

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES

MOHAMED BOUDIAF, ORAN

Département de chimie industrielle

Mémoire

Pour obtenir le grade de Magister en Chimie

Spécialité : Chimie

Option: Ingenierie Biomoléculaire

Présentée par

Mr. DAOUDI Sofiane

Intitulée

**Synthèse et Activité Biologique des sels d'ammoniums
quaternaires dérivés de quelques alcools**

Soutenu publiquement le 14/12/2010 devant le jury composé de :

Président :	Mr. ALI-ATAIAR Ali Hassoune	Professeur	USTO-MB
Encadreur :	Mr. ALI-OTHMANE Adil	Professeur	USTO-MB
Co-Encadreur:	Mr. BENAÏSSA Taher	M.C.A	UMT.Saida
Examinatrice :	Mme. ZRADNI Fatima Zohra	M.C.A	USTO-MB
Examineur :	Mr. DAAOU Mortada	M.C.A	USTO-MB

Année Universitaire 2009/2010

Remerciement

Au nom de dieu, clément miséricordieux que je remercie pour tous ses bienfaits et pour m'avoir donné les moyens d'arriver jusque là.

Ce travail à été réalisé au laboratoire de synthèse organique des biomolécules (LIBSO), département de chimie industriel, Université des Sciences de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran (USTO-MB), sous la direction du Professeur ALI-OTHMANE Adil. Je tiens à lui adresser ma profonde reconnaissance pour m'avoir confié ce thème de recherche, pour l'aide qu'il m'a apportée tout au long de ces trois années de travail, et surtout pour m'avoir fait confiance. Ses conseils avisés m'ont aidé dans la conduite mais également dans la rédaction de cette mémoire.

Mes sincères remerciements vont également à mon co-encadreur le docteur BENAÏSSA Tahar pour ses conseils et son attention pour ce travail. Son engagement pour m'aider à terminer ce travail et à la réalisation des analyse spectral.

Je tiens aussi à remercier ceux qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail Mr. DAAOU Mortada et Mme. ZRADNI Fatima Zohra les Examineur ainsi que le Professeur AL-TAIAR Ali Hassoune le président de jury.

Je voudrais également, à remercier chaleureusement Mr .MAKHLOUFIA Mohamed de m'avoir accueilli au sein du Laboratoire d'analyse physico chimique, Université Docteur Moulay Taher Saida, pour ses conseils et ses aides sur le plan expérimental.

Mes plus vifs remerciements vont également à tous les enseignants qui ont participé à ma formation durant la première année de magister.

J'associe à ces remerciements tous les personnels de l'observatoire national de l'environnement et du développement durable en particulièrement monsieur BAHLOUL Ahmed et SENOUCI ABED Alhamide pour leur contribution à ce travail ou j'ai réalisé une partie de ce travail dans leur laboratoire.

Des remerciements tous spéciaux à Mme BENMILOUDI F Z et Mademoiselle TAIEB BRAHIMI f, TIGHENIT Ismahane, Pour leur gentillesse et leur aide durant ces trois années de recherche, et leur effort à réalisé les tests de l'activité biologique.

Je ne pourrais terminer ces remerciements sans y associer toute ma famille et mes amis qui m'ont toujours apporté leur soutien. Un grand merci en Particulier à mes parents mes frères et mes sœur, pour avoir cru en moi et pour m'avoir soutenu.

Dédicace

Je dédie ce mémoire, A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance.

A mes chers frères et sœurs

Sommaire

Liste des abréviations.....	01
Introduction général.....	02

Partie A (Théorie)

Chapitre A-1 Les Amines

A-1-1-Introduction.....	04
A-1-1-1-Structure des amines.....	04
A-1-2- Les classes d'amines.....	05
A-1-2-1-Classification des amines selon la position du l'atome d'azote dans la chaîne carboné	05
a-i-Les Amines Acyclique.....	05
a-ii-Les Amines cycliques.....	05
A-1-2-2- Classification des amines selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote	06
a-i-Les amines primaires	07
a-ii--Les amines secondaires.....	08
a-iii-Les amines tertiaires.....	09
a-iv Les amines quaternaires	10
A-1-3-Propriété physique des amines.....	11
A-1-3-1-Le caractère basique	11
A-1-3-2-Chiralité des amines.....	13
A-1-3-3-Réactivité des amines.....	13

Chapitre A-2 Les Amines quaternaires (Les sels d'ammonium quaternaires)

A-2-1-Introduction.....	14
A-2-2-Définition	14
A-2-3- Caractéristiques des sels ammoniums quaternaires.....	15
A-2-4-Les classes de sels d'ammonium quaternaire.....	15
A-2-4-1-Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon la position de l'atome d'azote dans la chaîne carboné	15
a-i-Les sels d'ammonium Acyclique.....	15

a-ii-Les sels d'ammonium cyclique	16
A-2-4-2- Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote	20
a-i-Les sels d'ammoniums primaires	20
a-ii-Les sels d'ammoniums secondaires	21
a-iii-Les sels d'ammoniums tertiaires.....	23
a-iv-Les sels d'ammoniums quaternaires	24
A-2-5-Utilisation des sels d'ammonium quaternaire	25
A-2-5-1-Utilisation médical.....	25
a-i- Antimicrobiens.....	25
a-ii-Agents anticancéreux.....	25
a-iii-Relaxants musculaires	26
A-2-5-2-Utilisation industriel.....	26
a-i-Herbicides.....	26
a-ii-Agents tensioactifs.....	26
a-iii-Inhibiteur de corrosion.....	27
a-iv-En thérapeutique piscicole.....	28
A-2-5-3-Utilisation en catalyse.....	28
a-i-En extraction liquide –liquide.....	28
a-ii-Catalyseur transfère de phases.....	28
A-2-5-4-D'autre utilisation.....	30

Chapitre A-3 Les glucosides et les nucléosides analogues contenant un sel d'ammoniums quaternaires

A-3-1-Introduction	31
A-3-1-1-Synthèse des glucosides contenant un sel d'ammonium quaternaire	34
A-3-2-Les sucres aminés	34
A-3-2-1-Synthèse d'un osamine contenant un ammonium quaternaire	36
A-3-3-Les nucléosides et les nucléosides analogues	37
A-3-3-1-Définition d'un nucléoside analogue.....	38
A-3-3-2-Classifications des analogues de nucléosides	39
A-3-3-3-Synthèses des nucléosides contiennent un sel d'ammonium quaternaire.....	41

Partie B (Résultat et discussion)

Généralité.....	42
-----------------	----

Chapitre B-1 Synthèse et caractérisation des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du n-butanol

B-1-1- préparation de 1-Bromobutane (B-2).....	44
B-1-2-Synthèse de <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]- <i>N,N</i> -dimethylbutan-1-ammonium bromide (B-8).	44
B-1-3- Synthèse de <i>N,N</i> -diethyl- <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]butan-1-ammonium bromide (B-9)..	46
B-1-4- Synthèse de <i>N</i> -butylbutan-1-ammonium bromide (B-10).....	47
B-1-5- Synthèse de <i>N</i> -benzylbutan-1-ammonium bromide (B-11).....	48
B-1-6- Synthèse de <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -phenylbenzenammonium bromide (B-12).....	49

Chapitre B-2 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol

B-2-1- préparation de Bromocyclohexane (B-13).....	51
B-2-2- Synthèse de <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]- <i>N,N</i> -dimethylcyclohexan ammonium bromide (B-14).....	52
B-2-3- Synthèse de <i>N,N</i> -diethyl- <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]cyclohexanammonium bromide (B-15).....	53
B-2-4- Synthèse de <i>N</i> -butylcyclohexanammonium bromide (B-16).....	54
B-2-5- Synthèse de <i>N</i> -benzylcyclohexanammonium bromide (B-17).....	55
B-2-6- Synthèse de <i>N</i> -cyclohexyl- <i>N</i> -phenylbenzenammonium bromide (B-18).....	56

Chapitre B-3 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol

B-3-1- préparation 3beta-bromo-5-cholestene (B-21).....	58
B-3-2- Synthèse de <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]- <i>N,N</i> -dimethylcholest-5-en-3-ammonium bromide (B-22).....	59
B-3-3- Synthèse de <i>N,N</i> -diethyl- <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]cholest-5-en-3-ammonium bromide (B-23).....	60
B-3-4- Synthèse de <i>N</i> -butylcholest-5-en-3-ammonium (B-24).....	61
B-3-5- Synthèse de <i>N</i> -benzylcholest-5-en-3-ammonium (B-25).....	62
B-3-6- Synthèse de <i>N,N</i> -diphenylcholest-5-en-3-ammonium (B-26).....	64

Chapitre B-4 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-Glucose

B-4-1-préparation de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside (B-28).....	66
B-4-2- Synthèse de <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]- <i>N,N</i> -dimethyl de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-29).....	67
B-4-3- Synthèse de <i>N,N</i> -diethyl- <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl] de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-30).....	68
B-4-4- Synthèse de <i>N</i> -butyl de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-31)..	69
B-4-5- Synthèse de <i>N</i> -benzyl de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-32)	71
B-4-6- Synthèse de <i>N,N</i> -diphenyl de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-33).....	72

Chapitre B-5 Evaluation de l'activité biologique

B-5-1-Activité biologique.....	73
B-5-1-1-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du n-butanol.....	73
B-5-1-2-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol.....	76
B-5-1-3-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol.....	79
B-5-1-4-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-glucose.....	80

Partie C (Expérimental)

Chapitre C-1 Techniques et appareillages utilisées

C-1 Généralité.....	83
C-1-1-Techniques et appareillages utilisées.....	83
C-1-2-La liste des produits chimiques utilisés.....	85

Chapitre C-2 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du n-butanol

C-2-1-Synthèse et identification.....	86
C-2-1-1-préparation de 1-Bromobutane (B-2).....	86
C-2-1-2-Synthèse de N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-N,N-dimethylbutan-1-ammonium bromide (B-8).....	86
C-2-1-3-Synthèse de N,N-diethyl-N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]butan-1-ammonium bromide (B-9)	87
C-2-1-4-Synthèse de N-butylbutan-1-ammonium bromide (B-10).....	88
C-2-1-5-Synthèse de N-benzylbutan-1-ammonium bromide (B-11).....	88
C-2-1-6-Synthèse de N-butyl-N-phenylbenzenammonium bromide (B-12).....	89

Chapitre C-3 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol

C-3-1-Synthèse et identification.....	90
C-3-1-1-préparation de 1-bromocyclohexane (B-14).....	90
C-3-1-2-Synthèse de N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-N,N-dimethylcyclohexan ammonium bromide (B-15).....	90
C-3-1-3-Synthèse de N,N-diethyl-N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]cyclohexan ammonium bromide (B-16).....	91
C-3-1-4-Synthèse de N-butylcyclohexanammonium bromide (B-17).....	92
C-3-1-5-Synthèse de N-benzylcyclohexanammonium bromide (B-18).....	92

C-3-1-6-Synthèse de <i>N</i> -cyclohexyl- <i>N</i> -phenylbenzenammonium bromide (B-19).....	93
--	----

Chapitre C-4 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol

C-4-1-Synthèse et identification.....	94
C-4-1-2-synthèse de <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]- <i>N,N</i> -dimethylcholest-5-en-3-ammonium bromide (B-22).....	94
C-4-1-3-Synthèse de <i>N,N</i> -diethyl- <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]cholest-5-en-3-ammonium bromide (B-23).....	95
C-4-1-4-Synthèse de <i>N</i> -butylcholest-5-en-3-ammonium (B-24).....	96
C-4-1-5-Synthèse de <i>N</i> -benzylcholest-5-en-3-ammonium (B-25).....	96
C-4-1-6-synthèse de <i>N,N</i> -diphenylcholest-5-en-3-ammonium (B-26).....	97

Chapitre C-5 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-Glucose

C-5-1-Synthèse et identification.....	98
C-5-1-1-préparation de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside (B-28).....	98
C-5-1-2-Synthèse de <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]- <i>N,N</i> -dimethyl-2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-29).....	98
C-5-1-3-Synthèse de <i>N,N</i> -diethyl- <i>N</i> -[2-(methacryloyloxy)ethyl]-2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-30).....	99
C-5-1-4-Synthèse de <i>N</i> -butyl 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-31).....	100
C-5-1-5-Synthèse de <i>N</i> -benzyl 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-32)...	100
C-5-1-6-Synthèse de <i>N,N</i> -diphenyl 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-33).....	101

Chapitre C-6 Les Tests d'activités Biologiques

C-6-1 introductions.....	102
C-6-2-mode opératoire.....	102
C-6-2-1-Les microorganismes utilisés.....	103
C-6-2-2-Les témoins.....	104
Conclusion générale.....	105
Références bibliographiques.....	106
Annexe	112

Liste des abréviations

ADN : acide déoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

CCM : chromatographie sur couche mince

HIV : virus d'immunodéficience humaine

HSV : virus de l'herpès simplex

IR : infrarouge

Rf : rapport frontal

TMS : tétraméthylsilane

RMN : résonance magnétique nucléaire

Tf : température de fusion

h : heure

Introduction générale

Introduction générale

Les sels d'ammoniums, plus couramment dénommés ammoniums quaternaires, sont une grande famille de molécules aux propriétés biologiques très diverses, sont des désinfectants^{1,2} très utilisés, tant en médecine humaine qu'en santé animale. Caractérisées par leur bipolarité et leur caractère tensio-actif⁶, ces composés sont largement utilisés en raison de leurs biens non-toxique et non irritant, et présentent également une excellente activité antimicrobienne, ils sont utilisés comme antiseptiques⁷, bactéricides⁸ et fongicides⁰³ et comme agents thérapeutiques⁹.

Leur succès est fondé sur les qualités suivantes : excellente conservation, absence d'odeur et de dégagement gazeux nocif, pouvoir corrosif pratiquement nul pour le matériel comme pour l'épiderme des personnes amenées à les manipuler, excellent pouvoir mouillant lié à d'intéressantes capacités bactéricides^{5,4}.

L'activité antimicrobienne des sels d'ammoniums quaternaires repose sur l'existence d'un pôle cationique qui favorise l'adsorption à la surface négative des micro-organismes. Cette fixation entraîne une modification de la perméabilité membranaire et selon la concentration, soit une inhibition des protéines enzymatiques, soit une dénaturation des lipoprotéines et une désorganisation des structures membranaires. Ces composants sont bactéricides sur une très large variété de germes, et la plupart possède des propriétés virucides, ils sont efficaces sur les bactéries à gram positives et à gram négatives, mais elles ont un effet antibactérien sur les germes gram positive⁵. Ils sont bactériostatiques et fongistatiques.

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

Notre objectif dans ce travail était de synthétiser de nouvelles molécules de sels d'ammoniums quaternaires à partir des alcools acyclique, cyclique, polycyclique et polyhydroxyde et de tester leur efficacité biologique sur les microorganismes.

Dans la première partie A de notre mémoire, nous montrerons différents aspects importants de la chimie des amines; les sels d'ammoniums quaternaires et les nucléosides analogues contenant des sels d'ammoniums quaternaires. Nous présenterons leur mécanisme d'action, ainsi que les médicaments à bases d'ammoniums quaternaires utilisés pour traiter différentes maladies. Par la suite, nous passerons en revue quelques méthodes de synthèses décrites dans la littérature pour ce type de molécules, ainsi que quelques exemples pour la synthèse des sels d'ammonium quaternaire, de manière non exhaustive.

Dans la deuxième partie B, nous exposerons les résultats obtenus pour les réactions de synthèse, que nous avons effectuées et qui nous ont permis d'obtenir les sels d'ammoniums quaternaires.

Finalement, dans la troisième partie C nous allons décrire les principales méthodes de préparation des halogénures d'alkyl, et nous décrirons les méthodes de synthèse que nous avons utilisées pour la préparation des sels d'ammonium quaternaire.

Partie A (Théorie)

Chapitre A-1

Les Amines

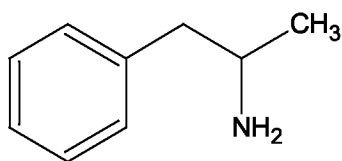
Chapitre A-1 Les amines

A-1-1-Introduction

Les amines sont des composés organiques azotés qui dérivent formellement de l'ammoniac NH_3 par remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des substituant alkyles. Le nombre n des substituant de l'atome d'hydrogène liés à l'azote, définit la classe de l'amine.¹⁰

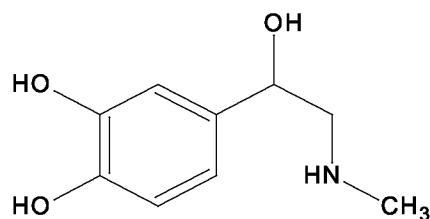
Les amines sont des composés très répandus dans les substances bioactives, 90% des médicaments contiennent au moins un atome d'azote.¹¹ La fonction amine est aussi présente dans de nombreuses molécules naturelles, comme les enzymes, les alcaloïdes, les bases présentes dans l'ARN et l'ADN ou les acides aminés, qui sont les éléments constitutifs des protéines. De plus, de nombreux composés aminés présentent une activité thérapeutique.¹²

Exemple amphétamine (**A-1**) une substance qui stimule l'activité cérébral.¹³ Et l'adrénaline (**A-2**) qui est une hormone.¹⁴



A -1

Amphétamine



A -2

Adrénaline

A-1-1-1-Structure des amines :

Sur le plan structural, l'azote d'une amine est hybridé sp^3 comme le cas de méthylamine (**figure A-1**) on a donc une structure tétraédrique avec le doublet qui occupe un des sommets du tétraèdre; on parle aussi parfois de structure pyramidale.¹⁵

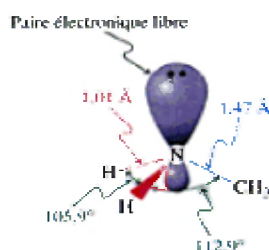


Figure A-1: Structure de méthylamine

La présence d'un doublet sur l'azote confère aux amines un caractère nucléophile.¹⁶

A-1-2- Les classes d'amines :

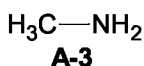
Les amines peuvent être classées en deux grandes classes.

A-1-2-1-Classification des amines selon la position du l'atome d'azote dans la chaîne carboné :

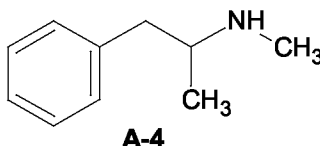
a-i-Les Amines Acycliques :

Dans les amines acycliques l'atome d'azote est relié à un ou plusieurs groupes alkyles ou aryle.

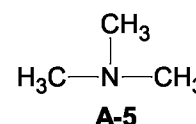
Exemple : méthylamine (A-3), méthamphétamine (A-4) et la triméthylamine (A-5)



Méthylamine



Méthamphétamine



Triméthylamine

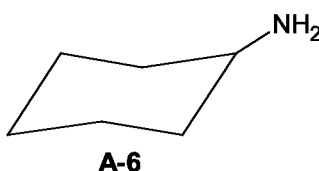
a-ii-Les Amines cycliques :

L'atome d'azote dans les amines cyclique est lié dans un cycle qui peut être aromatique ou non aromatique.¹⁷

➤ *Les Amines Alicycliques :*

Dans les amines alicyclique, l'atome d'azote est lié à un cycle non aromatique.

Exemple : cyclohexylamine (A-6).

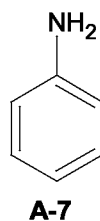


Cyclohexylamine.

➤ *Les amines aromatiques :*

L'atome d'azote dans les amines aromatiques est lié à un cycle aromatique.

Exemple l'aniline (A-7).

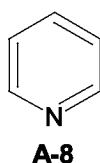


L'aniline

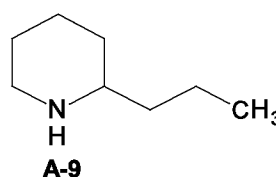
➤ *Les Amines Hétérocycliques :*

Dans ses derniers l'atome d'azote est engagé dans un cycle qui peut être aromatique, ou non aromatique.

Exemples pyridine (A-8) et la conine (A-9).¹⁸



Pyridine



Conine

A-1-2-2-Classification des amines selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote :

Les amines sont classées selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote il existe donc quatre classes d'amines, les amines primaires de type RNH_2 , secondaires de type R_2NH et les amines tertiaires de type R_3N et les ions ammoniums quaternaires de type R_4N^+ ou R pouvant être alkyle ou aryle la formule générale d'une amine et $\text{C}_n\text{H}_{2n+3}\text{N}$.¹⁹

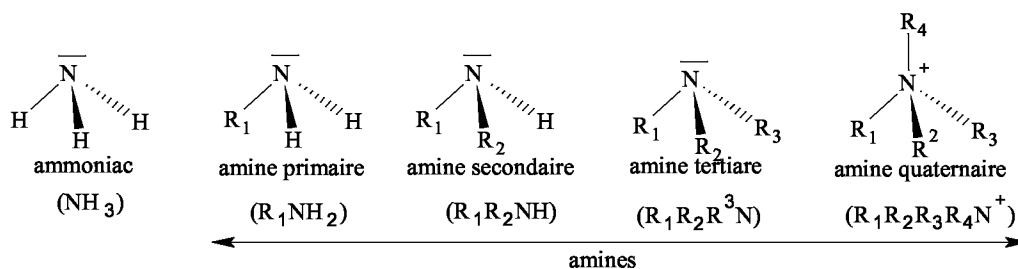
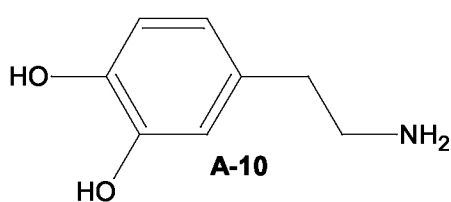


Figure A-2: Les classes des amines organiques

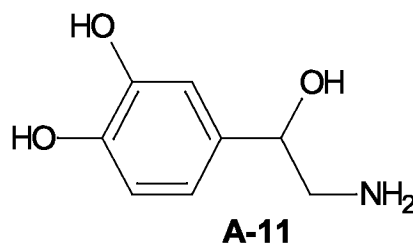
a-i-Les amines primaires :

Dans les amines primaires, que l'un des atomes d'hydrogène dans la molécule d'ammoniac a été remplacé, cela signifie que la formule de l'amine primaire est RNH_2 sera le cas "R" est un groupe alkyle.²⁰

Exemple d'une amine primaire, la dopamine (A-10) qui est un neurotransmetteur²¹ et Noradrénaline (A-11) est une hormone de stress, utilisé comme un médicament pour augmenter le rythme cardiaque.²²



Dopamine



Noradrénaline

Préparation d'une amine primaire :

Les amines primaires peuvent être obtenues par une alkylation de l'ammoniac NH_3 par l'action d'un halogénure d'alkyl selon la réaction de Hoffmann.²³

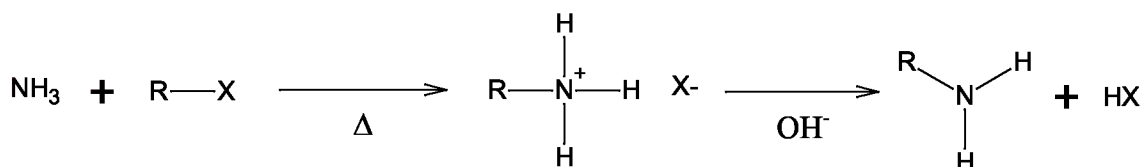
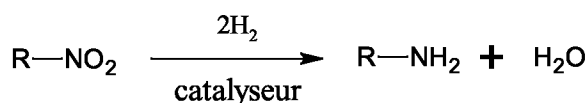


Schéma A-1: Préparation d'une amine primaire.

Les amines primaires sont fréquemment obtenues par une réduction.²⁴

Le groupement $-NO_2$ peut être réduit et conduire au groupement $-NH_2$. Les réducteurs peuvent être : $H^+/(Fe \text{ ou } Zn)$; H_2 / Ni ; $H_2 / (Pd \text{ ou } PtO_2)$

Schéma A-2: Réduction du groupement nitro²⁵

La préparation des amines primaires par l'action des cyanures sur les halogénures d'alkyle permet de rajouter un carbone sur l'amine c'est à dire l'élongation de la chaîne carbonée.²⁶

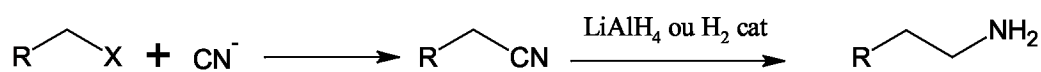
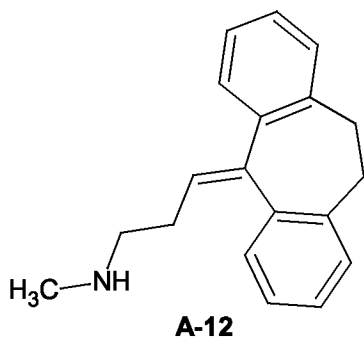


Schéma A-3 : préparation des amines primaires par l'action des cyanures sur les halogénures d'alkyle

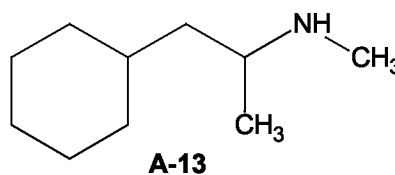
a-ii--Les amines secondaires :

Dans une amine secondaire, deux des hydrogènes dans une molécule d'ammoniac ont été remplacés par des groupes hydrocarbonés. La formule de l'amine secondaire est RR_1NH , R est un groupement alkyle. Les amines secondaires pourront être aussi cycliques ou acyclique.

Exemples d'une amine secondaire acyclique on a la nortriptyline (A-12) qui est un médicament utilisé pour des maladies chroniques telles que le syndrome de fatigue chronique, la douleur chronique et la migraine²⁷, et la Propylhexédrine (A-13) qui est un stimulant du système nerveux central.²⁸

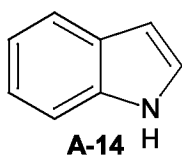


Nortriptyline

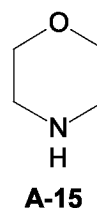


Propylhexédrine

Exemples d'une amine secondaire cyclique l'Indole (A-14) et la Morpholine (A-15)



Indole



Morpholine

Préparation d'une amine secondaire :

Les amines secondaires sont obtenues par une alkylation d'une amine primaire par un halogénure d'alkyl selon la réaction du schéma A-4

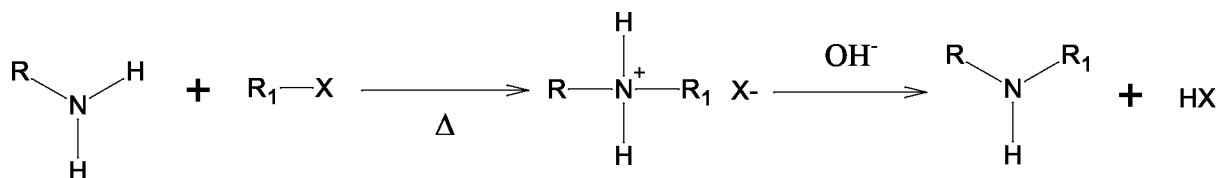


Schéma A-4 : Préparation d'une amine secondaire

Les amines secondaires sont le plus souvent préparées par une réduction des imines et des amides.

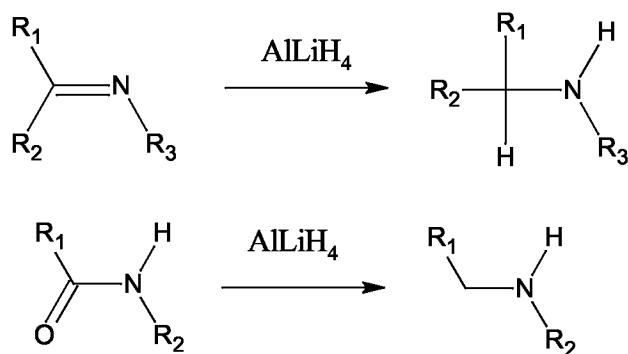
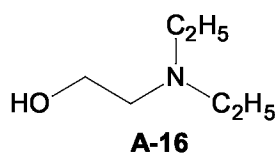


Schéma A-5 : Réaction de réduction des imines et amides.

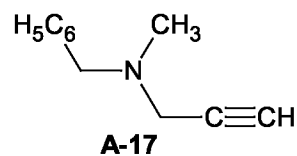
a-iii-Les amines tertiaires :

Dans une amine tertiaire, tous les atomes d'hydrogène dans une molécule d'ammoniac ont été remplacés par des groupes hydrocarbonés. La formule de l'amine tertiaire $\text{RR}_1\text{R}_2\text{N}$ le R est un groupe alkyle ou aryle. Les amines tertiaires pourront aussi être cycliques ou acycliques.

Exemple d'une amine tertiaire acyclique 2-Diethylaminoethanol (A-16) et le Pargyline (A-17) qui est un médicament anti hypertension.²⁹

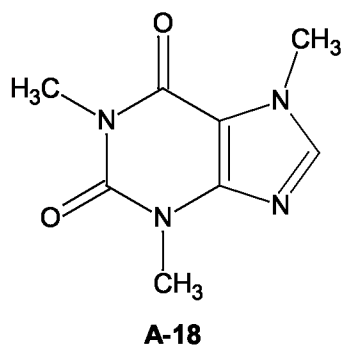


2-Diethylaminoethanol

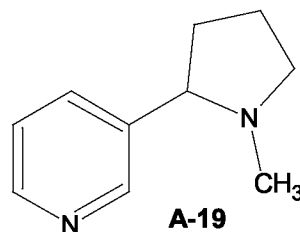


pargyline

Exemple d'une amine tertiaire cyclique la caféine (A-18) et la nicotine (A-19)



Caféine



Nicotine

Préparation d'une amine tertiaire :

Tous comme les amines primaires et secondaires, les amines tertiaires sont obtenues par une alkylation d'amines secondaires par un halogénure d'alkyl selon la réaction du schéma A-6

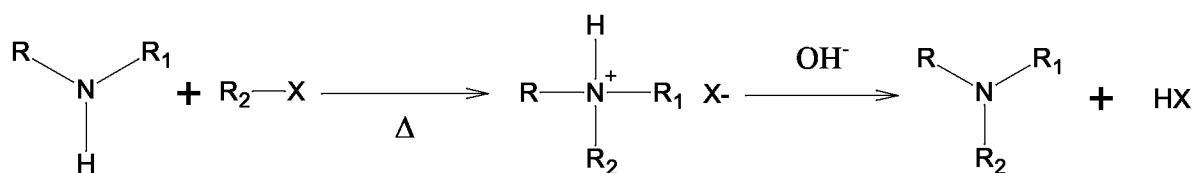


Schéma A-6: Préparation d'une amine tertiaire.

a-iv- Les amines quaternaires (Les sels d'ammonium quaternaire) :

Les amines quaternaires ou sels d'ammonium quaternaire sont les sels de cations ammoniums quaternaires avec un anion, la formule générale est $\text{R}_4\text{N}^+ \text{X}^-$. Dans une structure quaternaire, l'atome d'azote est lié de manière covalente à quatre groupes et la charge positive est équilibrée par un centre-négatif.³⁸

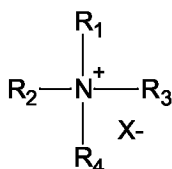
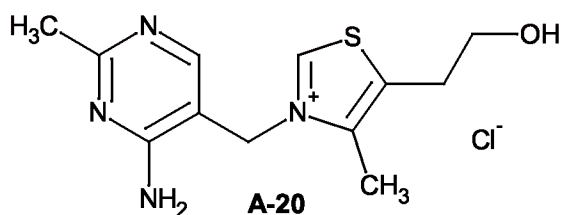
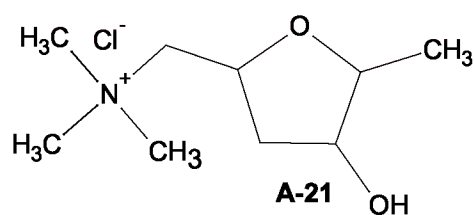


Figure A-6 : La structure moléculaire générale d'un sel d'ammonium quaternaire

Exemple d'un sel d'ammonium quaternaire naturel on La vitamine B₁ (A-20) et la muscarine (A-21) est une substance extraite de champignons identifiée comme activatrice du système nerveux^{39,40}.

La vitamine B₁

Muscarine

Préparation d'un ammonium quaternaire :

Les composés d'ammonium quaternaire sont préparés par alkylation d'amines tertiaires, dans un processus appelé quaternisation.

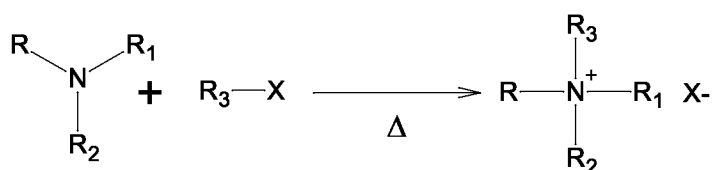


Schéma A-7 : Préparation d'un sel ammonium quaternaire.

Vue de l'importance des amines quaternaires dans notre étude on a consacré un chapitre spécialement pour cette classe d'amines dans le chapitre qui suit.

A-1-3-Propriété physique des amines

L'azote étant moins électronégatif que l'oxygène, les liaisons hydrogène intermoléculaires seront plus faibles par rapport aux alcools correspondants et les températures d'ébullition par conséquent ils sont moins élevées.³⁰⁻³¹ Tout comme les alcools, les amines vont présenter à la fois un caractère basique et un caractère acide.

A-1-3-1-Le caractère basique :

Du fait du doublet libre (orbitale non liante), les amines présentent un caractère basique, ce sont toutes des bases plus fortes que l'ammoniac, car l'azote subit les effets donneurs des groupements alkyles qui lui sont substitués, ce qui renforce sa charge partielle négative et le rend plus nucléophile et plus basique.³² Dans le cas des amines aliphatiques, le caractère basique augmente avec le pouvoir donneur des substituants.³³ Les amines secondaires sont de meilleurs nucléophiles que les amines primaires. L'azote est enrichi en électrons grâce à l'effet inducteur

donneur des groupes R. Suivant ce principe, les amines tertiaires devraient être les meilleurs nucléophiles, mais l'encombrement autour de l'atome d'azote est tel que l'azote devient moins nucléophile. Donc L'ordre de basicité des amines sera le suivant :

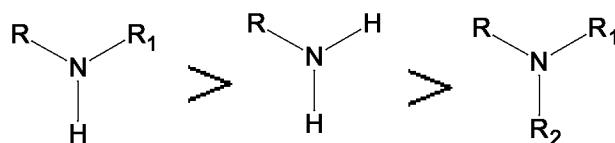
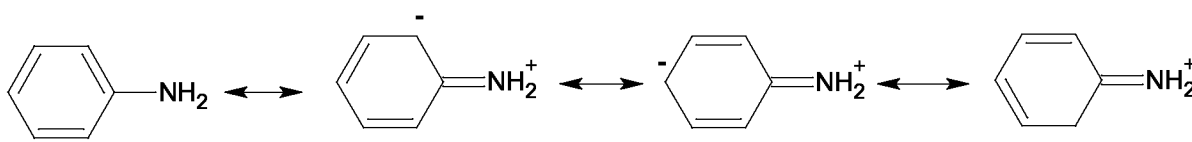


Figure A-3 : Ordre de la basicité des amines

Le tableau ci-dessous présente l'évolution de la basicité avec la classe de l'amine

Classe	nullaire	Amine primaires	Amine secondaire	Amine tertiaire	Amine quaternaire
exemple	NH_3	$\text{CH}_3\text{-NH}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{-NH}$	$(\text{CH}_3)_3\text{-N}$	$(\text{CH}_3)_4\text{-N}^+, \text{Cl}^-$
pK _A	9.2	10.60	10.90	09.80	9.5

Les amines aromatiques, où le doublet de l'azote est conjugué avec le système π du cycle aromatiques il est donc moins disponible, sont moins basiques.³⁴

Schéma A-8 : La délocalisation des électrons π de l'aniline.

L'azote du groupement ammonium n'est pas basique car cet azote ne dispose pas un doublet électronique³⁵.

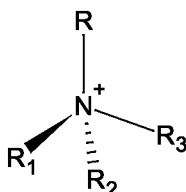


Figure A-4 : Structure d'ion d'ammonium quaternaire.

Les amides se sont pas basique car il ya une stabilisation de résonance avec l'oxygène qui abaisse la densité électronique de l'azote.³⁶

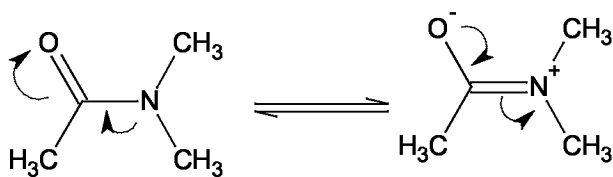


Schéma A-9 : Stabilisation par résonance des amides

A-1-3-2-Chiralité des amines

Lorsque l'atome d'azote d'une amine est substitué par trois groupes distincts, on obtient une molécule chirale, Contrairement au carbone asymétrique, l'atome d'azote d'une amine chirale subit cependant une inversion rapide provoquant l'interconversion entre énantiomères.³⁷

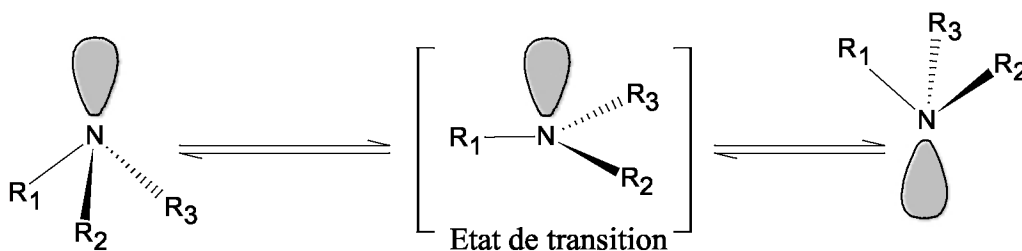


Schéma A-10 : Inter conversion des amines.

A-1-3-3-Réactivité des amines

La présence éventuelle d'un atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote confère aux amines des propriétés acides. L'existence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote est à l'origine de leurs caractère basique et nucléophile. La polarisation de la liaison C-N détermine un faible caractère électrophile.

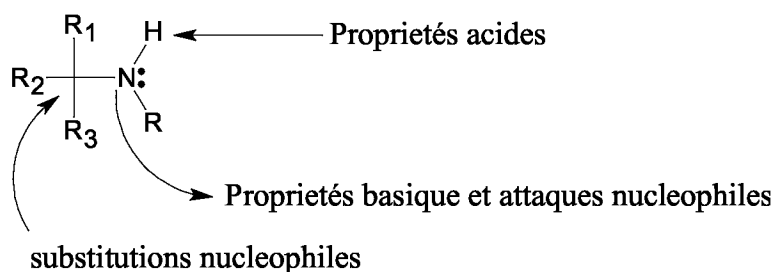


Figure. A-5 : Polarisation de la liaison C-N

Chapitre A-2

Les sels d'ammoniums quaternaires

Chapitre A-2 Les sels d'ammonium quaternaires

A-2-1-Introduction

Les Composés d'ammoniums quaternaires sont des molécules organiques qui sont largement utilisées dans les usages domestiques, agricoles, de la santé, et également dans des applications industrielles comme surfactants, émulsifiants, assouplissants, désinfectants, pesticides, inhibiteurs de corrosion, et produits de soins personnels.^{41,42}

Ces produits sont stables en milieu acide et basique et sont le plus souvent solubles dans l'eau et les alcools.⁴³ Ils s'absorbent fortement sur différents matériaux, ce qui peut diminuer la concentration de leurs solutions. Les dérivés d'ammoniums quaternaires sont bactéricides sur une grande variété de germes, surtout sur les bactéries à Gram positifs. Ils possèdent souvent des propriétés fongicides, virucides et algicides. Le pH, la dureté de l'eau influencent leurs activités.

A-2-2-Définition

Les ammoniums quaternaires sont des composés chimiques obtenus par substitution de radicaux organiques aux atomes d'hydrogène d'un ion ammonium. Ils ont la formule générale de $R_4N^+ X^-$. Dans une structure quaternaire, l'atome d'azote est lié de manière covalente à quatre groupes alkyles et la charge positive est équilibrée par un centre-négatif.⁴⁴

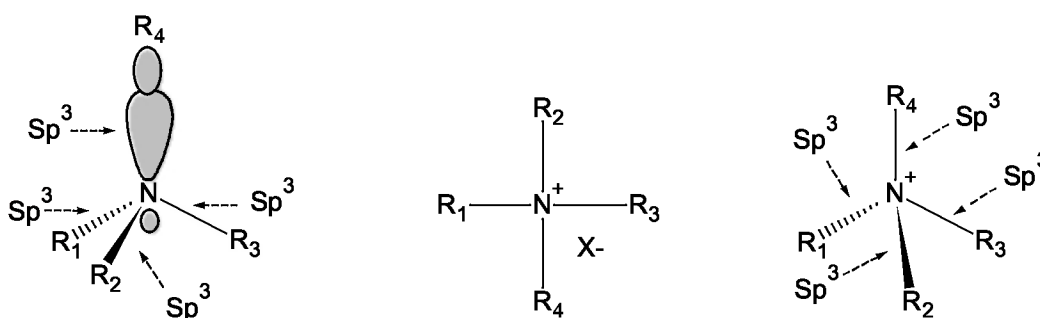


Figure A-7 : Structure moléculaire général d'un sel d'ammonium quaternaire.

A-2-3-Caractéristiques des sels ammoniums quaternaires:

Parmi les caractéristiques des ammoniums quaternaires, ils sont stables en milieu acide et alcalin, non oxydantes (Très grandes stabilités). Et aux concentrations d'utilisation, ces produits sont d'une manipulation aisée.⁴⁵ Ils sont peu toxiques, et ils n'attaquent ni les matières synthétiques ni les métaux (non corrosifs). L'efficacité de ce type de substances actives résulte de l'association de l'abaissement de la tension superficielle (tensio-actifs cationiques) et de la polarité de la molécule.⁴⁶

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

Le plus souvent ils sont utilisés dans les milieux industriels et hospitaliers, pour leurs propriétés désinfectantes.⁴⁷

A-2-4-Les classes des sels d'ammoniums quaternaires

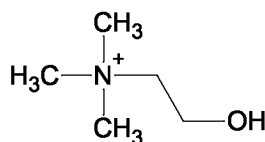
Les composés de sels d'ammoniums quaternaires pouvant être classés en deux classifications, une selon la position de l'atome d'azote dans la chaîne carbonée et l'autre selon le nombre de substituant liés à l'azote.

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

a-i-Les sels d'ammonium Acyclique :

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

Exemple la choline (A-22) c'est une substance apportée par l'alimentation ou synthétisée par le foie.⁴⁸



A-22

Choline

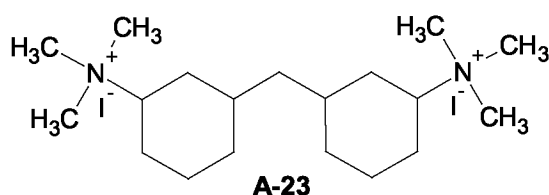
a-ii-Les sels d'ammonium cyclique :

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

➤ *Les sels d'ammonium Alicyclique :*

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

Exemple: Iodide Mebezonium (A-23)

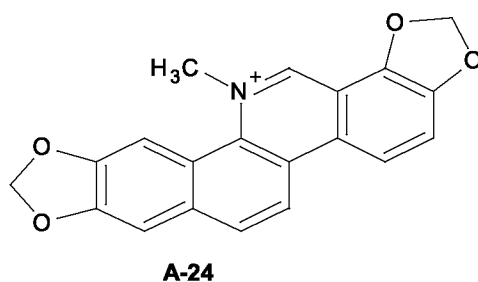


Iodide Mebezonium

➤ *Les sels d'ammonium aromatiques :*

Dans cette classe l'atome d'azote est lié à un cycle aromatique :

Exemple le Sanguinarine (A-24)



Sanguinarine

Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire alicyclique aromatique :

En 1991 A. B. de Oliveira et collaborateurs ont réalisés la synthèse des sels d'ammoniums quaternaires alicycliques aromatiques dérivés de l'allylphénol.⁴⁹

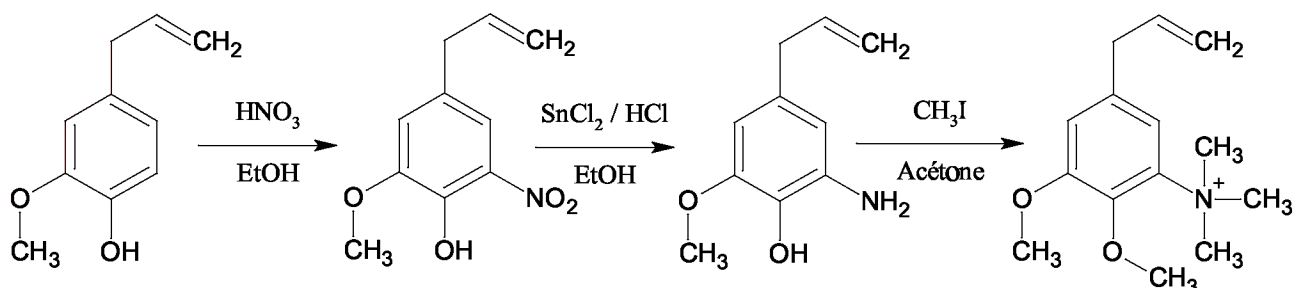


Schéma A-11 : Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire alicyclique aromatique dérivé des allylphénol.

➤ *Les sels d'ammonium Hétérocyclique :*

Dans les sels d'ammonium quaternaires hétérocyclique l'atome d'azote est engagé dans un cycle qui peut être aromatique ou non aromatique selon la structure dans la figure A-8.

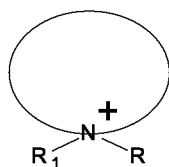
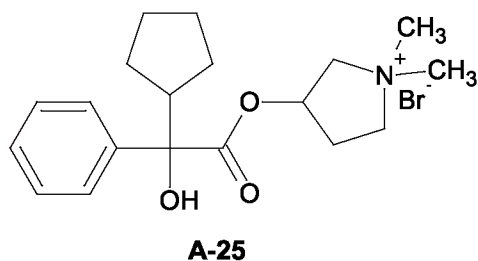
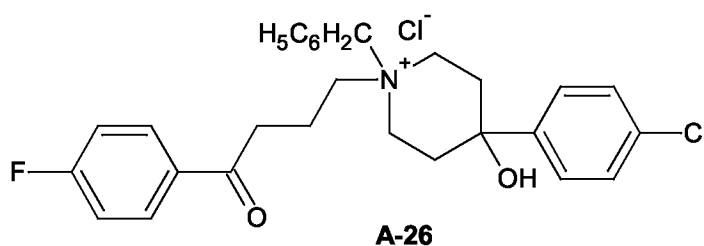


Figure A-8 : Structure des sels d'ammoniums hétérocycliques.

A titre d'exemple, la glycopyrrolate (**A-25**) est un médicament utiliser dans le traitement de l'asthme.⁵⁰ Les sels d'ammoniums quaternaires dérivés de l'halopéridol (**A-26**) est un médicament antipsychotique typique.⁵¹⁻⁵²



Glycopyrrolate



L'halopéridol

Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires hétérocycliques non aromatiques :

En 2008 Iwona Kowalczyk a fait la Quaternisation de 1,1-diméthyl-1,3-propylène avec chloracétate d'éthyle sous forme anhydre dans l'éthanol, ce qui a donné le 1,1-diméthyl-3-oxo-1,4-chlorure de diazépan-1-ammonium.⁵³

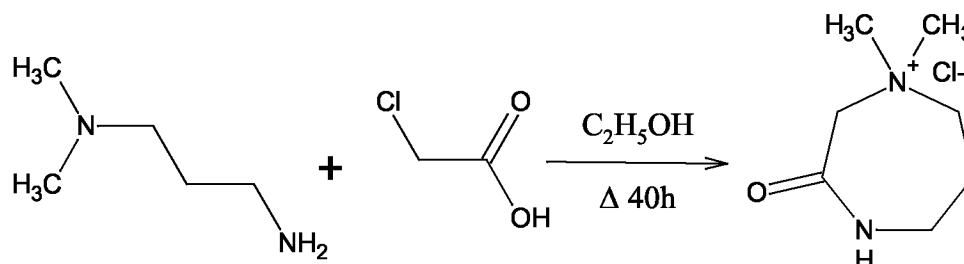
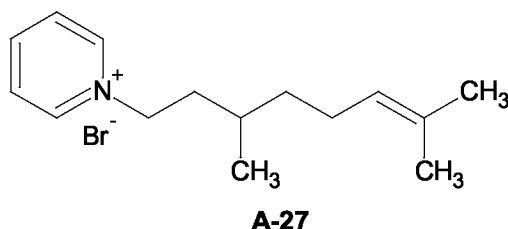


Schéma A-12 : Synthèses de 1,1-diméthyl-3-oxo-1,4-diazépan-1-ammonium chloride.

