudopeptides derivatives belonging to  $\beta$ -lactams family. As literature set forth the azetidinone ring system is a common structural moiety in number of broad spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics like penicillins and cephalosporins behaving as chemotherapeutic agents to treat bacterial infections and diseases [29-32]. In the light of these observations, we planned to prepare a series of azapseudopeptides derivatives by incorporating the azetidinone moiety from hydrazinoesters with an aim to improve antibacterial as well as antifungal activities.

## EXPERIMENTAL

All the reactions with dry solvents were carried out under dry nitrogen. Infrared spectra were collected from a Mattson Genesis II FTIR instrument. NMR spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$  as solvent on a Bruker 300 MHz instrument using tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. Chemical shifts are given in  $\delta$  (ppm) and coupling constants ( $J$ ) values in Hertz (Hz). Melting points were determined on an Electro-thermal T1A F3.15A apparatus. Column chromatography was achieved on silica gel 230-270 mesh (Merck) using appropriate solvent or mixture of solvents (dichloromethane, methanol or ether).

**Synthesis of hydrazinoethylacetic ester (1):** Hydrazinoethylacetic ester (**1**) was prepared by literature procedure [33]. The chloroacetic acid (0.1 mol) was mixed with anhydrous hydrazine (0.1 mol) in absolute ethanol. The mixture was refluxed for 6 h. At the end of reaction, the reaction mixture was concentrated. The residue was dissolved in an aqueous sodium carbonate solution (20 mL) and extracted with dichloromethane ( $3 \times 15$  mL) and the combined organic fractions were washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to provide compound **1** as yellow oil in good yield (92 %). It was sufficiently pure to be used in the following step without further purification.

**General procedure for the synthesis of ethyl 2-(2-benzylidenehydrazinyl)acetate derivatives (2):** A mixture of **1** (0.01 mol) and benzaldehyde derivatives (0.01 mol) were stirred at room temperature for 18 h in ethanol (20 mL). The solid mass thus obtained was recrystallized from water to obtain compounds **2a-j**.

**Ethyl 2-(2,4,6-trimethylbenzylidene)hydrazine-carboxylate (2a):** Yield 60 %; m.p. 268-270 °C;  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3178.99, 3072, 2913, 2874, 1671, 1135, 1019,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ -Ar), 2.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.23 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.28 and 8.23 (s, 2H, H-Ar), 9.03 (s, 1H,  $-\text{HC}=\text{N}-$ ), 10.38 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ) ppm,

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 20.6, 21.1, 21.8, 56.7, 68.6, 127.7, 128.4, 129.6, 137.7, 138.6, 139.6, 143.7, 161.7, 174.2 ppm.

**Ethyl 2-[2-(3-chlorobenzylidene)hydrazinyl]acetate (2b):** Yield 60 %; m.p. 176-178 °C;  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3169, 3097, 2970, 2851, 1686, 1133, 910,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.06 (t, 3H,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 3.34 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.83 (q, 2H,  $J = 1.7\text{ Hz}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 7.35 (m, 4H, H-Ar), 9.67 (s, 1H,  $-\text{HC}=\text{N}-$ ), 11.13 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ) ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 20.7, 55.8, 72.5, 121.3, 122, 127.1, 143, 165.7, 172.1 ppm.

**Ethyl 2-[2-(2,6-dichlorobenzylidene)hydrazinyl]acetate (2c):** Yield 62 %; m.p. 53-55 °C;  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3171, 3090, 2891, 1667, 1206, 1093, 814, 776,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.08 (t, 3H,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 3.35 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.27 (q, 2H,  $J = 5.7\text{ Hz}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 7.83 (m, 3H, H-Ar), 9.64 (s, 1H,  $-\text{HC}=\text{N}-$ ), 11.17 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ) ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 20.6, 22, 53.8, 68.6, 113, 130.5, 145.2, 166, 174.1 ppm.

**Ethyl 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene)hydrazinyl]acetate (2d):** Yield 60 %; m.p. 268-270 °C;  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3183, 3069, 2967, 2915, 1679, 1196, 1100, 1035,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.08 (t, 3H,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 3.17 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.35 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 6.0.6 (s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 7.23 (m, 2H, H-Ar), 8.56 (s, 1H,  $-\text{HC}=\text{N}-$ ), 10.9 (s, 1H, NH) ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.2, 20.5, 56.4, 68, 102.1, 105.5, 106.6, 108.9, 122.9, 125.2, 129.4, 142.8, 148.4, 150.4, 161.5, 168.7 ppm.

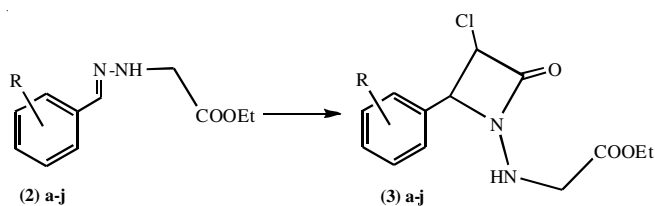
**Ethyl 2-[2-(3,4-dimethoxybenzylidene)hydrazinyl]acetate (2e):** Yield 60 %; m.p. 128-130 °C;  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ ; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3194, 3003, 2954, 2840, 1657, 1140, 1017,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.08 (t, 3H,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 3.35 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.81 (s, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.06 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 7.5 (m, 3H, H-Ar), 9.67 (s, 1H,  $-\text{HC}=\text{N}-$ ), 11.13 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ) ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 20.8, 22, 56.1, 72.1, 109.5, 112, 121.3, 122, 127.3, 143, 149.4, 152, 161.2, 172.1 ppm.

**Ethyl 2-[2-(3,4-dichlorobenzylidene)hydrazinyl]acetate (2f):** Yield 74 %; m.p. 68-70 °C;  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3182, 3067, 2948, 2855, 1662, 1129, 1030, 872, 816,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (m, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.33 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.11 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 7.83 (m, 3H, H-Ar), 8.72 (s, 1H,  $-\text{HC}=\text{N}-$ ), 11.41 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ) ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 15.8, 51.5, 67.2, 126, 128.5, 130.5, 131.2, 134.7, 144.8, 160.3, 171.1 ppm.

**Ethyl 2-[2-(2,5-dimethylbenzylidene)hydrazinyl]acetate (2j):** Yield 60 %; m.p. 128-132 °C;  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3181, 3090, 2974, 2872, 1679, 1149, 1035,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.31 (m, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.15 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ -Ar), 2.53 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.26 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 7.5 (m, 3H, H-Ar), 9.03 (s, 1H,  $-\text{HC}=\text{N}-$ ), 10.3 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ) ppm,  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 16.6, 19, 19.6, 20.5, 20.9, 53.4, 57.5, 62.3, 127.4, 127.7, 128.8, 130.6, 131, 131.7, 132, 135.6, 135.8, 139, 143.4, 160.8, 172.7 ppm.

**General procedure for the synthesis of ethyl 2-(3-chloro-2-oxo-4-phenylazetidin-1-ylamino) acetate derivatives (3):** To a stirred solution of **2** (0.1 mol) in dioxane (20 mL), chloroacetylchloride (0.1 mol) was added dropwise at 0-5 °C in the presence of triethylamine (TEA). The mixture was stirred for 24 h and the hydro-chloride was filtered off and excess of dioxane was distilled off. The mass thus obtained was cooled,

poured in ice-cold water, filtered, washed, dried and recrystallized from ethanol/water (3:2) to furnish compounds **3a-j** (Scheme-I).



Scheme-I: Synthetic route of compounds **3a-j**

**Ethyl 2-[3-chloro-2-mesityl-4-oxoazetidin-1-ylamino]acetate (3a):** Yield 55 %; m.p. 165-166 °C;  $C_{16}H_{21}N_2O_3Cl$ ; IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3176, 3067, 2966, 2914, 2873, 2737, 2676, 1670, 1134, 1019, 849, 784,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.27 (dt, 3H,  $J = 8.4, 5.5$  Hz,  $-CH_3$ ), 2.47 (s, 9H, Ar- $CH_3$ ), 2.68 (s, 2H,  $-CH_2-$ ), 3.75 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $-CH-$ ), 4.10 (m, 2H,  $-O-CH_2-$ ), 4.61 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz,  $-CHCl-$ ), 7.58 (s, 3H, H-Ar), 10.81 (s, 1H,  $-NH-$ ) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.73, 15.02, 20.6, 21, 21.5, 35.5, 41.6, 64.8, 127.7, 129.7, 137.7, 139, 143.6, 173, 174.4 ppm.

**Ethyl 2-[3-chloro-2-(3-chlorophenyl)-4-oxoazetidin-1-ylamino]acetate (3b):** Yield 48 %, m.p. 160-163 °C;  $C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_3$ ; IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3312 (NH), 3078 (CH aromatic), 1760, 1728 (C=O), 1622 (C=N), 744 (C-Cl);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.27 (t, 3H,  $J = 5.2$  Hz,  $-CH_3$ ), 2.14 (d, 1H,  $J = 18.7$  Hz,  $-CH-$ ), 2.39 (s, 2H,  $-CH_2-$ ), 3.7 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz,  $-CHCl-$ ), 4.23 (m, 2H,  $-O-CH_2-$ ), 7.49 (m, 4H, H-Ar), 10.97 (s, 1H, NH) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20.41, 56.1, 64.8, 66.5, 125.5, 126.5, 127, 128.1, 130, 131.32, 134.8, 135.7, 142.3, 161.1, 169.1, 174.5 ppm.

