

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SETIF1

FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THESE

Présentée au Département de Génie des procédés

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES

Filière : Génie des procédés

Option : Génie électrochimique

Par

M^{me} MAMMERI Samia

THÈME

**Elaboration de nouveaux matériaux moléculaires à base de
Dihydropyrimidinone et étude de leurs propriétés inhibitrices de corrosion
et de protéase principale du SARS-CoV-2.**

Soutenue le : 26 / 03 /2022, devant le Jury :

DOUADI Tahar	Pr	U.F.A. Sétif-1	Président
CHAFAI Nadjib	MCA	U.F.A.Sétif-1	Rapporteur
MAOUCHE Naima	Pr	U.F.A. Sétif-1	Examinatrice
BAHLOUL Ahmed	MCA	U.M.B.I.B. Bou-Arréridj	Examineur
FADHEL Ammar	MCA	U.M.K.Biskra.	Examineur
BELHOUCINE Yougurta	MCA	U. 20 Aout1955 de Skikda	Examineur
CHAFAA Salah	Pr	U.F.A. Sétif-1	Rapporteur en retraite

Remerciements

Je remercie avant tout « **ALLAH** », tout puissant, de m'avoir donné la force, le courage et la volonté de poursuivre et dépasser toutes les difficultés.

Ce travail a été réalisé au laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC), faculté de technologie, département du génie des procédés, université Ferhat Abbas-Sétif 1, sous la direction du Professeur **CHAFAA Salah**.

Tout d'abord, Je tiens, à remercier avec ma profonde gratitude, mon directeur de thèse Professeur **CHAFAA Salah** pour m'avoir intégrée dans son laboratoire et pour sa disponibilité et ses conseils précieux qui m'ont beaucoup aidée à mener à bien la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance.

J'adresse mes remerciements particuliers à Monsieur **CHAFAI Nadjib**, Maître de conférences, à l'Université de Sétif-1, pour son aide précieuse. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur **DOUADI Tahar**, Professeur à l'Université de Sétif-1, d'avoir accepté de juger ce travail et de présider le jury de ma soutenance. Je l'ai perçu comme un grand honneur.

Je tiens à remercier sincèrement Madame **MAOUCHE Naima**, Professeure à l'Université de Sétif-1, pour sa présence parmi le jury de ce travail.

J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur, **BAHLOUL Ahmed**, Professeur à l'Université de Sétif-1, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury de soutenance.

Je remercie Monsieur **FADHEL Ammar**, maître de conférences, à l'université de Biskrapour l'intérêt qu'il a porté à juger mon travail.

Je remercie également Monsieur **BELHOUCINE Yougurta** Maître de conférences à l'université de Skikda, d'avoir accepté de participer au jury.

Je ne saurai jamais remercier assez Mademoiselle **HARKAT Hassina**, Professeure à l'Université M. B. BATNA-2, qui, sans son aide, je n'aurais pas travaillé avec ce genre de molécules. Je lui suis très reconnaissante.

Un grand Merci à Monsieur **Nessark Belkassem**, à Madame **Kerkour Rachida**, à Madame **Samiya Zaout** et à tous les membres du LEMMC et spécialement Mesdames **Fouzia Boujema** et **Souad Rechidi**, pour leur aide et pour tous les bons moments passés ensemble.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail;

A mes parents,

A mon mari,

A mes enfants,

A toute ma famille.

Table des matières

<i>Table des matières</i>	<i>iii</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>viii</i>
Introduction	1
1. CONTEXTE GENERAL.....	1
2. OBJECTIFS.....	2
3. STRUCTURE DE LA THESE.....	3
REFERENCES :	4
<i>Chapitre I : Rappels théoriques et étude bibliographique</i>	<i>8</i>
I.1. DEFINITION DE LA CORROSION.....	8
I.2. TYPES DE CORROSION.....	8
I.2.1. La corrosion chimique.....	8
I.2.2. La corrosion bactérienne.....	9
I.2.3. La corrosion électrochimique (humide).....	9
I.3. PROTECTION CONTRE LA CORROSION.....	10
I.3.1. Protection par revêtement.....	10
I.3.1.1. La protection cathodique.....	11
I.3.1.2. La protection anodique.....	11
I.3.2. Protection par inhibiteurs de corrosion.....	12
I.3.2.1. Historique.....	12
I.3.2.2. Définition.....	12
I.3.2.3. Propriétés des inhibiteurs.....	12
I.3.2.4. Classes d'inhibiteurs.....	13
I.3.2.4.1. Selon la nature des molécules.....	13
I.3.2.4.2. Selon la nature électrochimique.....	14
I.3.2.4.3. Selon leurs mécanismes d'action inter faciale.....	15
I.3.3. Isothermes d'adsorption.....	16
I.3.3.1. Isotherme de Langmuir.....	16
I.3.3.2. Isotherme de Temkin.....	16
I.3.3.3. Isotherme de Frumkin.....	17