➤ *Les sels d'ammonium quaternaires hétérocycliques aromatiques*

Dans les sels d'ammoniums quaternaires hétérocycliques aromatiques l'atome d'azote est engagé dans un cycle aromatique.

Exemple la 1-Citronellylpyridinium bromide (**A-27**)



1-Citronellylpyridinium bromide

Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire hétérocyclique aromatique :

Le sel d'ammonium quaternaire 1-(3,4-dihydroxybutyl)-4-(diméthylamino)pyridinium a été synthétisé, par un mélange de *N,N*-diméthylpyridin-4-amine avec le 3-chloropropane-1,2-diol en présence de l'acétonitrile, selon la réaction du schéma A-13.

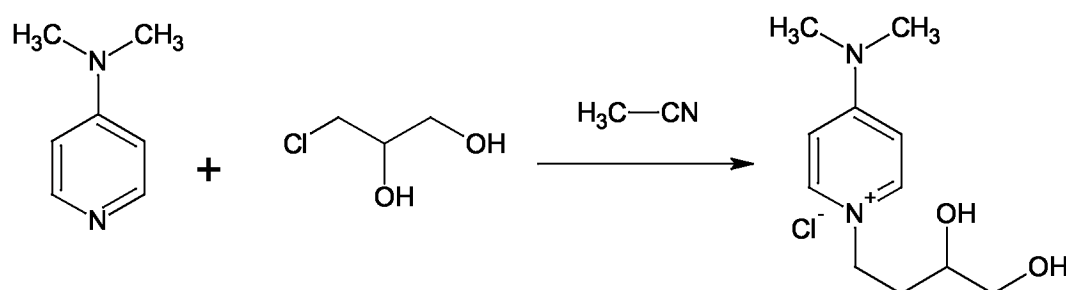


Schéma A-13 : Synthèse d'un sel d'ammonium quaternaire hétérocyclique aromatique.

➤ *Les sels d'ammonium bi hétérocyclique :*

Dans cette classe de sels d'ammoniums quaternaires l'atome d'azote est engagé entre deux cycles.

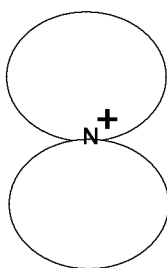
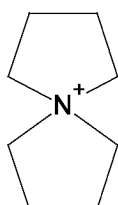


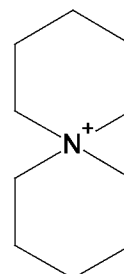
Figure A-9 : Structure des sels d'ammoniums hétéro bicycliques

Exemple: le 5-azoniaspiro[4.4]nonane (A-28) et le 6-azoniaspiro[5.5]undecane (A-29)



A-28

5-azoniaspiro[4.4]nonane



A-29

6-azoniaspiro[5.5]undecane

Synthèse d'un sel d'ammonium bi hétérocyclique

La réaction de pipérazine avec le 1,5-dibromopentane en présence d'hydroxyde de sodium a donné le sel dispirotricyclique,⁵⁵ selon le schéma de réaction A-14

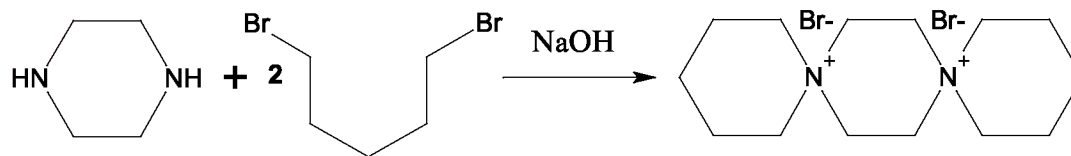


Schéma A-14 : Synthèse d'un sel d'ammonium bi hétérocyclique

A-2-4-2-Classification des sels d'ammoniums quaternaires selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote :

Les sels d'ammonium quaternaire pouvant être classé selon le nombre de substituant liés à l'atome d'azote. Il existe donc quatre classes des sels d'ammoniums quaternaires les sels d'ammoniums primaires de type RNH_3^+ , secondaire de type R_2NH_2^+ et tertiaire de type R_3NH^+ et les sels d'ammonium quaternaire de type R_4N^+ ou R pouvant être alkyle ou aryle.

a-i-Les sels d'ammoniums primaires :

Dans cette classe des sels d'ammoniums quaternaires dont l'azote ne comporte qu'une seule chaîne alkyl, la formule générale est présentée dans la **figure A-10** :

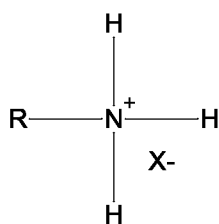
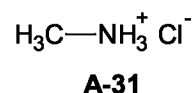
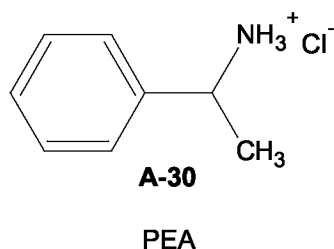


Figure A-10 : structure d'un sel d'ammoniums primaires.

Exemple : PEA α -phenylethanaminium (**A-30**), une substance naturelle qui stimule les neurotransmissions et augmente l'activité mentale.⁵⁶ Et le chloro méthylammonium (**A-31**)



Synthèse d'un sel d'ammoniums primaires :

La quaternisation de 1,1-diméthyl-1,3-propylène avec l'anhydride chloracétate d'éthyle dans l'éthanol, à donné le hydrochloride 1,1-diméthyl-1-carboxyméthyl-3-aminopropyl ammonium.⁵⁷

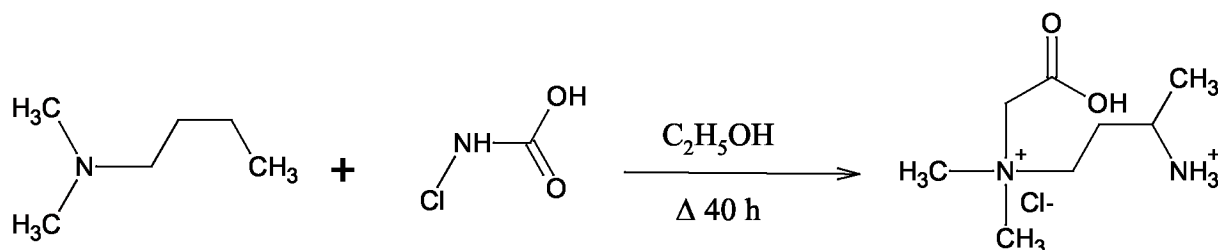


Schéma A-15 : Synthèse d'un sel d'ammoniums primaires

a-ii-Les sels d'ammoniums secondaires :

Dans cette classe des sels d'ammoniums secondaire, l'azote comporte deux chaînes alkyls.

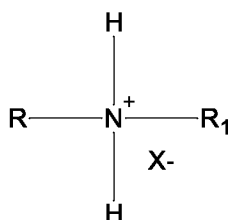
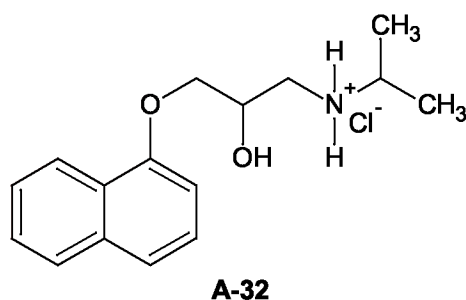


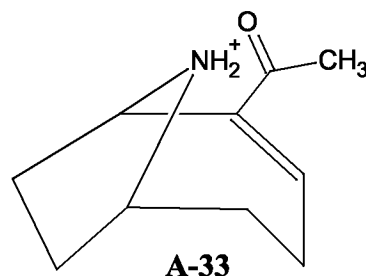
Figure A-11 : structure d'un sel d'ammoniums secondaires

Exemple d'un sel d'ammoniums secondaire

Le propranolol **A-32** est une molécule utilisée comme médicament contre l'hypertension dans certaines maladies cardiaques⁵⁸, et les anatoxines **A-33** sont des substances qui ont un effet neurotoxique.⁵⁹

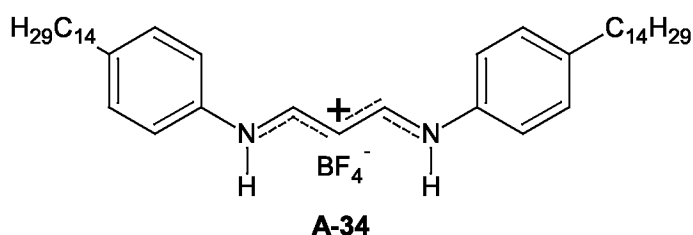


Propranolol



Anatoxine-a

La charge positive des sels d'ammoniums quaternaires peut se trouve délocalisé entre les deux atomes d'azote exemple le composé **A-34**



Synthèse d'un sel d'ammoniums secondaire :

Les sels pyrrolidinium sont préparés facilement à partir de composés carbonylés

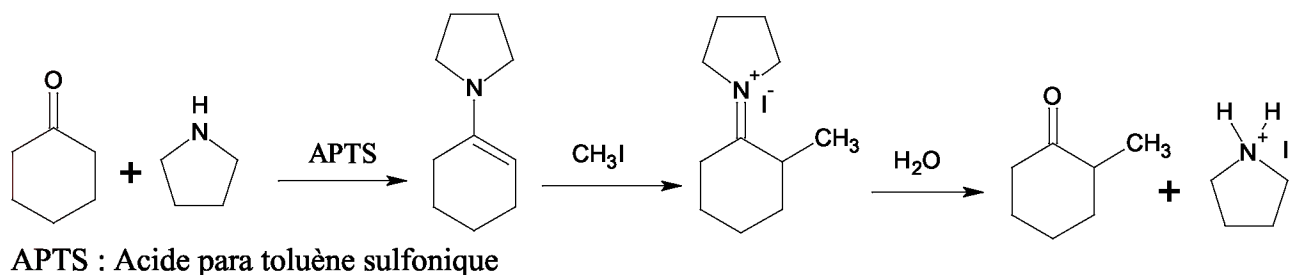


Schéma A-16 : Synthèse d'un sel d'ammoniums secondaires.

a-iii-Les sels d'ammoniums tertiaires :

Dans les sels d'ammoniums tertiaires, l'atome d'azote comporte trois chaînes alkyls.

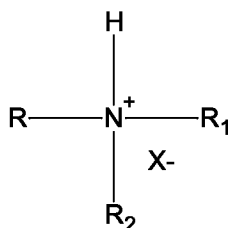
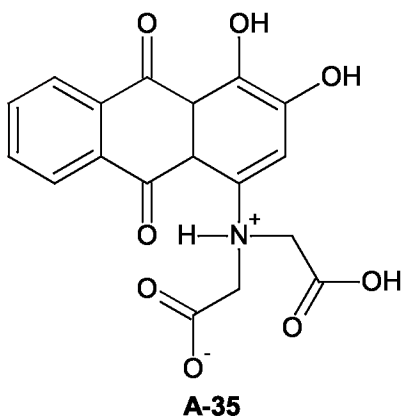
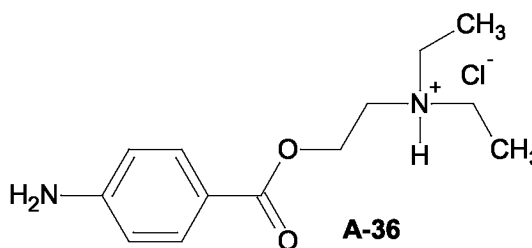


Figure A-12 : Structure d'un sel d'ammoniums tertiaires.

Exemple d'un sel d'ammoniums tertiaire : Alizarine (**A-35**), est un colorant rouge et la novocaïne (**A-36**) est un anesthésique local.⁶⁰



Alizarine



Novocaïne

Synthèse d'un sel d'ammoniums tertiaires:

Des sels d'ammonium d'acide caféique ont été synthétisés par neutralisation acide-base, entre l'amine et l'acide caféique.⁶¹

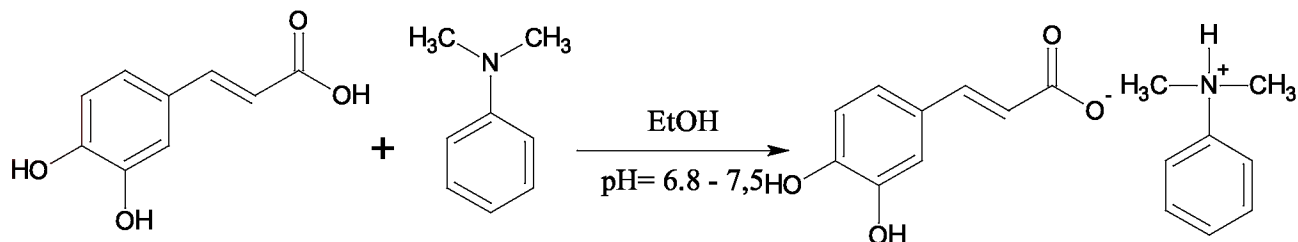


Schéma A-17 : Synthèse d'un sel d'ammoniums tertiaires.

a-iv-Les sels d'ammoniums quaternaires :

Dans cette classe des sels d'ammoniums quaternaires l'azote comporte quatre chaînes alkyl.

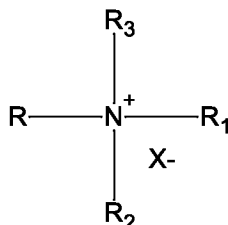
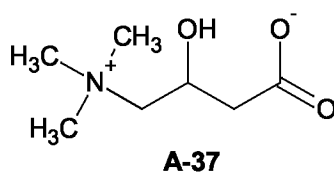


Figure A-13 : Structure d'un sel d'ammoniums

Exemple d'un sel d'ammoniums quaternaires

La carnitine (**A-37**) est un composé qui intervient au sein de la cellule dans le transport des acides gras du cytosol vers les mitochondries.⁶²

**Synthèse d'un sel d'ammoniums quaternaires :**

En 1990 Irina Popovici¹, et collaborateurs, ont synthétisé une série d'oximes dérivées de certaines bases de Mannich a été transformé a des sels d'ammonium quaternaire à l'atome d'azote aminé. La quaternisation a été réalisée avec l'iodure de méthyle dans le tétrahydrofurane (THF), ainsi que dans l'éthanol, à température ambiante.⁶³

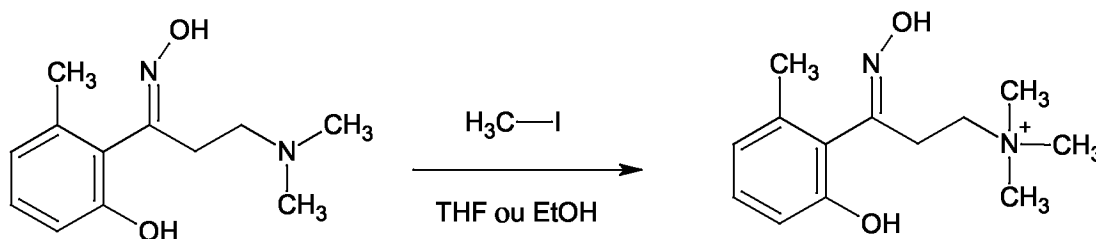


Schéma A-18 : Synthèse d'un sel d'ammoniums quaternaires.

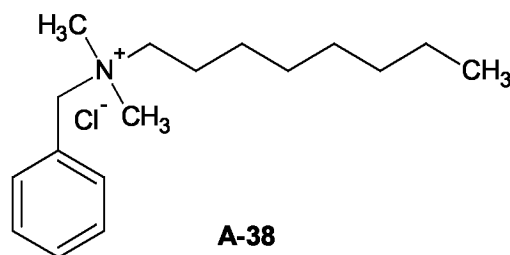
A-2-5-Utilisation des sels d'ammoniums quaternaires :

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

A-2-5-1-Utilisation médicale :

a-i- Antimicrobiens :

Les composés d'ammoniums quaternaires sont surtout bactériostatiques et fongistatiques,⁶⁴ mais à fortes concentrations, ils sont microbicides contre certains organismes. Ils sont plus actifs contre les bactéries gram positive que contre les bacilles gram négatifs. Ils sont actifs contre les virus lipophiles, Parmi ces composés les plus utilisés on a, les chlorures de benzalkonium (A-38).

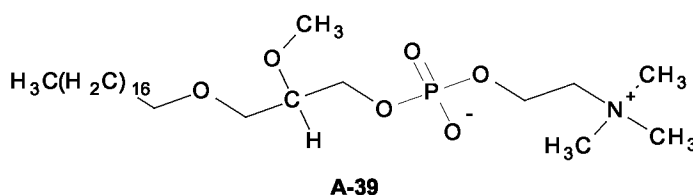


Chlorure de benzalkonium

a-ii-Agents anticancéreux :

L'action des dérivés d'ammoniums quaternaire halogénés sur la prolifération in vitro de plusieurs lignées de cellules cancéreuses appartenant à divers types de cancers humains indique que des ammoniums quaternaires exercent un net pouvoir inhibiteur sur la croissance in vitro de cellules cancéreuses.⁶⁵

Exemple : edelfosine (A-39) est un alkyl lysophospholipide qui agit comme un agent anticancéreux in vivo.⁶⁶

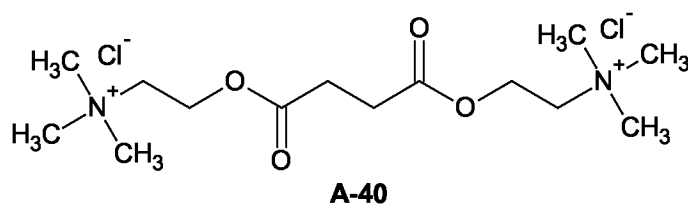


Edelfosine

a-iii-Relaxants musculaires :

Les sels d'ammonium quaternaires sont aussi utilisés comme médicaments pour la relaxation musculaire, le plus souvent en anesthésie, pour empêcher le mouvement spontané du muscle pendant les opérations chirurgicales.

Exemple le chlorure de suxaméthonium (**A-40**) est un médicament paralysant utilisés pour induire la relaxation musculaire et une paralysie à court terme⁶⁷.

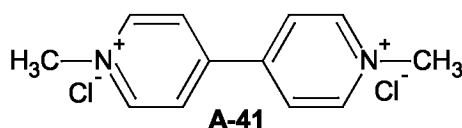


Chlorure suxaméthonium

*A-2-5-2-Utilisation industrielle :**a-i-Herbicides :*

Les ammoniums quaternaire sont utilisés aussi comme herbicide, ils sont responsables de la rupture des réactions lumineuses de la photosynthèse provoquant l'arrêt de l'assimilation de CO₂.

Exemple : le paraquat (**A-41**) c'est l'un des herbicides les plus utilisés au monde.⁶⁸

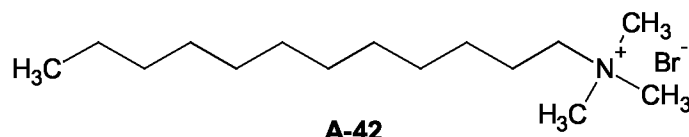


Le paraquat

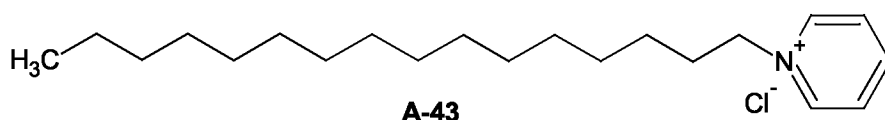
a-ii-Agents tensioactifs :

Les ammoniums quaternaires sont des agents tensioactifs ils ont donc un pouvoir moussant et détergent qui permet leur utilisation en bain ou sur de grandes surfaces, étant cationiques, ils sont antagonistes avec les savons et les tensioactifs anioniques.⁶⁹

Les tensioactifs cationiques sont caractérisés par une partie hydrophile chargée positivement, le plus souvent ce sont des sels d'ammonium quaternaires triméthylés ou des sels de pyridinium.⁷⁰



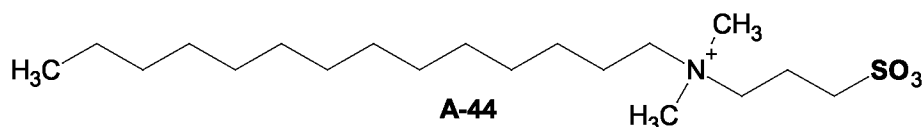
HTAB Bromure d'hexatriméthylammonium



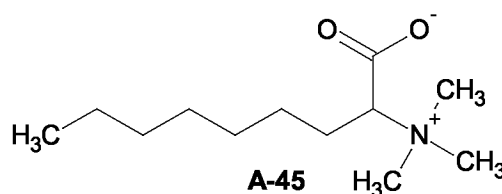
HPCl chlorure d'hexadécyl pyridinium

Les tensioactifs zwitterioniques, ou amphotères, possèdent sur la partie hydrophile à la fois une charge positive et une charge négative. Ce type de tensioactifs peut alors aisément devenir cationique ou anionique selon le pH de la solution dans laquelle ils sont solubilisés. Cette structure dipolaire s'apparente à celle des phospholipides naturels et conduit à une famille de produits généralement non irritants et peu agressifs sur le plan biologique.

Exemples de tensioactifs zwitterioniques: la sulfobétaine (A-44) et la carboxybétaine (A-45)



Sulfobétaine

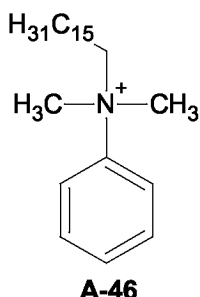


carboxybétaine

a-iii-Inhibiteur de corrosion :

Les sels d'ammoniums quaternaires sont largement utilisés comme inhibiteurs contre la corrosion du fer, de l'acier et de l'aluminium.⁷¹ Les N-alkyl des composés d'ammoniums quaternaires inhibent la corrosion de l'acier dans les acides et l'efficacité de l'inhibiteur augmente régulièrement avec une augmentation de la chaîne alkyle.

Exemple : le Benzyl dimethyl-n-hexadecylammonium chloride (*BHDC*) (**A-46**)



Benzyl dimethyl-n-hexadecylammonium chloride (*BHDC*)

a-iv-En thérapeutique piscicole :

En pisciculture, on les utilise en bain pour traiter les affections branchiales dues aux myxobactéries et les bactérioses externes. Ils sont également de très bons désinfectants. Les ammoniums quaternaires peuvent être employés sans danger pour traiter préventivement les poissons.⁷²

A-2-5-3-Utilisation en catalyse :

a-i-En extraction liquide –liquide :

L'effet catalytique des sels d'ammoniums quaternaires sur l'extraction liquide-liquide, indique que la présence d'ions d'ammoniums quaternaires lipophiles accélère l'extraction des métaux⁷³.

a-ii-Catalyseur transfert de phases :

Les ions ammoniums quaternaires peuvent être utilisés comme catalyseurs de transfert de phase^{74,75} ils transportent un réactif de la phase aqueuse vers le 2^{ème} réactif en phase organique ou inversement.

Exemple le schéma A-19 ci-dessous, résume les principaux équilibres dans le cas d'une réaction de substitution.

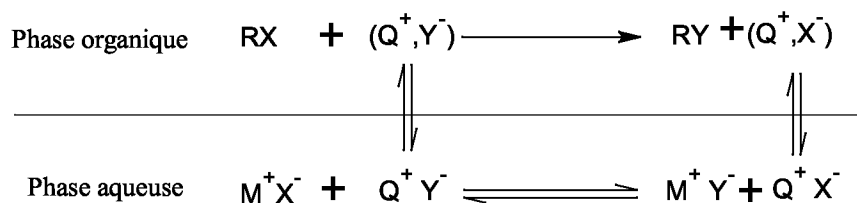
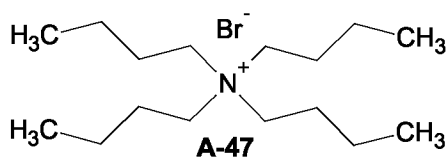


Schéma A-19 : transfert de phase

Exemple : le bromure de tétra-n-butylammonium (A-47) plus couramment utilisé comme catalyseur de transfert de phase



Bromure de tétra-n-butylammonium

Les sels d'ammonium quaternaire peuvent être utilisés comme catalyseur dans les synthèses organiques comme par exemple la réaction de cyclopropanation.⁷⁶ (schémas A-20)

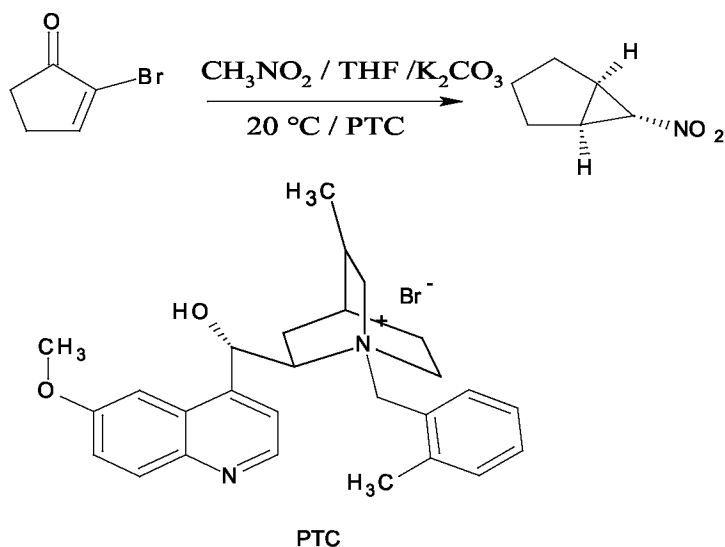
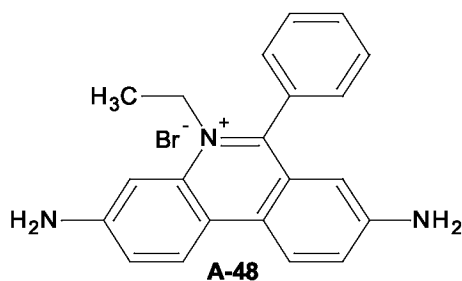


Schéma A-20 : exemple d'utilisation des sels d'ammonium quaternaire comme catalyseur dans les synthèses organique.

A-2-5-4-D'autre utilisation :

L'acide ribonucléique soluble peut être précipité, par un certain nombre de sels d'ammonium quaternaire, le de ribonucléate d'ammonium quaternaire est soluble dans divers solvants organiques polaires. A partir de la solution organique de ribonucléate d'ammonium quaternaire, on peut par addition de chlorure de sodium régénérer le sel de sodium de l'acide ribonucléique soluble. Ce traitement ne semble pas modifier la molécule, ni affecter ses propriétés biologiques.⁷⁷ Exemple le bromure d'éthidium (**A-48**) couramment utilisé comme marqueur d'acide nucléique dans les laboratoires de biologie moléculaire.⁷⁸



Le bromure d'éthidium.

Chapitre A-3

**Les glucosides et les nucléosides
analogues contenant un sel
d'ammoniums quaternaires**

Chapitre A-3 Les glucosides et les nucléosides analogues contenant un sel d'ammoniums quaternaires

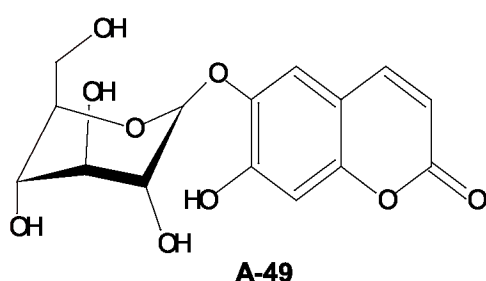
A-3-1-Introduction

Les glucosides sont des produits du métabolisme secondaire des plantes. Certains glucosides sont utilisés comme médicament dans le traitement de l'arrêt du cœur congestif et cardiaque arythmie⁷⁹

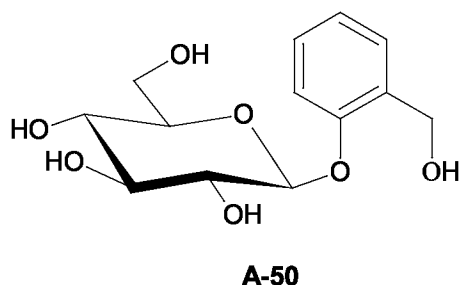
Les glucosides ou hétérosides sont des molécules nées de l'association d'un sucre et d'une substance non glucidique appelées aglycones ou génines⁸⁰. Ses substances sont des composés à base de glucose dont le groupe hydroxyle du carbone anomérique est remplacé par un groupe amine, ces éléments seront unis par une liaison osidique, la encore les liaisons sur le sucre sont faites sur le carbone anomère (C1) et donnent lieu à des jonctions α ou β , conduisant à des α -hétérosides ou des β -hétérosides. Sur l'aglycone, l'atome assurant la liaison peut être un oxygène (O-hétérosides) ou un azote (N-hétérosides), ou un soufre (S-hétérosides), ou un carbone (C-hétérosides)

O-hétérosides

Le sucre et lie par un groupement alcoolique ou phénolique ce sont les O-hétérosides⁸² exemple l'esculine (A-49) est un hétéroside à base de glucose⁸¹, et la salicyline (A-50) est un médicament anti-inflammatoire.⁸³⁻⁸⁴



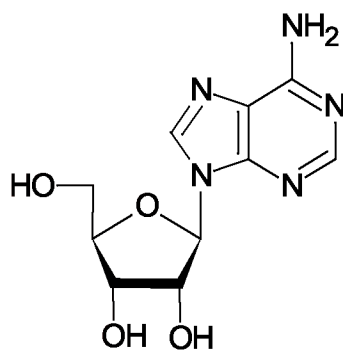
L'esculine



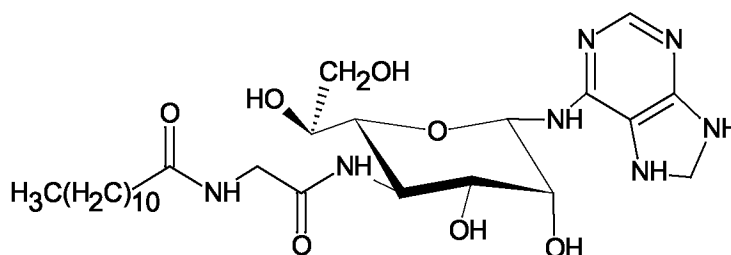
La salicyline

N-hétérosides

Le sucre est lié par un groupement aminé ce sont les N-hétérosides.⁸⁴ Exemple l'adénosine (**A-51**) est le nucléoside qui joue un rôle important dans les processus biochimiques, telles le transfert d'énergie comme adénosine triphosphate (ATP) et adénosine diphosphate (ADP).⁸⁵ quant au Spicamycin (**A-52**) constitue un puissant antibiotique antitumoral.⁸⁶

**A-51**

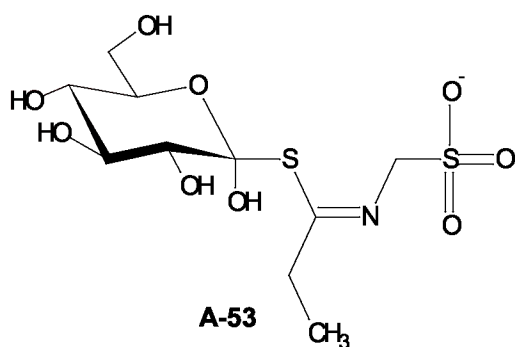
Adénosine

**A-52**

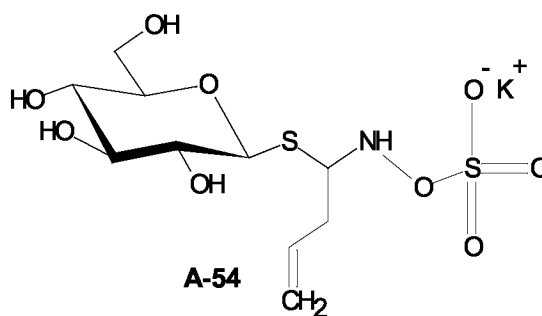
Spicamycin

S-hétérosides

Le sucre est lié par un groupement thiol ce sont les (S-hétérosides) exemple la Coniférine (**A-53**) et le Sinigroside (**A-54**) qui sont présents dans les graines de moutarde noire.⁸⁷

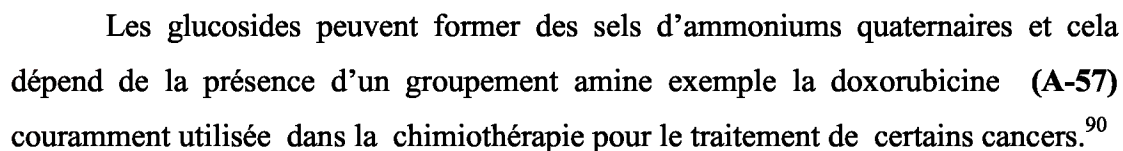
**A-53**

Coniférine.

**A-54**

Le sinigroside

Le sucre et lie par un groupement une chaîne carboné ce sont les (C-hétérosides) Exemple : Aloïne (**A-55**) est un composé amer, il a été utilisé pour donner de l'amertume aux boissons alcoolisées commerciales.⁸⁸ Et l'aspalathine (**A-56**) substance synthétisé par une plante qui pousse exclusivement en Afrique du Sud⁸⁹.



A-3-1-1-Synthèse des glucosides contenant un sel d'ammonium quaternaire :

En 2007 A. Goeminne, et collaborateurs on fait la synthèse des sels d'ammonium quaternaire dérivé de D-ribofuranose-1-acétate-2, 3,5 - tribenzoate.⁹¹

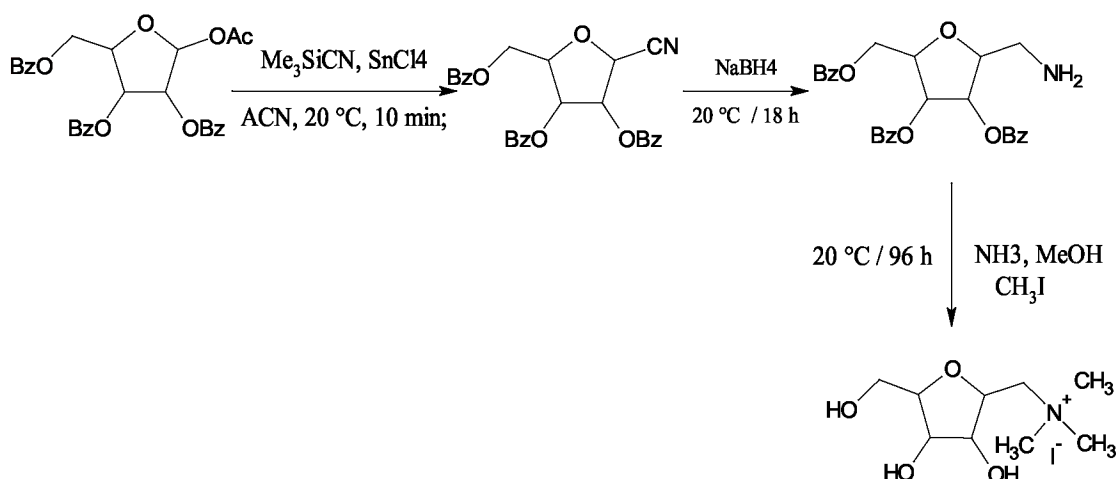
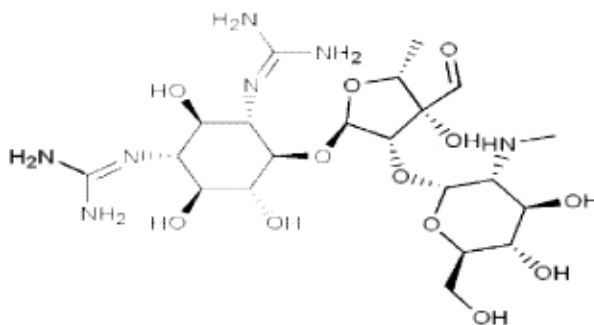


Schéma A-21 : Synthèse d'un glucoside contenant un sel d'ammonium quaternaire

A-3-2-Les sucres aminés :

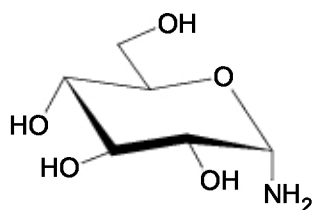
Les osamines ou sucres aminés sont des oses dont une fonction alcool ($-\text{OH}$) à été substituée par une amine ($-\text{NH}_2$)⁹². Les sucres aminés sont très répandus dans les deux tissus bactérien et animal. Des travaux récents ont indiqué qu'ils se produisent probablement dans les tissus végétaux.⁹³

Les sucres aminés sont des constituants importants des glycoprotéines et des oligosaccharides impliqués dans la reconnaissance biologique. Les sucres aminés de la plus grande diversité structurelle se retrouvent dans des micro-organismes en tant que constituants des parois cellulaires, et en tant que substances antibiotiques sécrétées par la cellule. Exemple la streptomycine (**A-58**) est un antibiotique antibactérien appartenant à la classe des sucres aminés.⁹⁴

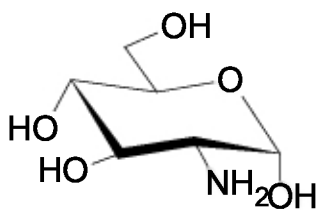
**A-58**

Streptomycine

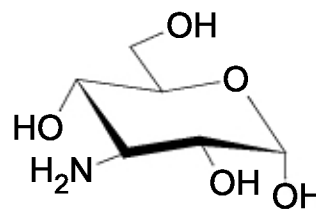
Exemple de quelques sucres aminés

**A-59**

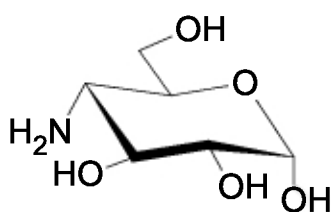
Glucopyranosylamine

**A-60**

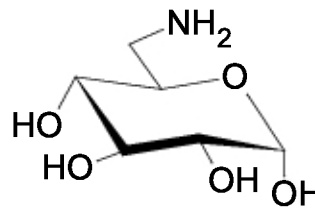
D-Glucosamine

**A-61**

Kanosamine

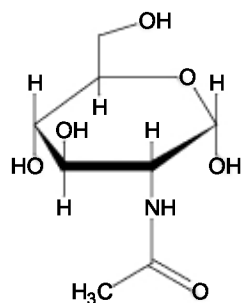
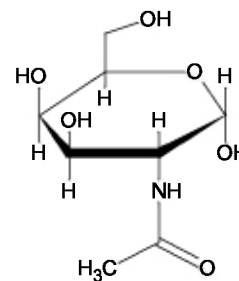
**A-62**

4-amino-4-désoxy-D- glucose

**A-63**

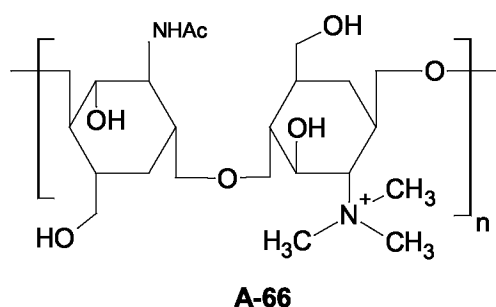
6-amino-6-désoxy-D-glucose

A l'état naturel ces substance sont presque toujours acétylées sur la fonction amine exemple les N-acétyl-glucosamine (**A-64**) et N-acétyl- Galactosamine (**A-65**).⁹⁵

**A-64** β -D-N-acétyl-glucosamine**A-65** β -D-N-acétyl- Galactosamine

Exemple d'un osamine contenant un sel d'ammonium quaternaire

Le chitosane est un polyoside dérivé de la Chitine appartenant à la classe des sucre aminé il est également bactériostatique et fongistatique. ses dérivé notamment le N, N, N-triméthyl chitosane (**A-66**) qui porte une fonction ammonium quaternaire et une substance qui présente une activité anti tumeur et qui abaisserait le niveau total de cholestérol LDL ("mauvais cholestérol") et élèverait le niveau de HDL ("bon cholestérol").^{96,97}



N, N, N-triméthyl chitosane

A-3-2-1-Synthèse d'un osamine contenant un ammonium quaternaire

La stratégie de synthèse a consisté d'abord à protéger les fonctions hydroxydes de la D-glucosamine puis faire réagir avec formaldéhyde la réaction est réalisée en présence de cyanoborohydrure de sodium afin de réduire l'imine intermédiaire en amine ces amines secondaires sont ensuite quaternisées avec le sulfate de diméthyle pour conduire aux sels d'ammonium quaternaires.⁹⁸

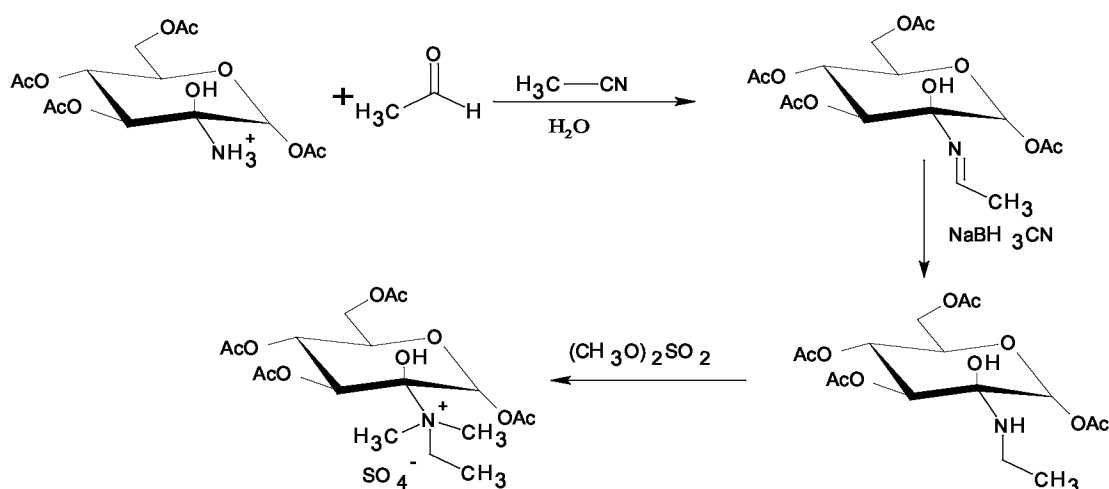


Schéma A-22 : Synthèse d'un osamine contenant un ammonium quaternaire.

A-3-3-Les nucléosides et les nucléosides analogues :

Les nucléosides sont des molécules d'origine naturelle, constituants de base des acides nucléiques (ADN et ARN, qui jouent un rôle fondamental dans la vie et la reproduction des cellules animales, végétales et microbiennes. Ces acides nucléiques renferment dans la séquence de leurs nucléotides, le patrimoine héréditaire de chaque individu et le code génétique permettant à chaque cellule, de reproduire deux cellules filles en tous points identiques, aux modèles parentaux. Du point de vue expérimental, les nucléosides résultent de l'union d'une base azotée (purique ou pyrimidique) relié par une liaison carbone –azote à une partie glucidique: le ribose pour l'ARN et le 2'-déoxyribose pour l'ADN.⁹⁹

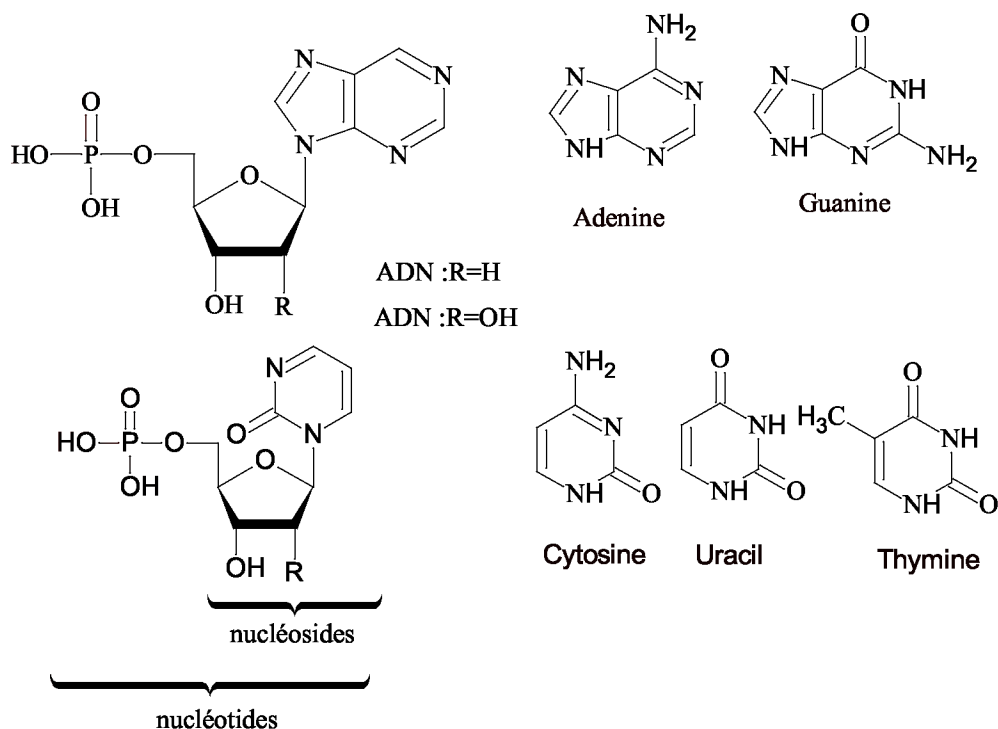


Figure A-14 : Structure générale des nucléosides

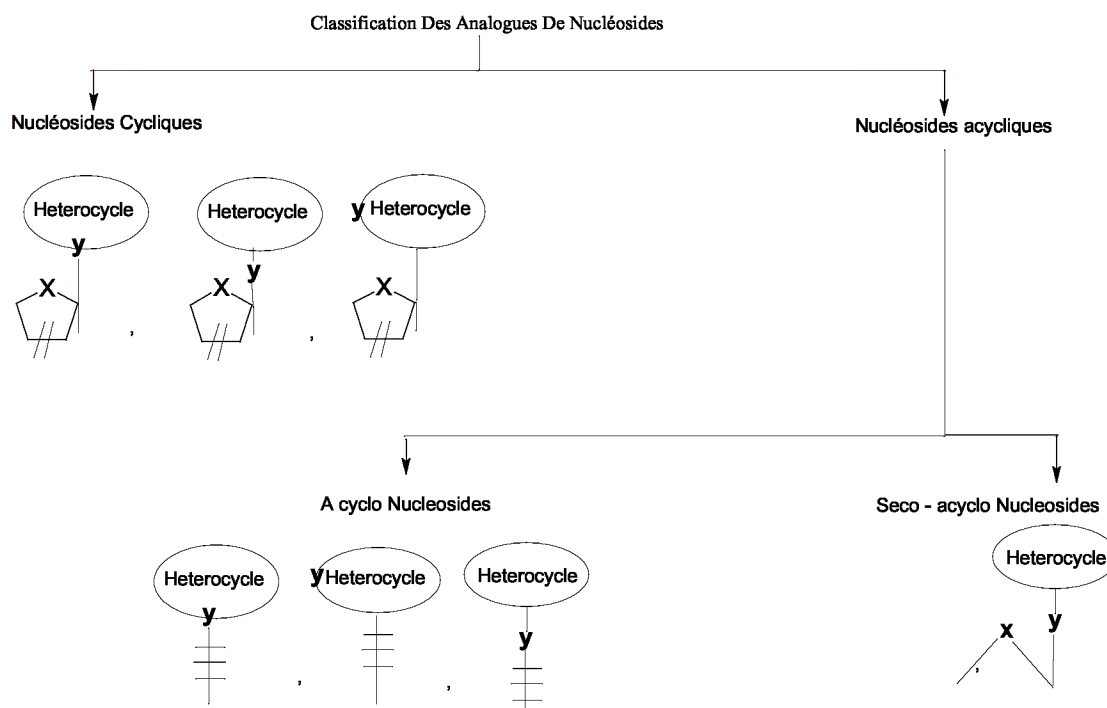
A-3-3-1-Définition d'un nucléoside analogue

Les nucléosides analogues sont des molécules synthétiques qui ressemblent à un nucléoside naturel, mais sans le site de liaison nécessaire pour établir un lien avec un autre nucléoside. L'absence de ce site de liaison bloque la reproduction de l'ADN de la cellule.¹⁰⁰ Les analogues sont donc conçus en modifiant les groupes essentiels des nucléosides, soient la partie glycidique et/ou la base azotée. Les modifications peuvent porter sur la structure du sucre par le remplacement, l'inversion de configuration, la suppression de groupements hydroxyles et sur le cycle lui-même par la substitution d'atomes qui le constituent ou par son ouverture.¹⁰⁰

Les analogues nucléosidiques ont un potentiel thérapeutique considérable tant dans le domaine des hémopathies malignes et certaines tumeurs solides et sont utiles à détecter le cancer¹⁰¹ et le traitement de maladies virales comme l'infection par le VIH ou l'hépatite C.¹⁰²

Les nucléosides ainsi que leurs analogues ont été essentiels dans la découverte de nouveaux médicaments pendant les dernières années¹⁰³ A présent, des dizaines de médicaments à structure nucléosidique sont utilisés en Chimiothérapie antivirale. Parmi eux, plus de la moitié est utilisée pour le traitement du SIDA.¹⁰⁴

A-3-3-2-Classifications des analogues de nucléosides :



X=O,N,S,P,C,Si.....ect

X=O: Oxa Nucléoside

X=N: Azanucleoside

X=S: Thionucleoside

X= P: Phosphanucleoside

X= C: Carboxylique nucleoside

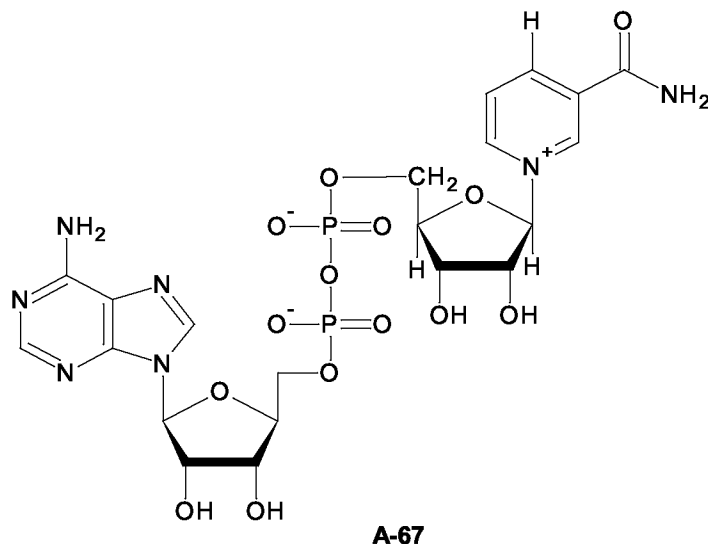
Y= N,O,S,C, ..ect;

Schéma A-23 : Classifications des analogues de nucléosides.