**Ethyl 2-[3-chloro-2-(2,6-dichlorophenyl)-4-oxoazetidin-1-ylamino]acetate (3c):** Yield 60 %; m.p. 133-135 °C;  $C_{13}H_{13}N_2O_3Cl_3$ ; IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3181, 3091, 2925, 1667, 1206, 1093, 864, 841, 776,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.25 (dt, 3H,  $J = 7, 4.8$  Hz,  $-CH_3$ ), 1.84 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.5 (m, 1H,  $-CH-$ ), 3.67 (d, 1H,  $J = 14$  Hz,  $-CHCl-$ ), 4.17 (m, 2H,  $CH_2$ ), 7.43 (m, 4H, HAr), 10.45 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20.2, 24.9, 47.4, 53.3, 57.3, 59, 129, 130.2, 132.5, 133.6, 136.7, 152, 157.4, 168.1, 188.7 ppm.

**Ethyl 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-chloro-4-oxoazetidin-1-ylamino]acetate (3d):** Yield 60 %; m.p. 168-170 °C;  $C_{14}H_{15}N_2O_5Cl$ ; IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3184, 3071, 2965, 2916, 1683, 1263, 1115, 1036, 931, 805,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.10 (t, 3H,  $CH_3$ ), 2.18 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.5 (q, 2H,  $CH_2$ ), 3.16 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.9 (d, 1H, Ar-CH), 7.1 (d, 1H, CH-Cl), 7.23 (d, 2H, H-Ar), 8.5 (s, 1H, H-Ar), 10.9 (s, 1H, NH) ppm, 20.5, 39, 40, 41, 60.2, 101.8, 104.7, 122.9, 129.4, 132.3, 142.7, 148.4, 151.8, 172.1 ppm.

**Ethyl 2-[3-chloro-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-oxoazetidin-1-ylamino]acetate (3e):** Yield 51 %; m.p. 178-181 °C;  $C_{15}H_{19}N_2O_5Cl$ ; IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3186, 3063, 2964, 2840, 1710, 1122, 1032, 784, 745,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.28-1.38 (m, 3H,  $CH_3$ ), 3.96 (s, 6H, O- $CH_3$ ), 4.20-4.25 (m, 2H, O- $CH_2$ ), 6.92-6.95 (d, 1H, CH), 7.25-8.62 (m, 3H, H-Ar), 9.98 (s, 1H,  $-NH$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 14.02, 23.76, 28.92, 30.37, 38.75, 55.96, 68.16, 108.83, 110.71, 123.93, 128.798, 138.66, 151.84, 161.17, 182.17 ppm.

**Ethyl 2-[3-chloro-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-oxoazetidin-1-ylamino]acetate (3f):** Yield 80 %; m.p. 155-158 °C;  $C_{13}H_{13}N_2O_3Cl_3$ ; IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3182, 3067, 2948, 2855, 1662, 1129, 1030, 872, 816, 745,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.18-1.32 (t, 3H,  $CH_3$ ), 4.15 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.19-6.85 (d, 1H, Ar-CH), 7.45-7.47 (d, 1H, CH), 7.75-7.92 (m, 3H, Ar-H) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 14.03, 22.98, 29.71, 38.75, 104.67, 127.69, 128.8, 130.9, 133.34, 135.55, 150.95, 153.99, 160.26 ppm.

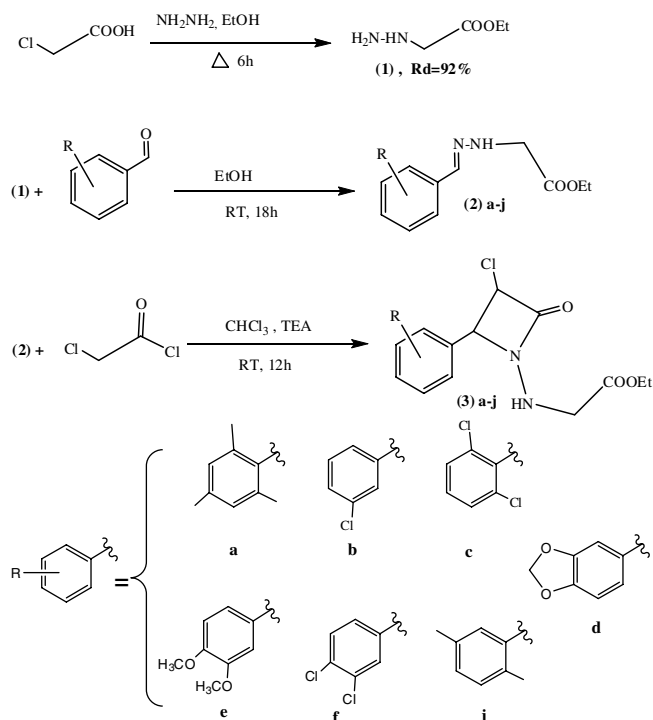
**Ethyl 2-[3-chloro-2-(2,5-dimethylphenyl)-4-oxoazetidin-1-ylamino]acetate (3j):** Yield 72 %; m.p. 124-126 °C;  $C_{15}H_{19}ClN_2O_3$ ; IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3177, 3070, 2964, 2852, 1686, 1143, 1023, 872, 816, 745,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.27-1.39 (t, 3H,  $CH_3$ ), 2.14-2.43 (m, 2H, O $CH_2$ ), 2.53 (s, 9H,  $CH_3$ -Ar), 4.64 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.83-6.85 (d, 1H, Ar-CH), 7.16-7.18 (d, 1H, CH-Cl), 7.75-7.92 (d, 1H, Ar-H), 8.15-8.39 (d, 1H, Ar-H), 9.03 (s, 1H, Ar-H), 10.81 (s, 1H,  $-NH$ ) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 15.16, 18.66, 19.71, 20.57, 20.7, 20.95, 127.47, 130.56, 131, 131.7, 134.12, 135.6, 143.75, 16.79, 174.75 ppm.

**Antimicrobial activity:** The *in vitro* anti-microbial activity was carried out against 24 h-old cultures of two bacteria and two fungi by cup-plate method. Compounds **2a-j** and **3a-j** have been tested for their antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *Staphylococcus aureus*. Nutrient agar and potato dextrose agars were used to grow bacteria and fungi, respectively. The compounds were tested at a concentration of 200  $\mu g/mL$  in DMSO solution using test discs of amoxicillin (25  $\mu g/disc$ ), ciprofloxacin (5  $\mu g/disc$ ) and gentamycin (10  $\mu g/disc$ ) as references. Inhibition was recorded by measuring the diameter of inhibition zone ( $\emptyset$ ) 24 h for bacteria. Each experiment was repeated thrice and the average of three independent determinations was recorded.

## RESULTS AND DISCUSSION

Scheme-II describes the whole process from chloroacetic acid to targets. Thus ethyl hydrazinylacetate (**1**) was prepared from anhydrous hydrazine on reacting with chloroacetic acid in absolute ethanol at reflux for 6 h [34] and its spectral analysis gave satisfactorily results. Thus IR spectrum showed a sharp and strong absorption band in the region of 3418-3198  $cm^{-1}$  due to  $NH-NH_2$  group and another one above 1728  $cm^{-1}$  due to the presence of the ester function in the structure.  $^1H$  NMR spectra substantiated the results of the IR analysis. The characteristic signals of an ester moiety confirmed the presence of an ethyl ester group as a quartet and a triplet for  $CH_2$  and  $CH_3$  at  $\delta$  4.22 ppm ( $J = 14$  Hz) and  $\delta$  1.27 ppm ( $J = 2.7$  Hz), respectively and  $\delta$  4.62 ppm for  $-NH$  and  $-NH_2$  [35].

Schiff bases **2** were obtained through treatment of compound **1** with various aromatic aldehydes in absolute ethanol in moderate yields. Identification was performed by IR and  $^1H$  NMR spectral analysis. The IR spectrum of **2** showed no absorption band of esters stretching frequency; but instead it showed an absorption band at 1679  $cm^{-1}$  for carbonyl group, showing two sharp bands in the region of 3181  $cm^{-1}$  for  $-NH$  and at 3090  $cm^{-1}$  for H-Ar frequencies.  $^1H$  NMR spectrum of **2** exhibited multiplets at  $\delta$  7.11-8.39 ppm for aromatic protons.



**Scheme-II:** General procedure for the synthesis of ethyl 2-(3-chloro-2-oxo-4-phenylazetidin-1-ylamino)acetate derivatives

Quartet, triplet and singlet for  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  and  $\text{N-CH}_2\text{-C=O}$  at  $\delta$  4.29 ppm ( $J = 5.7$  Hz),  $\delta$  1.2 ppm ( $J = 7$  Hz) and 3.35 ppm, respectively were observed. In the meantime imine protons were found at  $\delta$  9.03 ppm and  $-\text{NH}$  protons appeared at  $\delta$  10.34 ppm. Finally the title compounds **3** were obtained from compounds **2** that were reacted with chloroacetyl chloride and triethylamine in chloroform [33,36-41]. The structural analyses of the new compounds were confirmed by IR and  $^1\text{H}$  NMR spectral analysis. Thus IR spectra of **3** showed two sharp strong absorption bands at  $1670\text{ cm}^{-1}$  for carbonyl amide group. Further,  $^1\text{H}$  NMR spectrum exhibited multiplets in the region at  $\delta$  7.60-8.90 ppm for aromatic protons. Quartet and triplet or multiplets for  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$  at  $\delta$  4.22 ppm ( $J = 14$  Hz) and  $\delta$  1.27 ppm ( $J = 5.5$  Hz), respectively and  $\delta$  10.97 ppm for  $-\text{NH}$  were observed. Protons present on the azetidinone ring, *i.e.*  $\text{N-CH-C}$  and  $\text{C-CH-Cl}$  were observed as doublets at  $\delta$  2.11 ppm and  $\delta$  2.6 ppm, respectively. All these compounds were purified by recrystallization in ethanol and water with appropriate proportions and characterized on the basis of spectral analysis.