I.4. RAPPELS SUR LES 3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2(1H)-ONES :	17
I.4.1. Introduction :	17
I.4.2. Avantages des réactions multicomposants :	17
I.4.3. Histoire de réactions multicomposants :	17
I.4.4. Mécanisme de la réaction de Biginelli.	21
I.5. INTERETS BIOLOGIQUES DES 3, 4-DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONES ET DERIVES.	25
I.5.1. Activité antifilarienne.....	25
I.5.2. Activité antifongique et antimicrobienne.	26
I.5.3. Activité antituberculeuse.	27
I.5.4. Activité antioxydante.	29
I.5.5. Activités anticancéreuse et antivirale (contre HIV-1).....	29
I.5.6. Activité de blocage des canaux calciques.	30
I.5.7. Antagonistes des récepteurs α_{1a} adrénergiques.....	31
I.5.8. Intérêts des hétéroatomes dans la corrosion de l'acier	31
I.5.9. Intérêts des 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et leurs dérivés dans la corrosion :	32
I.6. INTERETS DES 3, 4-DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONES ET LEURS DERIVES DANS L'INHIBITION DU SARS-COV-2	34
I.6.1. Introduction	34
I.6.2. Caractéristiques du corona virus :	35
I.6.2.1. Phylogénie et structure du SARS-CoV-2.	35
I.6.2.1.1 Structure et génome du SARS-CoV-2.	36
I.6.2.1.1.1 Génome.....	36
I.6.2.1.1.2. Structure du virus.....	36
I.6.3. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication.	36
I.6.3.1. Voies de transmissions	36
I.6.3.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte.	36
I.6.3.3. Cycle de réplication.	37
I.6.4. Différentes méthodes d'inhibition du virus.	39
I.6.4.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.	39

I.6.4.1.1. Inhibiteur de TMPRSS2 (protéase de surface transmembranaire humaine).....	39
I.6.4.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2.....	41
I.6.4.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral	42
I.6.5.3. Vaccination.....	42
I.7. Conclusion.....	43
REFERENCES :	44

Chapitre II : Synthèse et caractérisation des 3,4 dihydropyrimidin2 -(1H) ones (DHPMs) 53

II.1. INTRODUCTION	53
II.2. CONDITIONS OPERATOIRES DANS LA SYNTHÈSE DES (DHPMs).....	53
II.2.1. Matériel et méthodes.....	53
II.2.1.1. Produits et réactifs.	53
II.2.1.2. Mode opératoire.	54
II.2.2. Mécanisme réactionnel.	54
II.3. PROPRIETES DES PRODUITS SYNTHETISES.....	55
II.3.1. Aspect et couleur.....	56
II.3.2. Rendements des réactions.	56
II.3.3. Solubilité.....	56
II.4. ANALYSE DES PRODUITS SYNTHETISES.	57
II.4.1. Analyse par la spectrophotométrie infrarouge.	57
II.4.2. Analyse par la spectrophotométrie UV-Visible	57
II.4.2.1. UV-Vis des DHPMs.....	57
II.4.3. Analyse par la spectrométrie de résonance magnétique RMN	60
II.4.3.1. Les données spectrales des molécules synthétisées	60