X-Cyclique-Y -N-Nucléoside		X-Acyclo-Y-N-nucléoside	X-Seco-Acyclo-Y-N-nucléoside
Y=N	N-nucléoside		
X=O	Oxa-cyclique-N-nucléoside	Oxa-Acyclique-N-nucléoside	Oxa-seco-acyclique-N-nucléoside
X=N	Aza-cyclique-N-nucléoside	Aza-Acyclique-N-nucléoside	Aza-seco-acyclique-N-nucléoside
X=S	Thio-cyclique-N-nucléoside	Thio-Acyclique-N-nucléoside	Thio-seco-acyclique-N-nucléoside
X=C	Carbocyclique-N-nucléoside	Deoxy-Acyclique-N-nucléoside	Deoxy -seco-acyclique-N-nucléoside
Y=O	N-nucléoside		
X=O	Oxa-cyclique-O-nucléoside	Oxa-Acyclique-O-nucléoside	Oxa-seco-acyclique-O-nucléoside
X=N	Aza-cyclique-O-nucléoside	Aza-Acyclique-O-nucléoside	Aza-seco-acyclique-O-nucléoside
X=S	Thio-cyclique-O-nucléoside	Thio-Acyclique-O-nucléoside	Thio-seco-acyclique-O-nucléoside
X=C	Carbocyclique-O-nucléoside	Deoxy-Acyclique-O-nucléoside	Deoxy -seco-acyclique-O-nucléoside
Y=S	N-nucléoside		
X=O	Oxa-cyclique-S-nucléoside	Oxa-Acyclique-S-nucléoside	Oxa-seco-acyclique-S-nucléoside
X=N	Aza-cyclique-S-nucléoside	Aza-Acyclique-S-nucléoside	Aza-seco-acyclique-S-nucléoside
X=S	Thio-cyclique-S-nucléoside	Thio-Acyclique-S-nucléoside	Thio-seco-acyclique-S-nucléoside
X=C	Carbocyclique-S-nucléoside	Deoxy-Acyclique-S-nucléoside	Deoxy -seco-acyclique-S-nucléoside
Y=C	N-nucléoside		
X=O	Oxa-cyclique-C-nucléoside	Oxa-Acyclique-C-nucléoside	Oxa-seco-acyclique-C-nucléoside
X=N	Aza-cyclique-C-nucléoside	Aza-Acyclique-C-nucléoside	Aza-seco-acyclique-C-nucléoside
X=S	Thio-cyclique-C-nucléoside	Thio-Acyclique-C-nucléoside	Thio-seco-acyclique-C-nucléoside
X=C	Carbocyclique-C-nucléoside	Deoxy-Acyclique-C-nucléoside	Deoxy -seco-acyclique-C-nucléoside

Exemple d'un nucléoside analogue contenant un sel d'ammoniums quaternaires

Le nicotinamide adénine dinucléotide (**A-67**) ou NAD, est un coenzyme d'oxydoréduction présent dans toutes les cellules vivantes.¹⁰⁵



Nicotinamide adénine dinucléotide

A-3-3-Synthèses des nucléosides contiennent un sel d'ammonium quaternaire :

Alkylation de la 5'-O-tritylthymidine avec des chlorures dialkylaminoalkyle en présence d'hydruide de sodium rendements dérivés 3'-O-dialkylaminoalkyle-5'-O-tritylthymidine qui ont été traités avec un excès d'iodométhane pour donner les dérivés correspondants d'ammonium quaternaire.

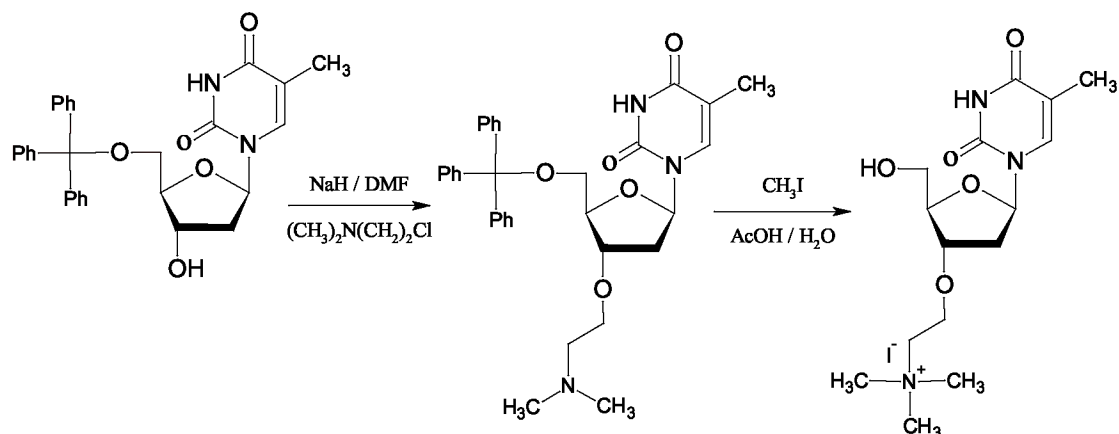


Schéma A-24 : Synthèses des nucléosides contiennent un sel d'ammoniums quaternaires

Partie B

(Résultats et discussions)

Généralité :

L'objectif de notre travail était de synthétiser des sels d'ammonium quaternaire à partir des alcools selon le chemin réactionnel décrit dans le **schéma B-1** est de présenter les différentes synthèses effectuées dans le présent travail, la caractérisation et l'interpréter de l'ensemble de résultats mesurés sur ces composés, sont exposés et discutés, dans le chapitre suivant :

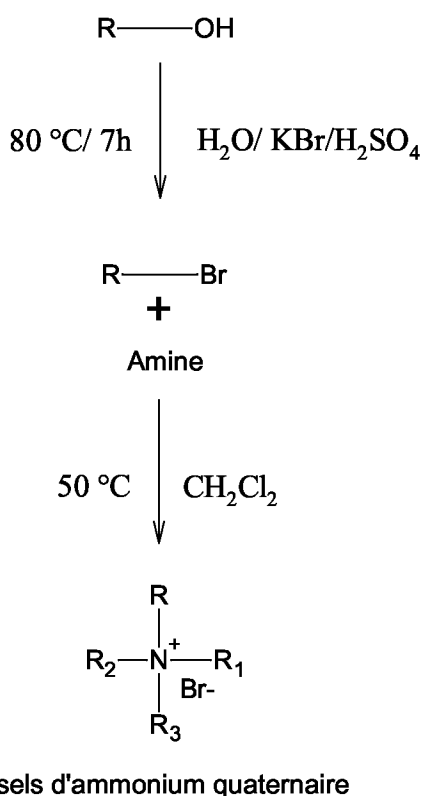


Schéma B-1 : Chemin réactionnel global.

Chapitre B-1 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du butanol.

Chapitre B-2 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol.

Chapitre B-3 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol.

Chapitre B-4 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-Glucose.

Chapitre B-5 Evaluation de l'activité biologique.

Partie B

(Résultats et discussions)

Chapitre B-1

Synthèse et caractérisation des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du n-butanol

Chapitre B-1 Synthèse et caractérisation des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du butanol

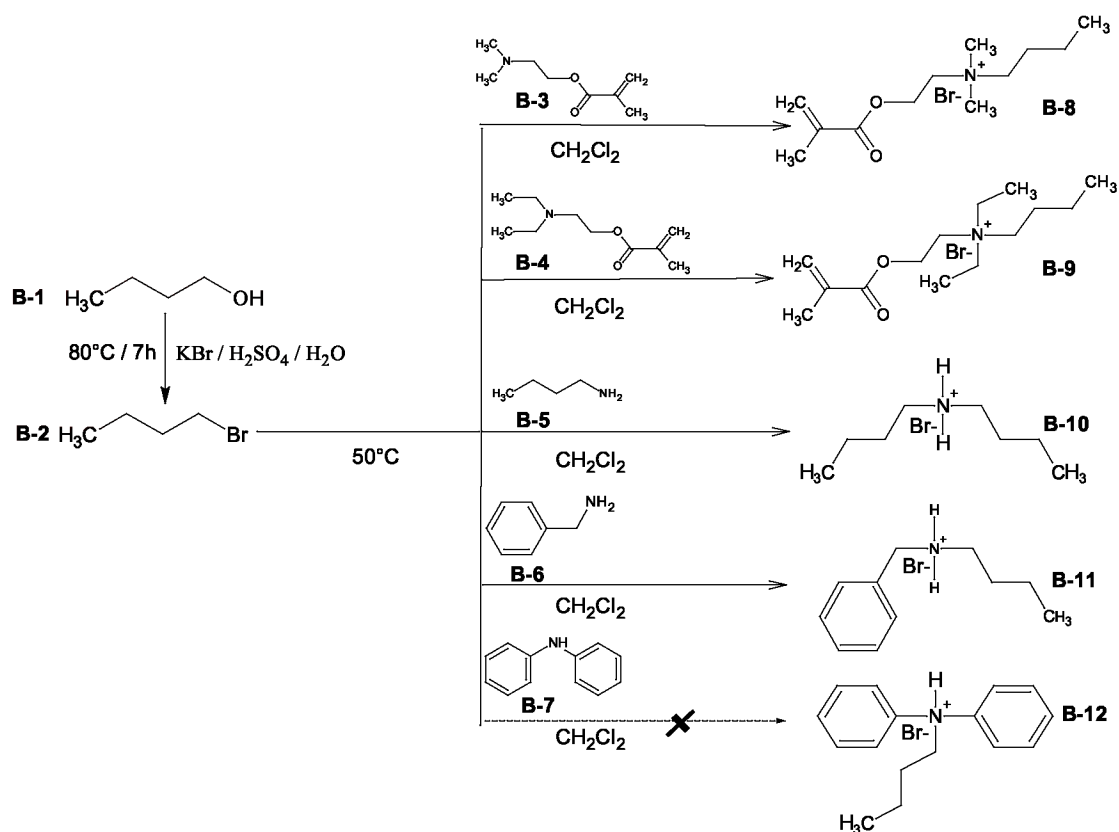


Schéma B-2- Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du n-butanol

B-1-1- 1-Bromobutane (B-2) :

La réaction de butanol (**B-1**) avec le KBr dans l'eau en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur donne le 1-bromobutane (**B-2**)

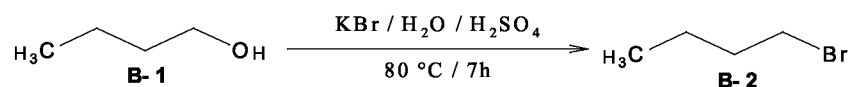


Schéma B-3- préparation de 1-bromobutane

Nous avons tout d'abord utilisé les conditions opératoire qui conduisent aux meilleurs rendements l'analyse CCM indique l'apparition de la tache d'un nouveau produit 1-bromobutane (**B-2**) $R_{fB-2}=0.54$ après 7h de reflux avec un rendement de 73%

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 02) du composé (**B-2**) montre l'apparition de la bande d'élongation située à 611.40 cm^{-1} qui caractérise le groupement C-Br et la disparition d'une large bande située à 3500.00 cm^{-1} caractéristique correspondant au groupement O-H.

B-1-2- N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-N,N-dimethylbutan-1-ammonium bromide (B-8) :

La réaction de 1-bromobutane (**B-2**) avec le 2-(diméthylamino)éthyl 2-méthylacrylate (**B-3**) dans le dichlorométhane avec une pincée de hydroquinone. est portée à reflux pendant 8 heures à une température de $50\text{ }^\circ\text{C}$

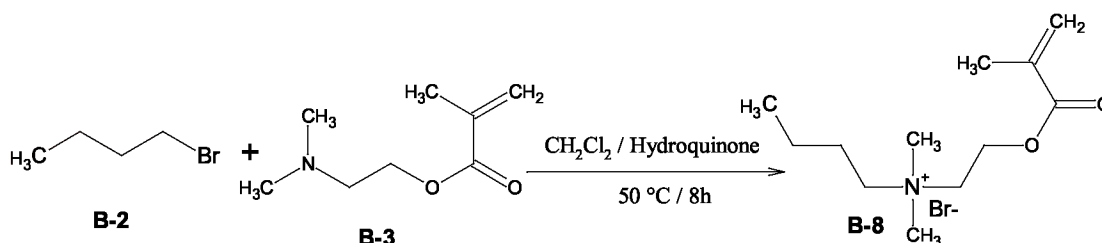
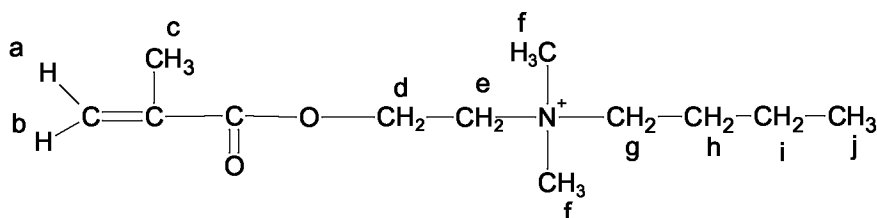


Schéma B-4- synthèse de N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-N,N-dimethylbutan-1-ammonium bromide

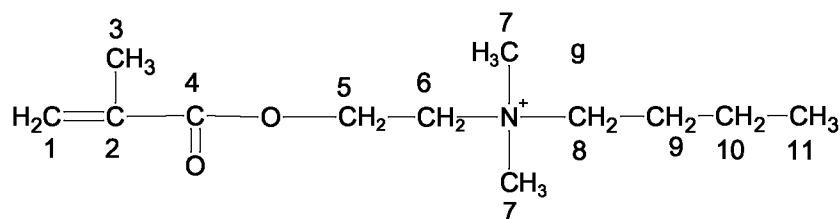
A réaction est suivi par la CCM qui indique l'apparition d'une tache $R_{f,8}=0.33$ en obtiens des cristaux de couleur blanche avec un rendement 98% le point de fusion obtenu et de 117°C .

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 03) montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1718.15 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}\text{ cm}^{-1}$ et une moyen bande à 1633.60 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{C}$ et une forte élongation située 1164.90 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}-\text{O}$ et une autre bande d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ située a 1045.30 cm^{-1}



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 6.06 (1H, a); 5.60 (1H, b); 1.86 (3H, c); 4.59 (2H, d); 4.07 (2H, e); 3.42 (6H, f); 3.61 (2H, g); 1.70 (2H, h); 1.35 (2H, i); 0.91(3H, j)



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 127.329 (C1), 135.081 (C2), 18.226 (C3), 166.295 (C4); 58.190 (C5), 65.227 (C6), 51.793 (C7), 62.214 (C8), 24.694 (C9), 19.560 (C10), 13.660 (C11).

B-1-3- *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]butan-1-ammonium bromide (B-9) :

Un mélange de 1-bromobutane (**B-2**) et le 2-(Diéthylamino) éthyle méthacrylate (**B-4**) en présence de dichlorométhane avec une pincée de hydroquinone est porté à reflux pendant 36 h à une température de 50 °C

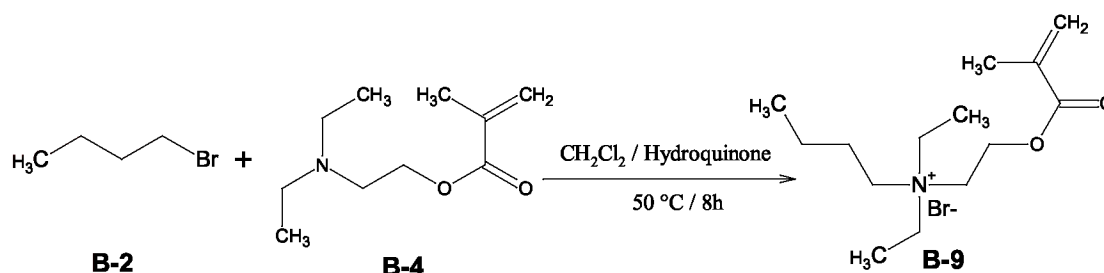
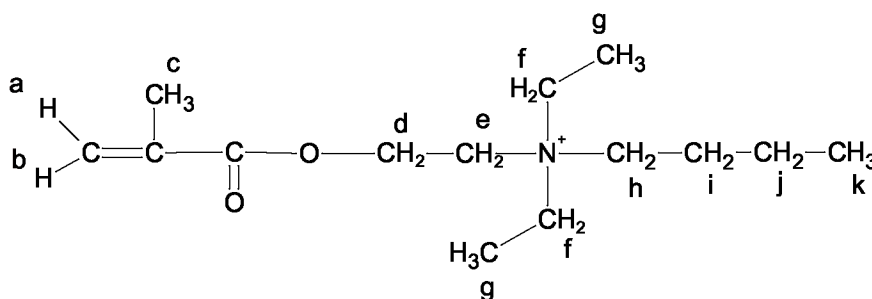


Schéma B-5- synthèse de *N,N*-diéthyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]butan-1-ammonium bromide

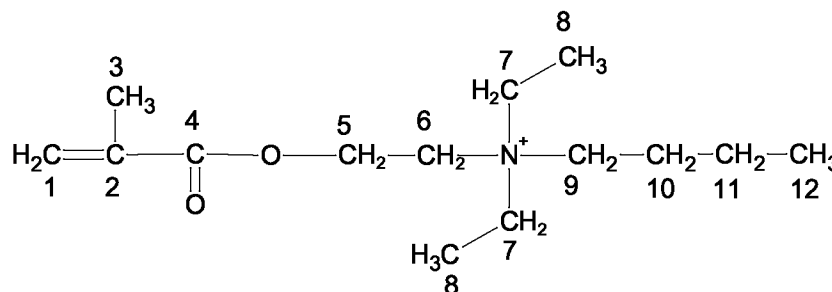
L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f,B-9}=0.58$, on obtient des cristaux de couleur blanche avec un rendement de 62 % le point de fusion obtenu est de 118°C

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 04) présente l'apparition d'une forte bande d'élongation située à 1718.15 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} et une bande à 1633.6 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{C}$ et une forte élongation située à 1164.90 cm^{-1} à caractériser le groupement $\text{C}-\text{O}$ et une autre bande de vibration d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ située à 1045.3 cm^{-1}



RMN ^1H (CD_3OD), δ (ppm): 6.04 (1H, a); 6.02(1H, b); 1.85 (3H, c); 4.57(2H, d); 3.87(2H, e); 3.57(4H, f); 1.36 (6H, g); 3.36(2H, h); 1.66 (2H, i); 1.33 (2H, j); 0.93 (3H, k).



RMN ^{13}C (CD_3OD), δ (ppm): 127.179 (C1), 135.093 (C2), 18.150 (C3), 166.354 (C4); 57.863 (C5), 58.735 (C6), 56.474 (C7), 8.251 (C8), 54.947 (C9), 24.016 (C10), 19.683 (C11), 18.150 (C12).

B-1-4- *N*-butylbutan-1-ammonium bromide (B-10) :

La réaction de 1-bromobutane (**B-2**) avec le *n*-Butylamine (**B-5**) dans dichlorométhane est sous mis à reflux pendant 8 h à une température de 50 °C

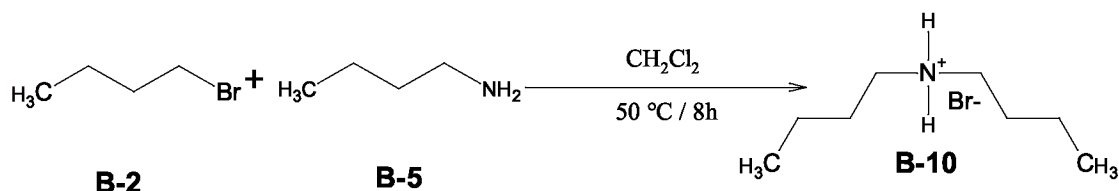
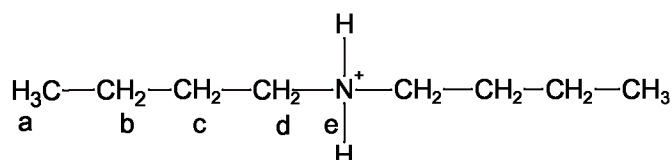


Schéma B-6- synthèse de *N*-butylbutan-1-ammonium bromide

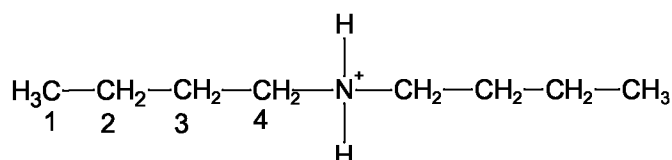
En suivant la réaction par la CCM on obtien une tache de *N*-butylbutan-1-ammonium bromide (**B-10**) $R_{fB-10}=0.5$ avec un rendement de 95 %, la température de fusion du produit est de 240 °C

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 05) de composé (**B-10**) montre l'apparition d'une bande de vibration d'élongation du groupement N-H situe à 3444.24 cm^{-1} et une bande d'élongation de faible intensité situe à 1041.37 cm^{-1} qui caractérisé le groupement C-N.



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 0.093(3H, a); 1.551(2H, b); 1.757(2H, c); 1.984(2H, d); 3.323 (3H, e).



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 10.963 (C1), 17.886 (C2), 26.339 (C3), 46.943 (C4).

B-1-5 *N*-benzylbutan-1-ammonium bromide (B-11) :

La synthèse de *N*-benzylbutan-1-ammonium bromide a été faite par un mélange de 1-bromobutane (**B-2**) avec le benzylamine (**B-6**) en présence de dichlorométhane après 8 h de reflux à une température de 50 °C

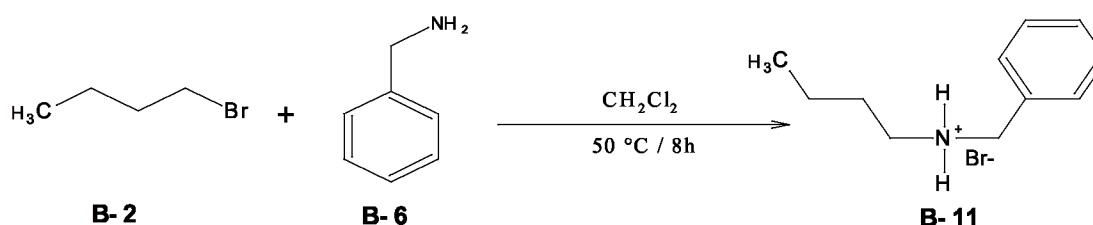


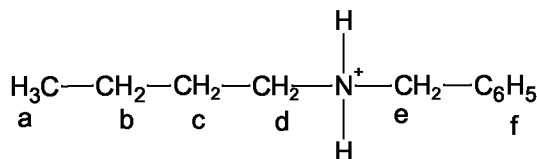
Schéma B-7- synthèse de *N*-benzylbutan-1-ammonium bromide

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache de *N*-benzylbutan-1-ammonium bromide (**B-11**) $R_{f\text{B-11}}=0.58$ le rendement obtenu est de 90%, la température de fusion est de 96°C

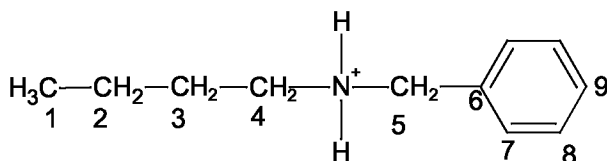
Caractérisation spectral

Le spectre IR (annexe 06) du composé (**B-11**) montre l'apparition de la bande située à 3020.73 cm^{-1} caractérise le groupement $=\text{C}-\text{H}$ aromatique et une forte bande d'élongation caractérise le groupement $\text{C}=\text{C}$ aromatique située à 1459.85 cm^{-1} et une

bande moyen d'élongation caractérise le groupement C-N situe à 1054.87 cm^{-1} et une autre bande de vibration d'élongation du groupement N-H situe 3444.24 cm^{-1}



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 1.470(3H, a); 1.708(2H, b); 1.938(2H, c); 2.567 (2H, d); 3.331 (1H, e), 5.773 (5H, f).



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.062 (C1), 17.935 (C2), 26.357 (C3), 55.742 (C4). 46.921 (C5), 131.959 (C6), 128.673(C7), 127.193 (C8), 128.022 (C9)

B-1-6- *N*-butyl-*N*-phenylbenzen ammonium bromide (B-12):

La réaction de 1-bromobutane (**B-2**) et le diphenylamine (**B-7**) dans des différents solvants à des différentes températures pendant une durée de 15 jours selon la réaction du schéma B-8-, la réaction n'a pas eu lieu.

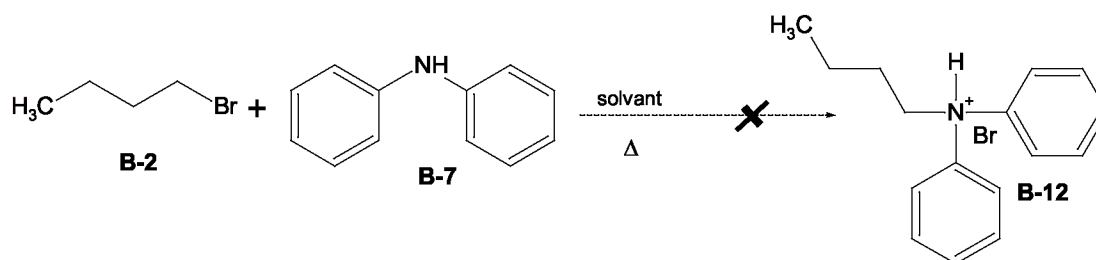


Schéma B-8- synthèse de *N*-butyl-*N*-phenylbenzenammonium bromide

L'analyse CCM n'a donné aucune tache de produit

Il nous semble que du fait du gêne stérique provoqué par les deux phényles et de la délocalisation du doublet de l'azote qui rentre en conjugaison avec les cycles benzéniques, le diphenylamine est moins nucléophile.

Chapitre B-2

Synthèse et caractérisation des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol

Chapitre B-2 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol

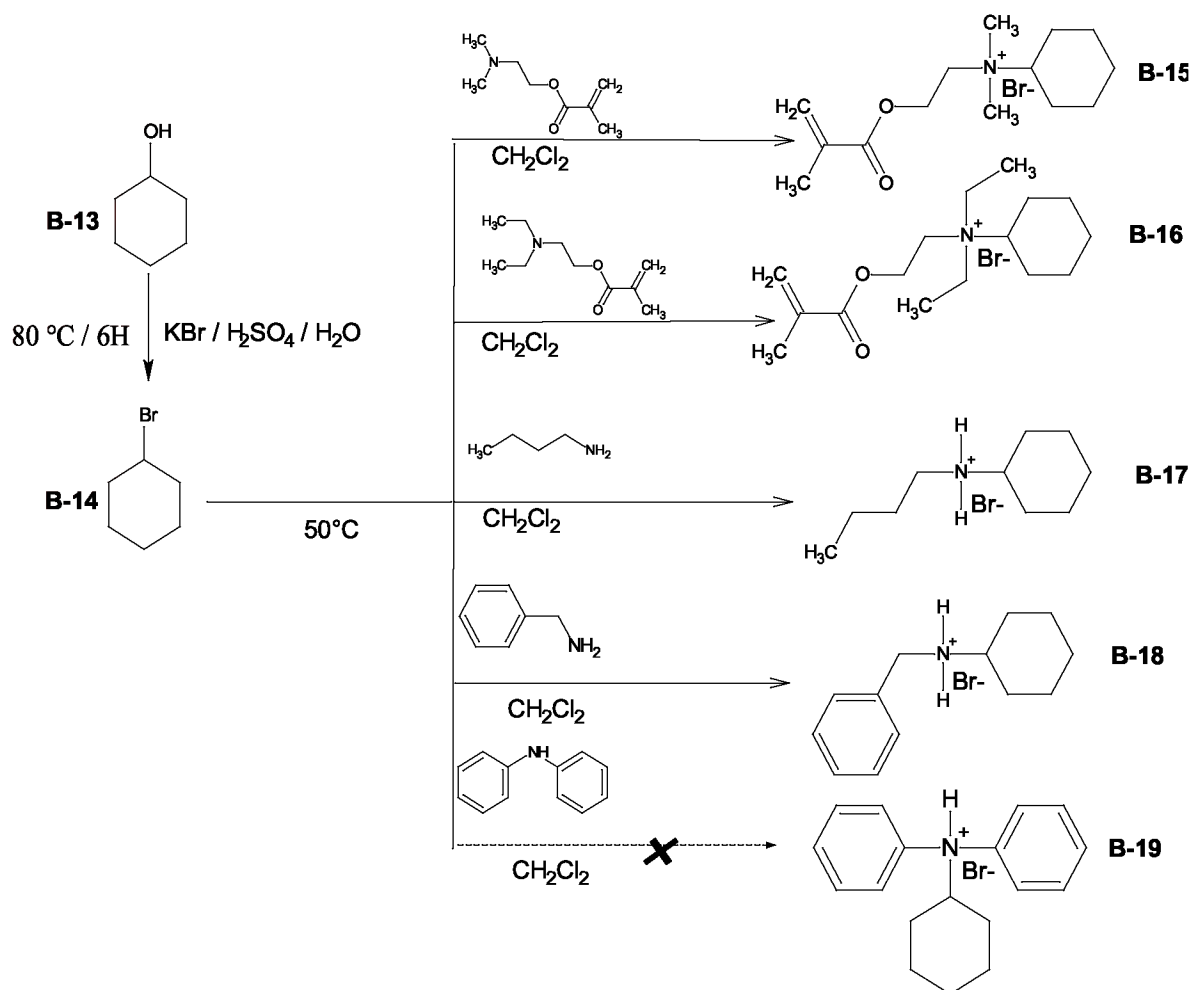


Schéma B-9- Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol.

B-2-1- Bromocyclohexane (B-14)

La preparation de bromocyclohexane (**B-14**) est réalisé avec un mélange de cyclohexanol (**B-13**) avec du KBr dissous dans l'eau en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur, selon le schéma réactionnel suivant :

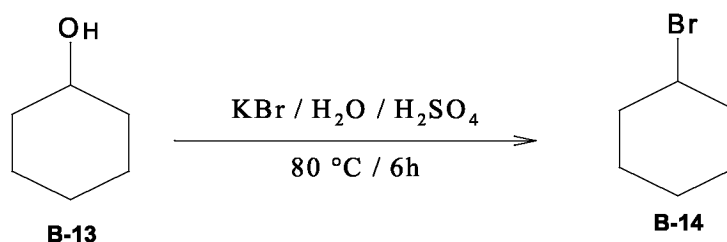


Schéma B-10- préparation de bromocyclohexane

après 6h de reflux a une température de 80°C, l'analyse CCM indique l'apparition de la tache de bromocyclohexane (**B-14**) $R_{f\text{B-14}}=0.85$, le rendement obtenu est de 57%

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 08) du composé (**B-14**) montre l'apparition d'une bande moyenne intense de vibration d'élongation située à 557.32cm^{-1} qui caractérise le groupement C-Br et la disparition d'une large bande située à 3500.00 cm^{-1} est caractéristique du groupement O-H.

B-2-2- *N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-*N,N*-dimethylcyclohexan ammonium bromide (B-15)

Un mélange de bromocyclohexane (**B-13**) et le 2-(diméthylamino) éthyl 2-méthylacrylate (**B-3**) dans le dichlorométhane avec une pincée de hydroquinone, après 8 h de reflux à une température de 50 °C, est réalisé comme suit :

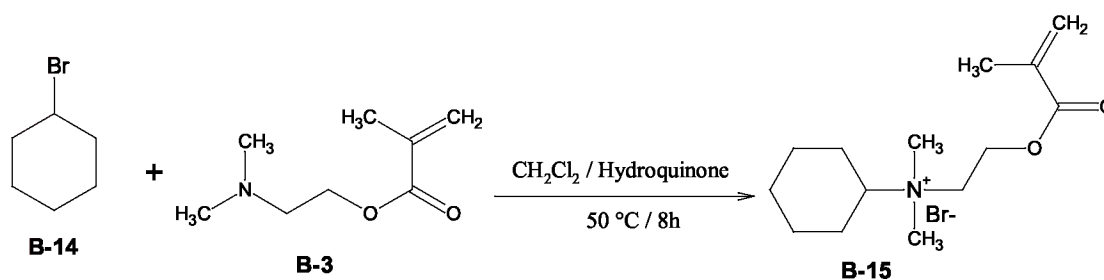
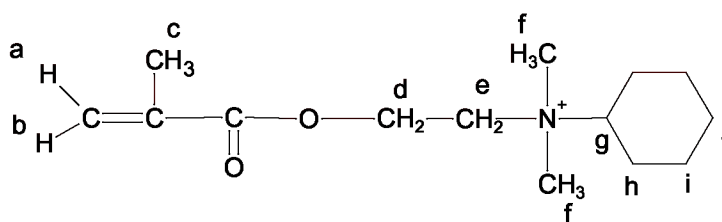


Schéma B-11- synthèse de *N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-*N,N*-dimethylcyclohexan ammonium bromide

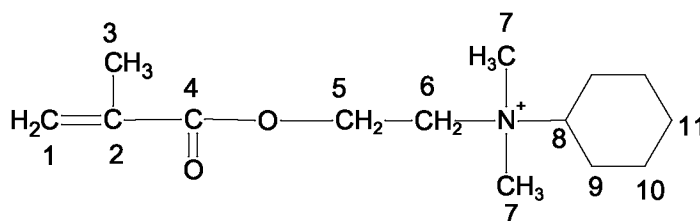
L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f,B-8}=0.33$, et on obtient une poudre de couleur marron claire avec un rendement de 94%, le point de fusion obtenu est de 108 °C

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 09) du composé (**B-15**) montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1719.23 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} et une bande moyen à 1633.48 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{C}$ et une forte élongation située 1154.39 cm^{-1} caractérisant le groupement $\text{C}-\text{O}$ et la bande d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ est située à 1045.23 cm^{-1}



RMN ¹H (300MHz, CD₃OD), δ (ppm): 4.615 (1H, a); 4.176 (1H, b); 0.427 (3H, c); 3.333 (2H, d); 3.084 (2H, e); 1.084 (6H, f); 2.036 (1H, g); 0.279 (2H, h); 0.252 (2H, i); 0.225 (2H, j)



RMN ¹³C (300MHz, CD₃OD), δ (ppm): 124.758 (C1), 134.511 (C2), 11.375(C3), 165.199 (C4); 56.556 (C5), 61.259 (C6), 47.325 (C7), 63.904 (C8), 23.025 (C9), 18.570(C10), 15.830(C11)

B-2-3- *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]cyclohexan ammonium bromide (**B-16**)

La réaction de bromocyclohexane (**B-14**) et le 2-(Diéthylamino) éthyle méthacrylate (**B-4**) en présence de dichlorométhane avec une pincée de hydroquinone, est porté à reflux pendant 56 h à une température de 50 °C, a eu lieu selon le schéma réactionnel suivant :

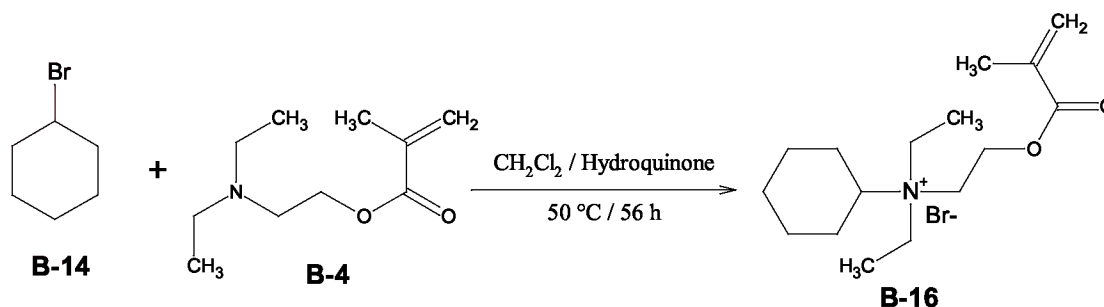


Schéma B-12- synthèse de *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]cyclohexan ammonium bromide

Nous avons suivi la réaction par l'analyse CCM qui indique l'apparition de la tache $R_{f_{B-16}}=0.75$ et on obtient un liquide visqueux marron avec un rendement de 46 %.

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 10) du composé **(B-16)** montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1718.15 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} et une bande moyenne à 1633.60 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{C}$ et une forte élongation située 1164.90 cm^{-1} caractérisant le groupement $\text{C}-\text{O}$ et une autre bande d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ est située à 1045.30 cm^{-1}

B-2-4- N-butylcyclohexan ammonium bromide (B-17)

Le N-butylcyclohexan ammonium bromide **(B-17)** est synthétisé par un mélange de bromocyclohexane **(B-14)** et le n-Butylamine **(B-5)** en présence de dichlorométhane comme solvant après 8 h de reflux à une température de $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, comme suit :

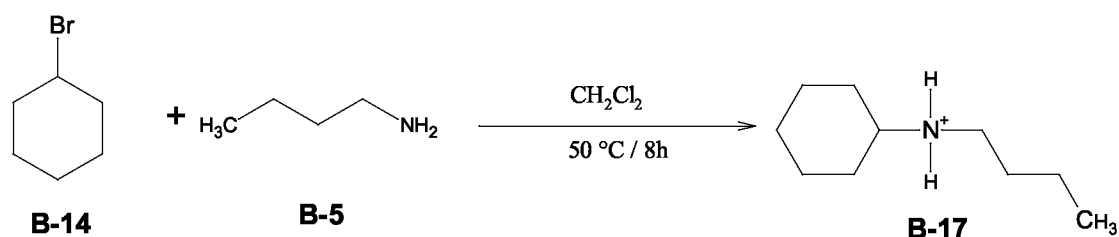
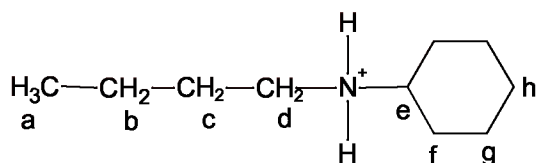


Schéma B-13- synthèse de N-butylcyclohexan ammonium bromide

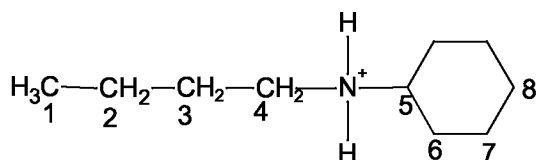
L'analyse CCM indique l'apparition d'une tache $R_{f_{B-8}}=0.33$, est on obtient un liquide visqueux de couleur marron avec un rendement de 91%.

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 11) du composé **(B-17)** montre l'apparition d'une bande de vibration d'élongation du groupement $\text{N}-\text{H}$ située à 3445.21 cm^{-1} et une bande d'élongation de faible intensité située à 1040.41 cm^{-1} qui caractérisé le groupement $\text{C}-\text{N}$.



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 1.369 (3H, a); 1.476(2H, b); 1.944(2H, c); 3.303 (2H, d); 2.11 (1H, e). 1.779 (1H, f) 1.712 (1H, g). 1.646 (1H, h).



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.296 (C1), 18.203 (C2), 26.643 (C3), 47.261(C4); 51.490 (C5), 37.929 (C6), 27.942 (C7), 24.266 (C8)

B-2-5- *N*-benzylcyclohexanaminium bromide (B-18)

Le *N*-benzylcyclohexanaminium bromide (**B-18**) à été obtenu par un mélange de bromocyclohexane (**B-14**) et le benzylamine (**B-6**) dans le dichlorométhane après 8 heure de reflux à une température de 50 °C, selon le schéma réactionnel :

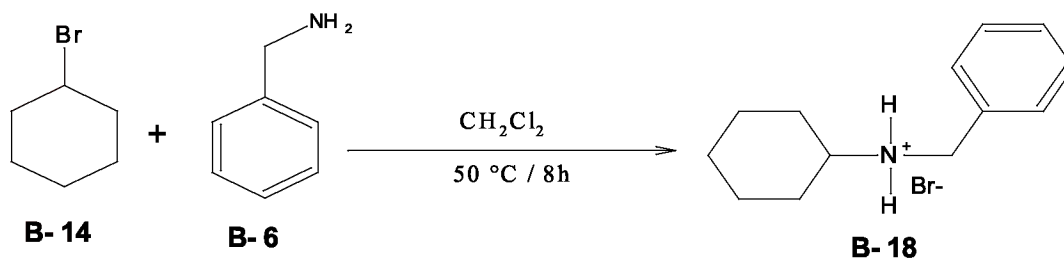


Schéma B-14- synthèse de *N*-benzylcyclohexanaminium bromide

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f\text{B-8}}=0.33$, en obtient des cristaux de couleur marron avec un rendement de 78%.

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 12) du composé (**B-18**) montre l'apparition d'une bande d'élongation qui caractérise le groupement C=C aromatique située à 1643.05 cm^{-1} et une bande moyenne d'élongation caractérisant le groupement C-N située à 1070.30 cm^{-1} et une autre bande de vibration d'élongation du groupement N-H située à 3361.32 cm^{-1}

B-2-6- N-cyclohexyl-N-phenylbenzenammonium bromide (B-19)

Le composé (**B-18**) est préparé par un mélange de bromocyclohexane (**B-14**) et le diphenylamine (**B-7**) dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour la synthèse de N-butyl-N-phenylbenzenammonium bromide (**B-12**)

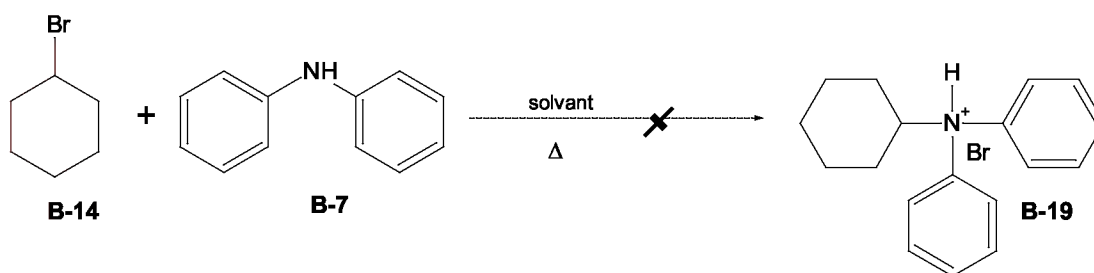


Schéma B-15- synthèse de N-cyclohexyl-N-phenylbenzenammonium bromide

L'analyse CCM n'a donné aucune tache de produit

Chapitre B-3

Synthèse et caractérisation des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du Cholestérol

Chapitre B-3 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol

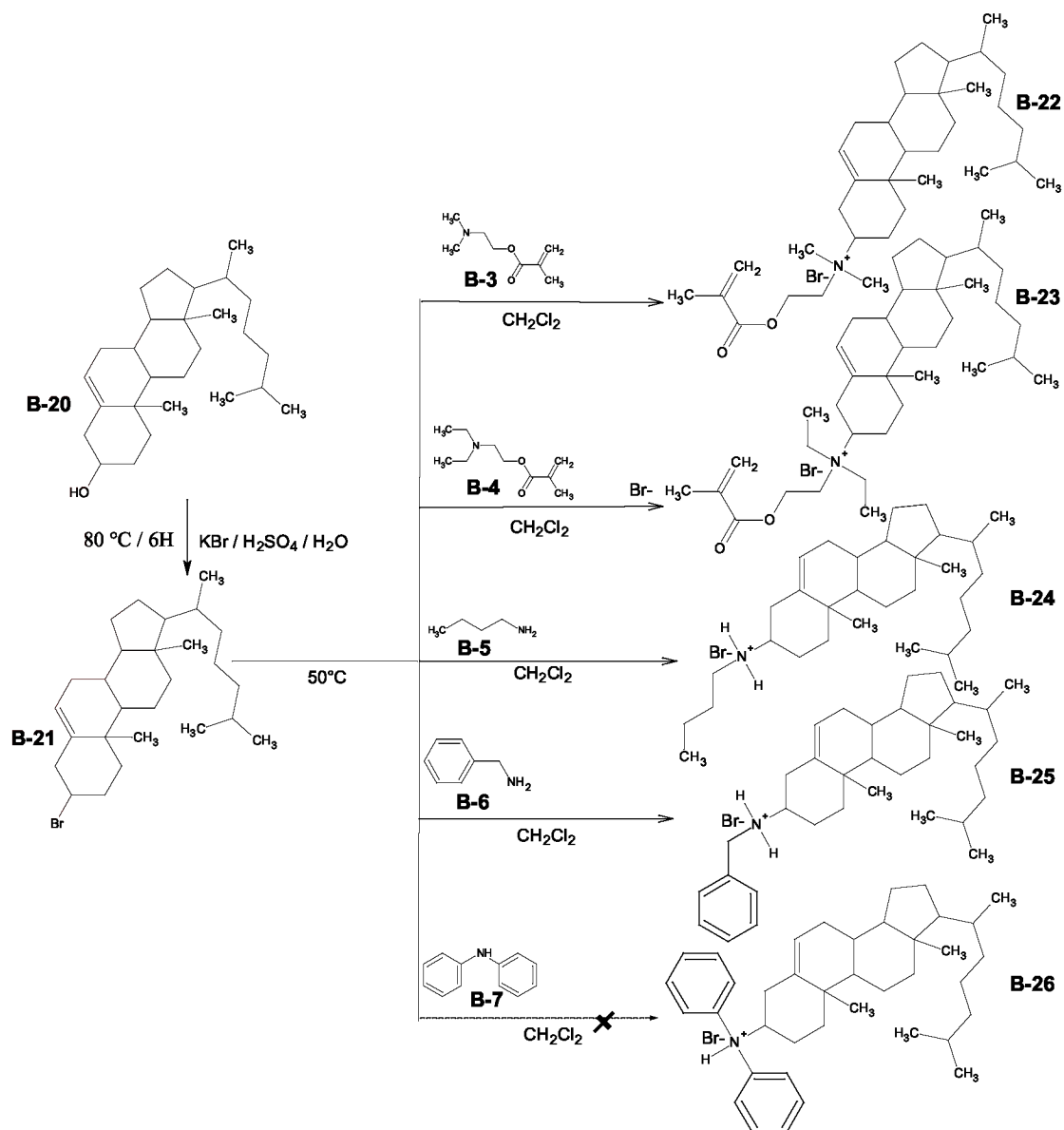


Schéma B-16- Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol.