**Biological activity:** We used test disc of amoxicillin (25  $\mu\text{g}/\text{disc}$ ), ciprofloxacin (5  $\mu\text{g}/\text{disc}$ ) and gentamycin (10  $\mu\text{g}/\text{disc}$ ) as references. The compounds were tested at a 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  concentration in dimethyl sulfoxide as a solvent. Inhibition was recorded by measuring the diameter ( $\emptyset$ ) of the inhibition zone at the end of 24 h growing for bacteria. Each experiment was repeated thrice and the average of the three independent determinations was recorded. The results are summarized in Tables 1 and 2.

Compounds **2a**, **2e** and **2j** showed promising activity against *Escherichia coli*, whereas **2b**, **2d** and **2e** were interesting against *P. aeruginosa*. In the meanwhile compounds **2a** and **2j** showed good activity against *P. mirabilis* and **2e** was

**TABLE-1**  
ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COMPOUNDS **2a-j**

Compd.	Antibacterial activity zone of inhibition (mm)			
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>S. aureus</i>
<b>2a</b>	22	10	16	6
<b>2b</b>	10	20	10	–
<b>2c</b>	–	–	–	–
<b>2d</b>	10	15	10	11
<b>2e</b>	14	20	10	16
<b>2f</b>	–	–	–	–
<b>2j</b>	15	13	17	6
<b>2h</b>	–	9	–	–
DMSO	–	–	–	–
Amoxicillin	16	12	–	10
Ciprofloxacin	24	23	–	–
Gentamycin	–	16	–	21

**TABLE-2**  
ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COMPOUNDS **3a-j**

Compd.	Antibacterial activity zone of inhibition (mm)	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
<b>3a</b>	15	17
<b>3b</b>	14	9
<b>3c</b>	12	14
<b>3d</b>	16	15
<b>3f</b>	19	8
<b>3j</b>	18	9
<b>3h</b>	16	15
DMSO	–	–
Amoxicillin	12	10
Ciprofloxacin	23	–
Gentamycin	16	21

The inhibition activity values represent the average of triplicate readings and are labeled in the following manner\*: Highly active = Inhibition  $\emptyset$ : > 12 mm; Moderately active = Inhibition  $\emptyset$ : 9-12 mm; Slightly active = Inhibition  $\emptyset$ : 6-9 mm; Not sensitive (Inactive) = Inhibition  $\emptyset$ : < 6 mm; –: No inhibition

active against *S. aureus*. The introduction of the  $\beta$ -lactam moiety into **3a-j**, led to good antimicrobial activity against *P. aeruginosa* and *S. aureus*.

## Conclusion

Since chemotherapy by means of antibiotics is almost into a bottleneck, it interesting to explore different synthetic approaches that could enable to improve the fight against bacteria. New hydrazinoesters **2a-j** (Schiff bases) and pseudoazapeptides **3a-j**, were synthesized and were identified by different spectral studies and their antibacterial activities showed interesting initial activities and some among them showed good antibacterial behaviour.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are indebted to DGRSDT (General Directorate for Scientific Research and Technological Development) Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research for financial support of this work.

## REFERENCES

- A.F. Spatola, Peptide Backbone Modifications: A Structure-Activity Analysis of Peptides Containing Amide Bond Surrogates, Conformational Constraints and Related Backbone Replacements, Marcel Dekker, Inc.: New York and Basel (1983).
- J. Gante, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 1699 (1994); <http://dx.doi.org/10.1002/anie.199416991>.
- M. Goodman and S. Roin eds. M.E. Wolff, Principles and Practice, Wiley: New York, edn 5, vol. 1, pp. 803-861 (1995).
- W.-J. Zhang, A. Berglund, J.L.-F. Kao, J.-P. Couty, M.C. Gershengorn and G.R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 1221 (2003); <http://dx.doi.org/10.1021/ja020994o>.
- A. Zega and U. Urleb, *Acta Chim. Slov.*, **49**, 649 (2002).
- K. Bouget, S. Aubin, J.-G. Delcros, Y. Arlot-Bonnemains and M. Baudy-Floc'h, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 4881 (2003); <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2003.09.018>.
- S. Aubin, B. Martin, J.-G. Delcros, Y. Arlot-Bonnemains and M. Baudy-Floc'h, *J. Med. Chem.*, **48**, 330 (2005); <http://dx.doi.org/10.1021/jm049455f>.
- J. Gante, *Synthesis*, 405 (1989); <http://dx.doi.org/10.1055/s-1989-27269>.
- H.-J. Hess, W.T. Moreland and G.D. Laubach, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 4040 (1963); <http://dx.doi.org/10.1021/ja00907a036>.
- C. Abbas, G. Pickaert, C. Didierjean, B.J. Grégoire and R. Vanderesse, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4158 (2009); <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.04.131>.
- R. Xing and R.P. Hanzlik, *J. Med. Chem.*, **41**, 1344 (1998); <http://dx.doi.org/10.1021/jm970802d>.
- F.G. Hutchinson and B.J.A. Furr, *Trends Biotechnol.*, **5**, 102 (1987); [http://dx.doi.org/10.1016/0167-7799\(87\)90028-X](http://dx.doi.org/10.1016/0167-7799(87)90028-X).
- J.C. Powers, R. Boone, D.L. Carroll, B.F. Gupton, C.M. Kam, N. Nishino, M. Sakamoto and P.M. Tuhy, *J. Biol. Chem.*, **259**, 4288 (1984).
- J.C. Powers and B. Frank Gupton, *Methods Enzymol.*, **46**, 208 (1977); [http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879\(77\)46021-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879(77)46021-X).
- B.F. Gupton, D.L. Carroll, P.M. Tuhy and C.M. Kam, *J. Biol. Chem.*, **259**, 4279 (1984).
- M. Nardini, M. Pesce, M. Rizzi, E. Casale, R. Ferraccioli, G. Balliano, P. Milla, P. Ascenzi and M. Bolognesi, *J. Mol. Biol.*, **258**, 851 (1996); <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.1996.0292>.
- J.E. Semple, D.C. Rowley, T.K. Brunck and W.C. Ripka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 315 (1997); [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(97\)00005-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(97)00005-X).
- T.L. Graybill, M.J. Ross, B.R. Gauvin, J.S. Gregory, A.L. Harris, M.A. Ator, J.M. Rinker and R.E. Dolle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 1375 (1992); [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80516-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80516-8).
- Y. Mehellou and E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **53**, 521 (2010); <http://dx.doi.org/10.1021/jm900492g>.
- A.F. Santos and M.A. Soares, *Viruses*, **2**, 503 (2010); <http://dx.doi.org/10.3390/v2020503>.
- D. Kato, S.H.L. Verhelst, K.B. Sexton and M. Bogyo, *Org. Lett.*, **7**, 5649 (2005); <http://dx.doi.org/10.1021/ol052275v>.
- A. Fässler, G. Bold, H.-G. Capraro, R. Cozens, J. Mestan, B. Poncioni, J. Rösel, M. Tintelnot-Blomley and M. Lang, *J. Med. Chem.*, **39**, 3203 (1996); <http://dx.doi.org/10.1021/jm960022p>.
- F. Lebon and M. Ledecq, *Curr. Med. Chem.*, **7**, 455 (2000); <http://dx.doi.org/10.2174/0929867003375146>.
- A. Mastrolorenzo, S. Rusconi, A. Scozzafava, G. Barbaro and C.T. Supuran, *Curr. Med. Chem.*, **14**, 2734 (2007); <http://dx.doi.org/10.2174/092986707782360141>.
- J. Marchandbrynaert, P. Mougnot, Y. Combret, D. Belotti, N. Guillot and L. Ghosez, *Farmaco*, **50**, 455 (1995).
- A. Zega, G. Mlinsek, P. Sepic, S. Golie-Grdadolnik, T. Solmajer, T.B. Tschopp, B. Steiner, D. Kikelj and U. Urleb, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 2745 (2001); [http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00202-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00202-4).
- A. Zega, A. Trampus-Bakija, M. Fortuna, M. Stegnar, T.B. Tschopp, B. Steiner and U. Urleb, *Pharmazie*, **56**, 683 (2001).
- S.V. Andurkar, C. Béguin, J.P. Stables and H. Kohn, *J. Med. Chem.*, **44**, 1475 (2001); <http://dx.doi.org/10.1021/jm0005171>.
- S.G. Shingade, S.B. Bari and U.B. Waghmare, *Med. Chem. Res.*, **21**, 1302 (2012); <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-011-9644-y>.
- S. Rollas and S.G. Küçükgülzel, *Molecules*, **12**, 1910 (2007); <http://dx.doi.org/10.3390/12081910>.
- M. Noolvi, S. Agrawal, H. Patel, A. Badiger, M. Gaba and A. Zambre, *Arabian J. Chem.*, **7**, 219 (2014); <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabj.2011.02.011>.
- G.S. Singh, M. Elbert and P. Tshupo, *ARKIVOC*, 80 (2007); <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.910>.
- R. Ahmad, M. Zia-ul-Haq and R. Jabeen, *Turk. J. Chem.*, **20**, 186 (1996).
- S. Jubie, B. Gowramma and K. Nitin, *Int. J. ChemTech Res.*, **1**, 153 (2009).
- K.S. Gawande and E.R. Khadsan, *Der Pharma Chemica*, **6**, 70 (2014).
- T.M. Patel and A.M. Patel, *Der Pharm. Lett.*, **4**, 579 (2012).
- A. Bhalla, S.S. Bari, S. Berry, J. Bhalla, S. Vats, S. Mandal and S. Khullar, *ARKIVOC*, 10 (2015); <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.172>.
- M. Gopal, B. Padmashali, Y.N. Manohara and B.M. Gurupadayya, *Indian J. Pharm. Sci.*, **70**, 572 (2008); <http://dx.doi.org/10.4103/0250-474X.45393>.
- 40 E.J. Kantorowski and M.J. Kurth, *Tetrahedron*, **56**, 4317 (2000); [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00218-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00218-0).
- F. Abdulaziz Al-Omary, Ph.D. Thesis: Studies on Monocyclic  $\beta$ -Lactams, College of Pharmacy, King Saud University, p. 32 (2000).
- C. Palomo, J.M. Aizpurua, I. Ganboa and M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.*, 3223 (1999); [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199912\)1999:12<3223::AID-EJOC3223>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199912)1999:12<3223::AID-EJOC3223>3.0.CO;2-I).