II.5. CONCLUSION	63
REFERENCES:	64
<i>Chapitre III : Inhibition de la corrosion de l'acier XC48 en milieu acide.....</i>	<i>65</i>
III. 1. INTRODUCTION	65
III.2. ETUDES ELECTROCHIMIQUES	65
II.2.1. Matériel et Conditions expérimentales.	65
III.2.2. Courbes de polarisation	66
III.2.3. Spectroscopie d'impédance électrochimique	69
III.2.4. Isothermes d'adsorption	73
III.2.5. Étude de microscopie à force atomique.	75
III.3. ETUDE THEORIQUE DES INHIBITEURS SYNTHETISES PAR LA DFT.....	77
III.3.1.Introduction.	77
III.3.2. Matériel et méthodes.....	77
III.3.3. Corrélation entre la structure moléculaire et l'activité inhibitrice.....	78
III.4. SIMULATIONS DE LA DYNAMIQUE MOLECULAIRE.	83
III.4.1. Introduction.	83
III.4.2. Matériel et méthode.....	84
III.4.3. Résultats et discussion.	84
III.6. CONCLUSION	86
RÉFÉRENCES	87
<i>Chapitre IV : Inhibition de la Protéase principale et de L'ARN polymérase dépendante de l'ARN in Silico</i>	<i>92</i>
IV.1.INTRODUCTION	92
IV. 2. PRINCIPE DU DOCKING MOLECULAIRE OU L'AMARRAGE MOLECULAIRE :	93
IV.3. STRUCTURES CRISTALLINES DES (M _{PRO}) ET (R _{DRP}) DU SRAS-CoV-2.	94
IV.3.1. Materiel et méthodes.....	94

IV.4. RESULTATS DE L'AMARRAGE MOLECULAIRE (MOLECULAR DOCKING ANALYSIS).....	95
IV.4.1. Interactions des DHPMs avec la Mpro.	98
IV.4.2. Interactions des DHPMs avec la RdRp.	100
IV.5. ANALYSE DES RESULTATS DU DOCKING MOLECULAIRE.	102
IV.6. COMPARAISON DES ENERGIES DE LIAISON DES LIGANDS AVEC CELLES DE QUELQUES MEDICAMENTS.....	106
IV.7. CONCLUSION.....	107
REFERENCES	108
<i>Conclusion générale</i>	112

Liste des abréviations

DHPM : 3,4 Dihydropyrimidin-2-(1H)one

4-FDHPM : (4-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4dihydropyrimidin-2(1H)-one.

2-FDHPM : (2-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4dihydropyrimidin-2(1H)-one.

DMSO : Dimethyl sulfoxyde.

Co(OAc)₂ : Acéto acétate d'éthyle.

XC48 : Acier au carbone.

MCR : Réactions à multicomposants.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

Rdt : Rendement.

Pf : Point de fusion.

IR: Spectrophotométrie Infrarouge.

UV-Vis : Spectrophotométrie UV-Visible.

RMN: Résonance magnétique nucléaire.

J : Constante de couplage.

λ_{max} : Longueurs d'onde maximales.

v: Nombre d'onde.

δ : Déplacement chimique.

Tafel : Courbes de polarisation.

OCP : Potentiel à circuit ouvert.

Cdl : Capacité de double couche obtenue.

Rct : résistance de transfert de charge.

Co(OAc)₂ : Acéto acétate d'éthyle.

Θ : Surface de recouvrement de la surface métallique par l'inhibiteur.

EIS : Spectroscopie d'impédance électrochimique.

EI(%) : l'efficacité inhibitrice.

ECS : Electrode au calomel saturé.

MEB: Microscopie électronique à balayage.

AFM : Microscopie à force atomique.

DFT : Density Functional Theory.

MEP : Potentiel électrostatique moléculaire.

E_{HOMO}: Energie de la plus haute orbitale moléculaire occupée.

ELUMO: Energie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.

ΔE_{gap} : Le gap énergétique.

μ : Moment dipolaire.

η : Dureté globale.

σ : Douceur globale.

χ : Electronegativité.

ω : Indice d'électrophilie globale.

ΔN : Fraction d'électrons transférés.

MDS : Simulations de dynamique moléculaire.

Å : Angström.

MPro : Protéase principale ou majeure du covid 19

RdRp : l'ARN polymérase dépendante de l'ARN

SARS-CoV-2 : Covid 19

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1 : Phylogénie du SARS-CoV-2.....	35
Figure I. 2 : Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique.....	35
Figure I. 3 : Structure et réplication du SARS-CoV-2. A. Structure virale : le SARS-CoV-2.....	38