B-3-1-3beta-bromo-5-cholestene (B-21)

La réaction de cholestérol (**B-20**) avec une solution de KBr dans le THF en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur donne le 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**)

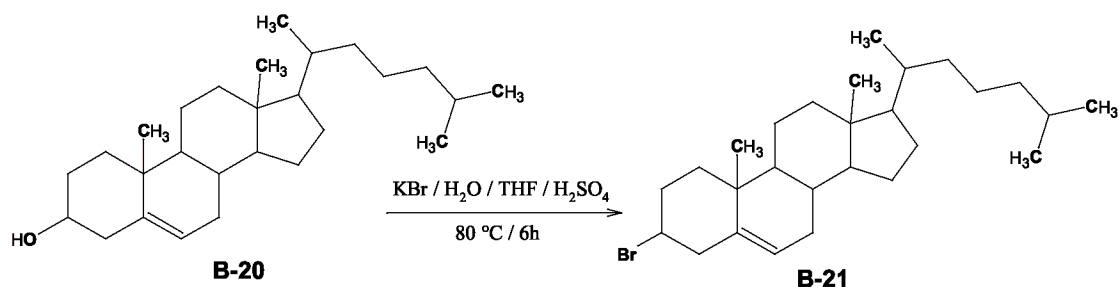


Schéma B-17- préparation de 3beta-bromo-5-cholestene

L'analyse CCM indique l'apparition d'une tache de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**) $R_{f\text{B-21}}=0.47$ avec un rendement de 87 %

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 14) du composé (**B-21**) montre l'apparition d'une bande moyenne intense de vibration d'élongation située à 621.00 cm^{-1} qui caractérise le groupement C-Br et une bande d'élongation à 1658.70 cm^{-1} qui caractérise le groupement C=C et la disparition d'une large bande située à 3500.00 cm^{-1} correspondante au groupement O-H.

B-3-2- N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-N,N-dimethylcholest-5-en-3-ammonium bromide (B-22)

La réaction de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**) et le 2-(diméthylamino)éthyl 2-méthylacrylate (**B-3**) dans le dichlorométhane avec une pincée de hydroquinone. après 8 h de reflux à une température de 50 °C.

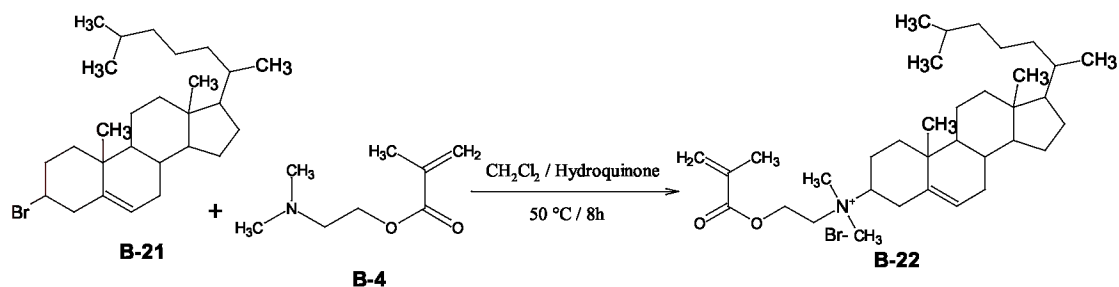
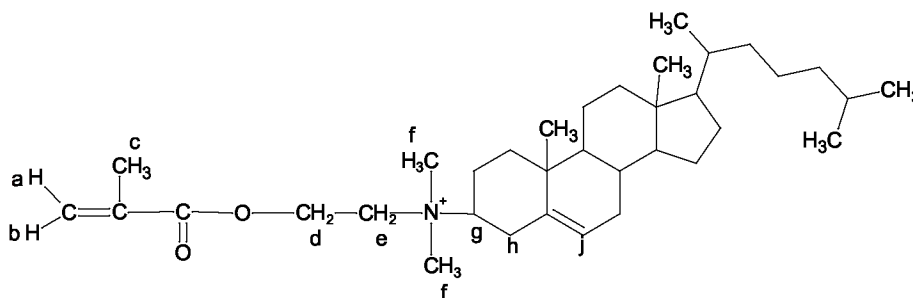


Schéma B-18- synthèse de N-[2-(methacryloyloxy)éthyl]-N,N-diméthylcholest-5-en-3-ammonium bromide

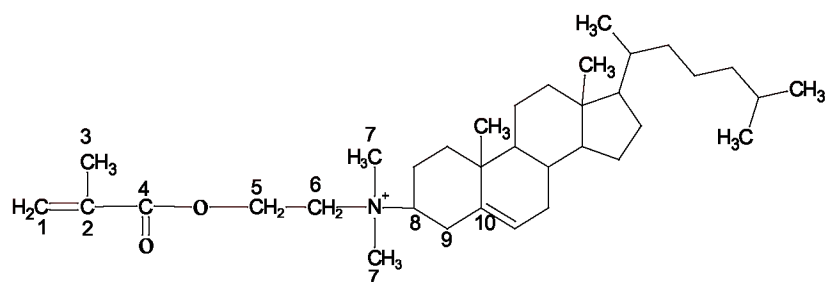
L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{fB-8}=0.33$ en obtient des cristaux de couleur blanche avec un rendement de 98% le point de fusion obtenu est de 117°C

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 15) du composé (**B-22**) montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1728.10 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}\text{ cm}^{-1}$ et une bande moyenne à 1602.70 cm^{-1} caractéristique du groupement $\text{C}=\text{C}$ et une forte élongation située 1066.90 cm^{-1} caractéristique du groupement $\text{C}-\text{O}$ et une bande d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ située à 1126.40 cm^{-1}



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 6.201 (1H, a); 5.667 (1H, b); 1.71 (3H, c); 3.383 (2H, d); 4.639 (2H, e); 2.869 (6H, f); 3.405 (1H, g); 2.537 (2H, h); 5.335 (1H, j)



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 127.618 (C1), 135.582 (C2), 18.603 (C3), 166.880 (C4); 59.349 (C5), 72.081 (C6), 50.475 (C7), 76.950 (C8), 32.238 (C9), 141.120 (C10)

B-3-3- *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]cholest-5-en-3-ammonium bromide (B-23)

Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**) et le 2-(Diéthylamino) éthyle méthacrylate (**B-4**) en présence de dichlorométhane avec une pincée de hydroquinone.après 96 h de reflux à une température de 50 °C

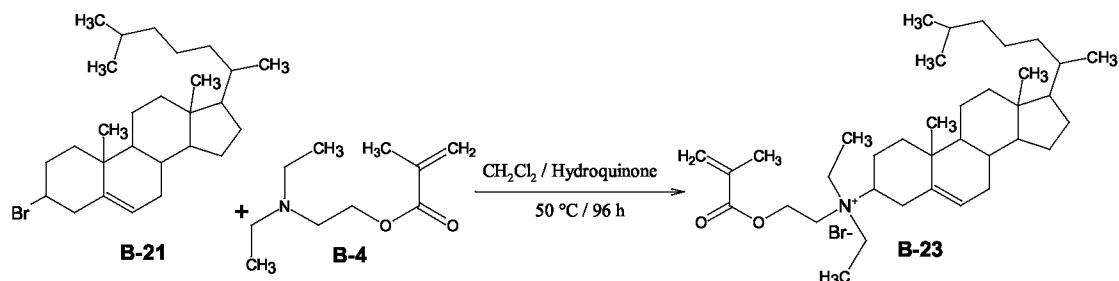


Schéma B-19- synthèse de *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]cholest-5-en-3-ammonium bromide

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f\text{B-8}}=0.33$, en obtient des cristaux de couleur blanche avec un rendement de 56 %, le point de fusion obtenu et de 137°C

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 16) du composé (**B-23**) montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1727.91cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} et une bande intense de vibration d'élongation à 1647.33 cm^{-1} caractéristique du groupement $\text{C}=\text{C}$ et une forte élongation située à 1053.91cm^{-1} caractérisant le groupement $\text{C}-\text{O}$ et une autre bande d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ situe a 1135.07 cm^{-1}

B-3-4- N-butylcholest-5-en-3-ammonium (B-24)

Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (B-21) et le n-Butylamine (B-5) en présence de dichlorométhane après 8 h de reflux à une température de $50\text{ }^{\circ}\text{C}$

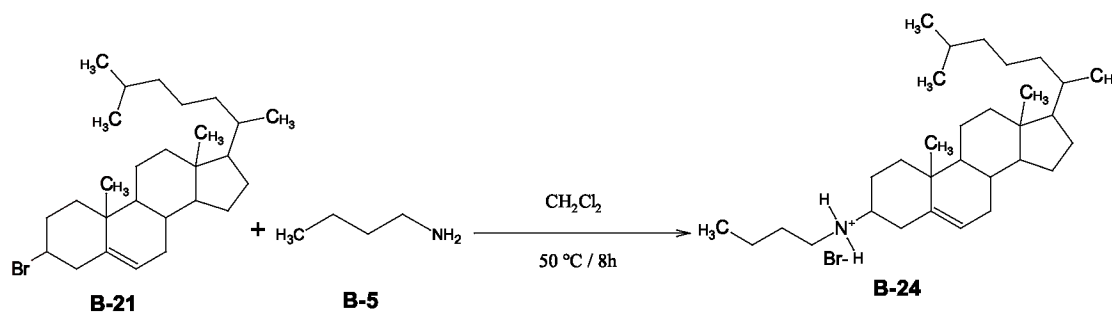
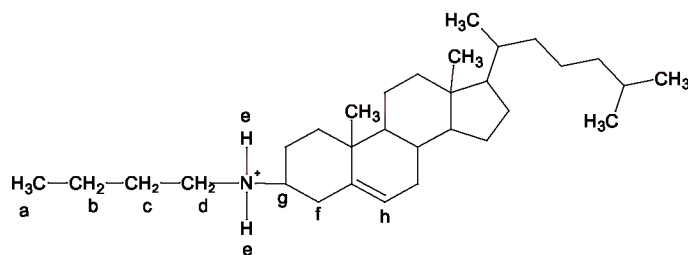


Schéma B-20- synthèse de N-butylcholest-5-en-3-ammonium

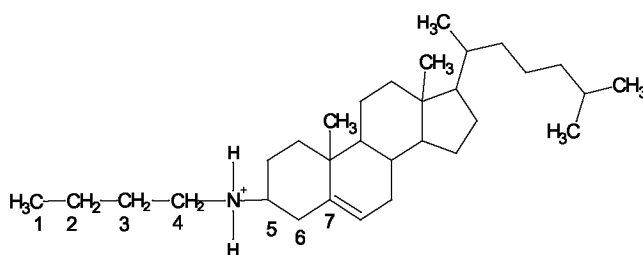
L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $\text{Rf}_{\text{B-8}}=0.33$ en obtient des cristaux de couleur blanche avec un rendement de 94 % le point de fusion obtenu et de 117°C

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 17) du composé (**B-24**) montre l'apparition d'une bande de vibration d'élongation du groupement $\text{N}-\text{H}$ située à 3419.17 cm^{-1} et une bande d'élongation de faible intensité située à 1041.37 cm^{-1} qui caractérisé le groupement $\text{C}-\text{N}$.et une autre bande intense de vibration d'élongation à 1633.41cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{C}$.



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 0.851 (3H, a); 1.008 (2H, b); 1.477 (2H, c); 3.525 (2H, d); 3.303 (2H, e). 3.749 (1H, g). 2.537 (2H, f). 5.761(1H, h).



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.873(C1), 19.412 (C2), 24.312 (C3), 42.313 (C4); 50.169 (C5), 36.214 (C6), 140.776(C7),

B-3-5-*N*-benzylcholest-5-en-3-ammonium (B-25)

Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**) et le benzylamine (**B-6**) en présence de dichlorométhane après 8 h de reflux à une température de 50 °C

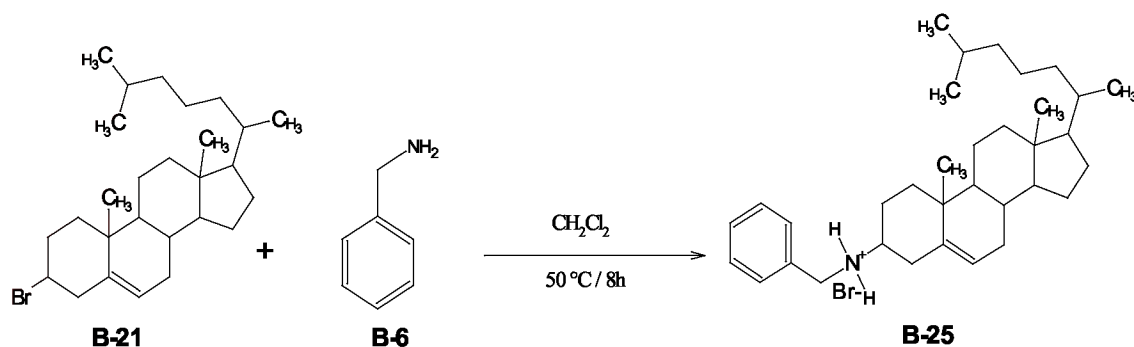
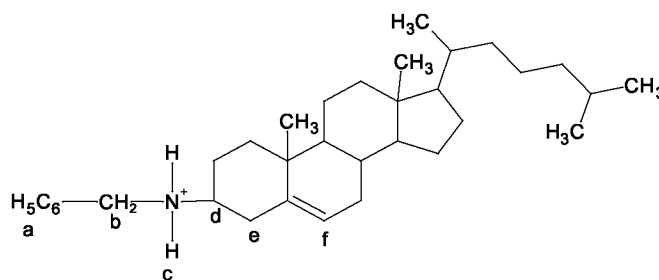


Schéma B-21- synthèse de *N*-benzylcholest-5-en-3-ammonium

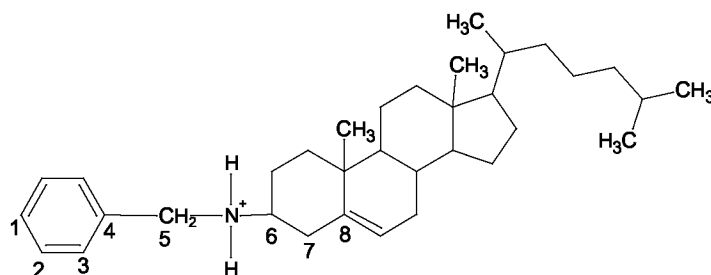
L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{fB-8}=0.33$, en obtient des cristaux de couleur blanche de rendement 92% le point de fusion obtenu et de 122 °C

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 18) du composé (**B-25**) montre l'apparition de la bande d'élongation caractéristique du groupement C=C aromatique située à 1644.02cm^{-1} et une bande moyenne d'élongation qui caractérise le groupement C-N située à 1050.80cm^{-1} et une bande de vibration d'élongation du groupement N-H située 3400.55cm^{-1}



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.815 (5H, a); 4.847 (2H, b); 8.414 (2H, c); 3.553 (1H, d); 2.004 (2H, e). 5.370 (1H, f)



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 128.621 (C1), 128.502 (C2), 128.295(C3), 130.776(C4); 42.324 (C5), 50.169 (C6), 39.319 (C7), 140.791 (C8)

B-3-6- *N,N*-diphenylcholest-5-en-3-ammonium (B-26)

Le composé (**B-26**) est préparé avec Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**) et le diphenylamine (**B-7**) dans les mêmes conditions opératoires cité par avant dans la synthèse du composés (**B-12**)

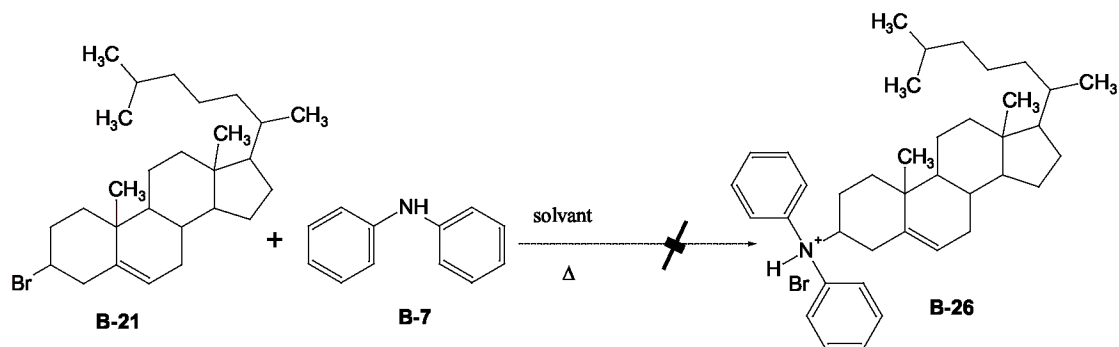


Schéma B-22- synthèse de *N,N*-diphenylcholest-5-en-3-ammonium

L'analyse CCM n'a donné aucune tache de produit.

Chapitre B-4

Synthèse et caractérisation des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-Glucose

Chapitre B-4 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-Glucose

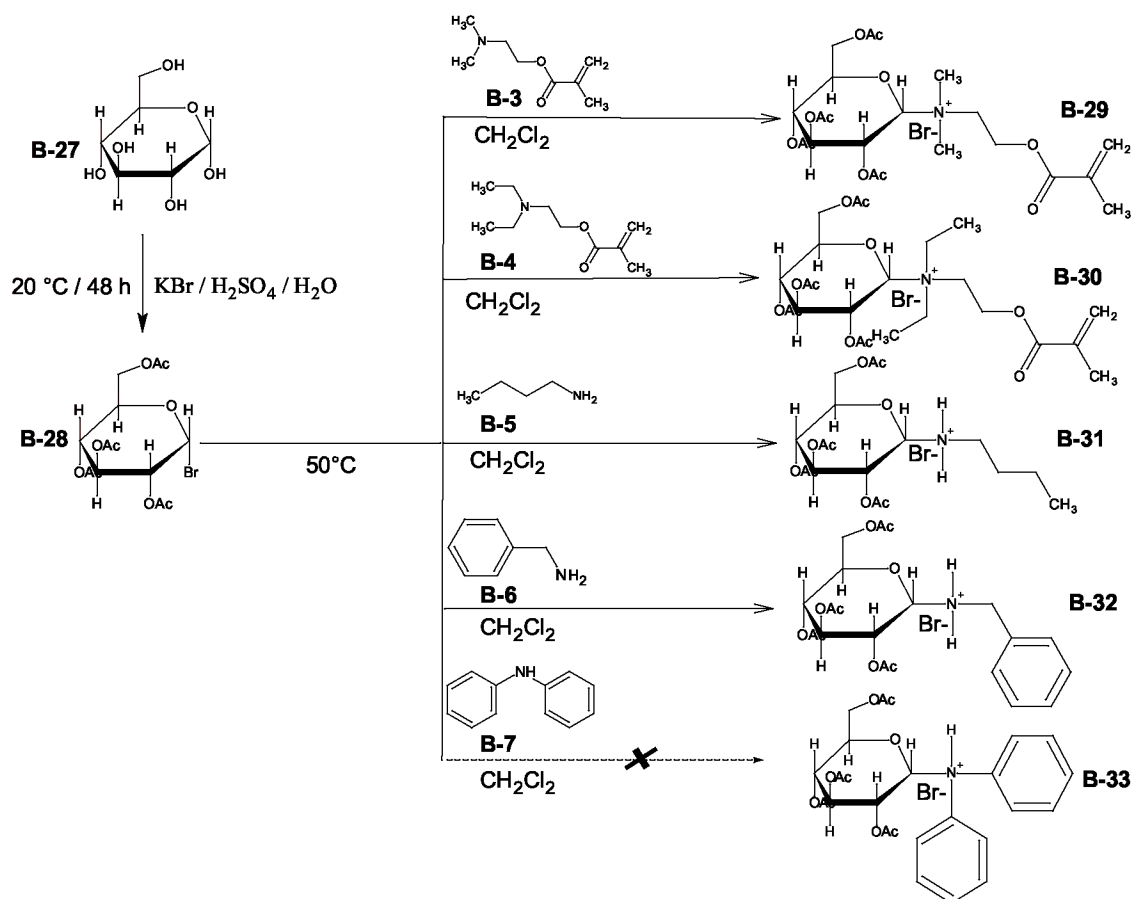


Schéma B-23- Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-Glucose.

B-4-1-préparation de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside (B-28)

La réaction du glucose (**B-27**) avec le bromure d'acétyl, en présence de l'anhydride acétique et l'acides Perchloriques comme catalyseur donne le bromure de 2, 3, 4,6-O-acetil- α -glucopiranoside. (**B-28**), selon le schéma réactionnel suivant :

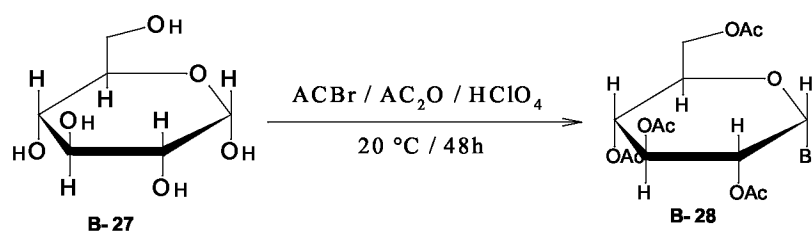


Schéma B-24- préparation de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside

Nous avons tout d'abord utilisé les conditions opératoires qui conduisent aux meilleurs rendements, l'analyse CCM indique l'apparition de la tache de Bromure de 2, 3, 4,6-O-acetil- α -glucopiranoside, $R_{f\text{B-28}}=0.64$ avec un rendement 85%

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 20) du composé (**B-28**) montre l'apparition d'une forte bande d'élongation caractérisant le groupement C=O situé à 1737.70 cm^{-1} et une bande d'élongation à 1039.6 cm^{-1} caractérisant le groupement C-O et une autre bande d'élongation à 605.60 cm^{-1} qui caractérise le groupement C-Br et la disparition d'une bande large située à 3500.00 cm^{-1} caractéristiques du groupement O-H .

B-4-2- *N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-*N,N*-dimethyl de 2,3,4,6-*O*-acetyl- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-29)

Un mélange de Bromure de 2, 3, 4,6-*O*-acetyl- α -glucopiranoside (**B-28**) et le 2-(diméthylamino)éthyl 2-méthylacrylate (**B-3**) avec une pincée de hydroquinone. Dans le dichlorométhane, après 8 h de reflux à une température de 50 °C, à eu lieu comme suit :

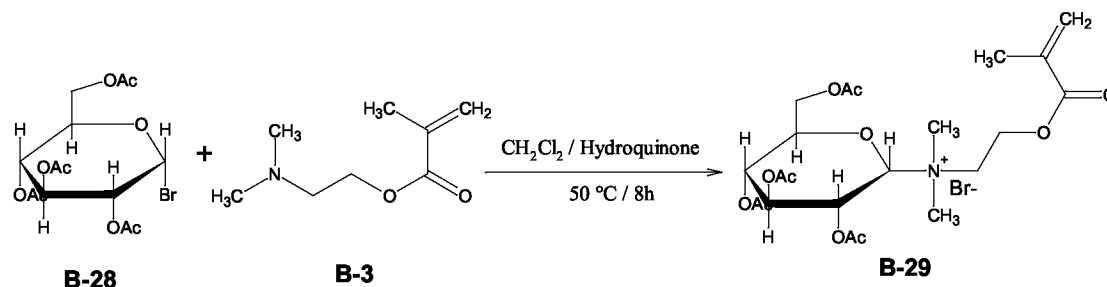
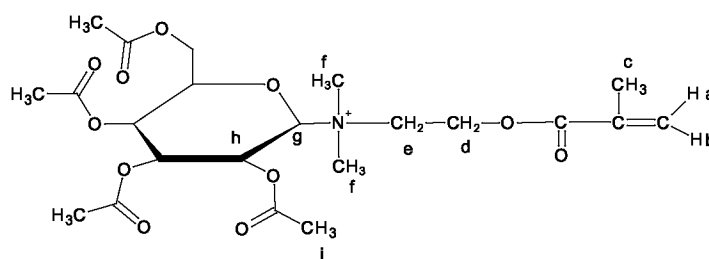


Schéma B-25- synthèse de *N*-[2-(methacryloyloxy)éthyl]-*N,N*-diméthyl de 2,3,4,6-*O*-acetyl- α -glucopiranoside bromure d'ammonium

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f\text{B-29}}=0.53$, et finalement en obtient un liquide marron très visqueux avec un rendement de 89 %.

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 21) du composé (**B-29**) montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1742.37cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} et une forte élongation située à 1035.55cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}-\text{O}$ et une bande moyen à 1645.05cm^{-1} caractérisant le groupement $\text{C}=\text{C}$ et une bande d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ situe a 1141.65cm^{-1}



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 4.717 (1H, a); 4.581(1H, b); 1.771(3H, c); 4.098 (2H, d); 4.308 (2H, e); 3.328 (6H, f); 4.505 (1H, g); 4.309 (1H, h); 2.003 (3H, j)

**B-4-3- *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]
de 2,3,4,6-*O*-acetyl- α -glucopyranoside bromure d'ammonium (B-30)**

Un mélange de Bromure de 2, 3, 4,6-*O*-acetyl- α -glucopyranoside. (**B-28**) et le 2-(Diethylamino) éthyle méthacrylate (**B-4**) en présence de dichlorométhane avec une pincée de hydroquinone.après 96 h de reflux à une température de 50 °C, est réalisé comme suit :

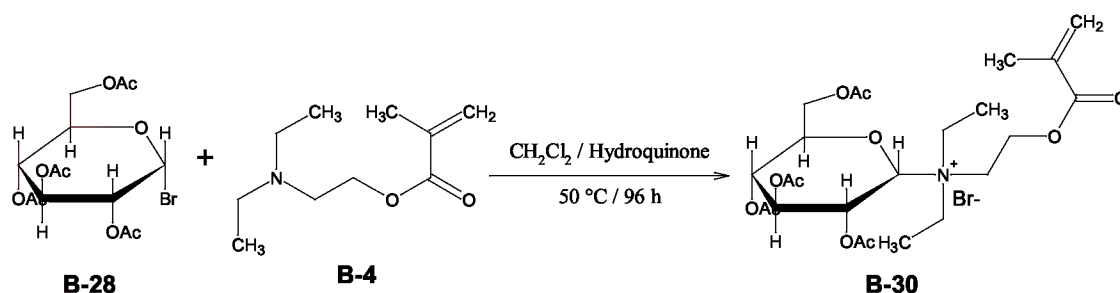
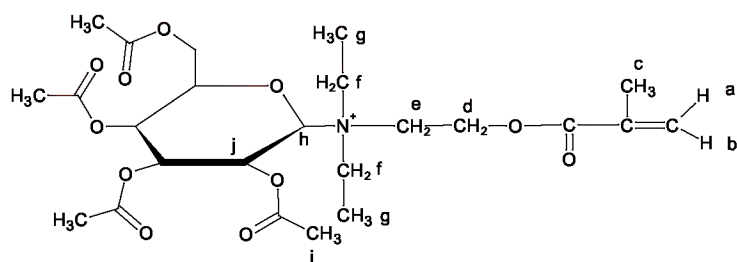


Schéma B-26- synthèse de *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]
de 2,3,4,6-*O*-acetyl- α -glucopyranoside bromure d'ammonium

L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f\text{B-30}}=0.61$, en obtiens un liquide marron très visqueux avec un rendement 57 %

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 22) du composé (**B-30**) montre l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1748.22cm^{-1} caractérisant le groupement $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} et une bande moyen à 1636.30cm^{-1} caractérisant le groupement $\text{C}=\text{C}$ et une forte élongation située 1037.62cm^{-1} caractéristique du groupement $\text{C}-\text{O}$ et une bande d'élongation du groupement $\text{C}-\text{N}$ située à 1150.94cm^{-1}



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 4.744 (1H, a); 4.733 (1H, b); 1.801(3H, c); 4.064 (2H, d); 3.940 (2H, e), 3.332 (4H, f); 1.730 (6H, g); 4.529 (1H, h); 4.235 (1H, j); 2.031 (3H, i)

B-4-4- *N*-butyl de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-31)

Un mélange de Bromure de 2, 3, 4,6-O-acetil- α -glucopiranoside. (B-28) et le *n*-Butylamine (B-5) en présence de dichlorométhane après 8heure de reflux à une température de 50 °C, est réalisé comme suit :

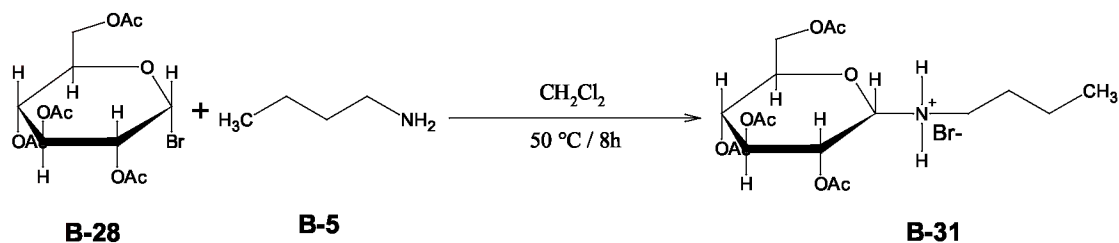
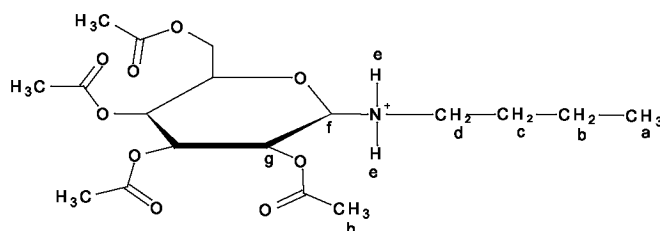


Schéma B-27- synthèse de *N*-butyl
de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium

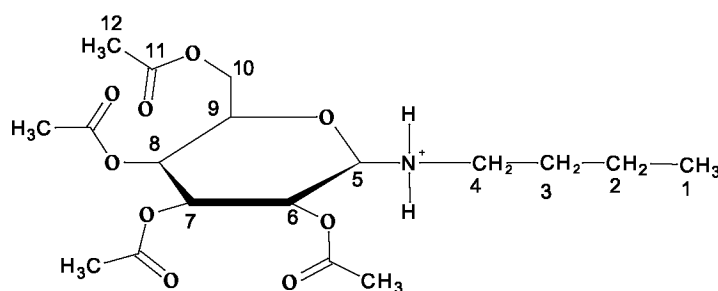
L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f\text{B-31}}=0.25$, en obtient un liquide visqueux de couleur marron avec un rendement de 92%

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 23) du composé (**B-31**) présente l'apparition d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1736.58 cm^{-1} caractérisant le groupement C=O et une forte élongation située 1031.73 cm^{-1} caractérisant le groupement C-O et une bande de vibration d'élongation du groupement N-H située à 3284.18 cm^{-1} et une bande d'élongation de faible intensité située à 1244.83 cm^{-1} caractéristique du groupement C-N.



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 0.318 (3H, a); 1.508(2H, b); 1.977(2H, c); 3.330 (2H, d); 5.374 (1H, e). 4.732 (1H, f). 6.409(1H, g). 2.081(3H, h).



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.151 (C1), 18.137 (C2), 29.534 (C3), 46.947 (C4); 93.144 (C5), 60.536 (C6), 69.878 (C7), 67.317 (C8), 88.044 (C9), 65.099 (C10), 170.228 (C11), 19.559 (C12)

B-4-5- *N*-benzyl de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium (B-32)

La réaction de Bromure de 2, 3, 4,6-O-acetil- α -glucopiranoside. (**B-28**) et le benzylamine (**B-6**) en présence de dichlorométhane après 8heure de reflux à une température de 50 °C, est réalisé selon le schéma réactionnel suivant :

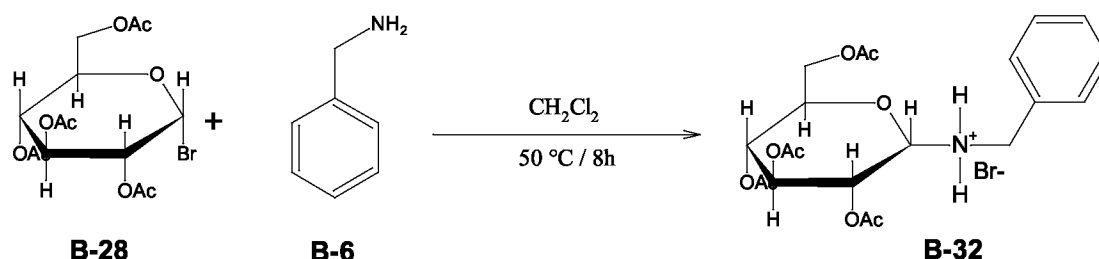
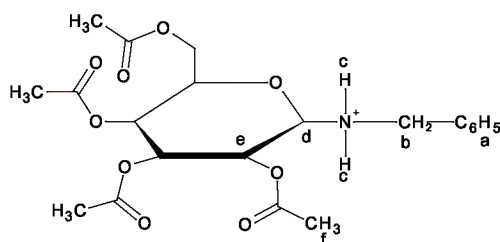


Schéma B-28- synthèse de *N*-benzyl de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside bromure d'ammonium

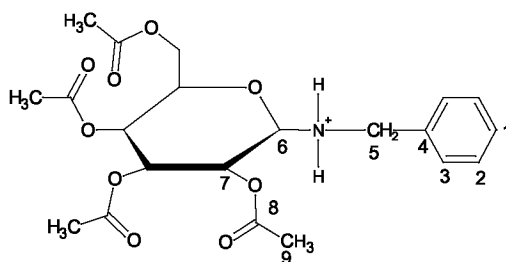
L'analyse CCM indique l'apparition de la tache $R_{f-B-32}=0.83$, en obtient un liquide visqueux de couleur marron avec un rendement de 93%

Caractérisation spectrale

Le spectre IR (annexe 24) du composé (**B-32**) montre l'apparition de la bande située à 3020.73 cm⁻¹ qui caractérisant le groupement =C-H aromatique et une forte bande d'élongation caractérisant le groupement C=C aromatique située à 1459.85 cm⁻¹ d'une bande forte intense de vibration d'élongation située à 1736.58 cm⁻¹ caractérisant le groupement C=O et une forte élongation située 1031.73cm⁻¹ caractérisant le groupement C-O et une moyenne bande d'élongation caractérisant le groupement C-N situe à 1054.87 cm⁻¹ et bande de vibration d'élongation du groupement N-H située à 3444.24 cm⁻¹



RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.260 (5H, a); 3.304 (2H, b); 5.766 (2H, c); 6.818 (1H, d); 6.457 (1H, e); 1.683 (3H, f).



RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 125.559(C1), 125.932 (C2), 126.878(C3), 127.555(C4); 47.250 (C5), 88.011(C6), 49.647(C7), 170.437 (C8), 19.961 (C9)

B-4-6- *N,N*-diphenyl de 2,3,4,6-O-acetyl- α -glucopiranoside bromure d'ammonium(B-33)

Un mélange de Bromure de 2, 3, 4,6-O-acetyl- α -glucopiranoside. (B-28) et le diphenylamine (B-7) la réaction na pas eu lieu

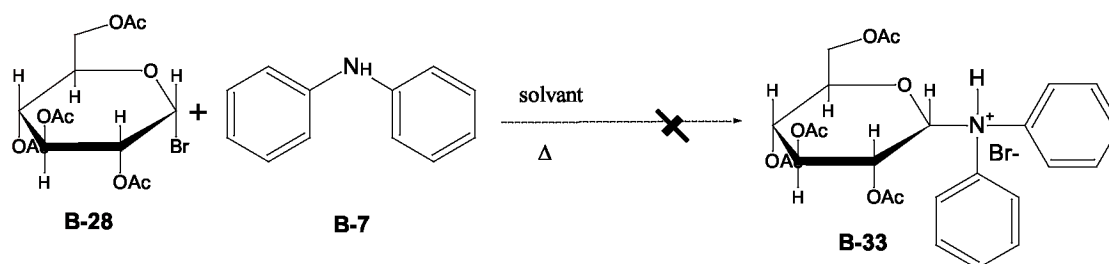


Schéma B-29- synthèse de *N,N*-diphenyl de 2,3,4,6-O-acetyl- α -glucopiranoside bromure d'ammonium

L'analyse CCM n'a donné aucune tache de produit

Chapitre B-5

Evaluation de l'activité biologique

Chapitre B-5 Evaluation de l'activité biologique

B-5-1-Activité biologique

Les propriétés antibactériennes de composés d'ammonium quaternaire ont d'abord été observées à la fin de la 19-ème siècle. Les effets de substituants, les structures et les anions de sels quaternaires sur l'activité antimicrobienne ont été largement étudiés.

L'activité antibactérienne des composés que nous avons synthétisés a été comparable à celle de l'antibiotique commercialisé gentamicine et amoxicilline.

La comparaison quantitative des résultats des composés testés et des antibiotiques est difficile car la nature de l'activité et la composition des molécules ne sont pas tout à fait comparables, on peut tout même faire une comparaison globale de l'activité des antibiotiques et des composés testés par l'expression de la zone d'inhibition.

B-5-1-1-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du n-butanol :

l'activité antibactérienne des composés B-8, B-9, B-10, B-11, vis-à-vis les souche bactérienne *Shigella*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Staphylococcus aureus* sont regroupé dans le tableaux B-1

Tableau B-1-Évaluation de l'activité antibactérienne des sels d'ammoniums quaternaires dérivé du n-butanol

Composé	Zone d'inhibition (mm)			
	<i>Shigella</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Gentamicine	30	30	45	35
Amoxicilline	25	20	40	45
B-8	10	10	00	25
B-9	15	13	00	20
B-10	10	18	00	25
B-11	15	15	20	18

Les sels d'ammoniums quaternaires dérivés de n-butanol ont montré une activité considérable avec les bactéries à gram positive et à gramme négative avec un diamètre d'inhibition compris entre 10 et 25mm et en remarque que les composés B-8, B-9, B-10 ne présente aucune activité pour la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivé du n-butanol

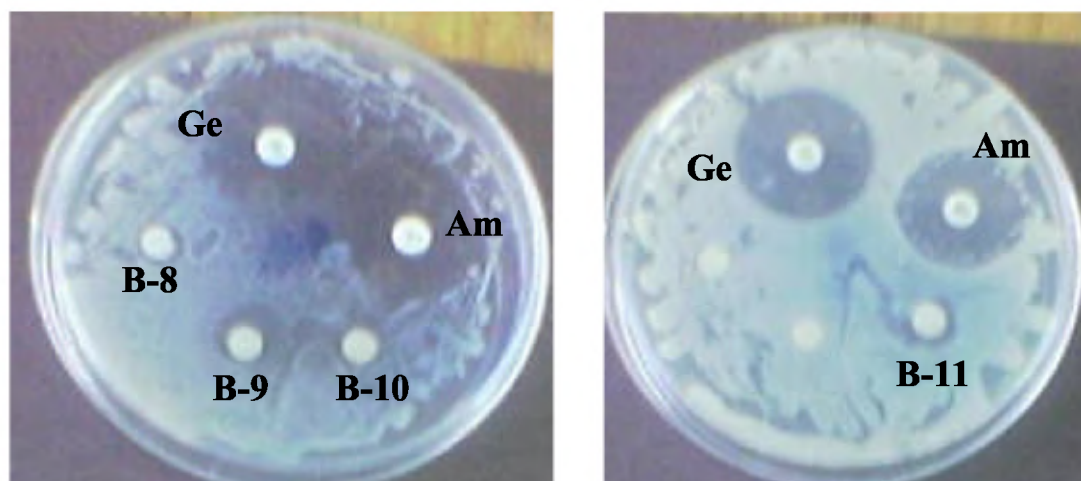


Figure B-1-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés de n-butanol vis-à-vis la souche bactérienne *Shigella*

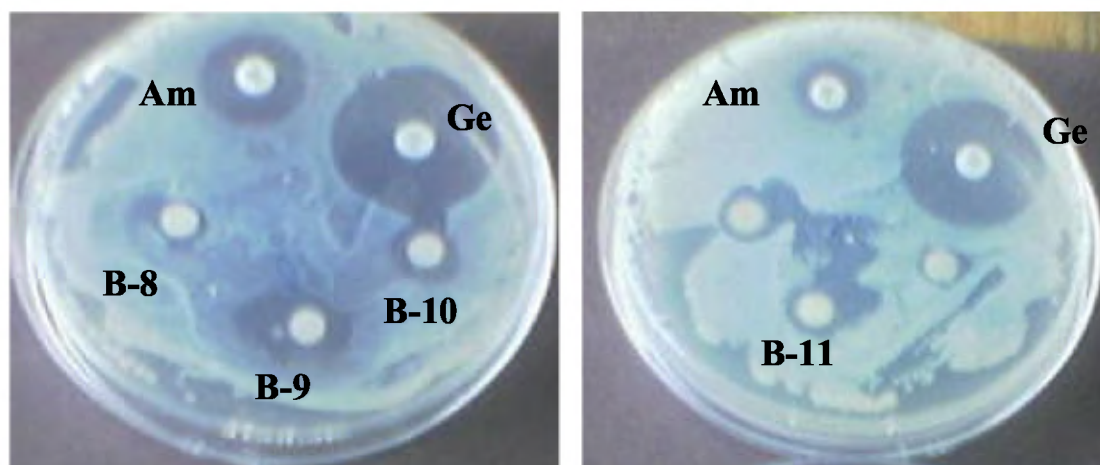


Figure B-2-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés de n-butanol vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas fluorescens*

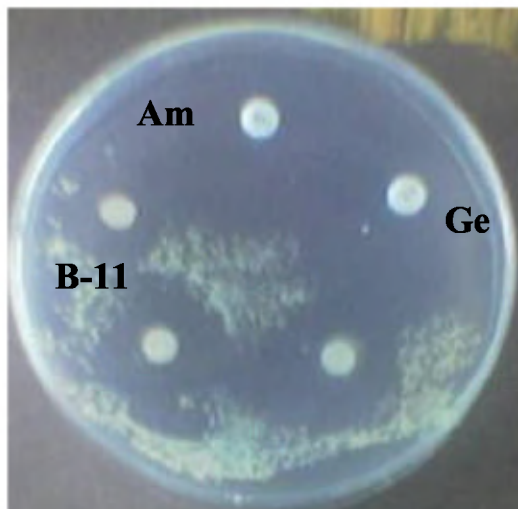


Figure B-3-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés de n-butanol vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas aeruginosa*

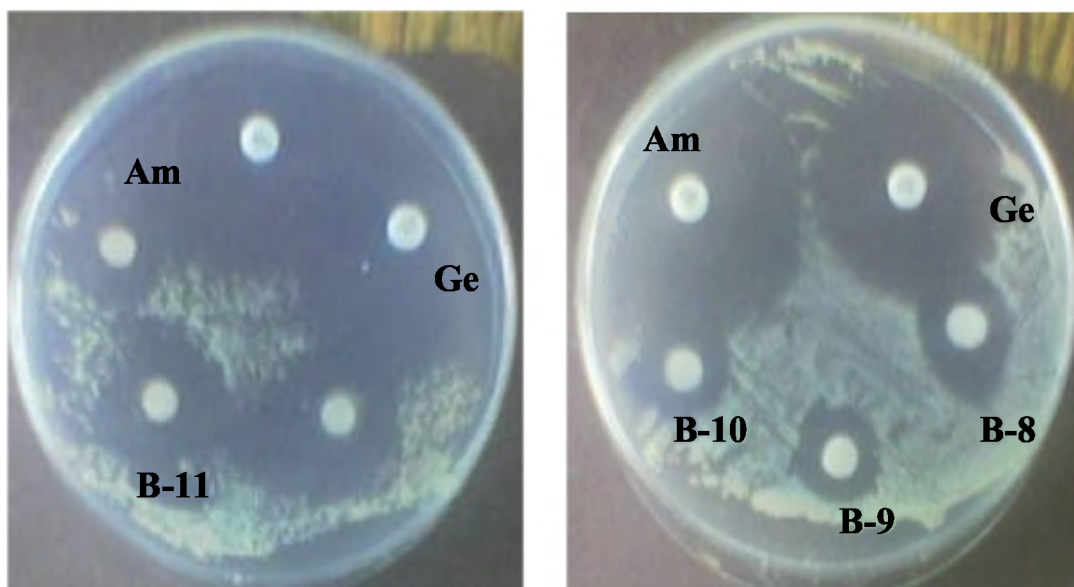


Figure B-4-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés de n-butanol vis-à-vis la souche bactérienne *Staphylococcus aureus*

B-5-1-2-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol :

l'activité antibactérienne des composés B-15, B-16, B-17, B-18, vis-à-vis les souche bactérienne *Shigella*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Staphylococcus aureus* sont regroupé dans le tableaux B-2

Tableau B-2- Évaluation de l'activité antibactérienne des sels d'ammoniums quaternaires dérivé du cyclohexanol

Composé	Zone d'inhibition (mm)			
	<i>Shigella</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Gentamicine	25	35	45	35
Amoxicilline	20	20	40	45
B-15	15	17	30	15
B-16	00	12	30	8
B-17	08	18	00	25
B-18	00	15	00	30

L'analyse des résultats montre que les composés B-15 présente une activité sur les bactéries gramme positive et à gramme négative avec une zone d'inhibition de 15 à 30mm par contre le composé B-16 et B-16 ne présente aucune activité pour la souche bactériennes *Shigella* et une bonne activité pour les *Pseudomonas aeruginosa* avec une zone d'inhibition de 30 mm, le composé B-17 et B-18 ne donne aucune activité vis-à-vis la souche bactériennes *Pseudomonas aeruginosa* et une bonne activité pour avec une zone d'inhibition de 25mm et 30mm pour les *Staphylococcus aureus* et moyenne activité pour les *Pseudomonas fluorescens*

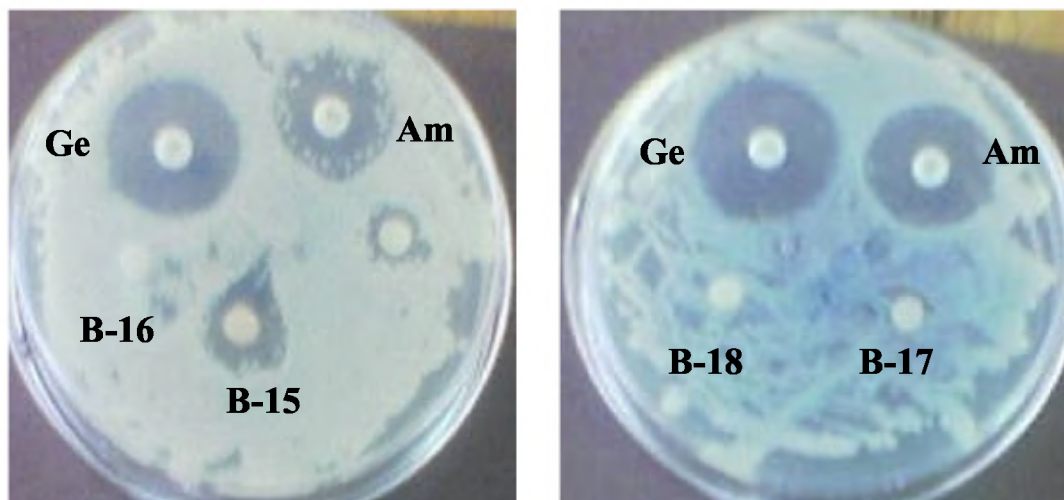
Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivé du cyclohexanol

Figure B-5-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Shigella*

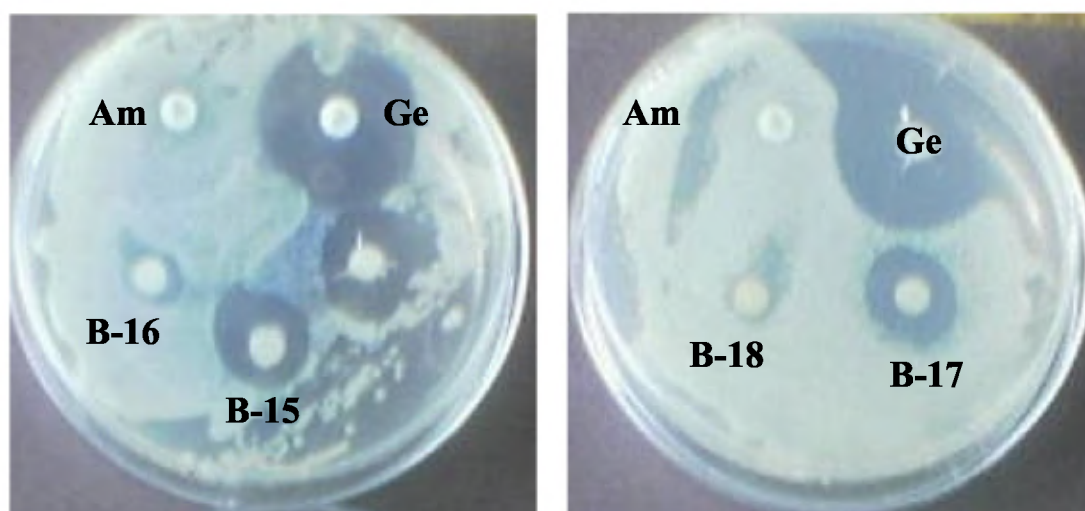


Figure B-6-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas fluorescens*

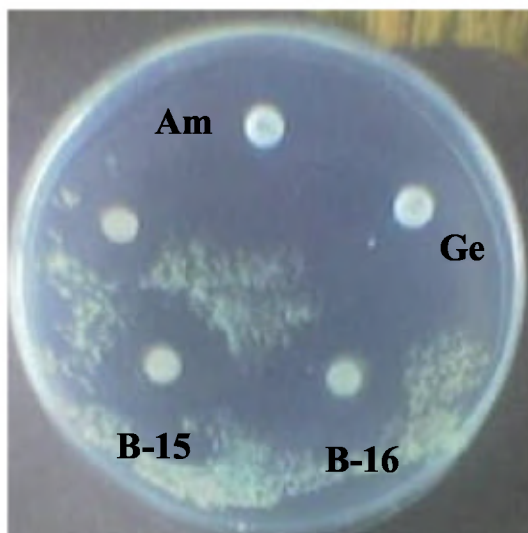


Figure B-7-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas aeruginosa*

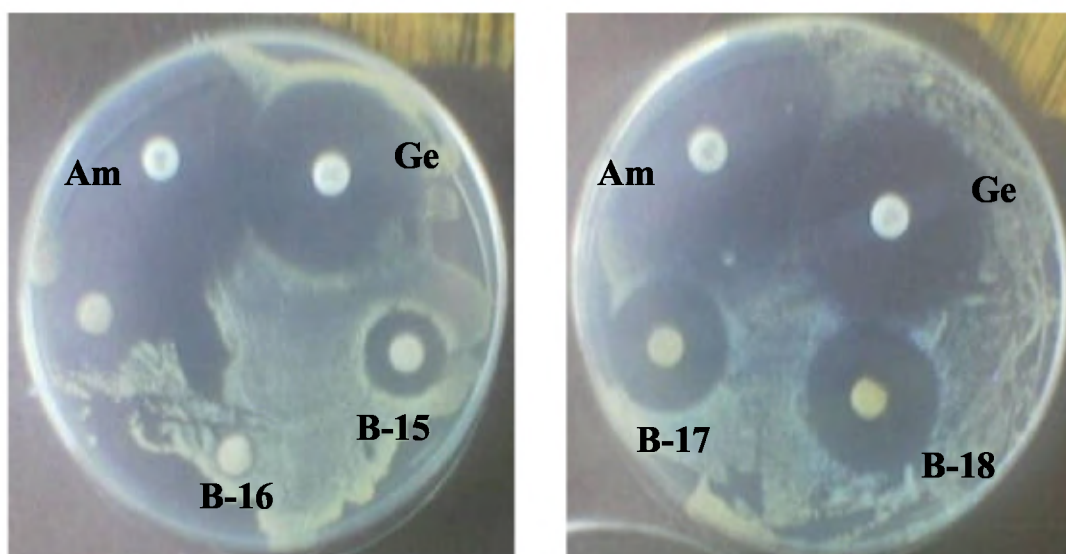


Figure B-8-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Staphylococcus aureus*

B-5-1-3-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol :

l'activité antibactérienne des composés B-22, B-23, B-24, B-25, vis-à-vis les souche bactérienne *Shigella*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Staphylococcus aureus* sont regroupé dans le tableaux B-1

Tableau B-3- Évaluation de l'activité antibactérienne des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol.