## Electrochemical and Theoretical Study of Pyrazole 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylaniline (D) as a Corrosion Inhibitor for Mild Steel in 1 M HCl

R. Chadli,<sup>a,\*</sup> M. Elazouzi,<sup>b</sup> I. Khelladi,<sup>c</sup> A.M. Elhourri,<sup>c</sup> H. Elmsellem,<sup>b</sup>  
A. Aouniti,<sup>b</sup> J. Kajima Mulengi,<sup>a</sup> B. Hammouti<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyses (COSNA),  
University of Tlemcen, Algeria*

<sup>b</sup> *Laboratoire de chimie appliquée et environnement (LCAE-URAC18), Faculty of sciences,  
Oujda, Maroc*

<sup>c</sup> *Laboratoire de microscopie, microanalyse de la matière et spectroscopie moléculaire, Dept of  
chemistry, Faculty of exact sciences. University Djilali Liabes Sidi Bel Abbes, Algeria*

Received June 28, 2016; accepted December 22, 2016

---

### Abstract

This work is devoted to examine the effectiveness of pyrazoles 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylaniline (D) on corrosion of mild steel in a 1 M HCl solution, using weight loss measurement at concentration effects. The inhibitor (D) was synthesized in our laboratory. The formation of this pyrazole was carried out with hydrazine and  $\alpha$ -unsaturated aldehydes, and the structure was checked by spectroscopic means, such as FT-IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR. Polarization curves and electrochemical impedance spectroscopy (EIS) methods were used to assess both the corrosion rate and inhibition efficiency. Potentiodynamic polarization showed that D behaved as a mixed-type inhibitor. The Nyquist plots showed that, while D concentrations increased, charge-transfer resistance increased and double-layer capacitance decreased, involving increased inhibition efficiency. Adsorption of the inhibitor molecules corresponds to Langmuir adsorption isotherm. Quantum chemical calculations showed that the inhibitor was prone to be protonated in the acid, and the results were in full agreement with experimental observations.

**Keywords:** Pyrazole; hydrazine; NMR; mild steel; corrosion inhibition; weight loss; electrochemical, DFT method.

---

### Introduction

The use of iron and its alloys in daily life is almost found in everyday aspect of life. Iron is used in large amounts in industry, as well as in domestic needs. Iron gained this place by its physicochemical properties, as it is strong, has a high

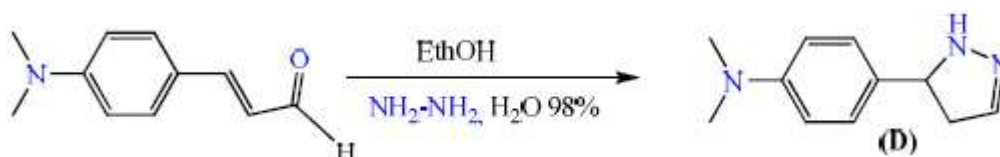
---

\* Corresponding author. E-mail address: mailchadli@yahoo.fr

density, high melting point and is reliable for life. Despite all these beneficial features, iron is very corrosive, especially in water and air. This corrosion can cause serious damage to the metal, thereby limiting its applications [1–7]. To prevent iron from acidic aggression, the use of organic inhibitors is one of the most practical methods and cost-effective choices to protect metals against corrosion; most of the well-known acid inhibitors are organic compounds containing nitrogen, sulphur and oxygen atoms [8-15]. These organic inhibitors are usually adsorbed on the metal surface via formation of a coordinate covalent bond (chemical adsorption) or electrostatic interaction between the metal and inhibitor (physical adsorption) [16]. This adsorption produces a uniform film, which isolates the metal surface from the aggressive medium, and consequently reduces the extension of corrosion [17].

In this work we were mainly interested in the *N*-heterocyclic inhibitors of iron corrosion in an acidic medium; these *N*-heterocycles of interest are pyrazoles. Pyrazoles derivatives are a very important class of iron corrosion inhibitors [18-28]. As a matter of fact, nitrogen containing heterocycles can be easily protonated in acidic medium, thus exhibiting good inhibitory action on the corrosion of metals in acid solutions. The present study aimed at testing a new compound, namely D, 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylaniline, on the corrosion of stainless steel in 1 M hydrochloric acid solution. The study has been performed with various concentrations of D, using potentiodynamic polarization and EIS techniques. Compound D afforded a good anticorrosive activity of steel in 1 M HCl solution, with a 97% efficacy that was reached with the use of  $10^{-3}$  M of D at 25 °C. In order to understand the inhibition of corrosion of mild steel in acidic medium, D chemical quantum parameters were examined and calculated using the density functional theory (DFT) method.

The heterocycle inhibitor was synthesized in ethanol reacting hydrazine and an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl derivative such as 3-(4-(dimethylamino)-phenyl)acrylaldehyde. This reaction provided the pyrazole a very high yield (Scheme 1). This reaction is considered an analogue of reaction of ketenes and aldehydes hydrazines and derivatives [29-33]. The target compound was analysed by FT-IR,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR.



**Scheme 1.** Synthesis of pyrazole.

## Experimental

### *Synthesis and characterization of the inhibitor*

All reactions were carried out under dry nitrogen. I.R spectra were performed on a Mattson Genesis II FTIR instrument. NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> on a Bruker 300 MHz instrument using tetramethylsilane (TMS) as an internal

standard. Melting points were determined on an Electrothermal T1A F3.15A-instrument.

#### Synthesis of 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N,N-dimethylaniline D

To a solution of 3-(4-(dimethylamino) phenyl) acrylaldehyde (1 mmol) in ethanol (10 mL), an equimolar 98% hydrazine monohydrate was added in the presence of acetic acid. The mixture was maintained under reflux for 2 h, until TLC indicated the end of reaction. Then, the reaction mixture was poured in cold water, and the precipitate formed was filtered off, washed and recrystallized in ethanol.

Yield: 76%; mp=142–144°C; IR (KBr,  $\lambda_{\max}$ ): 3159, 3066, 2933, 1649, 1531, 1597  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.95 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.17 (t, 1H, CH), 7.17–7.54 (m, 4H, ArH), 8.44 (t, 1H, CH), 9.82 (s, 1H, NH) ppm (Fig. 1);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  40.24, 111.73, 112.01, 123.64, 129.84, 151.76, 162.39 ppm.

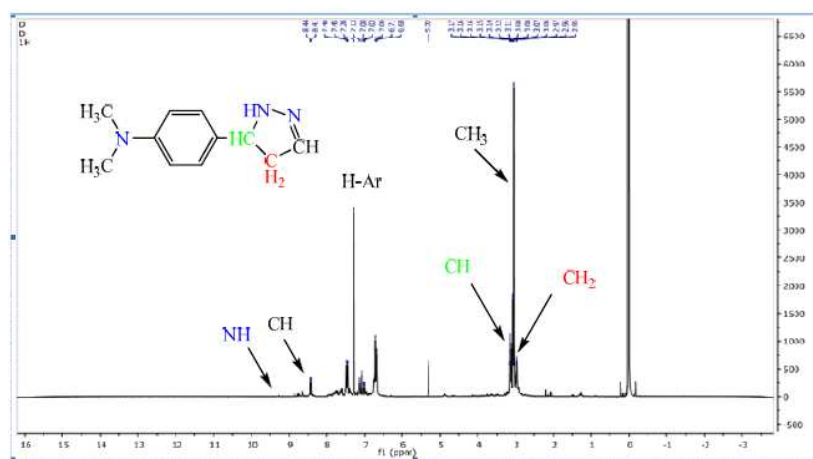


Figure 1.  $^1\text{H}$  NMR spectra of (D).

#### Metal specimens

Steel samples (0.21% C, 0.38% Si, 0.09% P, 0.01% Al, 0.05% Mn and 0.05% S) are used.

#### Test solution

The aggressive solution 1 M HCl was prepared by the dilution of commercial analytical grade 37% HCl with bi-distilled water. Prior to all measurements, steel samples were polished with different sand paper up to 1200 grade, washed thoroughly with bi-distilled water and dried after washing with acetone. The concentration range of green inhibitor ranged within  $10^{-3}$  and  $10^{-6}$  M.

#### Methods

Mild steel corrosion behaviour in 1 M HCl was investigated in the absence and presence of D with the help of gravimetric and electrochemical techniques. It was observed that mild steel dissolution rate was very high in 1 M HCl alone, but presence of the inhibitor significantly decreased the corrosion rate of mild steel.