Composé	Zone d'inhibition (mm)			
	<i>Shigella</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Gentamicine	30	30	45	35
Amoxicilline	25	22	40	45
B-22	00	00	00	16
B-23	00	00	00	10
B-24	00	00	00	10
B-25	00	00	00	20

Les sels d'ammonium quaternaires dérivés du cholestérol ne présentent aucune activité biologique pour les souches bactériennes *Shigella*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa* et une légère activité d'une inhibition de 10 à 20 mm pour la bactérie gramme positive *Staphylococcus aureus*.

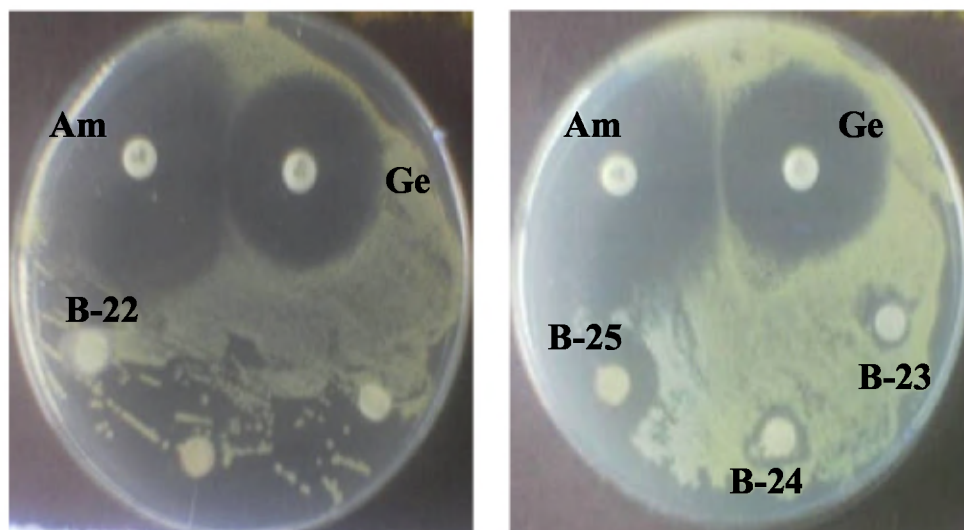
Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivé du cholestérol

Figure B-9-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Staphylococcus aureus*

B-5-1-4-Évaluation de l'effet des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-glucose :

l'activité antibactérienne des composés B-29, B-30, B-31, B-32, vis-à-vis les souche bactérienne *Shigella*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Staphylococcus aureus* sont regroupé dans le tableaux B-1

Tableau B-4- Évaluation de l'activité antibactérienne des sels d'ammoniums quaternaires dérivé du D-glucose.

Composé	Zone d'inhibition (mm)			
	<i>Shigella</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Gentamicine	30	30	45	35
Amoxicilline	25	25	40	45
B-29	13	13	20	15
B-30	20	10	00	15
B-31	15	00	00	36
B-32	00	10	00	20

Concernant les sels d'ammonium dérivés du D-glucose le composé B-29 présente une activité moyenne pour toutes les souches bactériennes étudié par contre le composés B-30 ne donne aucune activité pour les *Pseudomonas aeruginosa* et le composés B-31 ne donne également aucune activité pour les *Pseudomonas fluorescens* et les *Pseudomonas aeruginosa* alors que le composés B-32 présente une légère activité pour les *Pseudomonas fluorescens*, avec une zone d'inhibition, de 10 mm et 20mm pour les *Staphylococcus aureus*, et aucune inhibition remarque pour les souche bactérienne *Shigella* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivé du D-glucose

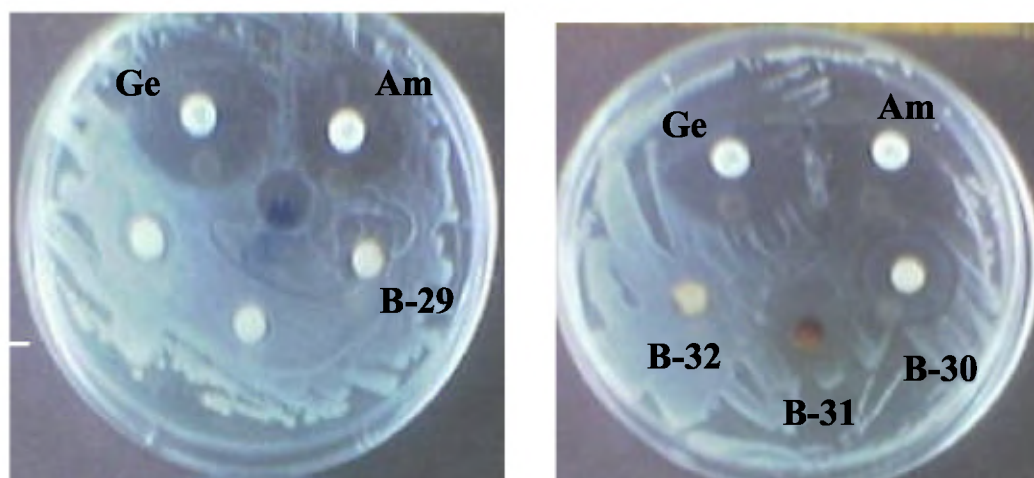


Figure B-10-Antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Shigella*

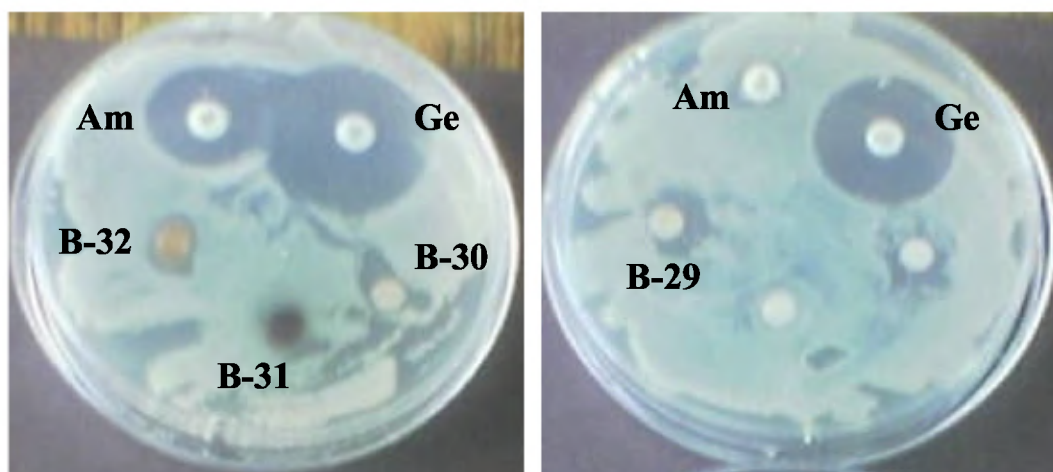


Figure B-14-antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas fluorescens*

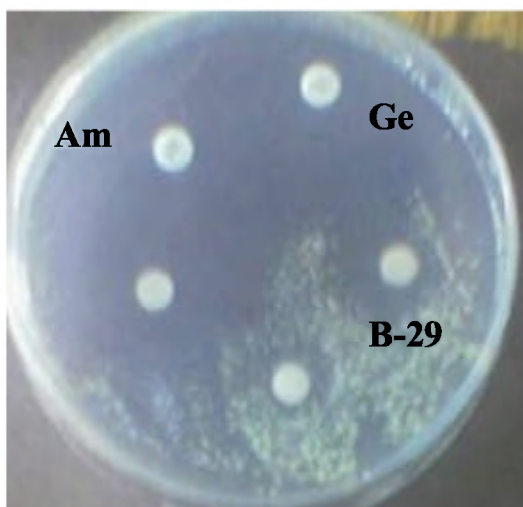


Figure B-11-antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas aeruginosa*

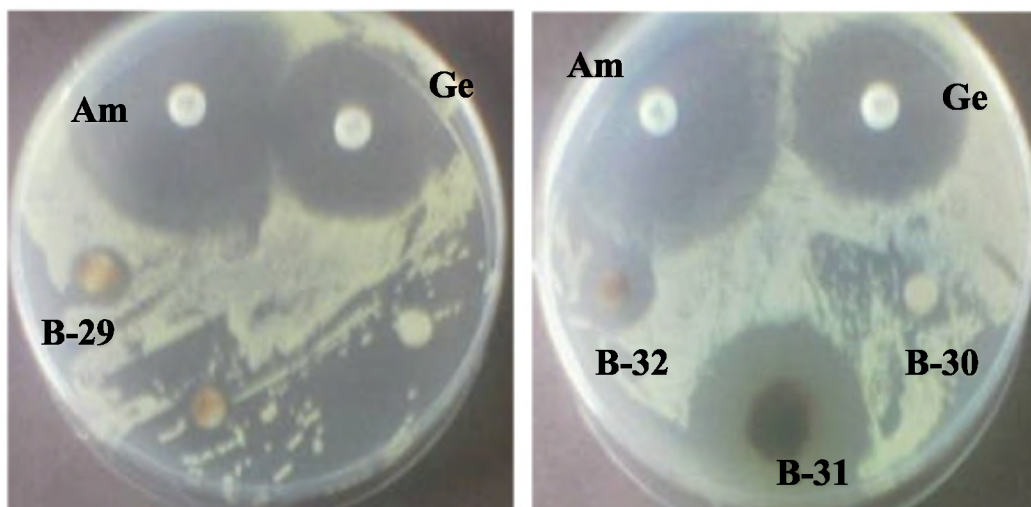


Figure B-12-antibiogramme des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol vis-à-vis la souche bactérienne *Staphylococcus aureus*

Partie C (Expérimental)

Chapitre C-1

Techniques et appareillages utilisées

Chapitre C-1 Techniques et appareillages utilisé

C-1-1 Généralité :

C-1-1-1-Techniques et appareillages utilisé :

a-i-La pesé :

La pesé des réactifs à été effectuée par l'emploi d'une balance électrique analytique précise de types yp 402n sa précision est de 10^{-4} g.

C-1-1-2-Chauffage :

Le mélange réactionnel est porté au reflux sur bain marie. sur un appareil de type TMA2071

a-ii-Température de fusion :

Les températures de fusion des produits solides sont mesurées dans un capillaire à point de fusion avec appareil Gallenkamp ($Y_{\max}=400^{\circ}\text{C}$) bain de d'huile *laboratoire de chimie organique bioactive LCOB USTO*.

a-iii-Titrage ph-métrique :

Les pH sont mesurés avec du papier pH.

a-iv-Chromatographie sur couche mince CCM :

Les CCM sont effectuées avec des couche mince de gel de silice (60A° TLC) sur des plaques en verre de diamètre de (0.3 X 4 X 10) cm, ces derniers sont préparées au niveau de notre laboratoire que l'on active, après séchage, à 100°C pendant 2 heures à l'étuve; après élution dans le solvant donné les plaques sont révélées par l'iode.

CCM (éluant : v/v), (R_f)

a-v-Spectroscopie infra rouge :

Les spectres IR en été enregistrés sous forme de pastille de KBr dans un spectromètre Jasco V-530 entre 4000 et 400 cm^{-1} (laboratoire de chimie organique département de chimie université d'Oran es-senia). et spectromètre de type shimadzu 8000 (université MOULAY Taher Saida).

a-vi-RMN ^1H :

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

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

a-vii-RMN ^{13}C :

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

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

a-viii-Tests biologiques :

Tout les essais sur les micro-organismes et les tests biologiques ont été effectués aux niveaux de *laboratoire de chimie organique bioactive LCOB USTO*.

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

Produits (pureté%)	Formule brute	Mg/mol	T _f °C	T _{eb} °C	d
Les alcools					
n-Butanol	C ₄ H ₁₀ O	74.12	-90	117	0.80
Cyclohexanol	C ₆ H ₁₂ O	100.15	23	161	0.96
Cholestérol	C ₂₇ H ₄₆ O	386,65	150	-	1,07
D-Glucose	C ₆ H ₁₂ O ₆	180.15	146	-	1,544
Les amines					
DEAEMA *	C ₈ H ₁₅ NO ₂	157.21	- 30	186	0.934
DMAEMA *	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂	185.26	-	176	0.922
Butan-1-amine	C ₄ H ₁₁ N	73.13	-49	77	0.74
1-Phenylmethanamine	C ₇ H ₉ N	107,15	-30	183	0.981
Diphénylamine	C ₁₂ H ₁₁ N	169.22	53	302	1.2
Les solvants					
Tétrahydrofurane (THF)	C ₄ H ₈ O	72,10	-108,5	66	0,89
Hexane	C ₆ H ₁₄	86,17	-95,3	68,73	0,65
Ether di éthylique	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	74.12	-116	35	0.715
Chloroforme (99.6)	CHCl ₃	119.38	-63.5	61.2	1.48
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	84.93	-95,1	40	1.33
Méthanol (99%)	CH ₃ OH	32.04	-98	64.5	0.79
Réactifs et catalyseur					
Acétyl Bromide	C ₂ H ₃ BrO	122.94	-96	77	1.66
Anhydride acétique	C ₄ H ₆ O ₃	102.08	-73.1	139.8	1.082
Hydroquinone	C ₆ H ₆ O ₂	110.11	172	287	1,358
Bromure de potassium	KBr	119,00	734	1 435	2,75
Acides Perchloriques 64 %	HClO ₄	100.45	-	-	1.76
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	98.07	-15	310	1.84
Bicarbonate de sodium	NaHCO ₃	84,00	50 °C	-	
Sulfate de magnésium anhydre	MgSO ₄	120.48	-	-	2,65
Gel de silice	SiO ₂	-	-	-	-
Iode	I ₂	126.9	113.7	184.3	-

DEAEMA * : 2-(Diethylamino) éthyle méthacrylate

DMAEMA * : 2-(Dimethylamino) éthyle méthacrylate

Chapitre C-2

**Synthèse des sels d'ammoniums
quaternaires
dérivés du n-butanol**

Chapitre C-2 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du n-butanol

C-2-1-Synthèse et identification

C-2-1-1-préparation de 1-Bromobutane (B-2) :

Le n-Butanol (**B-1**, 5g, 0.067 mol) est porté à reflux en présence de KBr (39,27g, 0.33 mol) dans de l'eau 20ml et d'acide sulfurique 10 ml dans un bain marie à une température de 80°C pendant 7h la réaction et suivie par CCM dans l'éluant (chloroforme) $R_{fB-1}=0.78$, $R_{fB-2}=0.54$. Après refroidissement en neutralise l'excès de l'acide sulfurique par l'ajout d'une solution de bicarbonate de sodium 0.5M (20ml), puis on additionne aux mélanges réactionnels du l'eau (25 ml) et chloroforme (10ml) après la séparation des deux phases on ajoute à la phase organique du sulfate de magnésium anhydre le 1-Bromobutane (**B-2**) et obtenu après filtration et évaporation de solvant. Sous forme de liquide jaune huileux.

Rendement = 73%

IR (KBr) ν : (cm⁻¹): 2914.20 (C-H), 611.40 (C-Br)

C-2-1-2-Synthèse de N-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-N,N-dimethylbutan-1-ammonium bromide (B-8) :

Un mélange de 1-bromobutane (**B-2**, 5g, 0.0036mol) et de 2-dimethylaminoethyl methacrylate (**B-3**, 0.55g, 0.0035mol) dans le dichlorométhane (20ml) est porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone a une température de 50°C pendant 8 h. L'avancement de la réaction et suivie par la CCM dans l'éluant (chloroforme) $R_{fB-2}=0.54$, $R_{fB-8}=0.33$. Après refroidissement et filtration le produit (**B-8**) est obtenu sous forme de cristaux blancs qui subit un lavage avec le diéthyl éther.

Rendement = 94%

Point de fusion : 117°C

IR (KBr) ν : (cm⁻¹): 2945.10 (C-H), 1718.50 (C=O), 1633.60 (C=C), 1045.30 (C-N), 1164.90(C-O)

RMN ¹H (300MHz, CD₃OD), δ (ppm): 6.06 (1H, a); 5.60 (1H, b); 1.86 (3H, c); 4.59 (2H, d); 4.07 (2H, e); 3.42 (6H, f); 3.61 (2H, g); 1.70 (2H, h); 1.35 (2H, i); 0.91(3H, j)

RMN ¹³C (300MHz, CD₃OD), δ (ppm): 127.329 (C1), 135.081 (C2), 18.226 (C3), 166.295 (C4); 58.190 (C5), 65.227 (C6), 51.793 (C7), 62.214 (C8), 24.694 (C9), 19.560 (C10), 13.660 (C11).

C-2-1-3-Synthèse de *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]butan-1-ammonium bromide (B -9) :

Un mélange de 1-bromobutane (**B-2**, 0.5g, 0.0036 mol) et le 2-Diethylamino ethyl méthacrylate (**B-4**, 0.63g, 0.0035mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 36h ; L'avancement de la réaction et suivie par la CCM dans l'éluant (chloroforme) $R_{fB-2}=0.54$ $R_{fB-9}=0.58$, après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de poudre blanche qui subit un lavage avec le diéthyl éther .

Rendement = 62%

IR (KBr) ν : (cm⁻¹): 2945.10 (C-H), 1718.50 (C=O), 1633.60 (C=C), 1164.90 (C-O)

Point de fusion : 118°C

RMN ¹H (CD₃OD), δ (ppm): 6.04 (1H, a); 6.02(1H, b); 1.85 (3H, c); 4.57(2H, d); 3.87(2H, e); 3.57(4H, f); 1.36 (2H, g); 3.36(2H, h); 1.66 (2H, i); 1.33 (2H, j); 0.93 (3H, k).

RMN ¹³C (CD₃OD), δ (ppm): 127.179 (C1), 135.093 (C2), 18.150 (C3), 166.354 (C4); 57.863 (C5), 58.735 (C6), 56.474 (C7), 8.251 (C8), 54.947 (C9), 24.016 (C10), 19.683 (C11), 18.150 (C12).

C-2-1-4-Synthèse de N-butylbutan-1-ammonium bromide (B-10) :

Un mélange de 1-bromobutane (**B-2**, 0.5g, 0.0036 mol) et le n-Butylamine (**B-5**, 0.25g, 0.0035 mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté a reflux a une température de 50°C pendant 6h ; L'avancement de la réaction et suivie par la CCM (chloroforme) $R_{fB-2}=0.54$ $R_{fB-10}=0.5$, après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de poudre rose claire qui subit un lavage avec le diéthyl éther

Rendement = 95%

Point de fusion : 240 °C

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 3444.24 (N-H), 2955.96 (C-H), 1041.37(C-N)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 0.093(3H, a); 1.551(2H, b); 1.757(2H, c); 1.984(2H, d); 3.323 (3H, e).

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 10.963 (C1), 17.886 (C2), 26.339 (C3), 46.943 (C4).

C-2-1-5-Synthèse de N-benzylbutan-1-ammonium bromide (B-11) :

Un mélange de 1-bromobutane (**B-2**, 0.5g, 0.0036 mol) et de benzylamine (**B-6**, 0.59g, 0.0035mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté a reflux a une température de 50°C pendant 8 h ; L'avancement de la réaction et suivez par la CCM (chloroforme) $R_{fB-2}=0.54$, $R_{fB-11}=0.58$, après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de cristaux jaune qui est lavés par la suit avec le diéthyl éther

Rendement = 90%

Point de fusion : 96°C

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 3444.17 (N-H), 3020.73 (=C-H), 2957.30(C-H), 1459.85 (C=C), 1054.87 (C-N)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 1.470(3H, a); 1.708(2H, b); 1.938(2H, c); 2.567 (2H, d); 3.331 (1H, e), 5.773 (5H, f).

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.062 (C1), 17.935 (C2), 26.357 (C3), 55.742 (C4), 46.921 (C5), 131.959 (C6), 128.673 (C7), 127.193 (C8), 128.022 (C9)

C-2-1-6-Synthèse de *N*-butyl-*N*-phenylbenzenammonium bromide (B-12) :

La réaction de 1-bromobutane (**B-2**, 0.5g, 0.0036 mol) et de diphenylamine (**B-7**, 10g, 0.13 mol) a été faite dans des différents solvants : dichlorométhane, méthanol, acétone et portée à reflux à des températures de 50°C, 80°C, 100 °C, et 120 °C, l'avancement de la réaction est suivi par la CCM dans des différents éluants qui n'ont donné aucune tache de produit.

Chapitre C-3

**Synthèse des sels d'ammoniums
quaternaires
dérivés du cyclohexanol**

Chapitre C-3 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cyclohexanol

C-3-1-Synthèse et identification

C-3-1-1-préparation de 1-bromocyclohexane (B-14) :

Le cyclohexanol (**B-13**, 6g, 0.06 mol) est porté à reflux en présence de KBr (35,7g 0.3 mol) dans de l'eau 20ml et d'acide sulfurique 10 ml, dans un bain marie à une température de 80°C pendant 6 h la réaction est suivie par CCM (hexane /méthanol 1/1) $R_{f-B-13}=0.78$, $R_{f-B-14}=0.85$, après refroidissement on neutralise l'excès de l'acide sulfurique par l'ajout d'une solution de bicarbonate de sodium (0.5M .20ml), puis on additionne au mélange réactionnel de l'eau (25 ml) et du chloroforme (10 ml), après la séparation des deux phases, on ajoute la phase organique du sulfate de magnésium anhydride le Bromocyclohexane (**B-14**) est obtenu sous forme d'un liquide jaune huileux après évaporation du solvant.

Rendement = 57%

IR(KBr) ν : (cm^{-1}) : 2931.27 (C-H), 557.32 (C-Br)

C-3-1-2-Synthèse de *N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-*N,N*-dimethylcyclohexan ammonium bromide (B-15) :

Un mélange de bromocyclohexane (**B-14**, 0.5g, 0.003 mol) et le 2-dimethylaminoethylmethacrylate (**B-3**, 0.45g, 0.0029mol) dans le dichlorométhane (20ml) est porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 8h ; L'avancement de la réaction est suivie par la CCM dans l'éluant (chloroforme/méthanol 9.9/0.1) $R_{f-B-14}=0.85$, $R_{f-B-15}=0.71$ après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de poudre marron claire, lavée par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 94%

Point de fusion : 108°C

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 2954.05 (C-H), 1719.23 (C=O), 1633.48 (C=C), 1154.39(C-O)
1045.23(C-N)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 4.615 (1H, a); 4.176 (1H, b); 0.427 (3H, c);
3.333 (2H, d); 3.084 (2H, e); 1.084 (6H, f); 2.036 (1H, g); 0.279 (2H, h); 0.252 (2H,
i); 0.225 (2H, j)

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 124.758 (C1), 134.511 (C2), 11.375(C3),
165.199 (C4); 56.556 (C5), 61.259 (C6), 47.325 (C7), 63.904 (C8), 23.025 (C9),
18.570(C10), 15.830(C11)

**C-3-1-3-Synthèse de *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]cyclohexan
ammonium bromide (B-16) :**

Un mélange de bromocyclohexane (**B-14**, 0.5g, 0.0029mol) et le 2-Diethylamino éthyl méthacrylate (**B-4**, 0.52g, 0.0029mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 56 h, l'avancement de la réaction et suivie par la CCM (chloroforme/méthanol 9.9/0.1) $R_{f\text{B-14}}=0.85$ $R_{f\text{B-16}}=0.75$, après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de liquide visqueux marron lavée par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 46 %

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 2931.27 (C-H), 1720.19 (C=O), 1635.3 (C=C), 1165.72 (C-O),
1295 (C-N)

C-3-1-4-Synthèse de *N*-butylcyclohexan ammonium bromide (B-17) :

Un mélange de bromocyclohexane (**B-14**, 0.5g, 0.003 mol) et le *n*-butylamine (**B-5**, 0.21g, 0.0029mol) dans le dichlorométhane (20ml) est porté à reflux à une température de 50°C pendant 8 h, l'avancement de la réaction et suivez par la CCM (chloroforme/méthanol 9.9/0.1) $R_{fB-13}=0.85$ $R_{fB-17}=0.21$, après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme d'un liquide visqueux de couleur marron, lavée par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 91%

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 3445.21 (N-H), 2963.09 (C-H), 1040.41 (C-N)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 1.369 (3H, a); 1.476(2H, b); 1.944(2H, c); 3.303 (2H, d); 2.11 (1H, e). 1.779 (1H, f) 1.712 (1H, g). 1.646 (1H, h).

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.296 (C1), 18.203 (C2), 26.643 (C3), 47.261(C4); 51.490 (C5), 37.929 (C6), 27.942 (C7), 24.266 (C8)

C-3-1-5-Synthèse de *N*-benzylcyclohexan ammonium bromide (B-18) :

Un mélange de bromocyclohexane (**B-14**, 0.5g, 0.003 mol) et le benzylamine (**B-6**, 0.49g 0.0029mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté à reflux à une température de 50°C pendant 8 h l'avancement de la réaction et suivez par la CCM (chloroforme) $R_{fB-13}=0.64$, $R_{fB-18}=0.78$; après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de cristaux de couleur marron, lavée par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 78%

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 3361.32 (N-H), 2930.31 (C-H), 1643.05 (C=C), 1070.30 (C-N),

C-3-1-6-Synthèse de N-cyclohexyl-N-phenylbenzenammonium bromide (B-19) :

Un mélange de bromocyclohexane (**B-14**, 0.5g, 0.0029mol) et le diphenylamine (**B-7**, 10g, 0.13 mol)) à été réalisé dans des différent solvant dichlorométhane, méthanol, acétone et porté à reflux à des températures de 50°C, 80°C, 100 °C, et 120 °C, l'avancement de la réaction et suivie par la CCM dans des différent éluant qui n'a donné aucune tache de produit.

Chapitre C-4

**Synthèse des sels d'ammoniums
quaternaires
dérivés du cholestérol**

Chapitre C-4 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du cholestérol

C-4-1-Synthèse et identification

C-4-1-1-Préparation de 3beta-bromo-5-cholestene (B-21) :

Le cholestérol (**B-20**, 4g, 0.01 mol) est porté à reflux en présence de KBr (3g, 0.075 mol) dans du l'eau (20ml) et de THF (15 ml) et d'acide sulfurique (10 ml) dans un bain marie à une température de 80°C pendant 6 h la réaction est suivie par CCM (hexane/chloroforme 1/1) $R_{fB-20}=0.35$, $R_{fB-21}=0.47$, après refroidissement on neutralise l'excès de l'acide sulfurique par l'ajout d'une solution de bicarbonate de sodium (0.5M .20ml) puis on additionne au mélange réactionnel du l'eau (25ml) et du chloroforme (10ml), après la séparation des deux phases on ajoute la phase organique du sulfate de magnésium anhydre le 3beta-bromo-5-cholestene est obtenu après évaporation de solvant sous forme de poudre jaune claire.

Rendement = 87%

IR(KBr) ν : (cm^{-1}) : 2902.70 (C-H), 1658.70 (C=C), 621.00 (C-Br)

Point de fusion : 151°C

C-4-1-2-synthèse de *N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-*N,N*-dimethylcholest-5-en-3-ammonium bromide(**B-22**) :

Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**, 0.5g 0.0011 mol) et le 2-dimethylaminoethylmethacrylate (**B-3**, 0.15g, 0.001mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 8 h, l'avancement de la réaction est suivie par la CCM (chloroforme) $R_{fB-21}=0.51$, $R_{fB-22}=0.22$, Après refroidissement et filtration le produit (**B-22**) est obtenu sous forme de poudre jaune claire, lavé par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 89%

Point de fusion : 148°C

IR (KBr) ν : (cm⁻¹): 2929.7 (C-H), 1728.10 (C=O), 1602.70 (C=C), 1126.40 (C-N), 1066.90 (C-O)

RMN ¹H (300MHz, CD₃OD), δ (ppm): 6.201 (1H, a); 5.667 (1H, b); 1.71 (3H, c); 3.383 (2H, d); 4.639 (2H, e); 2.869 (6H, f); 3.405 (1H, g); 2.537 (2H, h) 5.335 (1H, j)

RMN ¹³C (300MHz, CD₃OD), δ (ppm): 127.618(C1), 135.582 (C2), 18.603 (C3), 166.880 (C4); 59.349 (C5), 72.081(C6), 50.475 (C7), 76.950(C8), 32.238 (C9), 141.120 (C10)

C-4-1-3-Synthèse de *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]cholest-5-en-3-ammonium bromide (B-23) :

Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**, 0.5g, 0.0011 mol) et le 2-(Diethylamino)ethyl méthacrylate (**B-4**, 0.18g, 0.001mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté a reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 96 h l'avancement de la réaction est suivie par la CCM (chloroforme/méthanol 9/1) $R_{fB-21}=0.58$ $R_{fB-23}=0.37$; Après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de poudre jaune claire, lavé par la suite avec le diéthyl éther.

Rendement = 56 %

Point de fusion : 137 °C

IR(KBr) ν : (cm⁻¹) : 2936.13 (C-H), 1727.91 (C=O), 1647.33 (C=C), 1135.07(C-N), 1053.91 (C-O)

C-4-1-4-Synthèse de *N*-butylcholest-5-en-3-ammonium (B-24) :

Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**, 0.5g, 0.0011 mol) et le *n*-Butylamine (**B-5**, 0.071g, 0.001mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté à reflux à une température de 50°C pendant 8 h, l'avancement de la réaction est suivie par la CCM (chloroforme/hexane 1/1) $R_{fB-21}=0.47$, $R_{fB-24}=0.14$; après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de poudre jaune claire, lavé par la suite avec le diéthyl éther.

Rendement = 94 %

Point de fusion : 127°C

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 3419.17 (N-H), 2935.13 (C-H), 1633.41 (C=C), 1373.93 (C-N)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 0.851 (3H, a); 1.008 (2H, b); 1.477 (2H, c); 3.525 (2H, d); 3.303 (2H, e). 3.749 (1H, g). 2.537 (2H, f). 5.761(1H, h).

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.873 (C1), 19.412 (C2), 24.312 (C3), 42.313 (C4); 50.169 (C5), 36.214 (C6), 140.776 (C7),

C-4-1-5-Synthèse de *N*-benzylcholest-5-en-3-ammonium (B-25) :

Un mélange de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**, 0.5g, 0.0011 mol) et le benzylamine (**B-6**, 0.169g, 0.001mol) dans le dichlorométhane (20ml) le mélange et porté à reflux à une température de 50°C pendant 8 h l'avancement de la réaction est suivie par la CCM (chloroforme/méthanol 9.9/0.1) $R_{fB-21}=0.51$, $R_{fB-25}=0.56$; après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de poudre jaune claire, lavé par la suite avec le diéthyl éther.

Rendement = 92%

Point de fusion : 122°C

IR (KBr) ν : (cm^{-1}): 3400.55 (N-H), 2935.13 (C-H), 1644.02 (C=C), 1050.80 (C-N)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.815 (5H, a); 4.847 (2H, b); 8.414 (2H, c); 3.553 (1H, d); 2.004 (2H, e). 5.370 (1H, f).

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 128.621 (C1), 128.502 (C2), 128.295 (C3), 130.776 (C4); 42.324 (C5), 50.169 (C6), 39.319 (C7), 140.791 (C8)

C-4-1-6-synthèse de *N,N*-diphenylcholest-5-en-3-ammonium (B-26) :

La réaction de 3beta-bromo-5-cholestene (**B-21**, 0.5g, 0.0011 mol) et le diphénylamine (**B-7**, 10g, 0.13 mol) dans les mêmes conditions opérations utilisé pour la synthèse du composé **B-12**, la réaction na pas marche, l'analyse CCM n'a donné aucune tache de produit.

Chapitre C-5

**Synthèse des sels d'ammoniums
quaternaires
dérivés du D-Glucose**

Chapitre C-5 Synthèse des sels d'ammoniums quaternaires dérivés du D-Glucose

C-5-1-Synthèse et identification

C-5-1-1-préparation de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside (B-28) :

Le D-glucose (**B-27**, 4g, 0.022 mol) est dissous dans l'anhydride acétique AC_2O (20ml) et ACBr (5ml) en présence de quelques gouttes de HClO_4 (0.3ml) et porté à une température de 20°C pendant 48 h l'avancement de la réaction est suivi par la CCM (Chloroforme/méthanol 1/1) $R_{f\text{B-27}}=0.77$ $R_{f\text{B-28}}=0.64$, après refroidissement on neutralise l'excès de l'acide Perchlorique par l'ajout d'une solution de bicarbonate de sodium puis on additionne au mélange réactionnel de l'eau (25ml) et du chloroforme (10ml) après la séparation des deux phases on ajoute à la phase organique du sulfate de magnésium anhydre le produit est obtenu après filtration et recristallisation avec du diéther. Aspect du produit et sous forme d'une poudre blanche.

Rendement = 85%

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2960.50 (C-H), 1737.70 (C=O), 1039.60 (C-O), 605.60 (C-Br)

Point de fusion : 82 °C

C-5-1-2-Synthèse de *N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]-*N,N*-dimethyl-2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-29) :

Un mélange de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside (**B-28**, 0.5g, 0.0012 mol) et le 2-diméthylaminoéthylmethacrylate (**B-3**, 0.172g, 0.0011 mol) dans le dichlorométhane (20ml) est porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 8h l'avancement de la réaction est suivi par la CCM (chloroforme/méthanol 9/1) $R_{f\text{B-27}}=0.42$, $R_{f\text{B-29}}=0.53$, après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme d'un liquide marron très visqueux, lavé par la suite avec du diéther.

Rendement = 89%

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2964.05 (C-H), 1742.37 (C=O), 1645.05 (C=C), 1141.65 (C-N), 1035.55 (C-O)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 4.717 (1H, a); 4.581(1H, b); 1.771(3H, c); 4.098 (2H, d); 4.308 (2H, e). 3.328 (6H, f), 4.505 (1H, g). 4.309 (1H, h), 2.003 (3H, j)

C-5-1-3-Synthèse de *N,N*-diethyl-*N*-[2-(methacryloyloxy)ethyl]2,3,4,6-*O*-acetyl- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-30) :

Un mélange de bromure de 2,3,4,6-*O*-acetyl- α -glucopiranoside (**B-28** , 0.5g , 0.0012 mol) et le 2-(Diethylamino)ethyl méthacrylate (**B-4**, 0.198g , 0.0011mol) dans le dichlorométhane (20ml) et porté à reflux en présence d'une pincée de hydroquinone à une température de 50°C pendant 8 h L'avancement de la réaction est suivie par la CCM (chloroforme/méthanol 9/1) $R_{f-B-27}=0.42$, $R_{f-B-30}=0.61$; après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme d'un liquide marron très visqueux, lavé par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 57 %

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2971.77 (C-H), 1748.22 (C=O), 1636.30 (C=C), 1150.94 (C-N), 1037.62 (C-O)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 4.744 (1H, a); 4.733 (1H, b); 1.801(3H, c); 4.064 (2H, d); 3.940 (2H, e). 3.332 (4H, f). 1.730 (6H, g). 4.529 (1H, h), 4.235 (1H, j), 2.031 (3H, i)

C-5-1-4-Synthèse de *N*-butyl 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-31) :

Un mélange de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside (**B-28**, 0.5g, 0.0012 mol) et le *n*-Butylamine (**B-5**, 0.080g, 0.0011mol) dans le dichlorométhane (20ml) est porté à reflux à une température de 50°C pendant 6 h, l'avancement de la réaction est suivie par la CCM (chloroforme /méthanol 9.5/0.5) $R_{fB-27}=0.75$,

$R_{fB-31}=0.25$; après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme d'un liquide visqueux marron, lavé par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 92%

IR(KBr) ν : (cm^{-1}) : 3284.18 (N-H), 2931.27 (C-H), 1736.58 (C=O), 1244.83 (C-N) 1031.73(C-O)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 0.318 (3H, a); 1.508(2H, b); 1.977(2H, c); 3.330 (2H, d); 5.374 (1H, e), 4.732 (1H, f). 6.409(1H, g). 2.081(3H, h).

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 11.151 (C1), 18.137 (C2), 29.534 (C3), 46.947 (C4); 93.144 (C5), 60.536 (C6), 69.878 (C7), 67.317 (C8), 88.044 (C9), 65.099 (C10), 170.228 (C11), 19.559 (C12)

C-5-1-5-Synthèse de *N*-benzyl 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-32) :

Un mélange de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside(**B-28** ,0.5g 0.0012 mol) et le benzylamine (**B-6**, 0.117g, 0.0011 mol) dans le dichlorométhane (20ml) est porté à reflux à une température de 50°C pendant 6 h, l'avancement de la réaction est suivie par la CCM (chloroforme) $R_{fB-27}= 0.41$, $R_{fB-32}=0.83$; après refroidissement et filtration le produit est obtenu sous forme de liquide visqueux marron, lavé par la suite avec du diéthyl éther.

Rendement = 93 %

IR (KBr) ν : (cm^{-1}) : 3423.04 (N-H), 2961.16 (C-H), 1649.80 (C=O), 1449.24(C=C), 1293.04 (C-N), 1031.73 (C-O)

RMN ^1H (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.260 (5H, a); 3.304 (2H, b); 5.766 (2H, c); 6.818 (1H, d); 6.457 (1H, e). 1.683 (3H, f).

RMN ^{13}C (300MHz, CD_3OD), δ (ppm): 125.559(C1), 125.932 (C2), 126.878(C3), 127.555(C4); 47.250 (C5), 88.011(C6), 49.647(C7), 170.437 (C8), 19.961 (C9)

C-5-1-6-Synthèse de *N,N*-dipheny2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside ammonium bromide (B-33) :

Le mélange de bromure de 2,3,4,6-O-acetil- α -glucopiranoside (**B-28**, 0.5g 0.0012 mol) et le diphénylamine (**B-7**, 0.186g, 0.0011mol) dans les même condition opératoire cité avant dans la synthèse du composés **B-12** la réaction na pas eu lieu aucune tache indiqué dans la CCM

Chapitre C-6

Les Tests d'activités Biologiques

Chapitre C-6 Les Tests d'activités Biologiques

C-6-1 introductions

L'antibiogramme est un test qui permet de mesurer la capacité d'un antibiotique à inhiber la croissance bactérienne in vitro, il renseigne, par conséquent, sur la sensibilité des produits vis-à-vis des anti-infectieux.

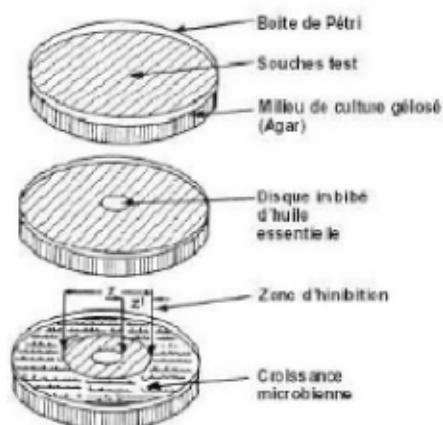
En plus de l'aide à la décision thérapeutique qu'il apporte, l'antibiogramme permet la surveillance épidémiologiques, il oriente également l'identification bactérienne grâce aux phénotypes de résistance naturelle.¹⁰⁸

L'activité antimicrobienne in vitro des composés synthétisés a été étudiée contre plusieurs bactéries pathogènes à Gram positif, et les bactéries à gram négatif.

Tous les micro-organismes d'essai ont été obtenus à partir de l'hôpital Oran.

C-6-2-mode opératoire

Les produits ont été pesés et dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour préparer les solutions courantes d'extrait de 10 mg/ml. Des disques de papier filtré diamètre de 5 millimètres saturés avec des solutions de chaque composé (concentration 10mg/ml DMSO). Les microorganismes sontensemencés sur une gélose nutritive ordinaire (GNO) puis incubés à 37°C pendant 48 heures une colonie de chaque souche bactérienne est introduite dans un tube à essai contenant 9 ml d'eau distillée stérile. Quelques gouttes de cette suspension bactérienne sont déposées puis étalées, avec une pipete pasteur stérile, sur la surface de la boîte pétrie contenant le milieu Mueller Hinton. A l'aide d'une pince stérile, un disque de chaque produit à tester est déposé sur la surface de la boîte de pétri.



Les boîtes à incuber sont mises à 37°C pendant 24 heures. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonies ; appelée zone d'inhibition. L'activité inhibitrice a été évaluée en mesurant le diamètre de la zone claire observée autour du disque (en millimètre).

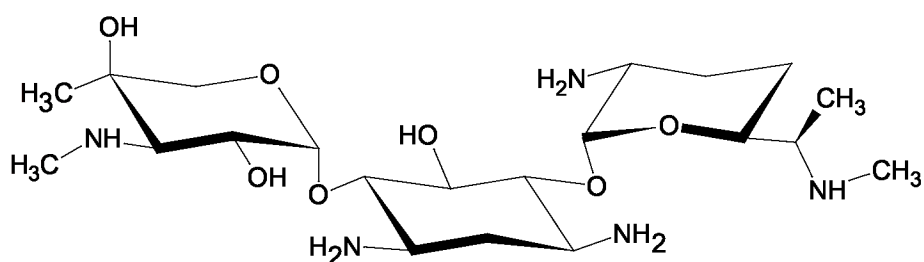
C-6-2-1-Les microorganismes utilisés :

Quatre souches bactériennes sont présentées dans le tableau (C-1) et sont utilisées pour l'étude de l'activité antimicrobienne, pour ce test on a :

Bactéries gram négative	Bactéries gram positive
<i>Shigella</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

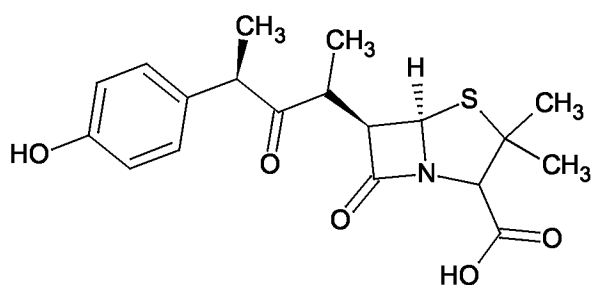
C-6-2-2-Les témoins :

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides utilisé pour traiter divers types d'infections bactériennes, en particulier celles provoquées par des bactéries à Gram-négatif.

**C-1**

Gentamicine

L'amoxicilline est un antibiotique bêta-lactamique bactéricide de la famille des aminopénicillines, est indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles.

**C-2**

Amoxicilline

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail nous nous sommes intéressés à la synthèse des sels d'ammonium quaternaire, nous avons préparé dans une première partie les halogénures d'alkyl à partir des alcools par réactions de substitution.

Dans une seconde partie nous avons mis au point la synthèse des sels d'ammoniums quaternaires à partir des amines et les halogénures d'alkyl préparés.

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

L'activité biologique des composés synthétisés ont été testés sur des bactéries à gram positif et bactéries à gram négative en utilisant gentamicine et l'amoxicilline comme référence. Afin de voir leur activité biologique et leurs applications dans des différents secteurs.

En conclusion, nous avons synthétisé les sels d'ammonium quaternaire en deux étapes avec de bons rendements à partir des alcools, les résultats obtenus sont très prometteurs. Il est cependant nécessaire de synthétiser d'autres composés d'ammoniums quaternaires et d'effectuer les tests nécessaires afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques nécessaires à l'obtention d'un candidat médicament valorisable.

Bibliographie

Bibliographie

1. S. A. Hoseini, F. Shahcheraghi, A. Ghaemmaghami. *Journal of Dentistry Tehran*, Iran **2006**; Vol: 3, No.4.
2. C. Chaidez, J. Lopez.; Nohelia Castro-del. *Journal of Water and Health*; **2007** 05.2.
3. Docteur Upton Allen. *Paediatr Child Health*. **2006**; Vol. 11, No 3.
4. M. Dorson.; C. Michel. *Bulletin Français de la Pêche et de la Pisciculture*. **1987**. 305 : 61 66
5. L Spinoso, P. Aarne Vesilind. ; *Sludge into biosolids: processing, disposal, utilization*". IWA Publishing, **2001**; p 248.
6. C. Rondel. Thèse de doctorat. *Synthèses et propriétés de mélanges de nouvelles molécules polyfonctionnelles lipopeptidiques tensioactives* **2009** université de toulouse. France
7. Jean-Pierre Flandrois. ; "*Bactériologie médicale*". **1997**; Presses Universitaires de Lyon, France ; p 101.
8. Seymour Stanton Block, "*Disinfection, sterilization, and preservation*"; **2001**, Lippincott Williams & Wilkins, p 303.
9. Bentham Science Publishers, "*Current Pharmaceutical Design*"; **1997** Vol. 3, N° 2 p 303.
10. C. M. Donald. ; A. M. Peter.; A. Rock. ; C. Jung. "*Chimie générale*". **2000**, Boeck Université, p 1048.
11. G. P. Poland, *Molecules* **2008**, 13, 379-390.
12. K. Peter. ; C. V, Neil.; E. Schore, "*Traité de chimie organique*", **2004**, Boeck Université p 923.
13. H. Cohen. "*The amphetamine manifesto*", Olympia Press, **1972**, p 1
14. H. Guénardn, "*Physiologie humaine*", **2001**, Editions Pradel, p 555.
15. M. A. Fox.; J. K. Whitesell. " *Organic chemistry* ", **2004**. Jones & Bartlett Learning, p 89.
16. A. W. Johnson, "*Invitation to organic chemistry*", **1999**, Jones & Bartlett Learning , p 413.
17. A. R. Katritzky, "*Advances in Heterocyclic Chemistry*", Volume 90.**2006**, Academic Press, p 287.

18. R. S. Macomber, "*Organic chemistry*", Volume 2, **1996**, University Science Books. P 240.
19. K.W. Raymond, "*General Organic and Biological Chemistry*"; John Wiley and Sons, **2009**, p 272.
20. H. S. Stoker, "*General, organic, and biological chemistry*"; Cengage Learning, 2007, p 475.
21. D. Tritsch. ; D. C. Marchais. ; A. Feltz. "*Physiologie du neurone*", Editions Doin, **1999**, p 589.
22. M. Reynaud, "*Addictions et psychiatrie*". Elsevier Masson, **2005** p 53.
23. B. Charpentier. ; F. H. Lorleache. ; A. Harlay. ; L. Ridoux. "*Guide du préparateur en pharmacie*", Elsevier Masson, **2008** ; p 143.
24. G. Lefebvre, "*Chimie des hydrocarbures*", Editions TECHNIP **1978** ; p 252.
25. Hervé Galons, "*Chimie organique*", **2007**, Elsevier Masson, p 159.
26. N. Rabasso. "*Chimie organique: généralités, études des grandes fonctions et méthodes*". De boeck université, **2006** p 276.
27. G.G. Briggs, R. K. Freeman, j. Sumner. "*Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*", Lippincott Williams & Wilkins, **2008**, p 1343.
28. M. Ben Amar. ; L. Léonard. "*Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie*", Les Presses de l'Université de Montréal PUM, **2002**, p 505.
29. C.K. "Cain, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*", Academic Press, Vol. 2, **1967**, p 53.
30. B. A. Hathaway, "*Organic Chemistry the Easy Way*", Barron's Educational Series, **2006**,
31. Bruce A. Hathaway, "*Organic Chemistry the Easy Way*".**2005** Barron's Educational Series. p 204-205.
32. F. A. Bettelheim.; W. H. Brown.; M. K. Campbell.; S. O. Farrell, *Introduction to Organic and Biochemistry*, Cengage Learning, **2009**, p 177.
33. A. K. Srivastava, "*Organic Chemistry Made Simple*", New Age International, **2002**, p 29.
34. B. Mehta.; M. Mehta. "*Organic Chemistry*", PHI Learning Pvt. Ltd; **2005**, p 791.
35. P. M. Dewick. " *Essentials of organic chemistry: for students of pharmacy, medicinal*", John Wiley and Sons, **2006**, p 34.

36. J. C. Kotz.; P. Treichel., J. R. Townsend, "*Chemistry and chemical reactivity*", Vol. 2 , Cengage Learning, **2009**, p 477.
37. A. Collet. ; J. Crassous. ; J.P. Dutasta. ; L. Guy, "*Molécules chirales: stéréochimie et propriétés*", EDP Sciences, **2006**, p 56.
38. T. L. Lemke, "*Review of organic functional groups: introduction to medicinal organic chemistry*", Lippincott Williams & Wilkins, **2003**, ,p46.
39. Eric Albrecht. ; J. P. Haberer. ; E. Buchser, "*Manuel pratique d'anesthésie*". Elsevier Masson 2006, p 116.
40. J. F. Ammirati.; J. A. Traquair.; P. A. Horgen, "*Poisonous mushrooms of the northern*" United States and Canada , Minnesota Press, **1985**.p 10.
41. Opinion of the Panel on Biological Hazards of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, *Quaternary ammonium compounds in cosmetic products, Risk assessment of antimicrobial and antibiotic resistance development in microorganisms*, **2009**.
42. U. tezel. Thèse de doctorat, *fate and effect of quaternary ammonium compounds in biological systems* **2009** Georgia Institute of Technology. États-Unis.
43. C. Martin. "*Urgences et infections: Guide du bon usage des antibiotiques, antifongiques*", Arnette, **2008**, p 145.
44. N. G. Marriott. ; R. B. Gravani, "*Principles of food sanitation*", Birkhäuser, **2006**, p 177.
45. P. Chattopadhyay, "*Boiler operation engineering: questions and answers*", McGraw-Hill Professional, **2001**, p 598.
46. A. R. Baldwin, "*Second World Conference on Detergents: looking towards the 90's*", The American Oil Chemists Society, **1986**; p 172.
47. J.C. Darbord, "*Désinfection et stérilisation dans les établissements de soins: guide pratique*". Elsevier Masson **2003**, p 191.
48. D. E. Vance.; J. E. Vance, *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*, Elsevier, **1996** p 157.
49. A. B. Oliveira; T. H. A. Silva; S. H. Ferreirah.; B. B. Lorenzettih Men .inst. oswaldo.rio de janeiro, **1991**.Vol.86.suppl.II,133-136,
50. É. Albrecht. ; J.P. Haberer. ; É. Buchser, "*Manuel pratique d'anesthésie*", Elsevier Masson, **2006** ; pp 117-118.
51. Fen-Fei Gao¹. ; Gang-Gang Shi¹. ; Jin-Hong Zheng¹. ; Bing Liu *Chinese, Journal of Physiology*, **2004**, 47(2): 61-66.

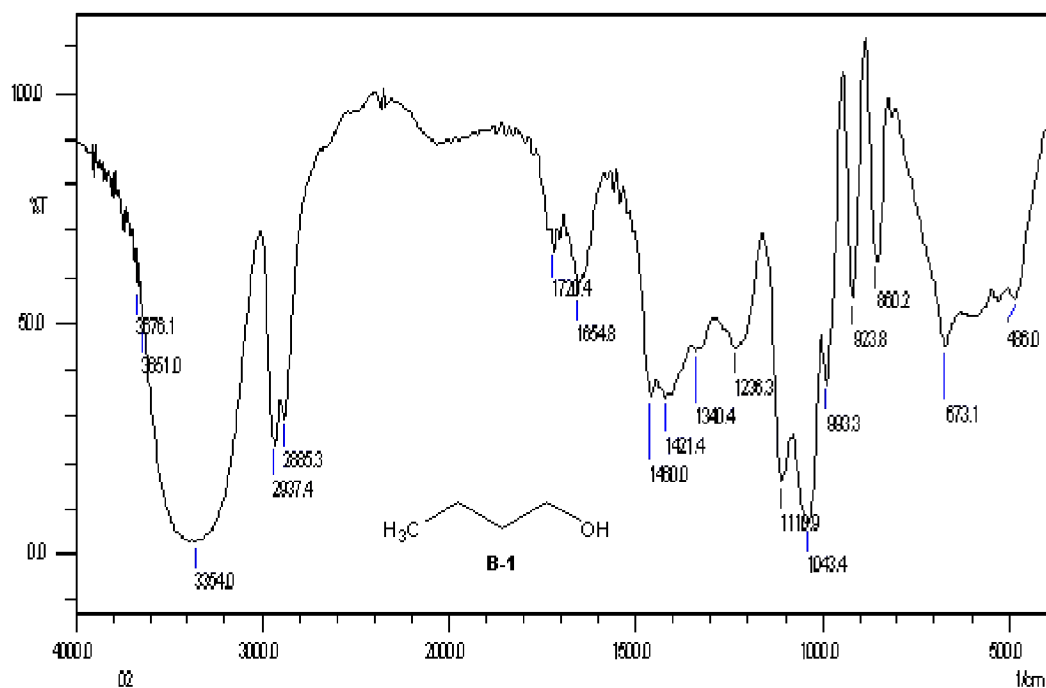
52. P. Marquet, "*Suivi thérapeutique pharmacologique: Pour l'adaptation de posologie*", Elsevier Masson, **2004**, p 520.
53. I. Kowalczyk, *Molecule*, **2008**, 13, 379-390.
54. R. Angel.; S. Iaromnarin, " *ionique liquid in organic synthesis*", American Chemical Society, **2007**
55. R. A. Aitken.; E. F. Philp, F. G. Riddell.; Melanja H. Smith, *ARKIVOC*. **2002** (iii) 63-70.
56. A. Späth.; B. K. Burkhard. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 6, No. 32
57. G. P. Poland; *Molecules*. **2008**, 13, 379-390
58. Y. Cohen., C. Jacquot. "*Pharmacologie*", , Elsevier Masson. **2008**, p 51-53.
59. J.M. Frémy. ; P. Lassus. "*Toxines d'algues dans l'alimentation*". Editions Quae, **2001**, p 66.
60. D. Mansfield Hoyt. "*Practical Therapeutics*", Biblio Bazaar, **2008**, p 274.
61. JIE FU. ; HAI-LIANG ZHU. ; "*International Journal of Pharma and Bio Sciences*" **2010**.V1(2)
62. J. R. Poortmans. ; N. Boisseau. "*Biochimie des activités physiques*", De Boeck Université. **2003**.
63. I. Popovici1.; E. Comanita.; G. Roman.; B. Comanita. *Acta Chim. Slov.* **1999**, 46(3), pp. 413-420
64. A. Minnaar. "*Infection Control Made Easy: A Hospital Guide for Health Professionals*", Juta and Company Ltd, **2008**, p 18.
65. J.M. Gastaud. ; R. Senelar. ; H. Pujol. "*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III*" - *Sciences de la Vie* .Vol 321, Issue 1, January, **1998**, P 5-10.
66. Laboratoire CERBA, "*Guide des analyses spécialisées*", Elsevier Masson **2007**, p 282.
67. G Matolcsy.; M. Nádasy.; V Andriská, Elsevier, "*Pesticide chemistry*", **1988** p 747.
68. J. Castanet, J. PH. Lacour, "*Antisepsie chez l'enfant*", Masson.**1998**,
69. V. Neto, Thèse de doctorat. *Nouvelles méthodes d'élaboration de tensioactifs glycosylés par métathèse croisée et cycloaddition 1,3-dipolaire*, université de Limoges, **2007**.
70. P.Ghosh . "*Colloid And Interface Science*". Eastern Economie Edition, **2009**. P 77
71. E. L. Bettini. "*Progress in Corrosion Research*", Nova Publishers, **2007**. p 160
72. J.P. Gerard. Bull. Fr. Piscic. **1981** 280 : 128-130.

73. G. Cote.; D. Bauer.; S.Daamach. "*Comptes rendus de l'Académie des sciences*". Série 2, **1988**, vol. 306, N°9, pp. 571-574.
74. G.J.Isa. ; D. Avellar. ; K. Godoy. ; C.Gouvan. ;D. Magalhães. *J. Braz. Chem. Soc*, **2000**, Vol. 11, No. 1, 22-26.
75. M. Małoszkaa. ; M. Fedoryńskib. *ARKIVOC* **2006** (iv) 7-17
76. R. Ballini.; A. Palmieri.; D. Fiorini, *ARKIVOC* **2007** (vii) 172-194.
77. H Weil. ;J.P Ebel. *Biochimica et Biophysica Acta* , **1962**, Vol. 55, Issue 6, 11 P 836-840.
78. Reginald H. Garrett,Charles M. Grisham,B. Lubochinsky, "*Biochimie*", **2000**, De Boeck Université, p411.
79. D. Lamnaouer, *Plantes médicinales du Maroc : Usages et toxicité*, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II.
80. C. Audigé. ;F. Zonszain. "*Biochimie structurale*", Doin , **1991**; p184-186.
81. J. Shah. ; "*Operations Research In Indian Steel Industry*". New Age International, **2007**.p 289.
82. D. E. Levy,Cho Tang, "*The chemistry of C-glycosides*", Elsevier, **1995**, p1.
83. H. Wagner.; S. Bladt.; V. Rickl.; "*Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas*" , Springer **2009**, p 249
84. M. A. B. Arias, "*Synthesis and characterization of glycosides*", springer **2007**. P 138 137.
85. J. P. Borel. ; A. Randoux, "*Biochimie dynamique*". De Boeck Université, **1997**. p 151.
86. Emo Chiellini, "*Biomedical polymers and polymer therapeutics*", **2001**, Springer, p 48.
87. Ashutosh Kar, "*Pharmacognosy And Pharmacobiotechnology*", New Age International, **2003**, p 144.
88. M. V. Tyrode, "*Pharmacology - Action and Uses of Drugs*", Read books **2009**, p 167.
89. C. G. Fraga, "*Plant phenolics and human health: biochemistry, nutrition, and pharmacology*", John Wiley and Sons, **2009**, p16.
90. D. Lanore. ; C. Delprat. "*Chimiothérapie anticancéreuse*", Elsevier Masson, **2002**, p 58.
91. A. Goeminne, M. McNaughton. *European Journal of Medicinal Chemistry* xx (**2007**) 1.12.
92. M. K. Campbell.; S. O. Farrell. "*Biochemistry*", Cengage Learning, **2006**, p 446.

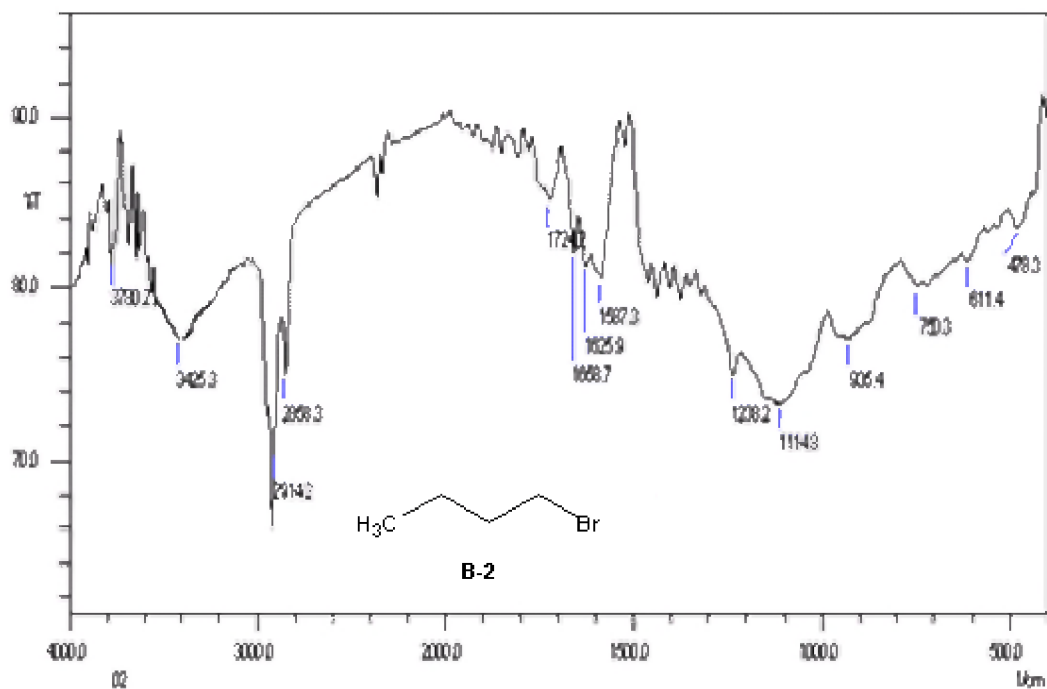
93. D. L. Sparks, "*Advances in Agronomy*", Academic Press, **2008**, Vol.100, p178.
94. C. P. Page. ; M. J. Curtis. ; M. C. Sutter. ; M. J. Walker. ; B. B. Hoffman, "*Pharmacologie intégrée*", De Boeck Université, **1999**, p250.
95. N. V. Bhagavan, "*Medical biochemistry*", Academic Press, **2002**, p141.
96. Grégorio Crini. ; P. M. Badot. ; É. Guibal, "*Chitine et chitosane: Du biopolymère à l'application*", Presses Univ. Franche-Comté, **2009**, p 155.
97. Xian-ping Liu.; Sheng-tao Zhou.; Xing-yi Li.; Xian-cheng Chen. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. **2010**, **29**:76.
98. T.Muhizi, Thèse de doctorat. *Synthèse d'aminosucres conduisant a des biocides d'origine naturelle*, **2008**. Université Bordeaux. France
99. A. Goeminne. *European Journal of Medicinal Chemistry*. xx. **2007**.1
100. L. B. Townsend. "*Chemistry of nucleosides and nucleotides*", Springer, **1991**. Vol 2 ; p 2-5
101. S. Bourgeois. Thèse de doctorat, *nouvelle approche vers des i-homonucléosides et des inhibiteurs bifonctionnels de la glutamine phosphoribosylamidotransférase via des cycloadditions de diels-alder*. Université du Qebec Montreal ,Canada,**2008**.
102. A Seidel.; S. Brunner¹. *British Journal of Cancer*. **2006**. 94, 1726 – 1733.
104. D.Clercq. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2009**, 33, 307-320.
105. C. Moussard . "*Biochimie structurale et métabolique*", De Boeck Université, **2006**, p 56.
106. S. El-Kousy.; E. B. Pedersen.; C. Nielsen. *Monatshefte für Chemie*, **1994**, 125, 713-721
107. R. M. Silverstein. ; G. C. Bassler. ; T. C. M.Emmanuel, "*Identification spectrométrique de composés organiques*". De Boeck Université, **2004**.
108. F. Denis.,M.Cécile Ploy. "*Bactériologie médicale: techniques usuelles*". Elsevier Masson, **2007**. P 549

Annexe

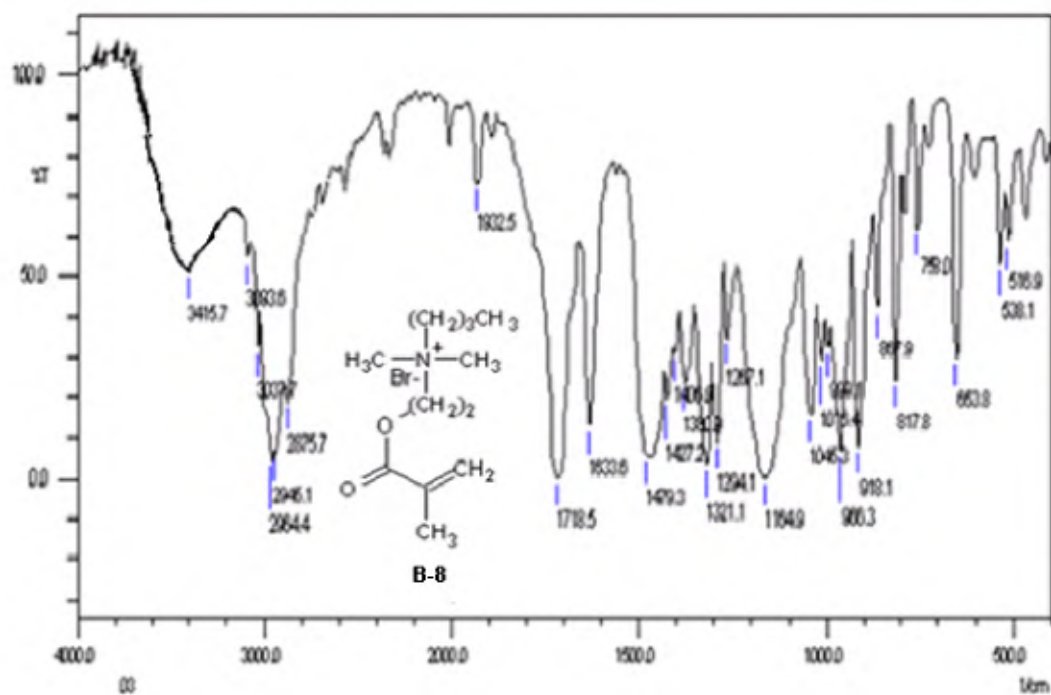
Spectroscopie infrarouge



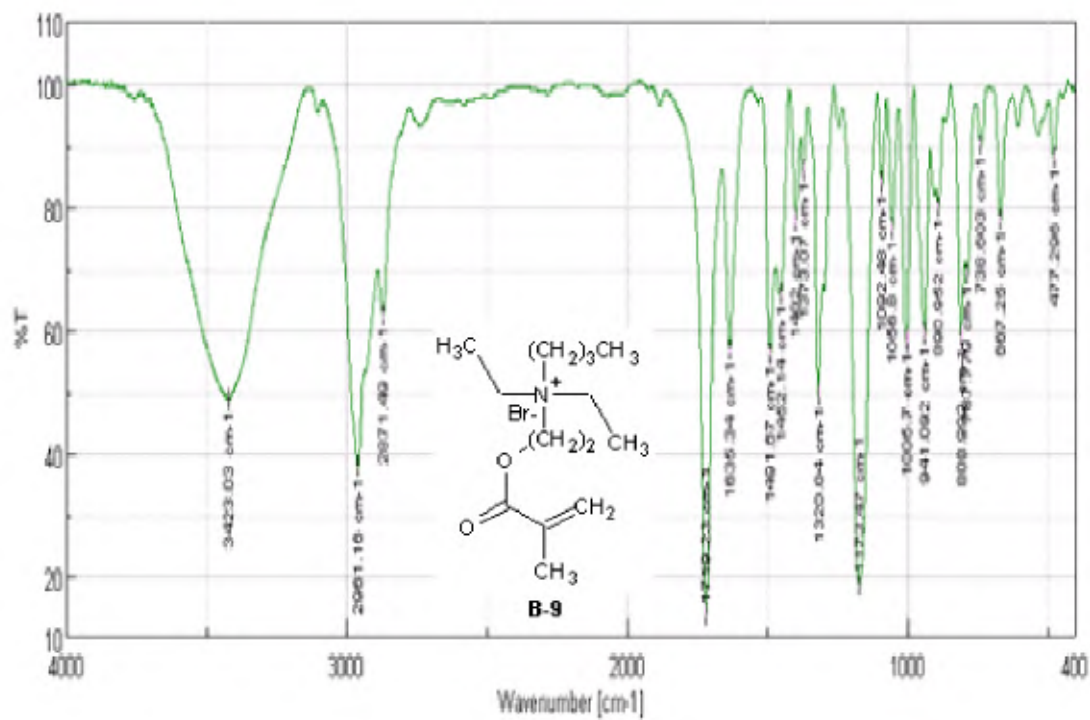
Annexe-1- spectre infrarouge du composé (B-1) dans le KBr



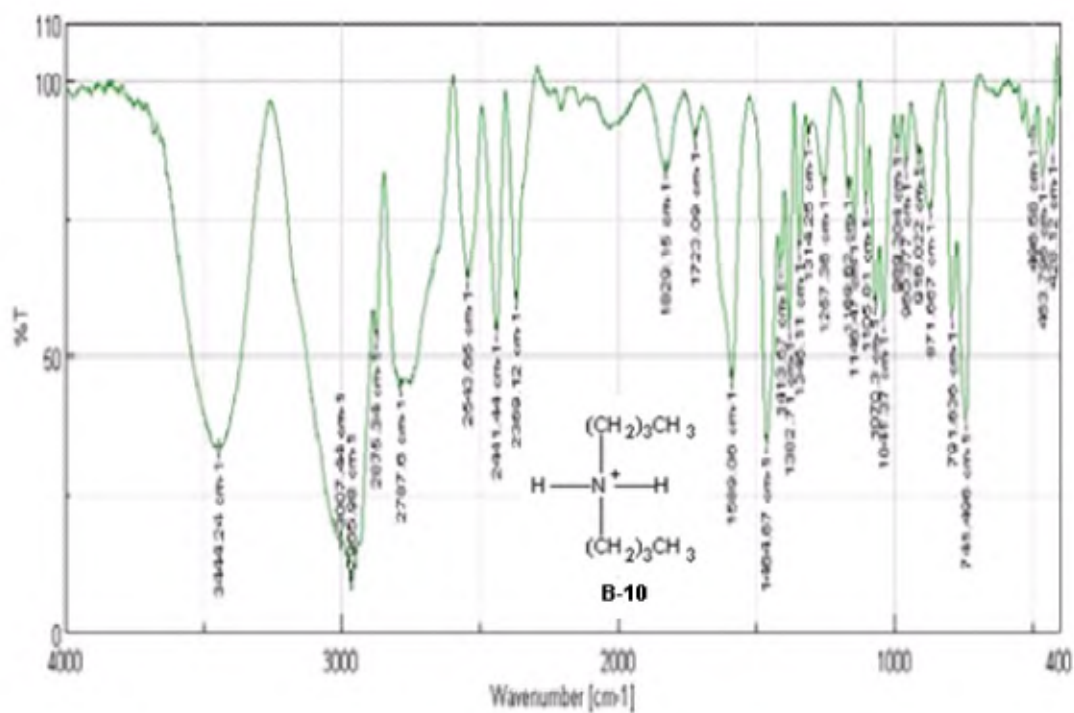
Annexe-2- spectre infrarouge du composé (B-2) dans le KBr



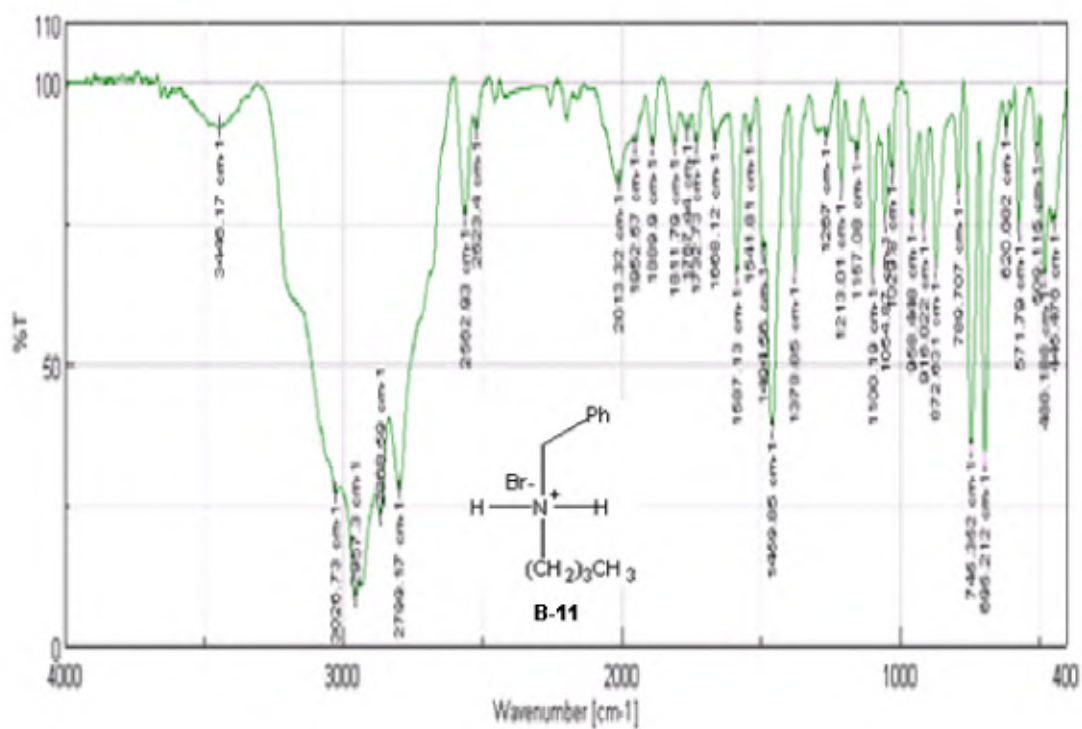
Annexe-3- spectre infrarouge du composé (B-8) dans le KBr



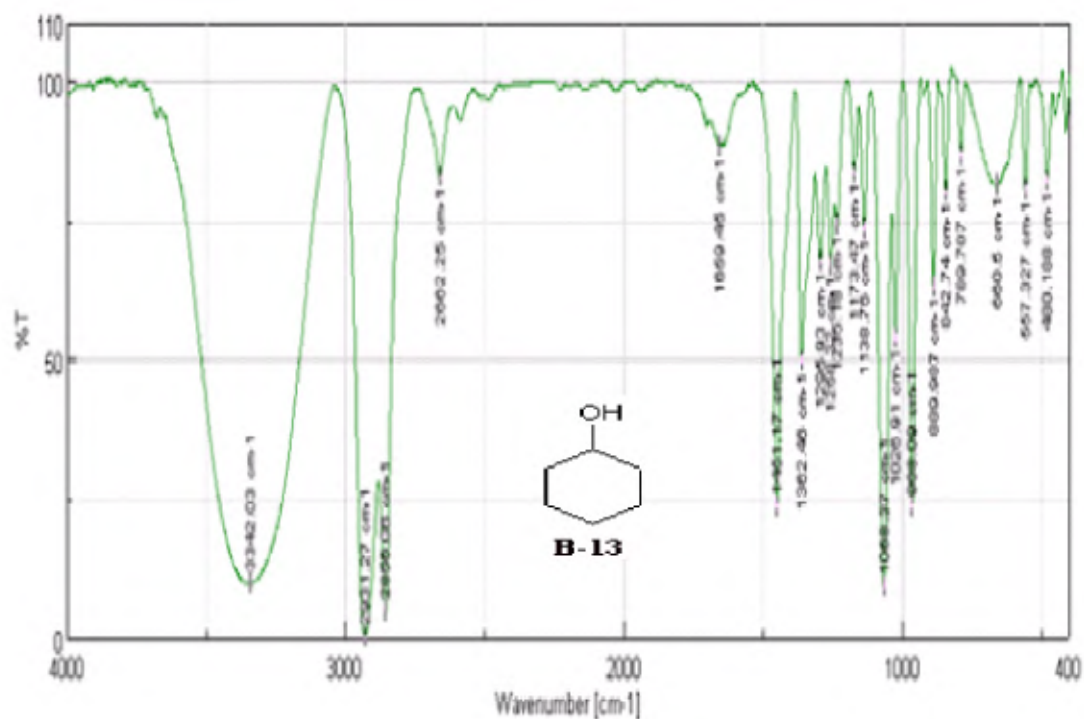
Annexe-4- spectre infrarouge du composé (B-9) dans le KBr



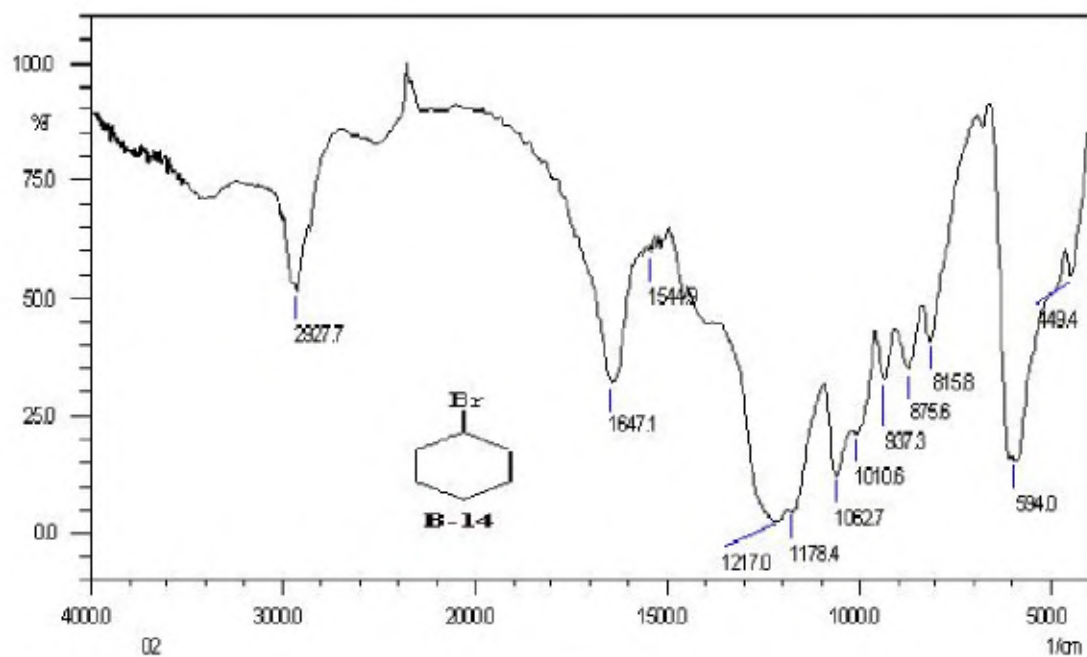
Annexe-5- spectre infrarouge du composé (B-10) dans le KBr



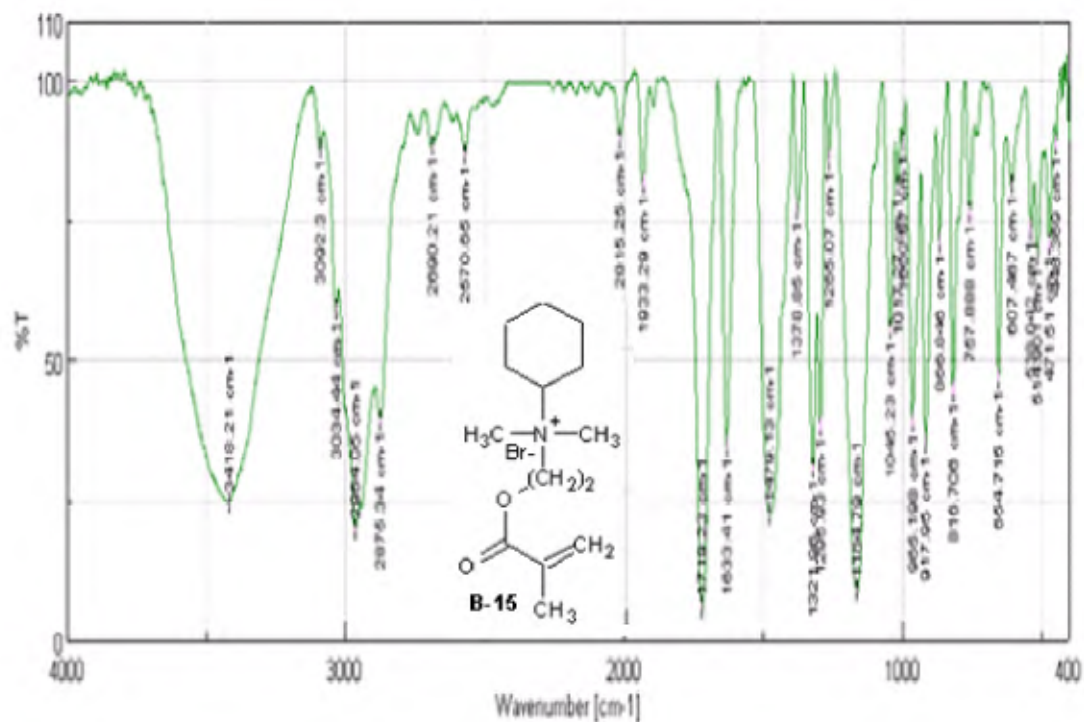
Annexe-6- spectre infrarouge du composé (B-11) dans le KBr



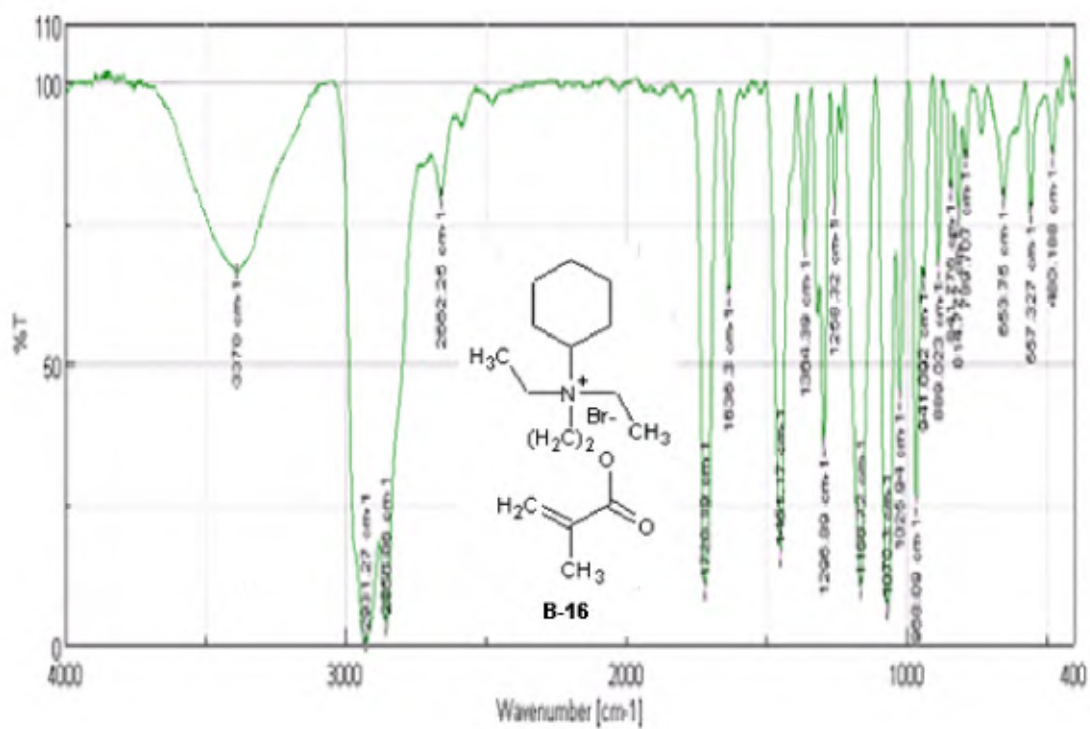
Annexe-7- spectre infrarouge du composé (B-13) dans le KBr.



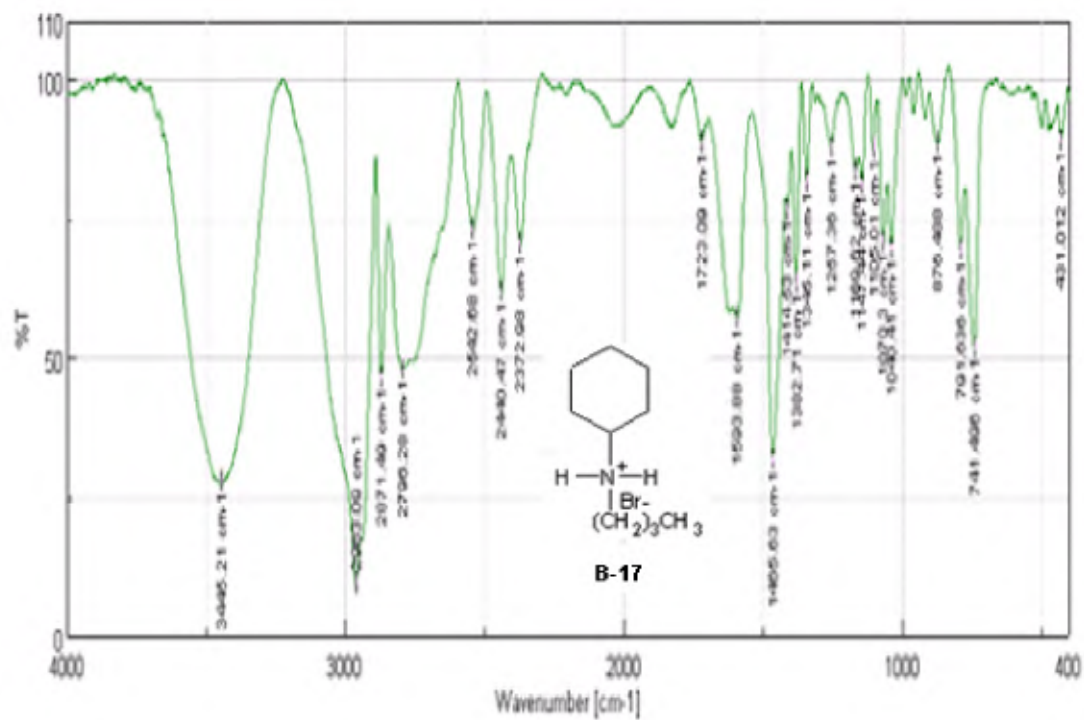
Annexe-8- spectre infrarouge du composé (B-14) dans le KBr.



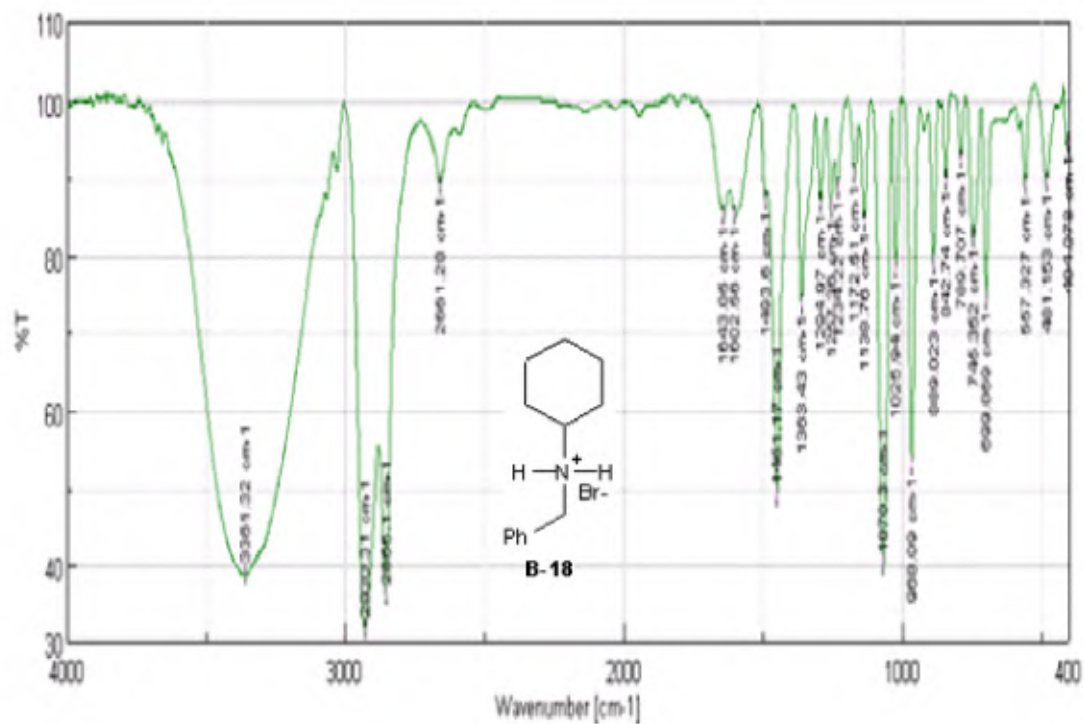
Annexe-9- spectre infrarouge du composé (B-15) dans le KBr.



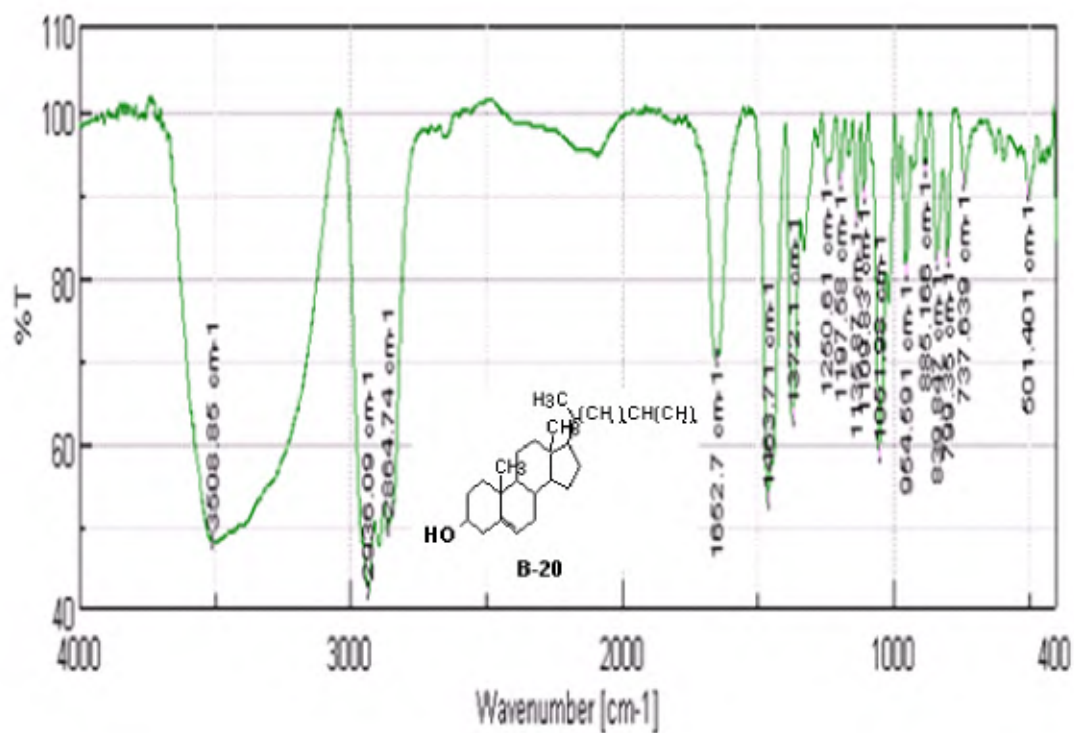
Annexe-10- spectre infrarouge du composé (B-16) dans le KBr.



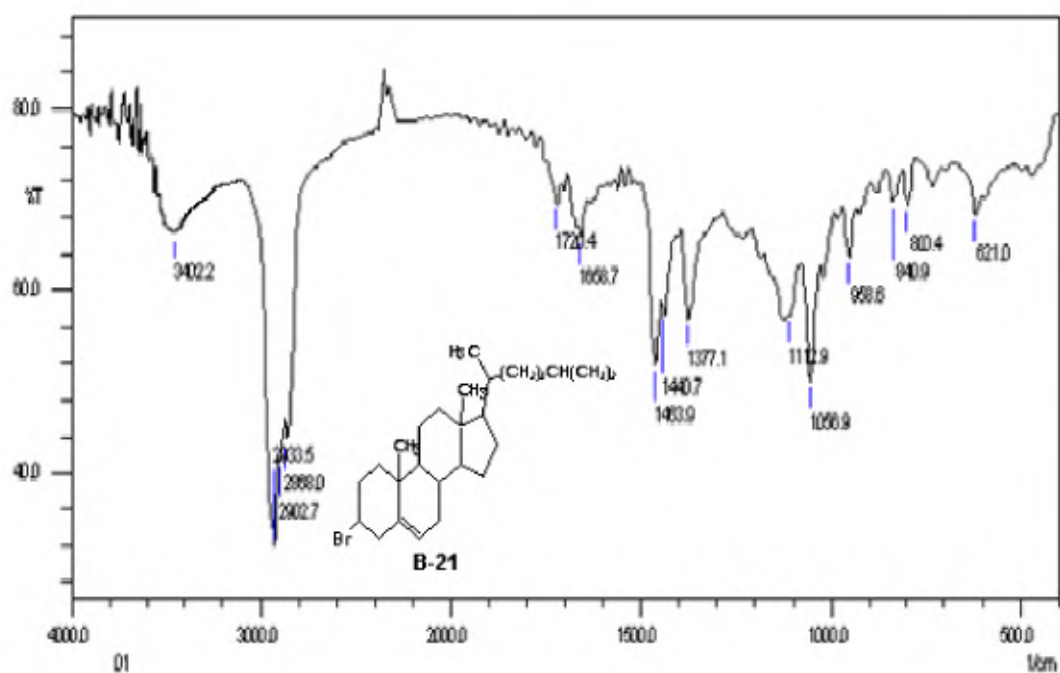
Annexe-11- spectre infrarouge du composé (B-17) dans le KBr.