*Gravimetric measurements*

Coupons for weight loss measurements were cut into  $1.5 \times 1.5 \times 0.05$  cm dimensions with the following composition: 0.09% P, 0.01% Al, 0.38% Si, 0.05% Mn, 0.21% C, 0.05% S and Fe. Prior to all measurements, the exposed area was mechanically abraded with 180, 400, 800, 1000 and 1200 grades of emery papers. The specimens were thoroughly washed with bi-distilled water, defatted, and finally washed with ethanol and dried. Gravimetric measurements were carried out in a double walled glass cell equipped with a thermostated cooling condenser. The solution volume was 100 cm<sup>3</sup> standard. The immersion time for the weight loss was 6 h at  $25 \pm 1$  °C. In order to get good reproducibility, experiments were carried out in duplicate, and the value given was an average of individual measures. The corrosion rate ( $v$ ) was calculated using the following equation:

$$v = \frac{W}{S \cdot t} \quad (1)$$

where  $W$  is the average weight loss,  $S$  the total area, and  $t$  the immersion time. With the corrosion rate calculated, the inhibition efficiency  $E_w$  was determined as follows:

$$E_w \% = \frac{V_0 - V}{V_0} \cdot 100 \quad (2)$$

$V_0$  and  $V$  are the values of corrosion rate without and with inhibitor, respectively.

*Electrochemical measurements*

The electrochemical study was carried out using a potentiostat PGZ100 piloted by Voltmaster software. This potentiostat was connected to a cell with three electrode-thermostat with double wall. A saturated calomel electrode (SCE) and platinum electrode were used as reference and auxiliary electrodes, respectively. Anodic and cathodic potentiodynamic polarization curves were plotted at a polarization scan rate of 0.5 mV/s. Before all experiments, the potential was stabilized at free potential during 30 min. The polarization curves were obtained from  $-800$  mV to  $-200$  mV at 308 K. The solution to be analysed was then degassed by bubbling nitrogen. Inhibition efficiency  $E_p\%$  was defined as shown in equation (3), where  $I_{\text{corr}}$  and  $I_{\text{corr(inh)}}$  represent corrosion current density values without and with inhibitor, respectively:

$$E_p \% = \frac{I_{\text{corr}} - I_{\text{corr(inh)}}}{I_{\text{corr}}} \cdot 100 \quad (3)$$

The electrochemical impedance spectroscopy (EIS) measurements were carried out with the electrochemical system, which included a digital potentiostat model Voltalab PGZ100 computer at  $E_{\text{corr}}$ , after immersion in solution without bubbling. After determination of the steady-state current at corrosion potential, sinus wave voltage (10 mV) peak to peak, at frequencies between 100 kHz and

10 mHz, was superimposed on the rest potential. Computer programs automatically controlled the measurements performed at rest potentials after 0.5 hour of exposure at 308 K. The impedance diagrams are given in the Nyquist representation. Inhibition efficiency  $E_R\%$  was estimated using the relation (4), where  $R_t$  and  $R_{t(inh)}$  are the charge transfer resistance values in the absence and presence of inhibitor, respectively.

$$E_R \% = \frac{R_{t(inh)} - R_t}{R_{t(inh)}} \cdot 100 \quad (4)$$

#### Quantum chemical calculations

Density functional theory (DFT) has often been used [34, 35] to describe the interaction between the inhibitor molecule and the surface, as well as the properties of these inhibitors concerning their reactivity. The molecular band gap was computed as the first vertical electronic excitation energy from the ground state, using the time-dependent density functional theory (TD-DFT) approach as implemented in Gaussian 03 [25]. For this sake, some molecular descriptors, such as HOMO and LUMO energy values, frontier orbital energy gap ( $E_{gap}$ ), molecular dipole moment ( $\mu$ ), absolute electronegativity ( $\chi$ ), global hardness ( $\eta$ ), softness ( $\sigma$ ), and fraction of electrons transferred ( $\Delta N$ ) were calculated using the DFT method, and have been used to understand the properties and activity of the newly prepared compounds, and to help in the explanation of the experimental data obtained for the corrosion process.

According to Koopman's theorem [36], the ionization potential ( $IE$ ) and electron affinity ( $EA$ ) of the inhibitors were calculated using the following equations:

$$IE = -E_{HOMO} \quad (5)$$

$$EA = -E_{LUMO} \quad (6)$$

Thus, the values of electronegativity ( $\chi$ ) and chemical hardness ( $\eta$ ), according to Pearson, with operational and approximate definitions, could be evaluated using the following relations [37]:

$$\chi = \frac{IE + EA}{2} \Leftrightarrow \chi = -\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (7)$$

$$\eta = \frac{IE - EA}{2} \Leftrightarrow \eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad (8)$$

Global chemical softness ( $\sigma$ ), which describes the capacity of an atom or group of atoms to receive electrons [38], was estimated by using the equation:

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \Leftrightarrow \sigma = \frac{2}{E_{LUMO} - E_{HOMO}} \quad (9)$$

The number of electrons transferred ( $\Delta N$ ) was calculated from the quantum chemical method using the following equation:

$$\Delta N = \frac{\chi_{Fe} - \chi_{inh}}{2(\eta_{Fe} + \eta_{inh})} \quad (10)$$

where  $\chi_{\text{Fe}}$  and  $\chi_{\text{inh}}$  denote the absolute electronegativity of iron and the inhibitor molecule, respectively, and  $\eta_{\text{Fe}}$  and  $\eta_{\text{inh}}$  denote the absolute hardness of iron and the inhibitor molecule, respectively. The theoretical value  $\chi_{\text{Fe}} \approx 7$  eV was used for iron and  $\eta_{\text{Fe}} = 0$  was used, assuming that  $\text{IE} = \text{EA}$  for bulk metals [39].

## Results and discussion

### Gravimetric measurements

The inhibition efficiency values for mild steel in 1 M HCl media at different concentrations of the inhibitor are presented in Table 1. It is obvious that the inhibition efficiency increased with an increase in the inhibitor's concentration. This behaviour can be explained based on strong interaction of the inhibitor molecule with the metal surface, resulting in adsorption [40]. The extent of adsorption increases with the increase in concentration of the inhibitor, leading to increased inhibition efficiency.

**Table 1.** Corrosion speed  $V_{\text{corr (inh)}}$  and the efficacy  $E_w$  obtained with different concentrations of D at 308 K by gravimetric measurements.

	<b>C (M)</b>	<b><math>V_{\text{corr (inh)}}</math> (g/m<sup>2</sup>.h)</b>	<b><math>E_w</math> (%)</b>
<b>HCl</b>	Blank	9.04	-
<b>D</b>	$10^{-3}$	0.39	96
	$5 \cdot 10^{-4}$	0.85	93
	$10^{-4}$	1.51	92
	$5 \cdot 10^{-5}$	1.58	82
	$10^{-5}$	1.73	80
	$5 \cdot 10^{-6}$	2.32	74

In acidic solutions, the maximum inhibition efficiency was observed at an inhibitor concentration of  $10^{-3}$  M (97%). This result can be explained because organic inhibitors suppress the metal dissolution by forming a protective film adsorbed onto the metal surface, and preserve it from the corrosion medium [41].

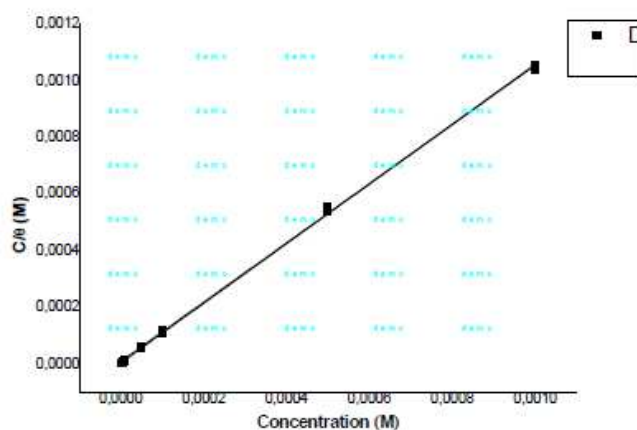
### Adsorption isotherm

Organic inhibitors exhibit inhibition via adsorption on the solution-metal interface, while the adsorption isotherm can provide the basic information about the interaction between the inhibitor and the metal surface. We tested various adsorption isotherms to fit the experimental data, such as Langmuir, Temkin and Frumkin adsorption isotherms. For D, the plot of C versus  $(C/\theta)$  provided a straight line with a slope nearly 1, and the linear association coefficient ( $R^2$ ) was also nearly 1 (Fig. 2), showing that the adsorption of (D) on the carbon steel surface could be well described by Langmuir adsorption isotherm (equation 11). This kind of isotherm involves the single layer adsorption characteristic and there is no interaction between the adsorbed inhibitor molecules and the carbon steel surface.

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K} + C \quad (11)$$

where  $C$  is the concentration of inhibitor,  $K$  the adsorption equilibrium constant, and  $\theta$  is the surface coverage. The constant of adsorption  $K_{ads}$ , is related to the standard free energy of adsorption  $\Delta G^\circ_{ads}$ , with the following equation (12):

$$\Delta G^\circ_{ads} = -RT \cdot \ln (55,55 \cdot K) \quad (12)$$



**Figure 2.** Langmuir adsorption of (D) on the mild steel surface in 1 M HCl solution.

Thermodynamic parameters for the adsorption process were obtained from this figure (Table 2).

**Table 2.** Thermodynamic parameters for the adsorption of D in 1.0 M HCl on the carbon steel at 25 °C.

	Linear correlation	Slope	K	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
<b>D</b>	0.9988	1.046	1,25.10 <sup>5</sup>	-40,347

The value of  $\Delta G^\circ_{ads}$  was negative, indicating that the compound investigated was strongly adsorbed on the carbon steel surface, and showing the spontaneity of the adsorption process and stability of the adsorbed layer on the carbon steel surface. Generally, values of  $\Delta G^\circ$  up to -20 kJ mol<sup>-1</sup> are consistent with the electrostatic interaction between the charged molecules and the charged metal (physical adsorption), while those more negative than -40 kJ mol<sup>-1</sup> involve sharing or transfer of electrons from the inhibitor molecules onto the metal surface to form a coordinate type of bond (chemisorption) [42]. Therefore, it can be assumed that the adsorption of D on mild steel surface occurs, first due to electrostatic interactions, and then to desorption of water molecules, accompanied by chemical interaction between the adsorbate and metal surface [43].

### **Polarization measurements**

It can be observed that the addition of D caused a remarkable decrease in the corrosion rate, shifting both anodic and cathodic Tafel curves to lower current densities. This indicated that both anodic and cathodic reactions were suppressed, and the suppression became more pronounced with the increase of the concentration of this inhibitor. Electrochemical parameters, such as corrosion

potential ( $E_{\text{corr}}$ ), cathodic Tafel slope ( $\beta_c$ ), and corrosion current density ( $I_{\text{corr}}$ ), obtained by extrapolating the Tafel line, are given in Table 3. The corrosion inhibition efficiency ( $E_p\%$ ) of this compound was calculated using the relationship (3). We can classify an inhibitor as cathodic or anodic if the displacement in corrosion potential is more than 85 mV, with respect to corrosion potential of the blank [44]. In the presence of D, the corrosion potential of mild steel shifted only 30 mV to the negative side (vs. SCE). This means that the inhibitor acted as a mixed type inhibitor and showed more pronounced influence in the cathodic polarization plots compared to that in the anodic plots. The parallel cathodic current–potential curves suggested that the addition of this inhibitor did not modify the hydrogen evolution mechanism, and that the hydrogen evolution is activation-controlled. This suppression of the corrosion process may be attributed to the covering of adsorbed pyrazole D molecules on the mild steel surface [45]. For anodic polarization curves of mild steel with this compound, it is clear that the presence of D did not modify the current vs. potential characteristics. The data in Table 3 showed that, when the concentration of the inhibitor increased, the inhibition efficiency also increased and the corrosion current density sharply decreased. This may be due to the adsorption layer of the inhibitor on the metal surface.

**Table 3.** Potentiodynamic electrochemical parameters of the corrosion of mild steel in 1 M HCl solution with the absence and presence of the investigated inhibitor at 25 °C.

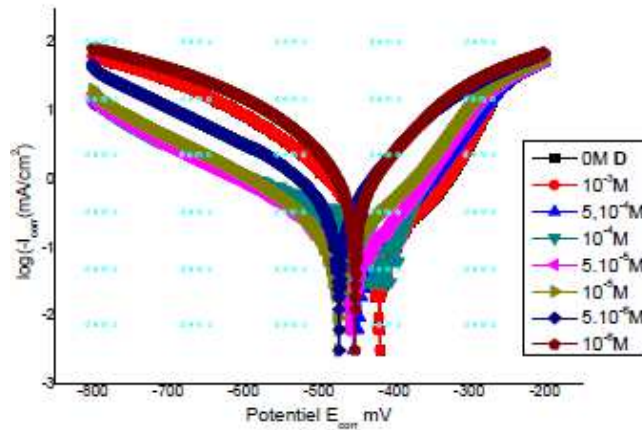
	<b>C</b> (M)	<b>E<sub>corr</sub></b> (mV vs. CSE)	<b>I<sub>corr</sub></b> (mA/cm <sup>2</sup> )	<b>-β<sub>c</sub></b> (mV/dec)	<b>β<sub>a</sub></b> (mV/dec)	<b>E<sub>p</sub></b> (%)
HCl	Blank	-450	2.512	140	185	/
<b>D</b>	10 <sup>-3</sup>	-422	0.100	66	105	96
	5.10 <sup>-4</sup>	-451	0.160	170	97	93
	10 <sup>-4</sup>	-424	0.184	133	110	92
	5.10 <sup>-5</sup>	-463	0.316	136	70	87
	10 <sup>-5</sup>	-475	0.464	109	85	81
	5.10 <sup>-6</sup>	-467	0.600	84	75	76

### **Electrochemical impedance spectroscopy**

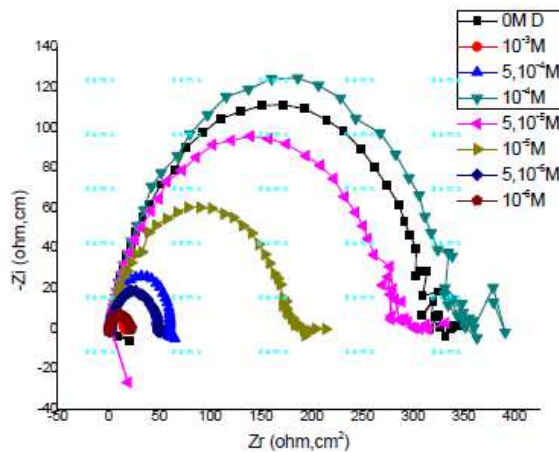
The corrosion of mild steel in 1 M HCl solution in the presence of pyrazole (D) was investigated by EIS at 25 °C after a 30 min exposure. A single semicircle has been observed at high frequency; this could be attributed to charge transfer of the corrosion process and the diameter of the semicircle increased, as the result of increasing inhibitor concentration.

Fig. 3 clearly shows that impedance spectra are not a perfect semicircle. They seem to be depressed in the centre under real axis and look like depressed capacitive loops. Such phenomenon often corresponds to surface heterogeneity that may be the result of surface roughness, dislocations, distribution of the active sites, or adsorption of the inhibitor molecules.

Nyquist plots for mild steel obtained at the interface in the absence and presence of pyrazole (D) at different concentrations are shown in Fig. 4.

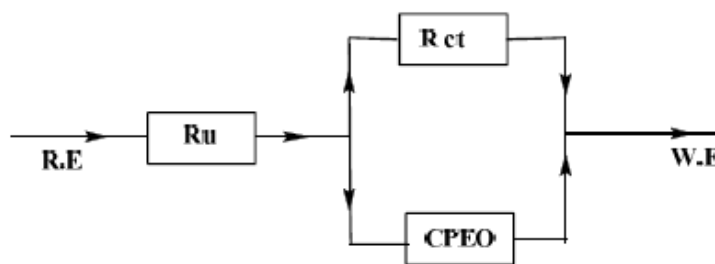


**Figure 3.** Tafel polarization curves for mild steel in 1 M HCl solution with different concentrations of (D).



**Figure 4.** Nyquist plots for mild steel in 1.0 M HCl solution in presence of (D).

An equivalent circuit was introduced to explain the EIS data, as shown in Fig. 5.

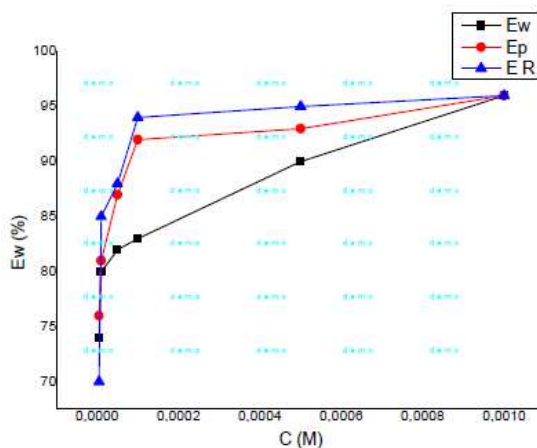


**Figure 5.** Electrical equivalent circuit model used for the modelling metal/solution.

The inhibition efficiency of the inhibitor  $E_R\%$  was calculated from the charge transfer resistance values using equation 4. Table 4 lists impedance parameters of the Nyquist plots of D with different concentrations. The EIS measurement reveals that, at the concentration of  $10^{-3}$  M, the percentage of inhibition efficiency is the highest (97%). The result strongly supports the observation that  $10^{-3}$  M of this compound could work best as an inhibitor.

**Table 4.** Impedance parameters and inhibition efficiency for mild steel in 1 M HCl solutions, containing different concentrations of (D).

	C (M)	Rs( $\Omega$ .cm <sup>2</sup> )	Rt ( $\Omega$ .cm <sup>2</sup> )	Cdl ( $\mu$ F.cm <sup>-2</sup> )	$E_R$ (%)
HCl	Blank	1.64	14.53	173	/
D	10 <sup>-3</sup>	1.11	386.5	43.1	96
	5.10 <sup>-4</sup>	1.32	340.2	46.5	95
	10 <sup>-4</sup>	2.32	277	56.5	94
	5.10 <sup>-5</sup>	1.43	121.7	65.3	88
	10 <sup>-5</sup>	1.54	100.8	78.5	85
	5.10 <sup>-6</sup>	1.60	48.25	82.8	70

**Figure 6.** Variation of efficacy with the concentration of the inhibitor D.

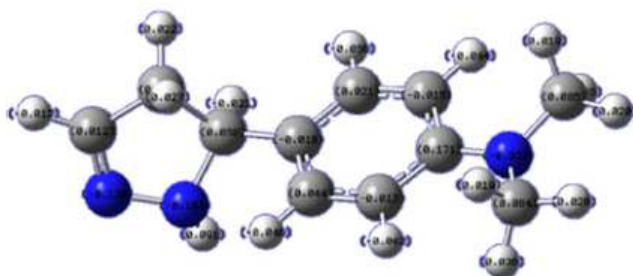
The results also show that  $R_t$  values increased with the increase in additive concentrations, except for a few cases. The percentage inhibition efficiencies calculated from the  $R_t$  values showed that D played the role of a good corrosion inhibitor of mild steel in HCl medium. The CPE values were found to decrease with increase in concentration of the inhibitor solutions (Fig. 6). This behaviour is generally found for systems where inhibition occurred due to the formation of a surface film by the adsorption of the inhibitor on the metal surface [46]. Decrease in CPE, which can result from a decrease in local dielectric constant and/or an increase in the thickness of the electrical double layer, suggested that the inhibitor molecules were absorbed at the metal/solution interface. The values of  $n$  obtained for this inhibitor system were close to unity, which shows that the interface behaved in a nearly capacitive way [47].