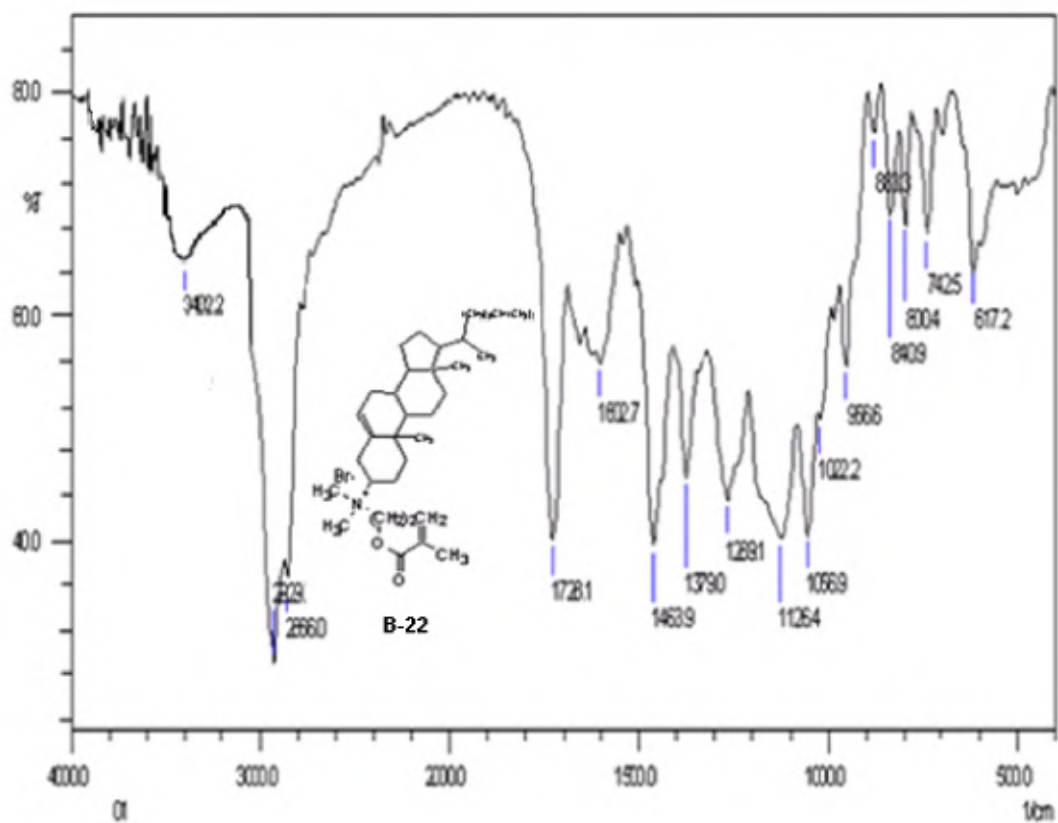
Annexe-12- spectre infrarouge du composé (B-18) dans le KBr



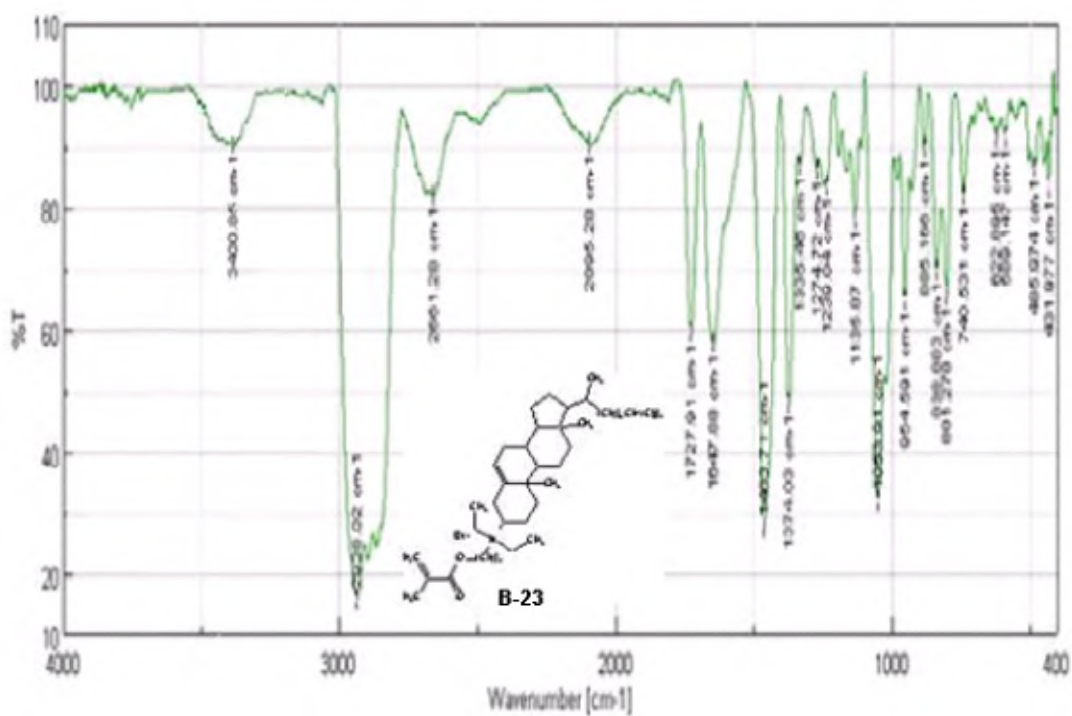
Annexe-13- spectre infrarouge du composé (B-20) dans le KBr



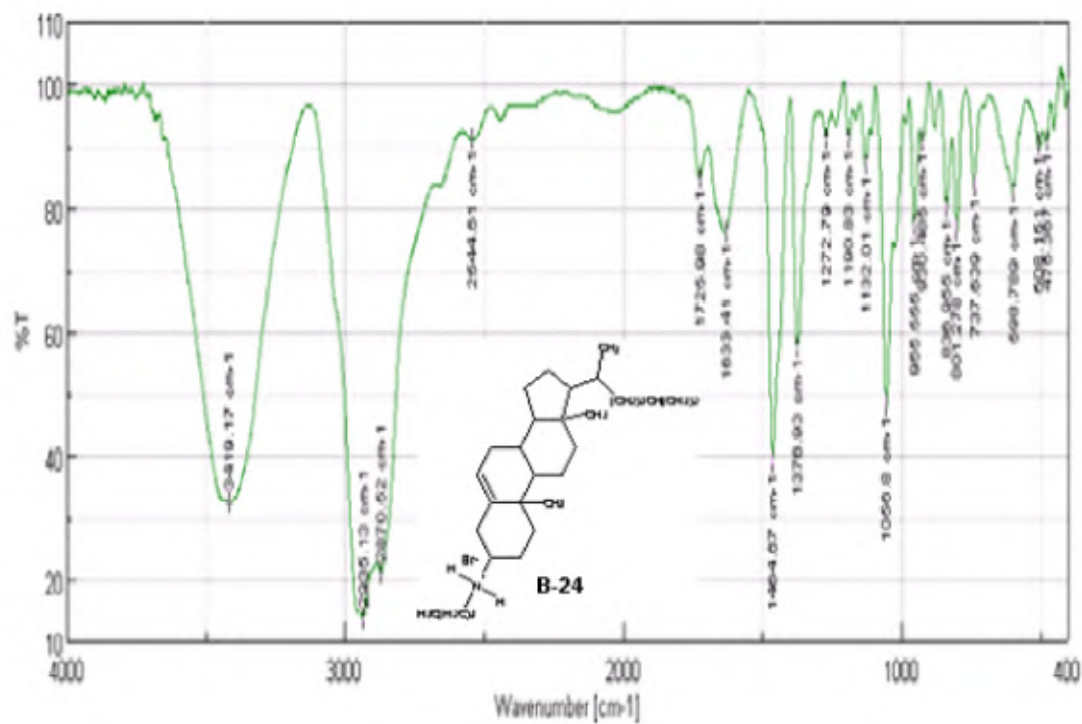
Annexe-14- spectre infrarouge du composé (B-21) dans le KBr



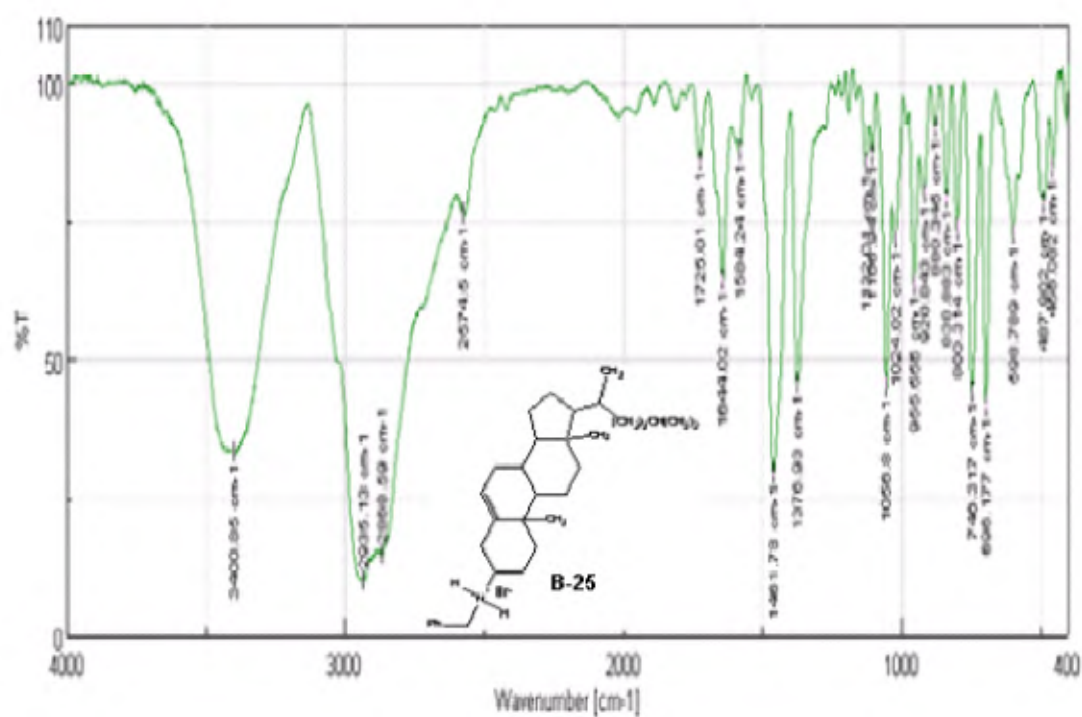
Annexe-15- spectre infrarouge du composé (B-22) dans le KBr



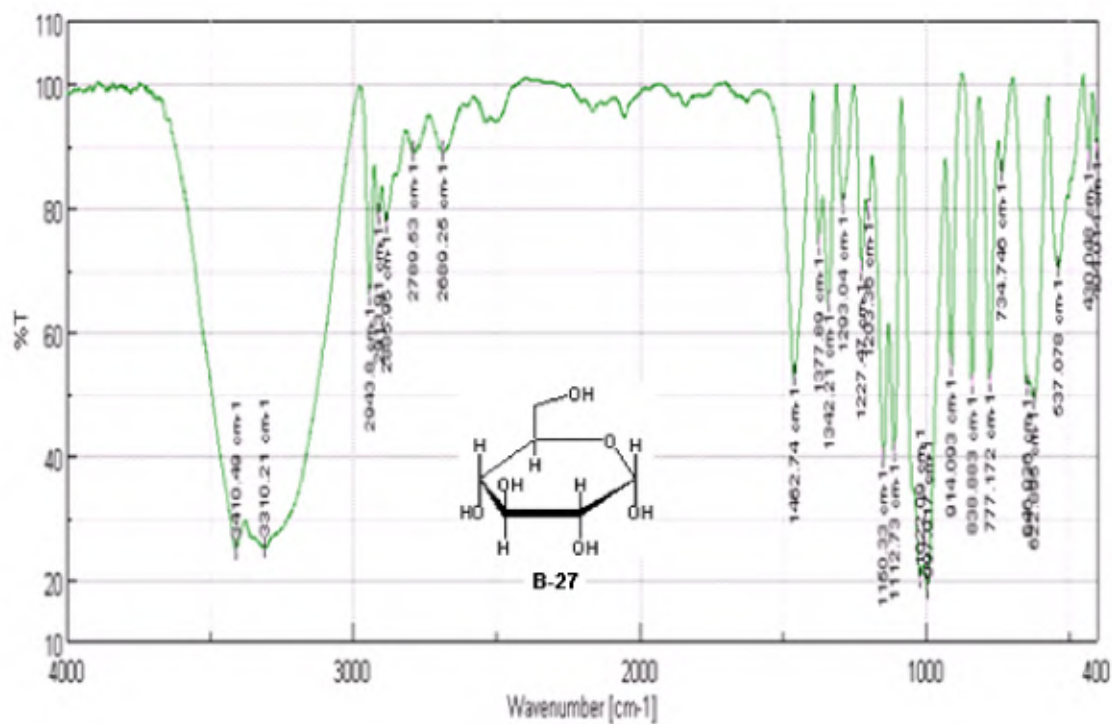
Annexe-16- spectre infrarouge du composé (B-23) dans le KBr



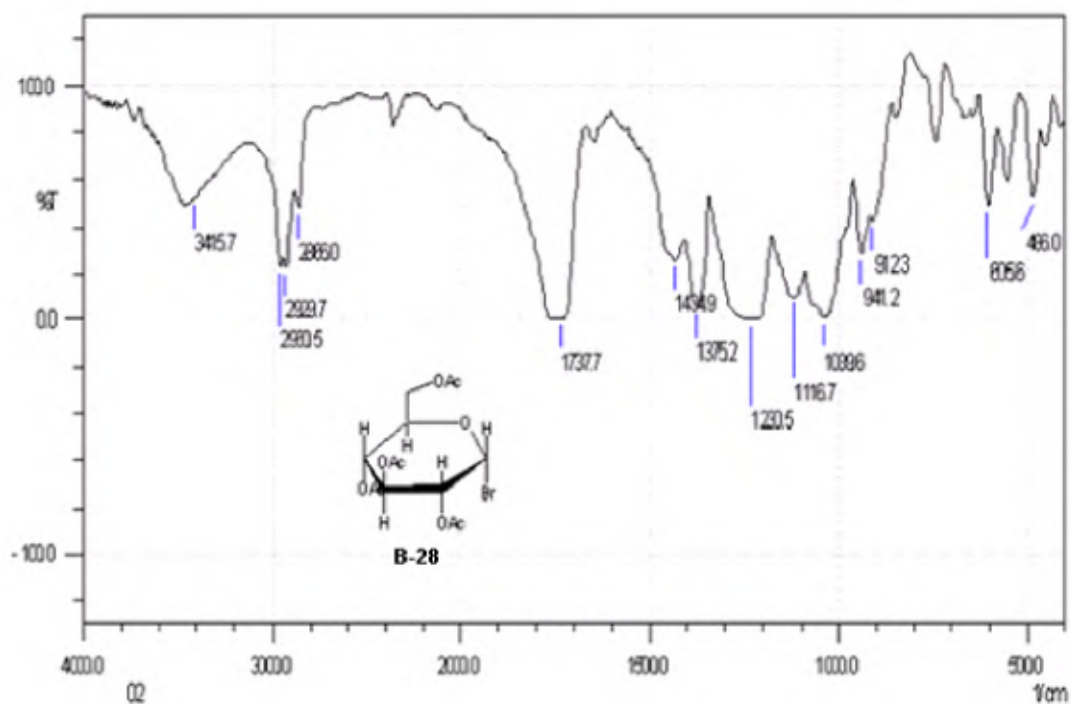
Annexe-17- spectre infrarouge du composé (B-24) dans le KBr



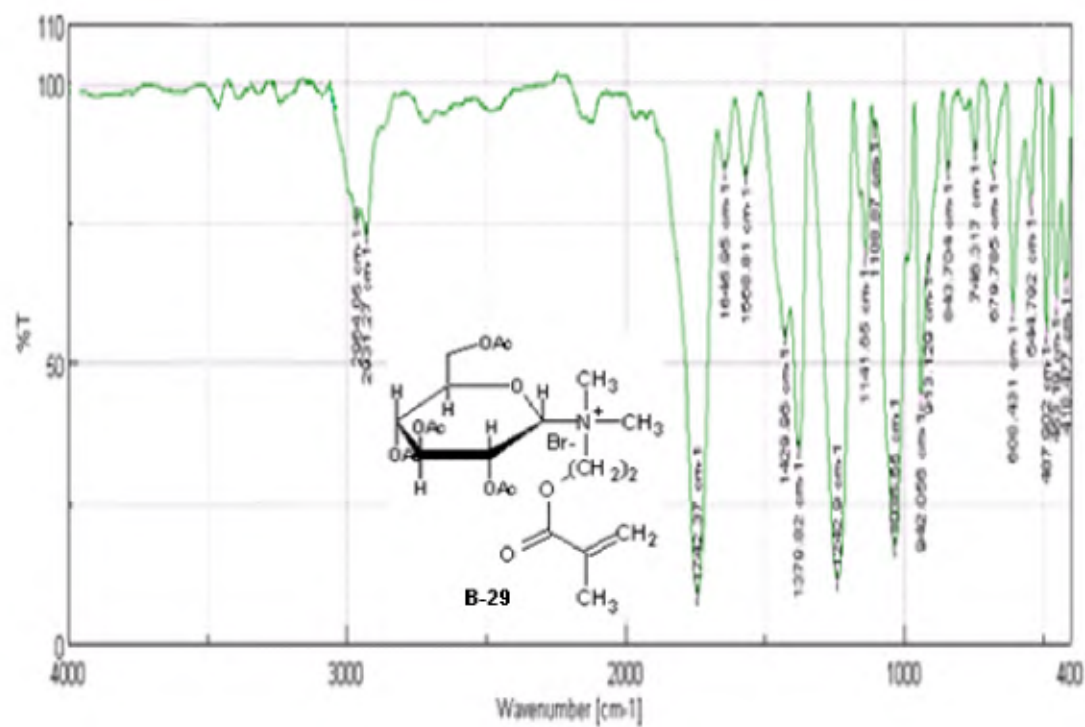
Annexe-18- spectre infrarouge du composé (B-25) dans le KBr



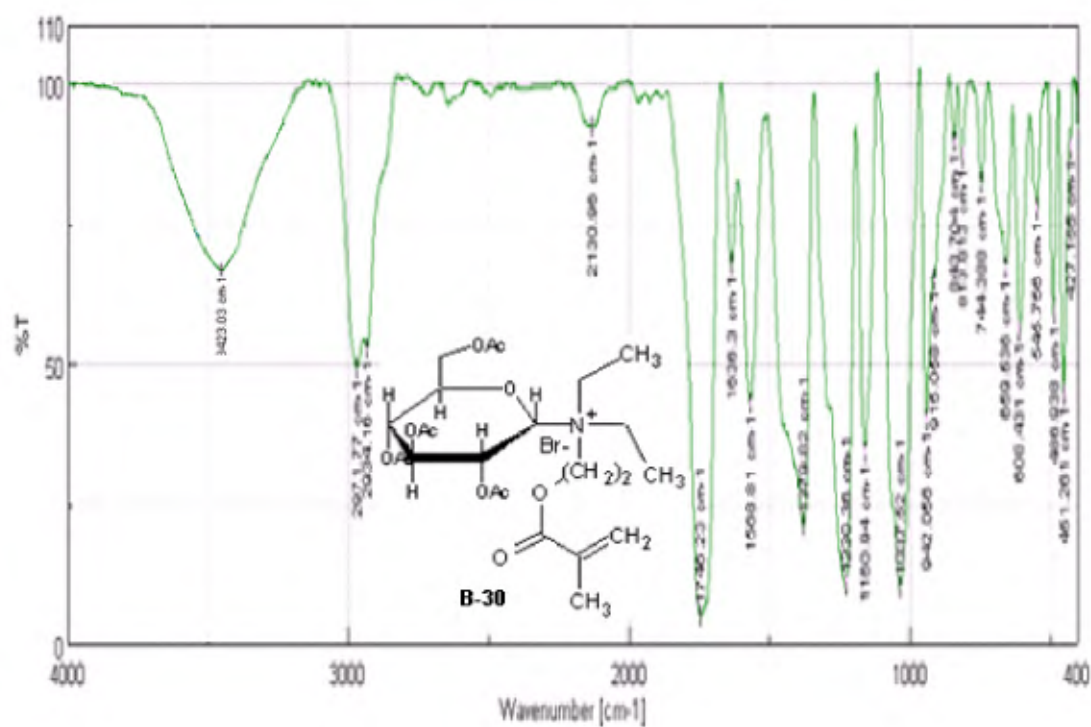
Annexe-19- spectre infrarouge du composé (B-27) dans le KBr.



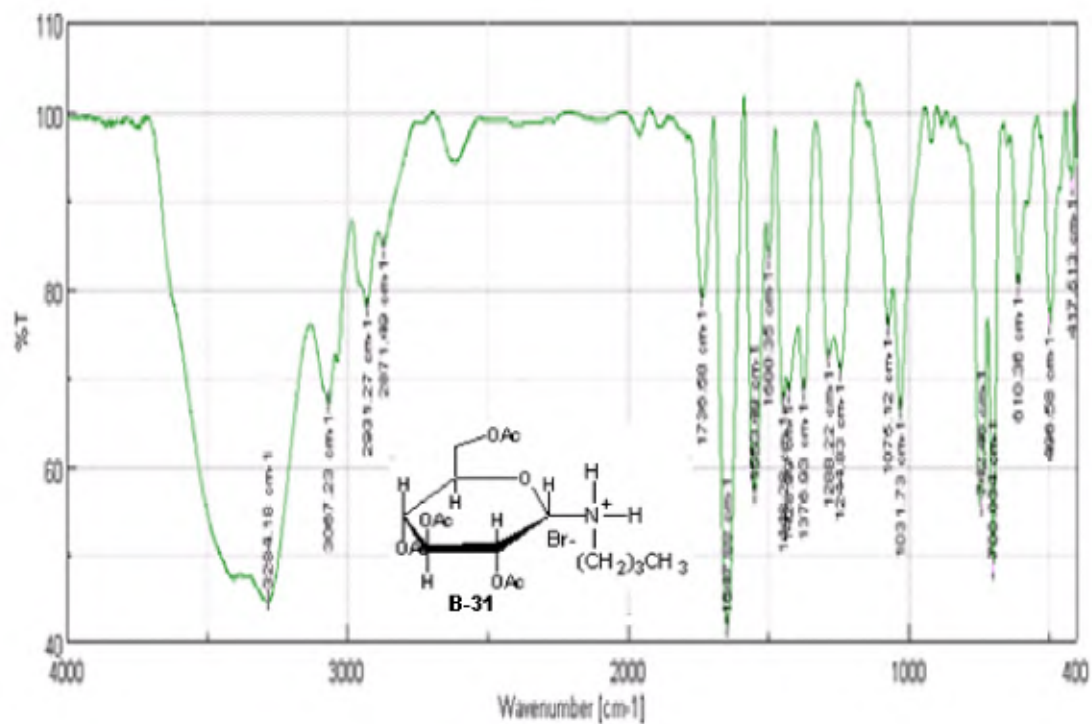
Annexe-20- spectre infrarouge du composé (B-28) dans le KBr.



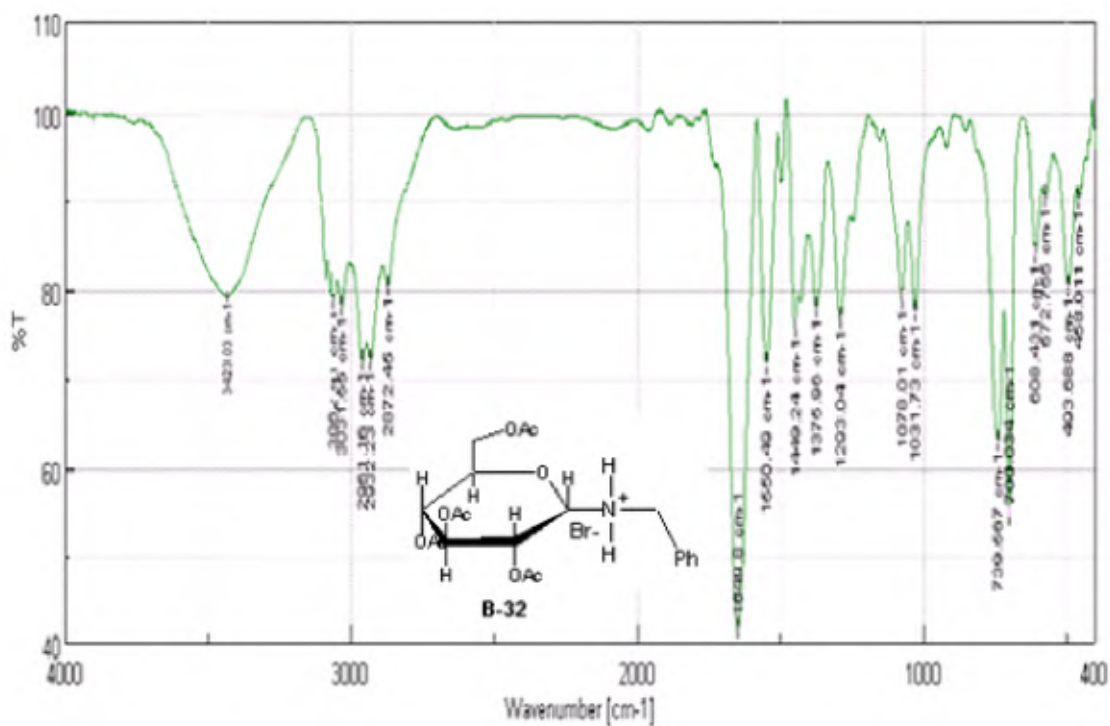
Annexe-21- spectre infrarouge du composé (B-29) dans le KBr.



Annexe-22- spectre infrarouge du composé (B-30) dans le KBr.

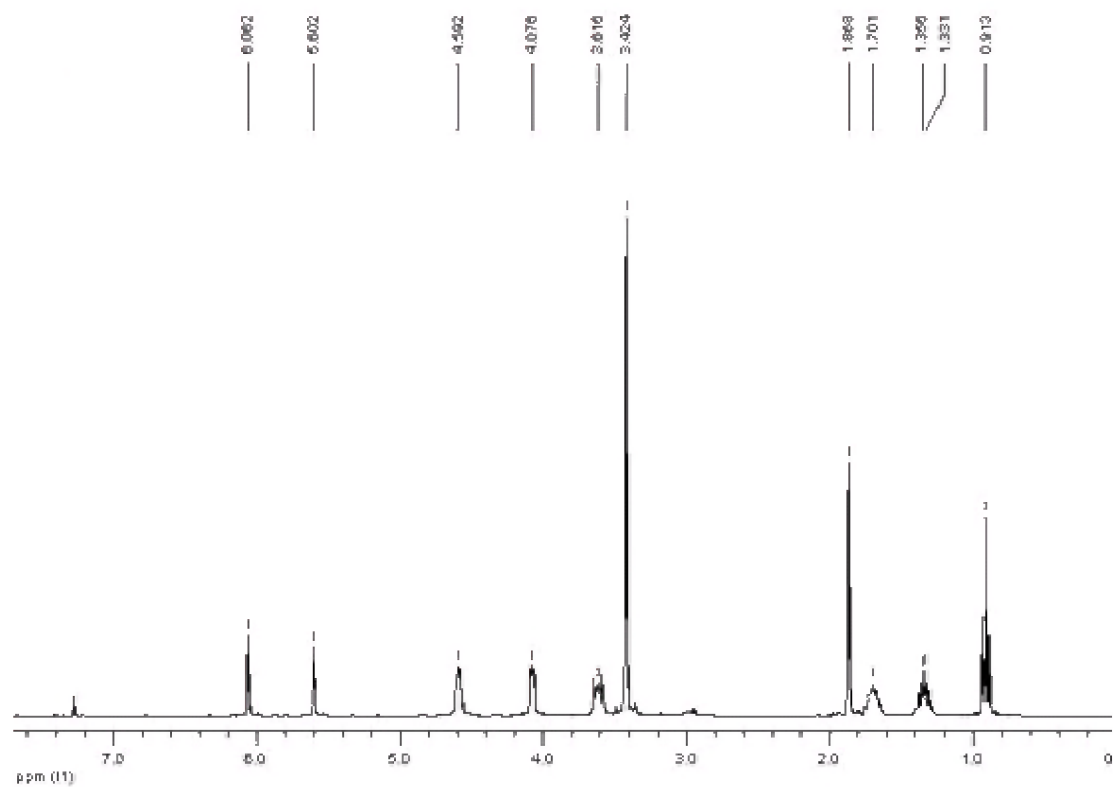


Annexe-23- spectre infrarouge du composé (B-31) dans le KBr

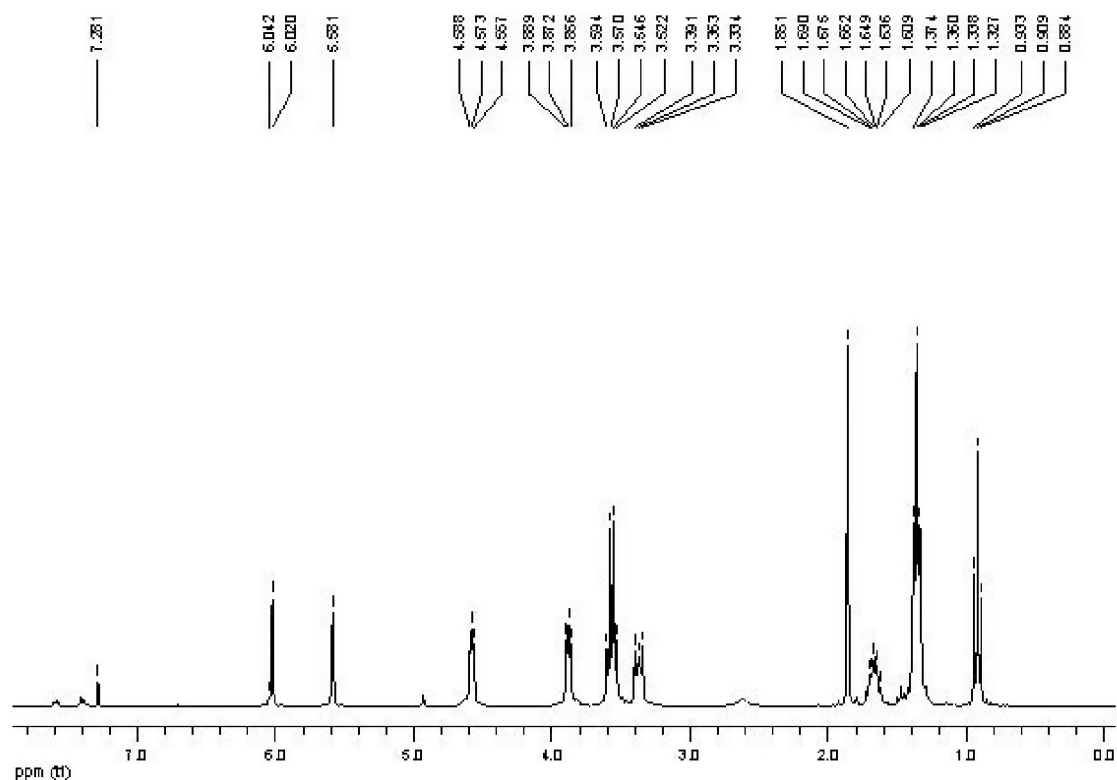


Annexe-24- spectre infrarouge du composé (B-32) dans le KBr

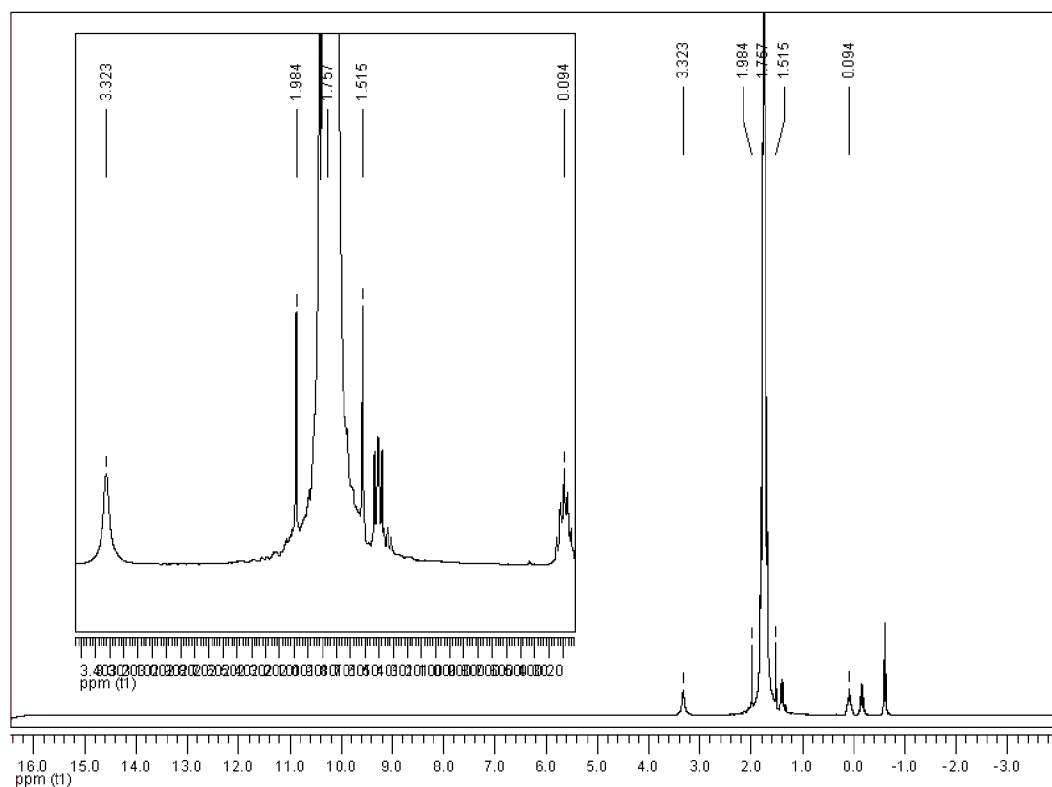
Spectroscopie RMN ^1H



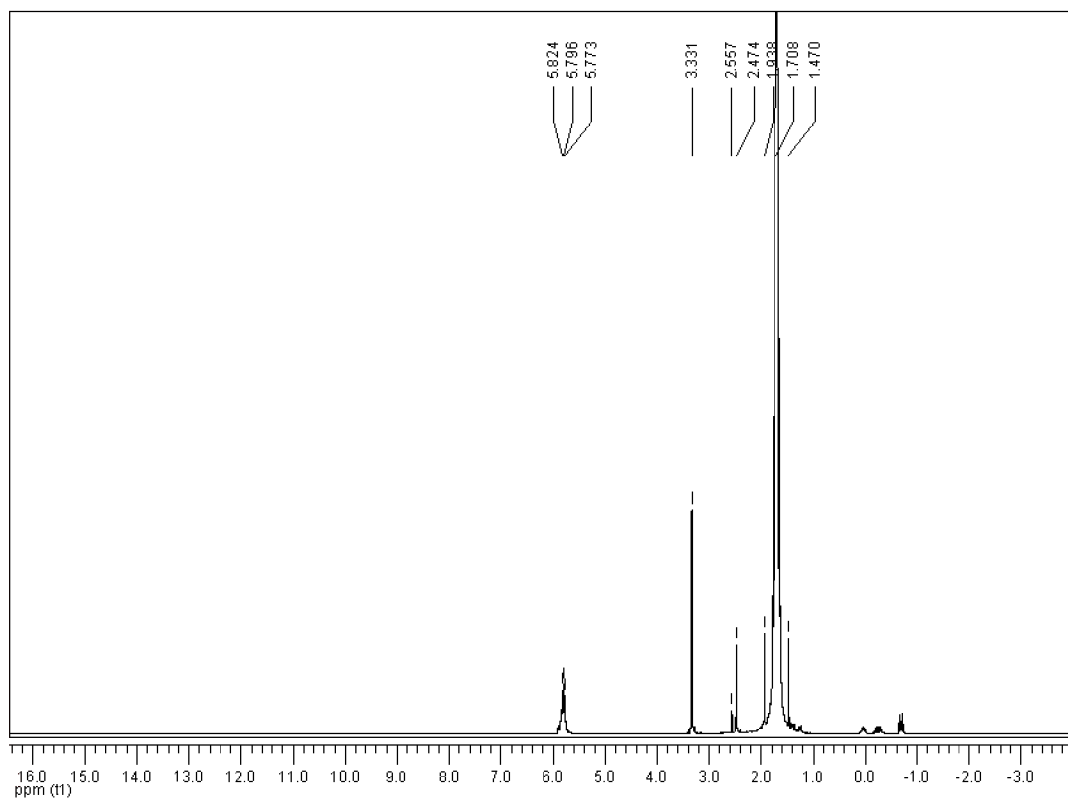
Annexe-25- Spectre RMN ¹H du composé (B-8).



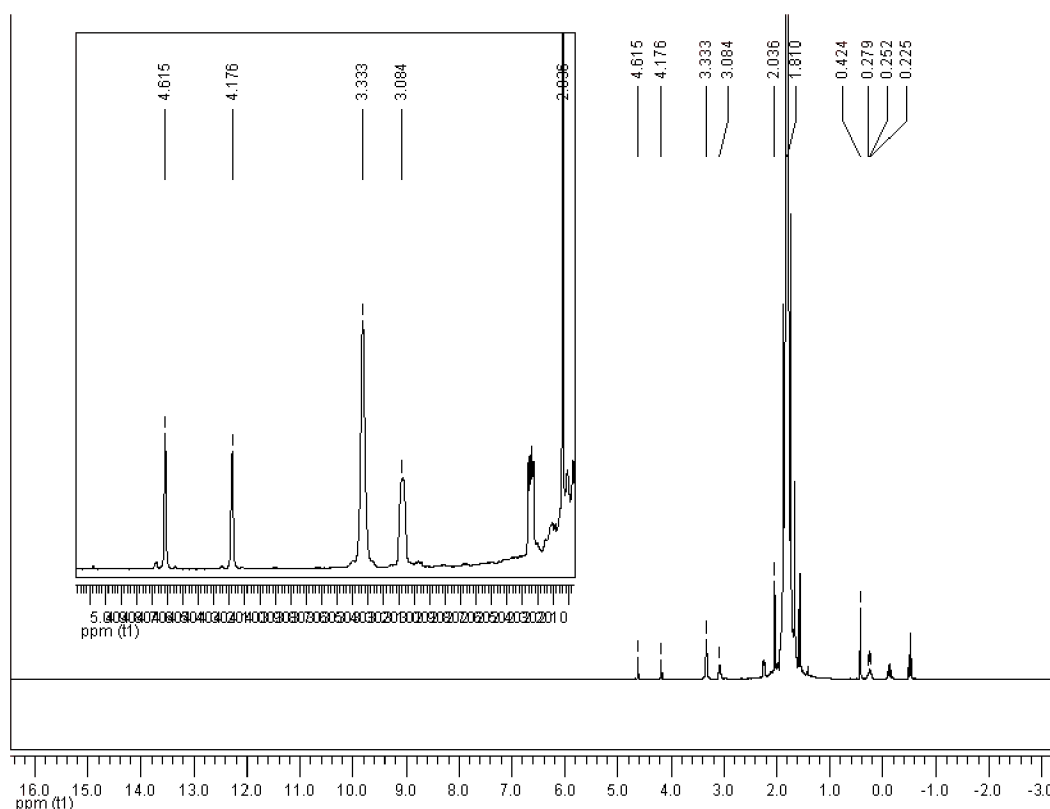
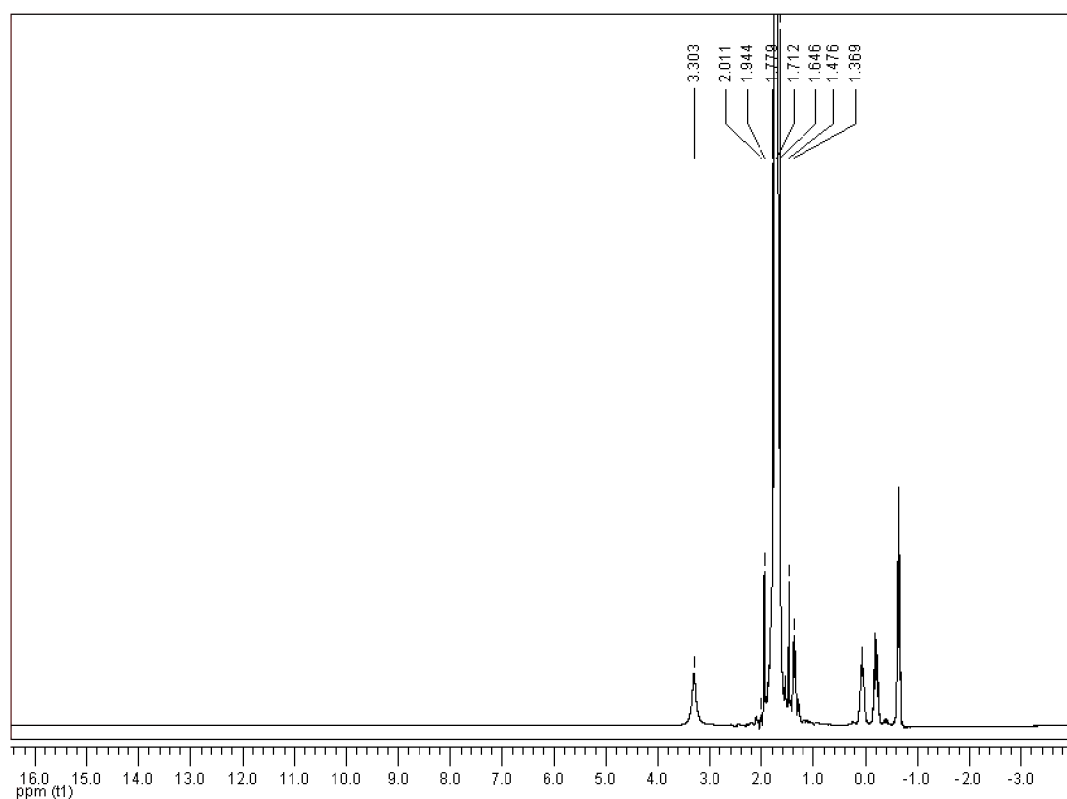
Annexe-26- Spectre RMN ¹H du composé (B-9).