### Quantum chemical calculations

Quantum chemical calculations have been widely used to evaluate the inhibition performance of corrosion inhibitors, which can quantitatively study the relationship between inhibition efficiency and molecular reactivity [48]. By means of this method, the capability of an inhibitor molecule to donate or accept electrons can be predicted with the analysis of global reactivity parameters, such as the energy gap  $E_{\text{gap}}$  between HOMO and LUMO, chemical hardness  $\eta$  and dipole moment  $\mu$ .

The higher the value of  $E_{\text{HOMO}}$ , the greater the ability of the molecule inhibitor to donate electrons, while  $E_{\text{LUMO}}$  indicates the propensity to accept electrons. By contrast, the lower the  $E_{\text{LUMO}}$ , the greater the ability of that molecule to accept

electrons. Thus, the binding ability of organics to the metal surface increases with an increase in energy of HOMO and a decrease in the value of energy of LUMO [49]. The energy gap  $E_{\text{gap}}$  indicates the reactivity tendency of organics toward the metal surface [50]. Thus,  $E_{\text{gap}}$  has been used to characterize the binding ability of organic compounds to the metal surface [51]. A good corrosion inhibitor behaves as a strong Lewis base, and the electronegativity value of inhibitors is an important parameter in terms of electron transfer between metal and inhibitor. The reactivity of corrosion inhibitors may also be discussed in terms of chemical hardness  $\eta$ , softness  $\sigma$ , parameters molecular dipole moment  $\mu$ , absolute electronegativity  $\chi$  [52], and fraction of electrons transferred  $\Delta N$  [53].



**Figure 7.** Mulliken charges of D by B3LYP-6-31G (p, d) method.

The adsorption of the inhibitor on the mild steel surface can occur on the basis of donor–acceptor interactions between the lone-pair electron of the heteroatom of the inhibitors and the vacant d orbital of the mild steel surface of Fe atoms.

The optimized geometry, the HOMO and LUMO density distribution of D by B3LYP/6-31G (d, p) method were presented in Fig. 7 and Fig. 8.



**Figure 8.** HOMO and LUMO frontier molecule orbital density distributions of D.

**Table 5.** Molecular properties of D from the optimized structure using DFT at the B3LYP/6-31G.

		(D)	(HD) <sup>+</sup>
$E_{\text{HOMO}}$	(eV)	-5.1614	-14.214
$E_{\text{LUMO}}$	(eV)	-0.0072	-11.275
$\Delta E_{\text{gap}}$	(eV)	5.08966	2.93950
$\mu$	(Debye)	3.6051	3,4524
$\chi$	(eV)	2.5843	12.7449
$\eta$	(eV)	2.5771	1.46975
$\sigma$	(eV <sup>-1</sup> )	0.7761	0.58910
$\Delta N$		0.8567	-1.9544

Mulliken charges, according to the numeration of corresponding atoms, are shown in Fig. 7, where it can be observed that both inhibitors had a considerable

excess of negative charge around the nitrogen (-0.322,-0.120, -0.107) and some carbon atoms, indicating that these are the coordinating sites of the inhibitors. The value of  $E_{\text{HOMO}}$  in the neutral form is higher than in the protonated form (see Table 5). This means that the electron-donating ability of (D) is greater in the neutral form. The  $E_{\text{LUMO}}$  is directly related to the electron affinity and characterizes the susceptibility of the molecule towards attack by nucleophiles. The diminution of the value of  $E_{\text{LUMO}}$  increases the ability of the electron-accepting molecule. Thus, the protonated form of pyrazole D exhibits the lowest  $E_{\text{HOMO}}$ , making the neutral form the most likely to interact with D molecule. Low values of the energy and gap  $E_{\text{gap}}$  in the protonated form of D can indicate a good stability of the formed complex (inhibitor-Fe) on the metal surface, therefore improving the corrosion resistance of mild steel in 1 M HCl medium [54]. The high value of the dipole moment of pyrazole in the neutral and protonated forms probably indicates strong dipole–dipole interactions of D molecules and the metallic surface. Finally, and according to Lukovits, if  $\Delta N < 3.6$ , the inhibition efficiency increased with increasing electron-donating ability at the metal surface [7]. In this study, the value of  $\Delta N$  for D was less than 3.6 for both neutral and protonated forms. This shows that the increase in inhibition efficiency was solely due to the electron-donating ability of D in both forms.

### Inhibition mechanism

From the results obtained from different electrochemical and weight loss measurements, we can conclude that pyrazole D inhibited the corrosion of mild steel in 1 M HCl through its adsorption at the metal/solution interface. D can easily be protonated, because its molecules are made of planer aromatic rings of benzene and the pyrazole ring, and it also contains  $\pi$  electrons. Generally, the inhibition of metallic corrosion in acidic solutions first occurs through electrostatic interaction of protonated molecules with already adsorbed chloride ions; second, through donor–acceptor interactions between the p electrons of the aromatic ring and the vacant d-orbital of the iron atoms; and third, from interactions between unshared electron pairs of hetero atoms and the vacant d-orbital of the iron surface atoms. In this study, the calculated  $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$  value indicates that the adsorption of D on the mild steel surface follows both physisorption (ionic) and chemisorption (molecular) mechanisms.

### Conclusions

The results obtained during this investigation lead us to draw the following main points:

- The pyrazole D or 4-(4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-*N,N*-dimethylaniline shows good inhibitive properties for mild steel corrosion in 1.0 M HCl solution.
- The inhibition efficiency increases with an increasing concentration of the inhibitor.
- The results of potentiodynamic polarization measurements demonstrate that D behaves as a mixed type inhibitor and could suppress both anodic metal dissolution and cathodic hydrogen evolution reactions.

- D, on the metal surface, obeyed Langmuir adsorption isotherm. The value of the adsorption equilibrium constant shows that the inhibitor is strongly adsorbed on the metal surface.
- The adsorption of D on the steel surface obeys the statistical physics adsorption model. Furthermore, the obtained values of  $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$  indicate that the adsorption of (D) molecules onto the steel surface is a spontaneous process involving both physisorption and chemisorption mechanisms.
- The quantum mechanical approach may well be able to foretell molecule structures that are better for corrosion inhibition.

### Acknowledgments

The authors are indebted to General Directorate for Scientific Research and Technological Development (Ministry of Higher Education and Scientific Research Algeria) and the laboratory of Chemistry and Environment (LCAE-URAC18), Faculty of Sciences, Oujda, Morocco, for financial support of this work.

### References

1. Adejoro IA, Ojo FK, Obafemi SK. Corrosion inhibition potentials of ampicillin for mild steel in hydrochloric acid solution. *J Taibah Univ Sci.* 2015;9:196–202.
2. Hmamou DB, Salghi R, Zarrouk A, et al. Weight Loss, Electrochemical, quantum chemical calculation, and molecular dynamics simulation studies on 2-(Benzylthio)-1,4,5-triphenyl-1H-imidazole as an inhibitor for carbon steel corrosion in hydrochloric acid. *Ind Eng Chem Res.* 2013;52:14315–14327.
3. Zarrok H, Saddik R, Oudda H, et al. 5-(2-Chlorobenzyl)-2,6-dimethylpyridazin-3-one: An efficient Inhibitor of C38 steel corrosion in hydrochloric acid. *Der Pharm Chem.* 2011;3:272–282.
4. Ghazoui A, Saddik R, Benchat N, et al. The Role of 3-Amino-2-Phenylimidazo[1,2-a]Pyridine as Corrosion Inhibitor for C38 Steel in 1M HCl. *Der Pharm Chem.* 2012;4:352–364.
5. Al Hamzi AH, Zarrok H, Zarrouk A, et al. The Role of Acridin-9(10H)-one in the Inhibition of Carbon Steel Corrosion: Thermodynamic, Electrochemical and DFT Studies. *Int J Electrochem Sci.* 2013;8:2586–2605.
6. Goulart CM, Esteves-Souza A, Martinez-Huitle CA, et al. Experimental and theoretical evaluation of semicarbazones and thiosemicarbazones as organic corrosion inhibitors. *Corros Sci.* 2013;67:281–291.
7. Aouniti A, Elmsellem H, Tighadouini S, et al. Schiff's base derived from 2-acetyl thiophene as corrosion inhibitor of steel in acidic medium. *J Taibah Univ Sci.* 2015;263:12.
8. Zarrouk A, Hammouti B, Zarrok H, et al. Temperature Effect, Activation Energies and Thermodynamic Adsorption Studies of L-Cysteine Methyl Ester Hydrochloride As Copper Corrosion Inhibitor In Nitric Acid 2M. *Int J Electrochem Sci.* 2011;6:6261–6274.

9. Zarrouk A, Hammouti B, Dafali A, et al. L-Cysteine methyl ester hydrochloride: A new corrosion inhibitor for copper in nitric acid. *Der Pharm Chem*. 2011;3:266–274.
10. Zarrouk A, Hammouti B, Zarrok H, et al. N-containing organic compound As An Effective Corrosion Inhibitor For Copper In 2M HNO<sub>3</sub>: Weight Loss and Quantum Chemical Study. *Der Pharm Chem*. 2011;3:263–271.
11. Ghazoui A, Bencat N, Al-Deyab SS, et al. An Investigation of Two Novel Pyridazine Derivatives as Corrosion Inhibitor for C38 Steel in 1.0 M HCl. *Int J Electrochem Sci*. 2013;8:2272–2292.
12. Zarrouk A, Zarrok H, Salghi R, et al. The Adsorption and Corrosion Inhibition of 2-[Bis-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-ylmethyl)-amino]-pentanedioic Acid on Carbon Steel Corrosion in 1.0 m HCl. *Int J Electrochem Sci*. 2012;7:10215–10232.
13. Bendaha H, Zarrouk A, Aouniti A, et al. Adsorption and corrosion inhibitive properties of some tripodal pyrazolic compounds on mild steel in hydrochloric acid systems. *Phys Chem News*. 2012;64:95–103.
14. Zarrok H, Zarrouk A, Salghi R, et al. Dimethylquinoxalin-2-(1H)-one for inhibition of acid corrosion of carbon steel. *J Chem Pharm Res*. 2012;4:5048–5055.
15. Zarrok H, Al Mamari K, Zarrouk A, et al. Gravimetric and Electrochemical Evaluation of 1-allyl-1Hindole-2,3-dione of Carbon Steel Corrosion in Hydrochloric Acid. *Int J Electrochem Sci*. 2012;7:10338–10357.
16. Daoud D, Douadi T, Issaadi S, et al. Adsorption and corrosion inhibition of new synthesized thiophene Schiff base on mild steel X52 in HCl and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solutions. *Corros Sci*. 2014;79:50–58.
17. Avci G. Inhibitor effect of N, N'-methylenediacrylamide on corrosion behavior of mild steel in 0.5 M HCl. *Mater Chem Phys*. 2008;112:234–238.
18. Meresht ES, Farahani TS, Neshati J. 2-Butyne-1, 4-diol as a novel corrosion inhibitor for API X65 steel pipeline in carbonate/bicarbonate solution. *Corros Sci*. 2012;54:36–44.
19. Quraishi MA, Jamal D. Dianils: New and Effective Corrosion Inhibitors for Oil-Well Steel (N-80) and Mild Steel in Boiling Hydrochloric Acid. *Corrosion*. 2000;56:156.
20. Benabdellah M, Yahyi A, Dafali A, et al. Corrosion inhibition of steel in molar HCl by triphenyltin2–thiophene carboxylate. *Arab J Chem*. 2011;4:343.
21. Elayyachy M, Hammouti B, El Idrissi A, et al. Adsorption and corrosion inhibition behavior of C38 steel by one derivative of quinoxaline in 1 M HCl. *Port Electrochim Acta*. 2011;29:57.
22. Sykes JM. Silver Jubilee review 25 years of progress in electrochemical methods. *Br Corros J*. 1990;25:175-183.
23. Chatterjee P, Banerjee MK, Mukherjee JP. Synergistic inhibition of inorganic anions with pyridine-derivatives for steel in hydrochloric-acid. *Indian J Technol*. 1991;29:191.
24. Bockris JM, Yang B. The mechanism of corrosion inhibition of iron in acid solution by acetylenic alcohols. *J Electrochem Soc*. 1991;138:2237.

25. Zarrouk A, Warad I, Hammouti B, et al. The effect of temperature on the corrosion of Cu/HNO<sub>3</sub> in the presence of organic inhibitor: part-2. *Int J Electrochem Sci.* 2010;5:1516.
26. Vermilyea DA. In: *Metal Corrosion*. London: Butterworths; 1962.
27. Bentiss F, Traisnel M, Chaibi N, et al. 2, 5-Bis (n-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles used as corrosion inhibitors in acidic media: correlation between inhibition efficiency and chemical structure. *Corros Sci.* 2002;44:2271.
28. El Ouali I, Hammouti B, Aouniti A, et al. Thermodynamic characterisation of steel corrosion in HCl in the presence of 2-phenylthieno (3, 2-b) quinoxaline. *J Mater Environ Sci.* 2010;1:1.
29. Khaled KF, Abdelshafi NS, El-Maghraby A, et al. Molecular level investigation of the interaction of cerium dioxide layer on steel substrate used in refrigerating systems. *J Mater Environ Sci.* 2011;2:166.
30. Uhrea J, Aramaki K. A Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Study on Adsorption of Some Sulfur-Containing Corrosion Inhibitors on Iron in Hydrochloric Acid Solutions. *J Electrochem Soc.* 1991;138:3245.
31. Almirante N, Cerri A, Fedrizzi G, et al. A general, [1+4] approach to the synthesis of 3(5)-substituted pyrazoles from aldehydes. *Tetrahedron Lett.* 1998;39:3287-3290.
32. Grandi R, Messerotti W, Pagnoni UM, et al. Decomposition of conjugated p-tosylhydrazones in base. Partition between solvolysis and cycloaddition products. *J Org Chem.* 1977;42:1352-1355.
33. Aggarwal VK, Vicente J, Bonnert RV. A novel one-pot method for the preparation of pyrazoles by 1, 3-dipolar cycloadditions of diazo compounds generated in situ. *J Org Chem.* 2003;68:5381-5383.
34. Corradi A, Leonelli C, Rizzuti A, et al. New "green" approaches to the synthesis of pyrazole derivatives. *Molecules.* 2007;12:1482-1495.
35. Mohareb RM, El-Sayed NNE, Abdelaziz MA. Uses of cyanoacetylhydrazine in heterocyclic synthesis: novel synthesis of pyrazole derivatives with anti-tumor activities. *Molecules.* 2012;17:8449-8463.
36. Chaudhary RS, Sharma S. The influence of auramine 0 on the corrosion behaviour of mild steel. *Ind J Chem Technol.* 1999;6:202-206.
37. Hmamou DB, Salghi R, Zarrouk A, et al. Investigation of corrosion inhibition of carbon steel in 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> by new bipyrazole derivative using experimental and theoretical approaches. *J Environ Chem Eng.* 2015;3:2031-2041.
38. Liu H, Zhu L, Zhao Q. Schiff base compound as a corrosion inhibitor for mild steel in 1 M HCl. *Res Chem Intermed.* 2015;41:4943-4960.
39. El Ouali I, Hammouti B, Aouniti A, et al. Thermodynamic characterisation of steel corrosion in HCl in the presence of 2-phenylthieno (3, 2-b) quinoxaline. *J Mater Environ Sci.* 2010;1:1-8.
40. Khaled KF, Abdelshafi NS, El-Maghraby A, et al. Molecular level investigation of the interaction of cerium dioxide layer on steel substrate used in refrigerating systems. *J Mater Environ Sci.* 2011;2:166-173.

41. Uhrea J, Aramaki K. A Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Study on Adsorption of Some Sulfur-Containing Corrosion Inhibitors on Iron in Hydrochloric Acid Solutions. *J Electrochem Soc.* 1991;138:3245.
42. Adejoro IA, Ojo FK, Obafemi SK. Corrosion inhibition potentials of ampicillin for mild steel in hydrochloric acid solution. *J Taibah Univ Sci.* 2015;9:196-202.
43. Gomma GK. Corrosion of low-carbon steel in sulphuric acid solution in presence of pyrazole—halides mixture. *Mater Chem Phys.* 1998;55:241–246.
44. Cheng S, Chen S, Liu T, et al. Carboxymethylchitosan as an ecofriendly inhibitor for mild steel in 1 M HCl. *Mater Lett.* 2007;61:3276–3280.
45. Elmsellem H, Karrouchi K, Aouniti A, et al. Theoretical prediction and experimental study of 5-methyl-1H-pyrazole-3-carbohydrazide as a novel corrosion inhibitor for mild steel in 1.0 M HCl. *Der Pharma Chemica.* 2015;7:237-245.
46. Donahue FM, Nobe K. Theory of organic corrosion inhibitors adsorption and linear free energy relationships. *J Electrochem Soc.* 1965;112:886–891.
47. Mahgoub FM, Abdel-Nabey BA, El-Samadisy YA. Adopting a multipurpose inhibitor to control corrosion of ferrous alloys in cooling water systems. *Mater Chem Phys.* 2010;120:104–108.
48. Fawcett WR, Kovacova Z, Motheo AJ, et al. Application of the ac admittance technique to double-layer studies on polycrystalline gold electrodes. *J Electroanal Chem.* 1992;326:91–103.
49. Rosenfield IL. *Corrosion Inhibitors.* New York: Mc Graw-Hill; 1981.
50. Obi-Egbedi NO, Obot IB, El-Khaiary MI. Quantum chemical investigation and statistical analysis of the relationship between corrosion inhibition efficiency and molecular structure of xanthene and its derivatives on mild steel in sulphuric acid. *J Mol Struct.* 2011;1002:86–96.
51. El-Haddad NM, Elattar KM. Synthesis, characterization and inhibition effect of new antipyrinyl derivatives on mild steel corrosion in acidic solution. *Int J Ind Chem.* 2015;6:105–117.
52. Yadav M, Gope L, Sarkar TK. Synthesized amino acid compounds as ecofriendly corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid solution: electrochemical and quantum studies. *Res Chem Intermed.* 2016;42:2641–2660.
53. Elbakri M, Touir R, Touhami MB, et al. Inhibiting effects of benzamide derivatives on the corrosion of mild steel in hydrochloric acid solution. *Res Chem Intermed.* 2013;39:2417–2433.
54. Obot IB, Obi-Egbedi NO, Ebenso EE, et al. Experimental, quantum chemical calculations, and molecular dynamic simulations insight into the corrosion inhibition properties of 2-(6-methylpyridin-2-yl)oxazolo[5,4-f][1,10]phenanthroline on mild steel. *Res Chem Intermed.* 2013;39:1927–1948.