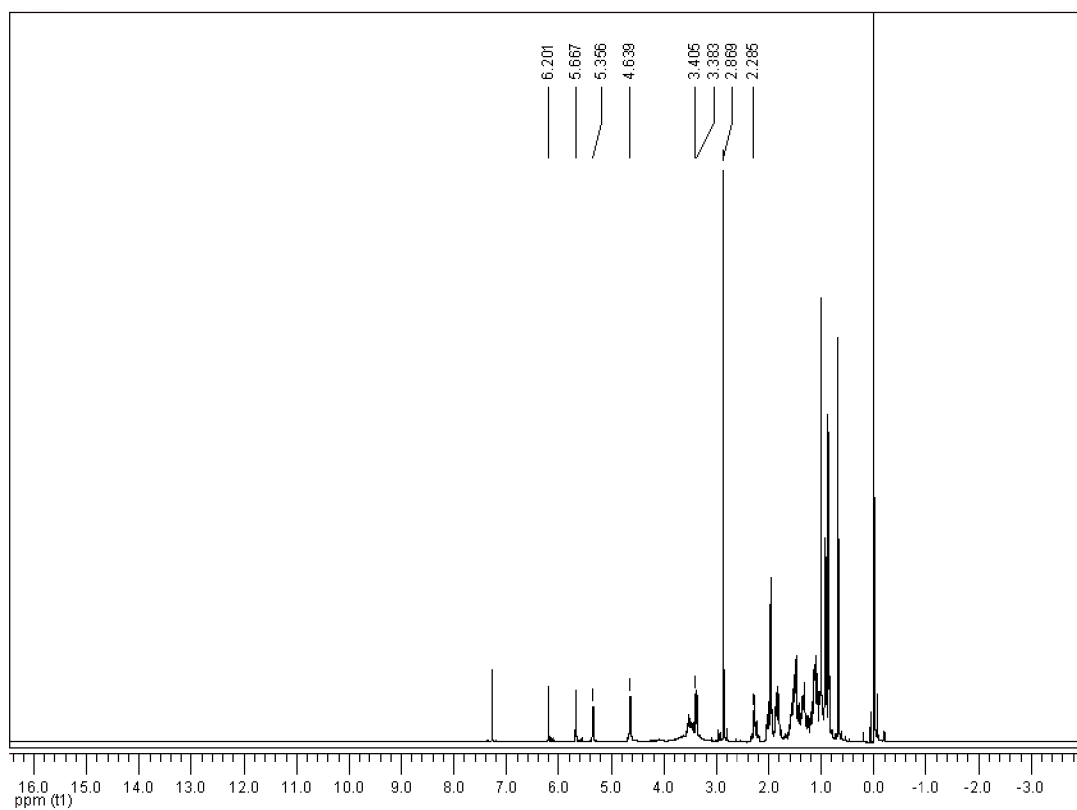


Annexe-27- Spectre RMN ¹H du composé (B-10)

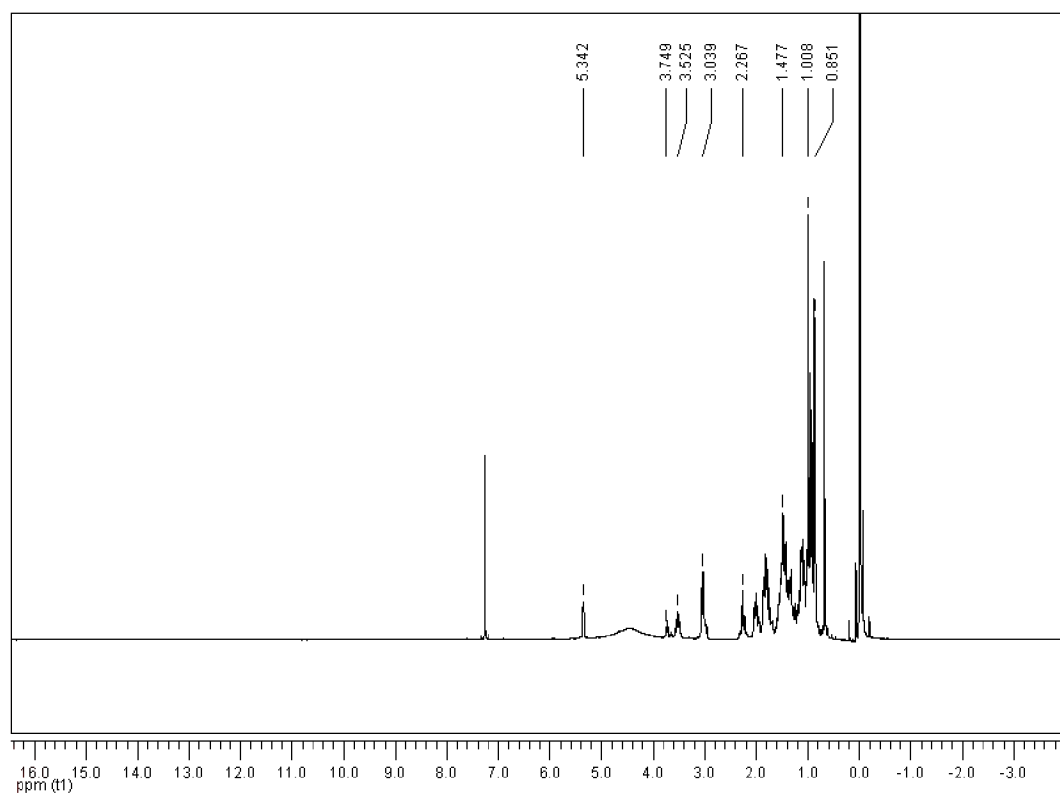


Annexe-28- Spectre RMN ¹H du composé (B-11)

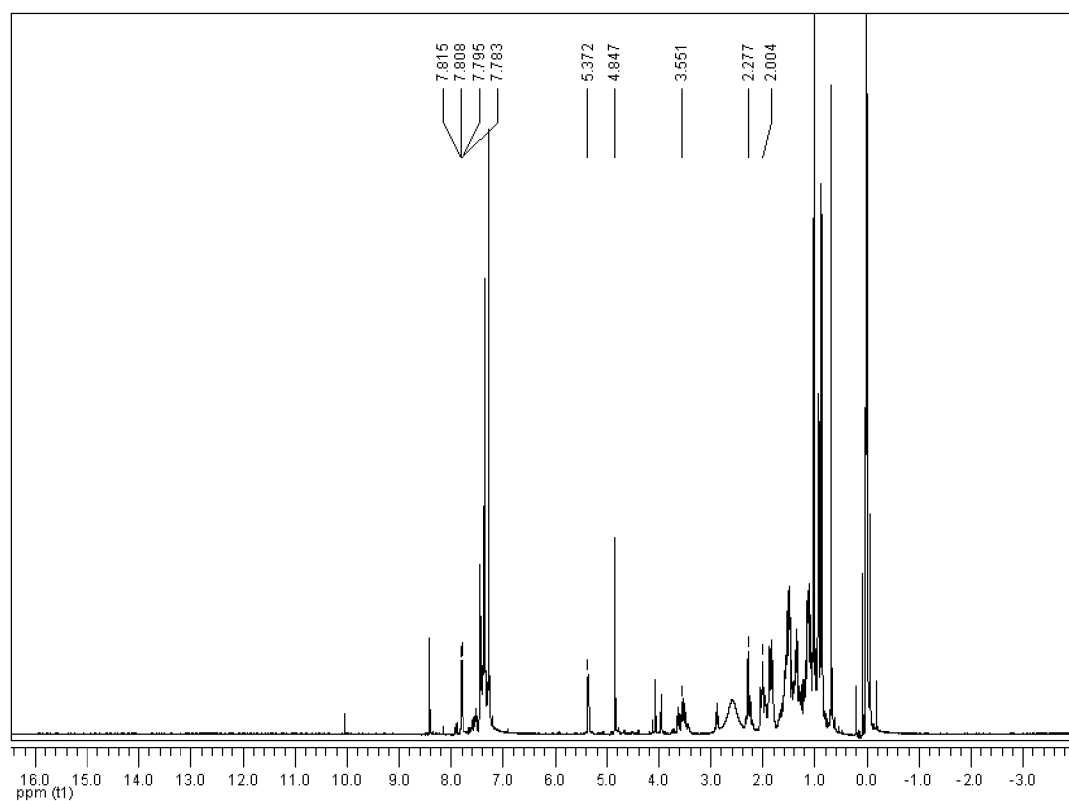
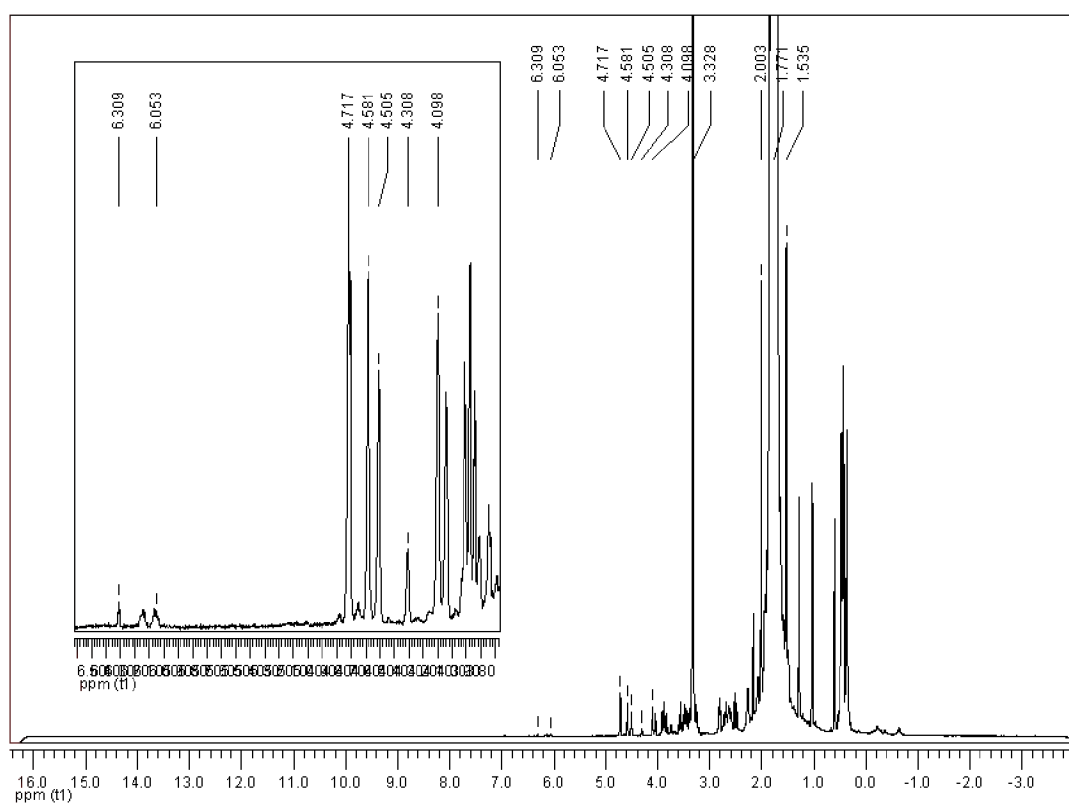
**Annexe-29- Spectre RMN ¹H du composé (B-15)****Annexe-30- Spectre RMN ¹H du composé (B-17)**

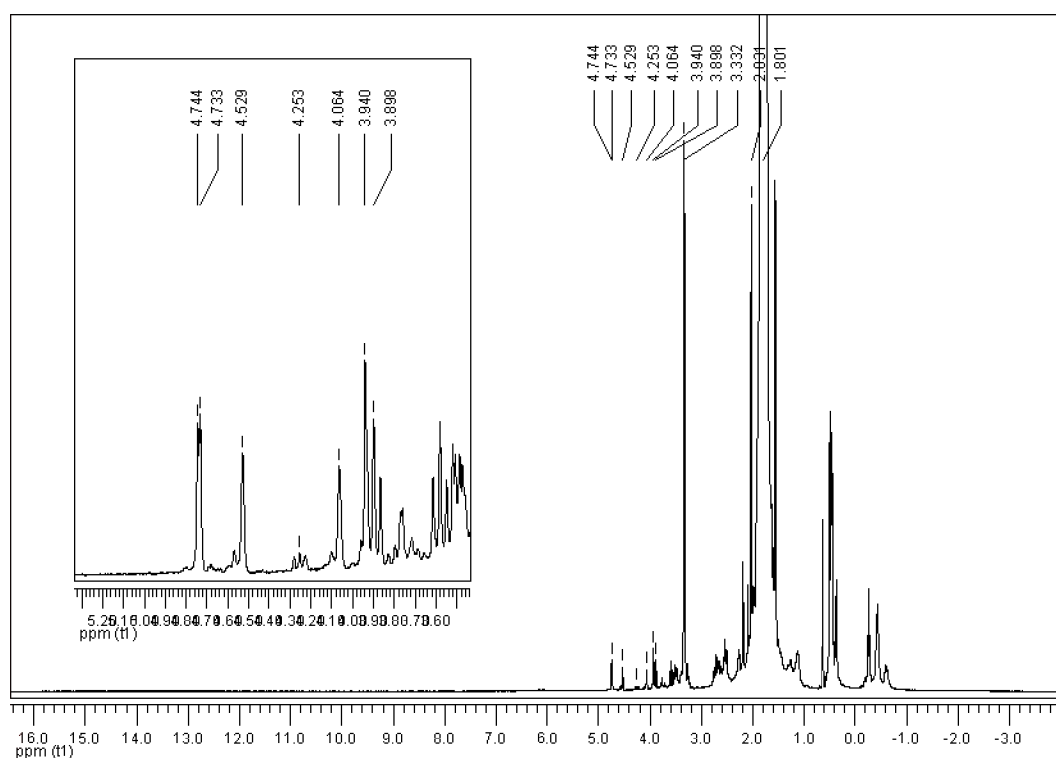
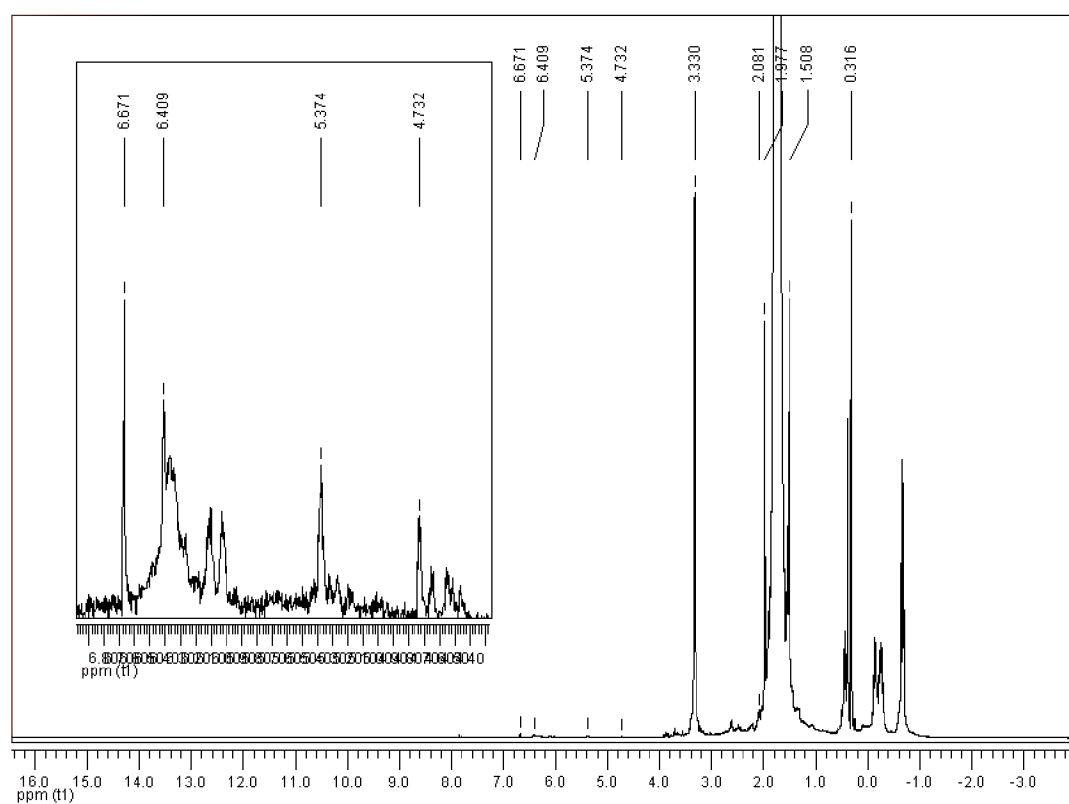


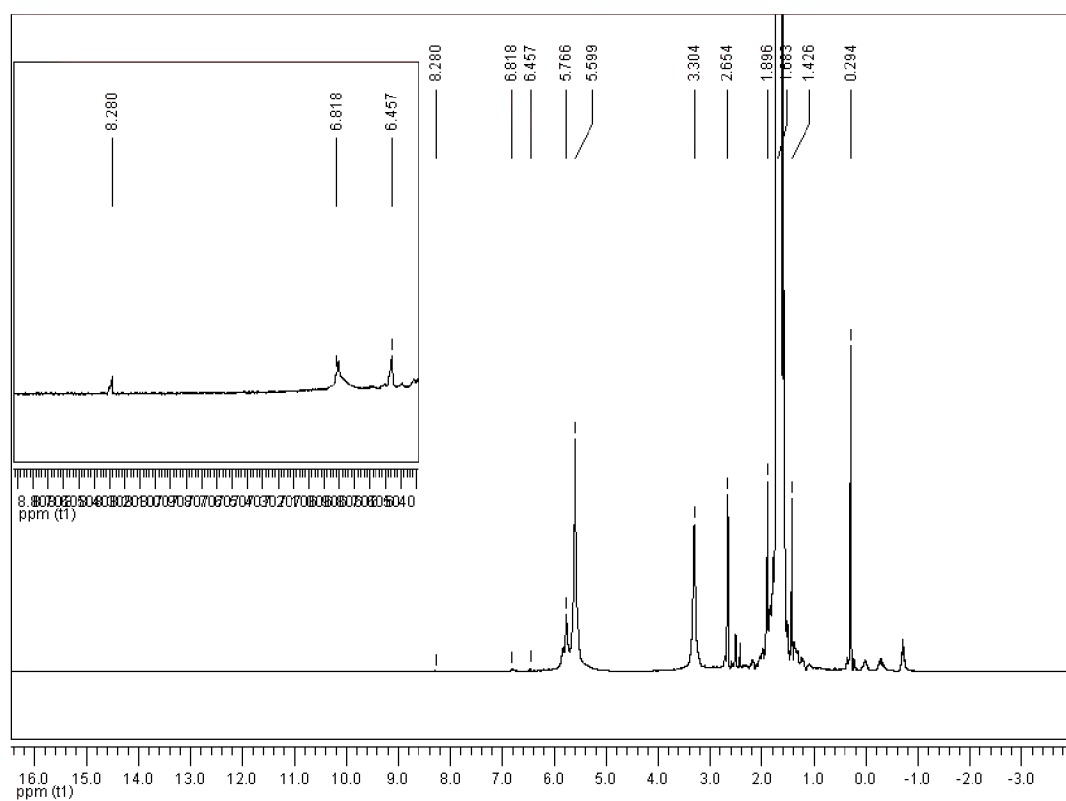
Annexe-31- Spectre RMN ¹H du composé (B-22)



Annexe-32- Spectre RMN ¹H du composé (B-24)

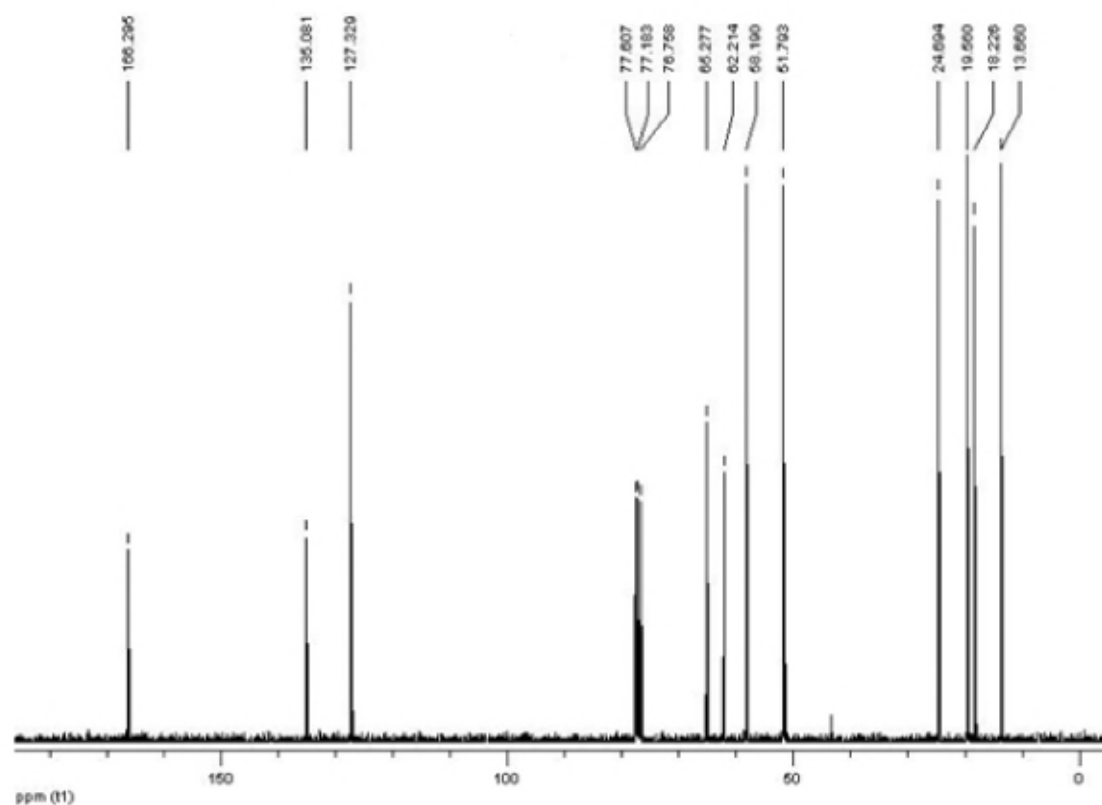
**Annexe-33- Spectre RMN ¹H du composé (B-25)****Annexe-34- Spectre RMN ¹H du composé (B-29)**

Annexe-35- Spectre RMN ¹H du composé (B-30)Annexe-36- Spectre RMN ¹H du composé (B-31)

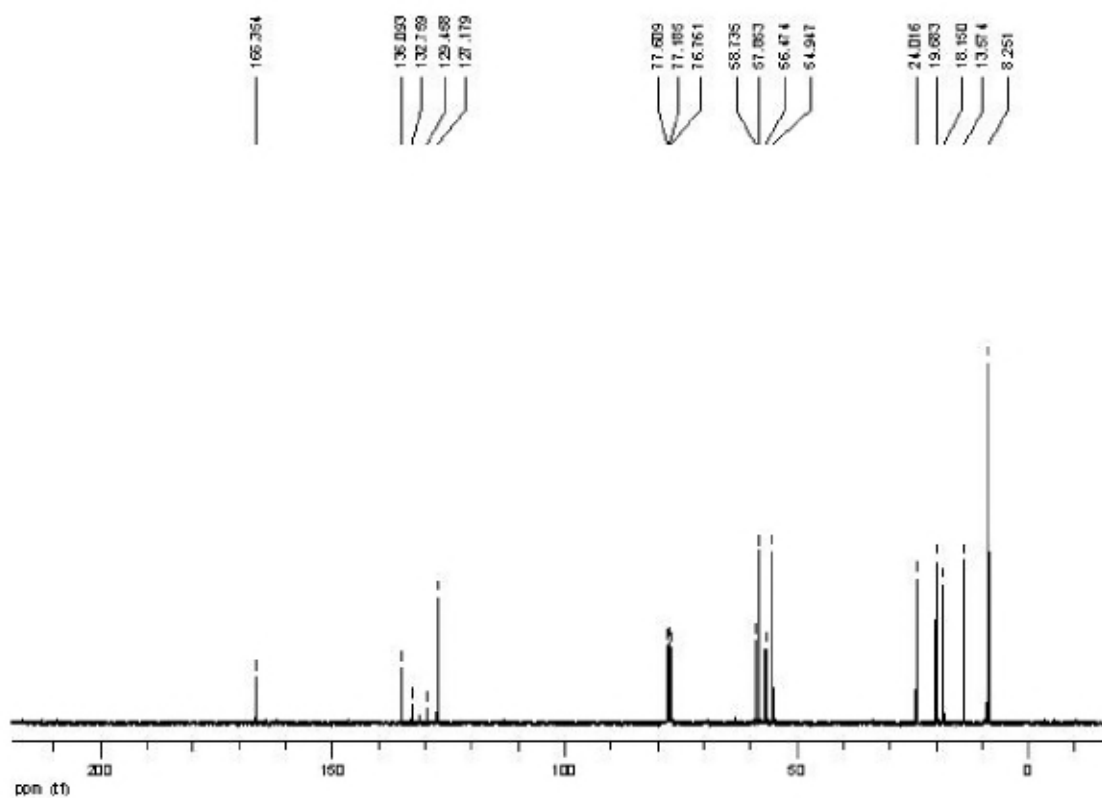


Annexe-37- Spectre RMN ^1H du composé (B-32)

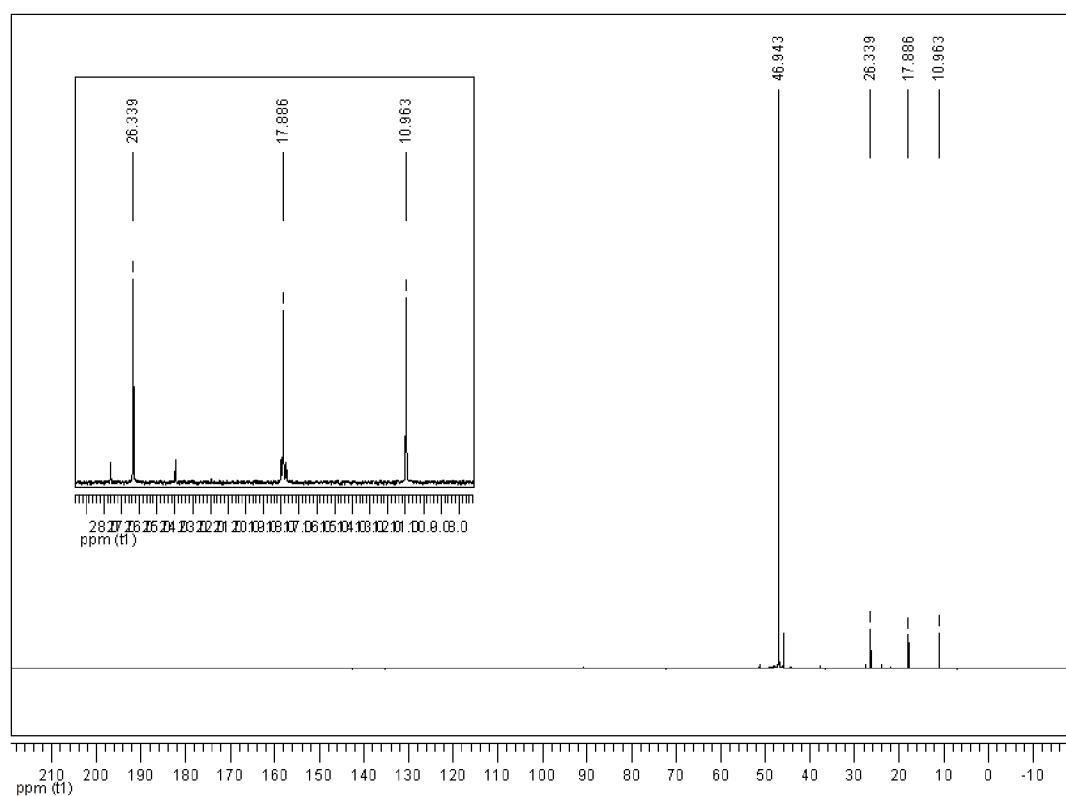
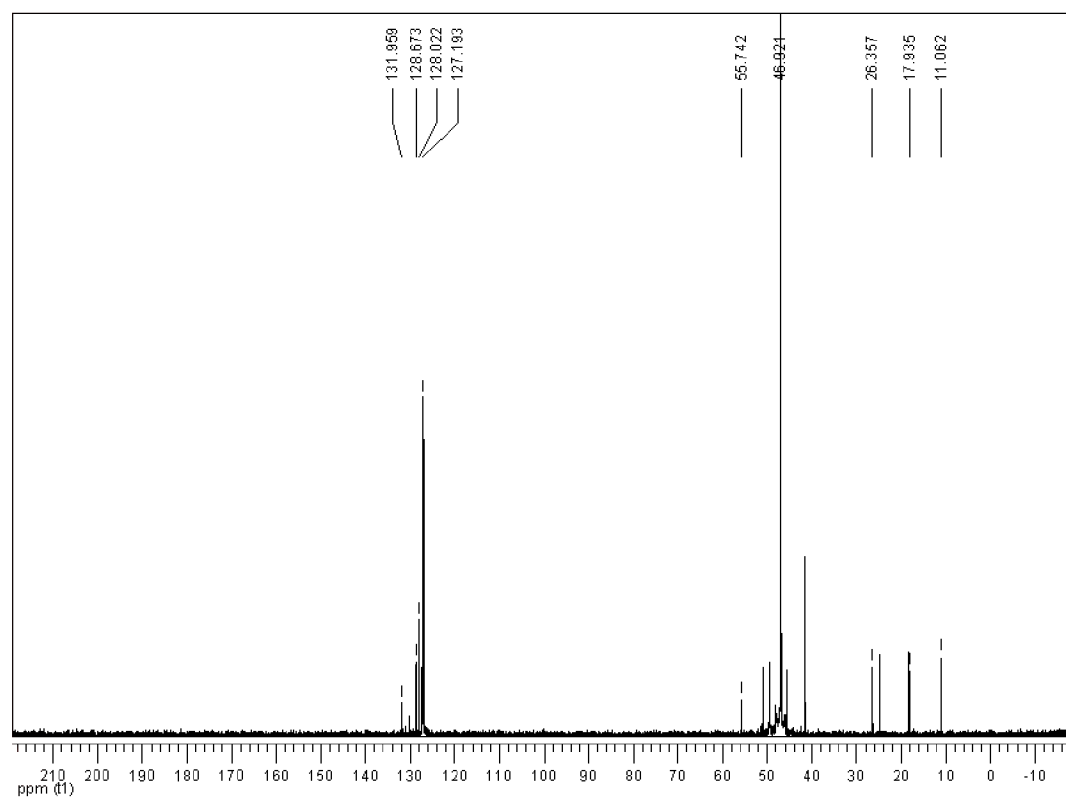
Spectroscopie RMN ^{13}C

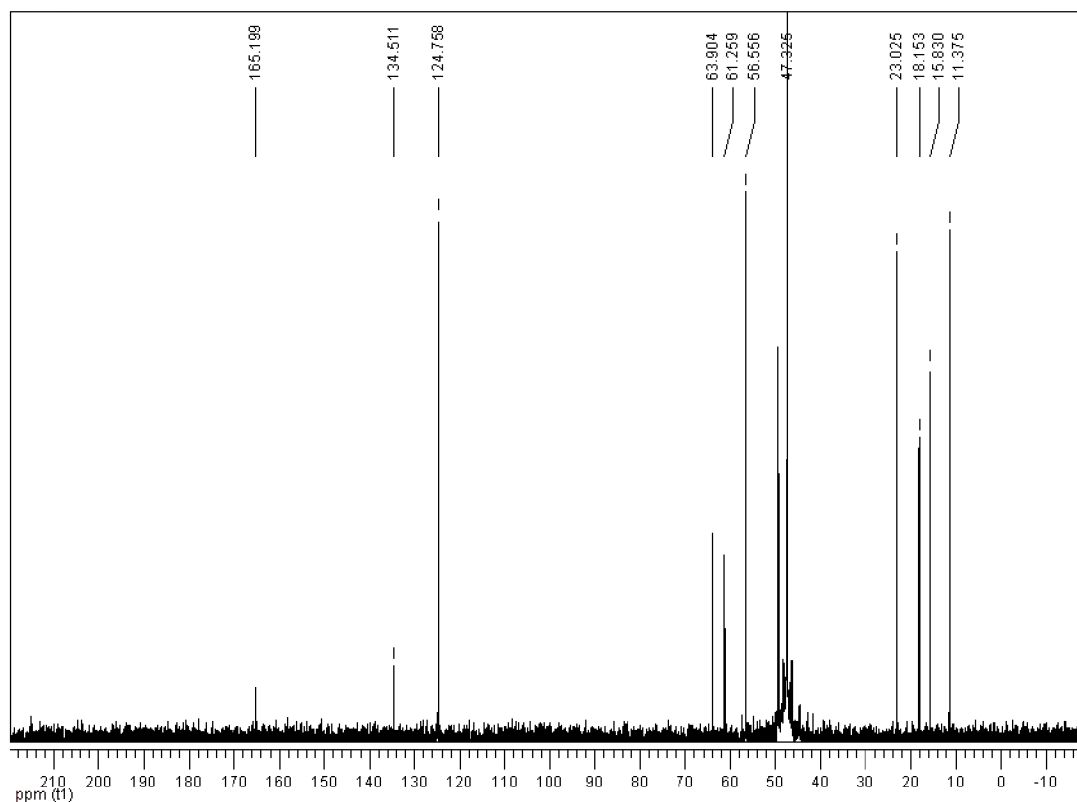


Annexe-38- Spectre RMN ¹³C du composé (B-8).

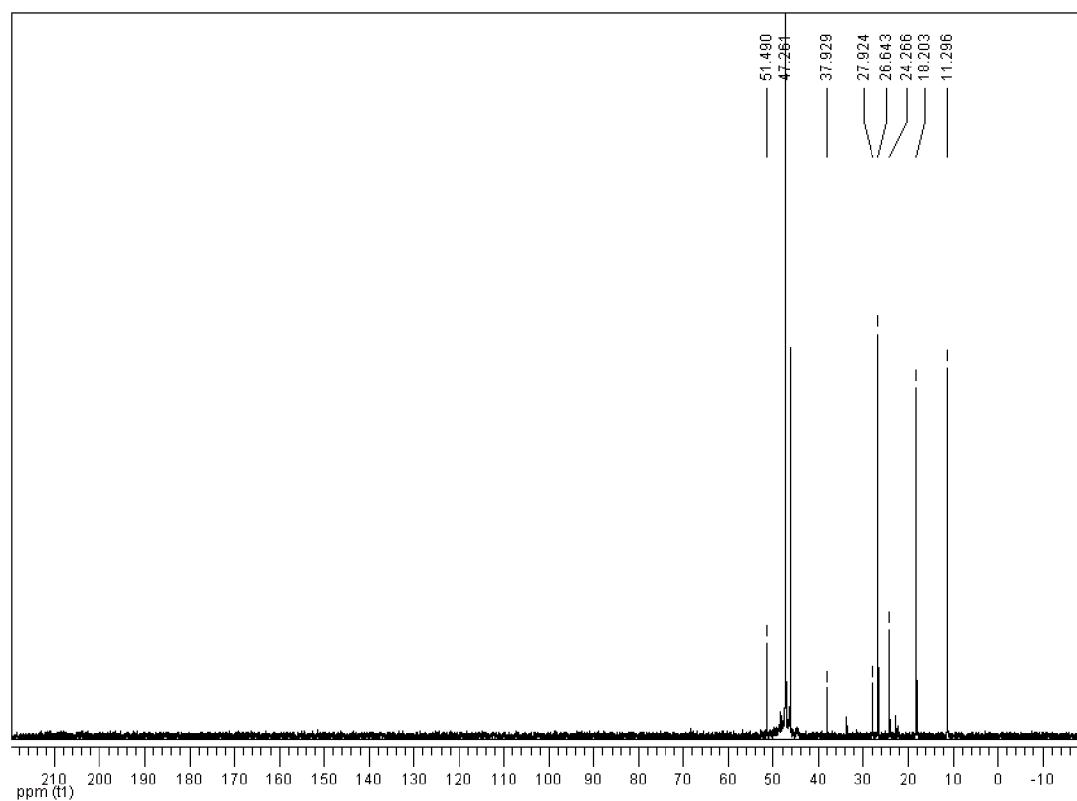


Annexe-39- Spectre RMN ¹³C du composé (B-9)

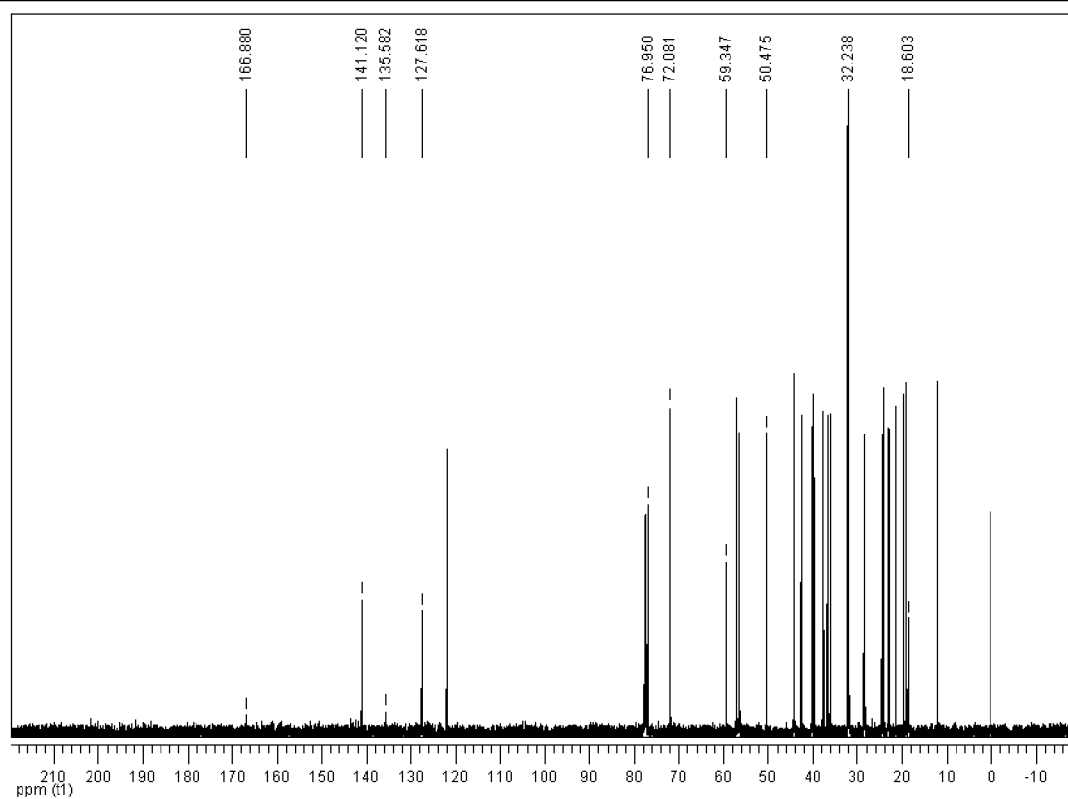
**Annexe-40- Spectre RMN ^{13}C du composé (B-10)****Annexe-41- Spectre RMN ^{13}C du composé (B-11)**



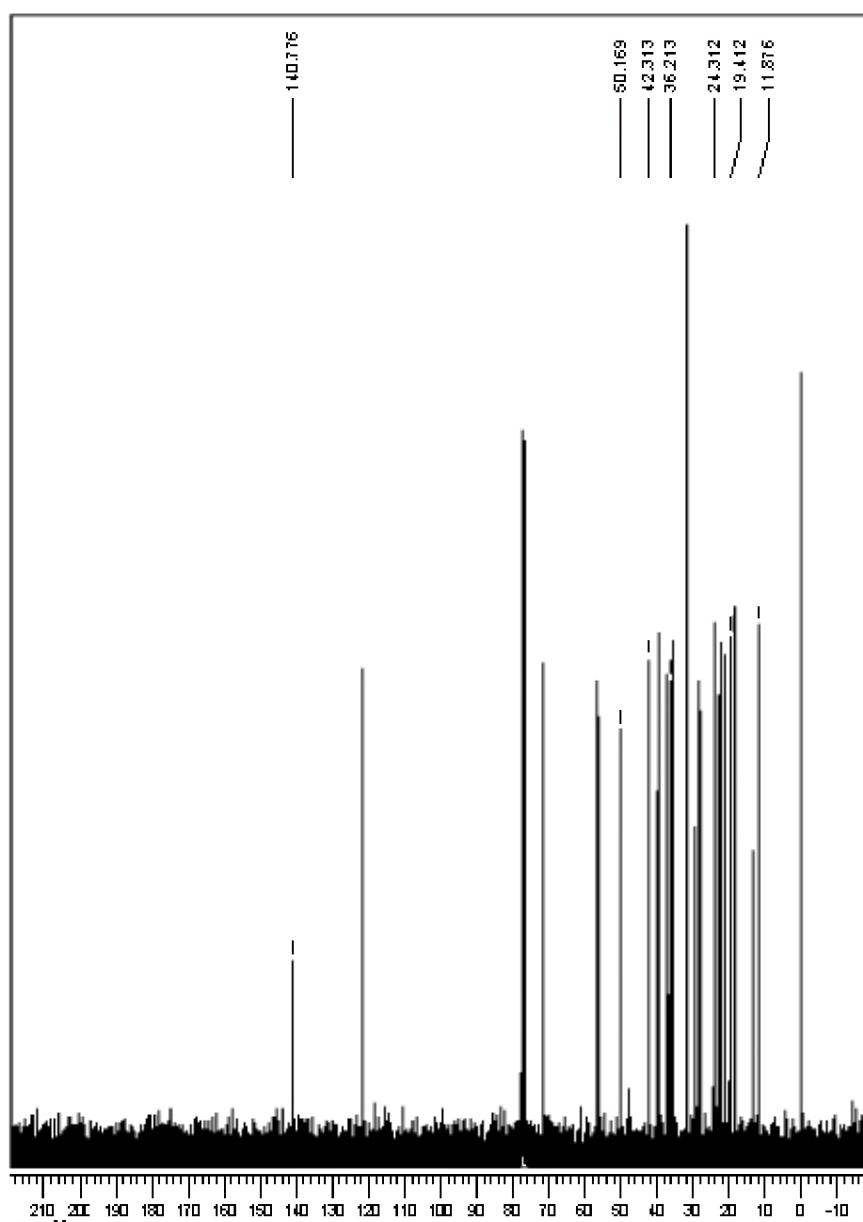
Annexe-42- Spectre RMN ¹³C du composé (B-15)



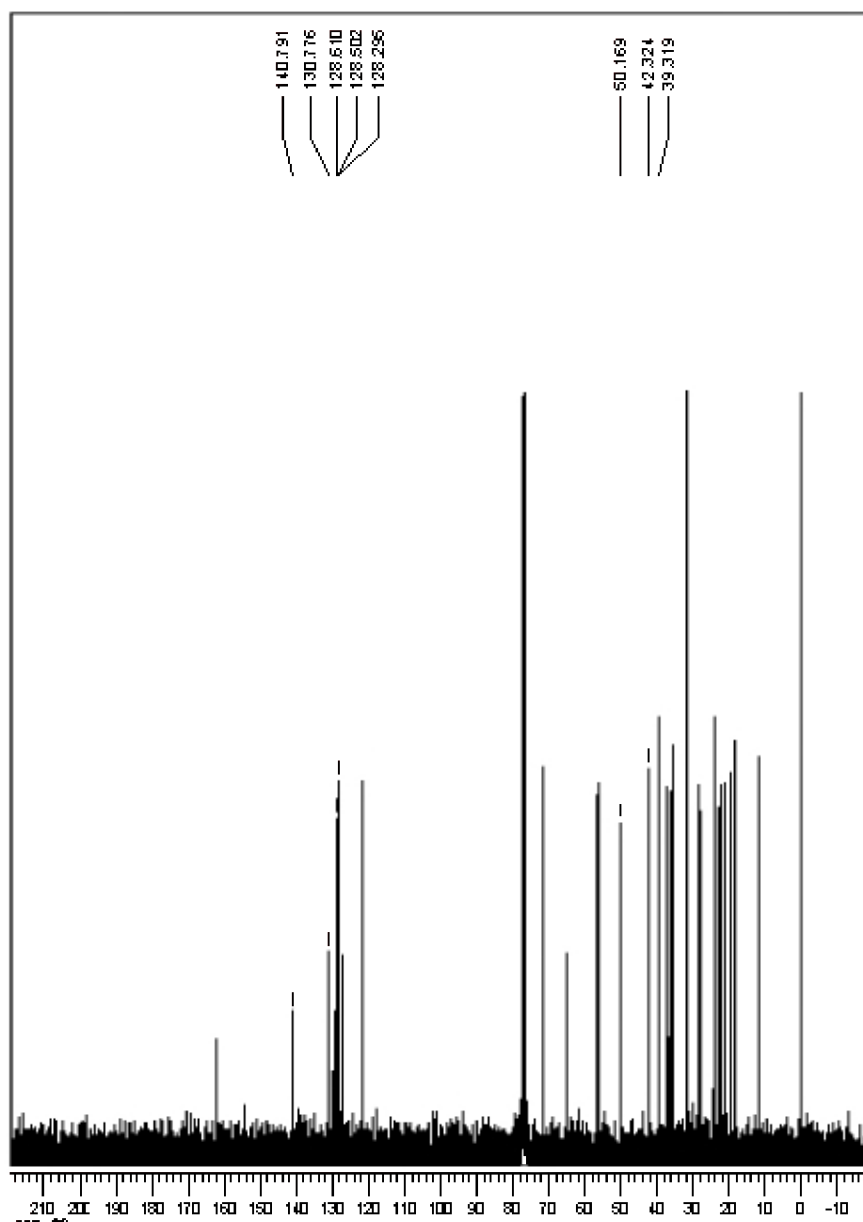
Annexe-43- Spectre RMN ¹³C du composé (B-17)



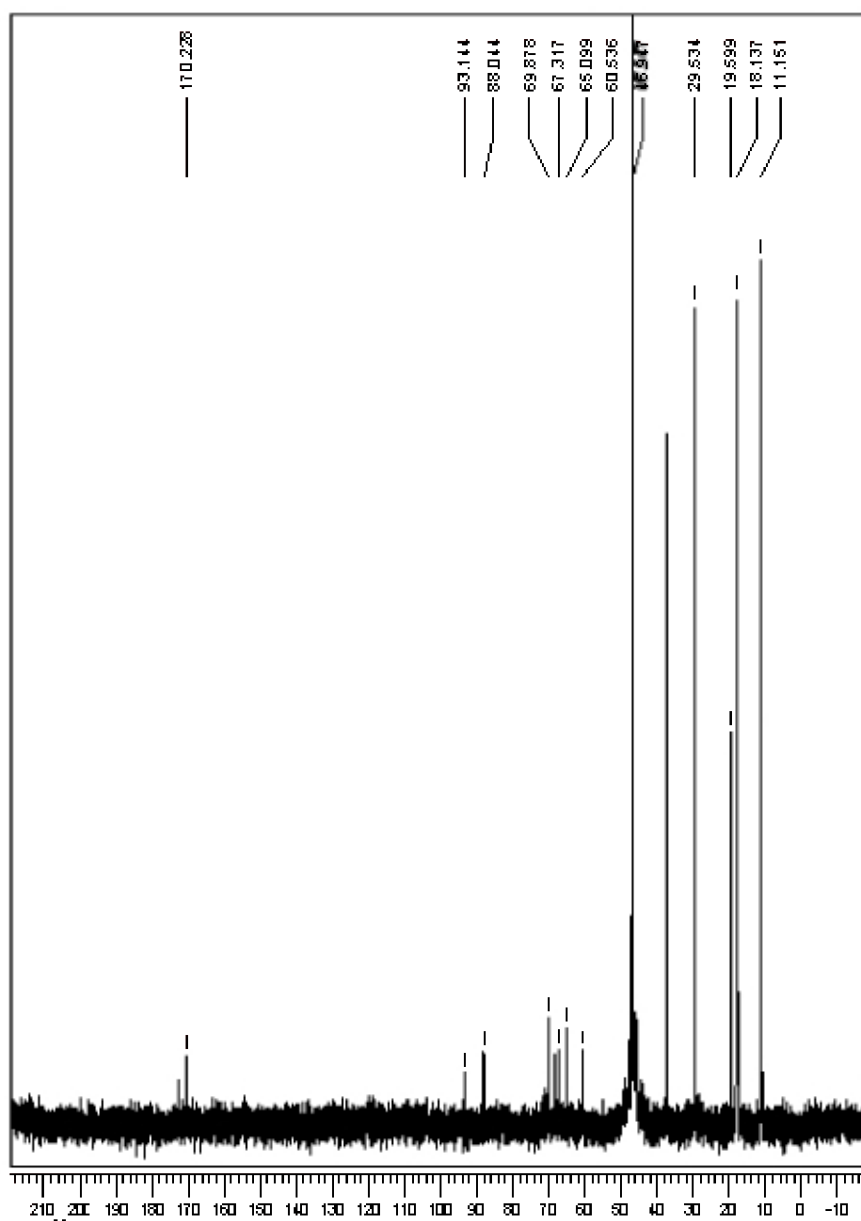
Annexe-44- Spectre RMN ^{13}C du composé (B-22)



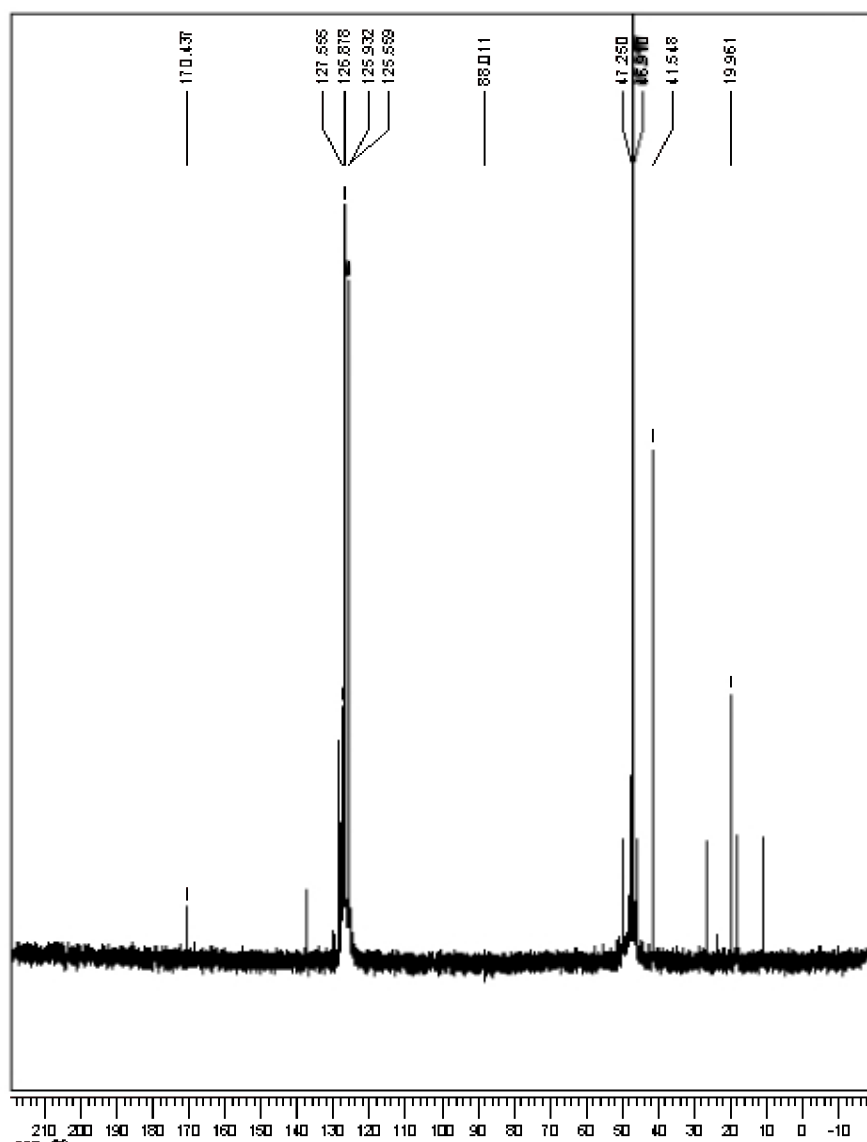
Annexe-45- Spectre RMN ^{13}C du composé (B-24)



Annexe-46- Spectre RMN ^{13}C du composé (B-25)



Annexe-47- Spectre RMN ^{13}C du composé (B-31)



Annexe-48- Spectre RMN ^{13}C du composé (B-32)

Résumé :

Différents types de bromures d'ammonium quaternaire ont été synthétisés à partir de quatre dérivés de bromures de n-butanol et le cyclohexanol, cholestérol et le D-glucose avec cinq amines: la n-butylamine, benzylamine, N,N-Diméthylaminoéthyl méthacrylate, N,N-diéthylaminoéthyl méthacrylate, N,N-diphényl amine . La réaction de ces amines pour former des sels quaternaires avec les bromures d'alkyle ont été différents. Tous les intermédiaires de synthèse et les sels de bromure produits ont été caractérisés par FT-IR, RMN-¹H et RMN-¹³C. L'activité antibactérienne des composés synthétisés ont été évalués *in vitro* contre certaines bactéries gram-positives et gram-négatives et certains d'entre eux, ils ont montré des résultats remarquables.

Mots clés: Alkyle alcools, bromures d'alkyle, sels d'ammonium quaternaire, l'évaluation antibactérienne

Abstract:

Different kinds of quaternary ammonium bromides were synthesized from four bromides derived from n-butanol and cyclohexanol, cholesterol and D-glucose with five amines: n-butyl amine, benzyl amine, N, N-dimethylaminoethyl methylacrylate, N, N-diethylaminoethyl methylacrylate, N, N- diphenyl amine. The susceptibility of those amines to form quaternary salts with the alkyl bromides were different. All synthetic intermediates and the resultant bromide salts were characterized by FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. The antibacterial activity of the synthetic intermediates and the final compounds were evaluated *in vitro* against some gram-positive and gram-negative bacteria and some of them they showed remarkable results.

Keywords: Alkyl alcohols, Alkyl bromides, quaternary ammonium salts, antibacterial evaluation.