Chapitre II

Figure II. 1: Spectres UV-Vis du composé 4F-DHPM enregistrés dans le DMSO $10^{-4}M$	58
Figure II. 2: Spectres UV-Vis du composé 2F-DHPM enregistrés dans le DMSO $10^{-4}M$	58
Figure II. 3: Spectres UV-Vis des composé 4F-DHPM et 2F-DHPM enregistrés dans le DMSO $10^{-4}M$	59
Figure II. 4: Spectre infra rouge de 4-FDHPM.....	60
Figure II. 5 : Spectre RMN 1H caractéristique de 4-FDHPM	61
Figure II. 6: Spectre RMN ^{13}C caractéristique de 4-FDHPM	61
Figure II. 7 : Spectres infra rouge de 2-FDHPM	62
Figure II. 8: Spectre RMN 1H caractéristique de 2-FDHPM	62
Figure II. 9: Spectre RMN ^{13}C caractéristique de 2-FDHPM	63

Chapitre III

Figure III. 1 : Courbes de polarisation de l'acier XC48 dans H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} + 2 % DMSO en absence et en présence de différentes concentrations des inhibiteurs à $25^\circ C$	67
Figure III. 2: Variation de la vitesse de corrosion et la résistance R_p de l'acier XC48 en fonction de la concentration des inhibiteurs.....	69
Figure III. 3: Courbes de Nyquist de l'acier XC48 dans H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} en l'absence et en présence des inhibiteurs 4-FDHPM et 2-FDHPM à $25^\circ C$	70
Figure III. 4 : Variation de R_t et de C_{dl} de XC48 à différentes concentrations des inhibiteurs étudiés	72
Figure III. 5 : Circuit équivalent à interface électrochimique :	73
Figure III. 6: Isothermes d'adsorption de Langmuir de l'acier XC48 dans H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} obtenues pour 4-FDHPM et 2-FDHPM à $25^\circ C$	74
Figure III. 7: Images AFM illustrées en 2D de la surface de l'acier au carbone XC48.....	76

Figure III. 8: Structures optimisées de 2-FDHPM et 4-FDHPM.....	79
Figure III. 9 : Paramètres chimiques quantiques des inhibiteurs testés calculés par la DFT.....	80
Figure III. 10: Potentiel électrostatique moléculaire de 2-FDHPM et 4-FDHPM.....	82
Figure III. 11: Distribution des charges atomiques de Mulliken pour 2-FDHPM et 4-FDHPM.....	83
Figure III. 12: Configurations d'équilibre d'adsorption des 2-FDHPM and 4-FDHPM sur la surface Fe (110) : (a) : vue de dessus et (b) Vue latérale.....	85
 Chapitre IV	
Figure IV. 1 : Structures cristallines de RdRp et M ^{pro} en mode Cartoon	95
Figure IV. 2 : Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre la protéase principale du SARS-CoV-2 (MPro) et le ligand 4F-DHPM	95
Figure IV. 3: Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre la protéase principale du SARS-CoV-2 (MPro) et le ligand 2F-DHPM	96
Figure IV. 4 : Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre DHPM et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp).du SARS-CoV-2. (a) et (b) : RdRp-4F-DHPM	97
Figure IV. 5: Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre DHPM et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp).du SARS-CoV-2. (a) et (b) : RdRp-2F-DHPM	98
Figure IV. 6: 3D Diagrammes de liaison-interaction de 4F-DHPM avec SARS-CoV-2 Mpro.	99
Figure IV. 7 : 3D Diagrammes de liaison-interaction de 2F-DHPM avec SARS-CoV-2 Mpro.	100
Figure IV. 8: 3D Diagrammes de liaison-interaction de 4F-DHPM avec SARS-CoV-2.RNA dépendant RNA polymérase.	101
Figure IV. 9: 3D Diagrammes de liaison-interaction de 2F-DHPM avec SARS-CoV-2. RNA dependent RNA polymerase.	101
Figure IV. 10 : Structure de M pro du SARS-Cov-2 avec les domaines I, II et III (le cercle jaune représente le site catalytiquement actif).....	102

Liste des Schémas

Chapitre I

Schéma I. 1: Réaction de synthèse du Benzoylazolid	18
Schéma I. 2: Réaction de Strecker.....	19
Schéma I. 3: Réaction de Hantzsch	19
Schéma I. 4: Réaction de Radziszewski	19
Schéma I. 5: Réaction de Biginelli	20
Schéma I. 6: Réaction de Mannich.....	20
Schéma I. 7 : Mécanisme rapporté par Folkers et Johnson	22
Schéma I. 8: Mécanisme rapporté par Sweet et Fissekis.....	22
Schéma I. 9: Mécanisme rapporté par Kappe.....	23
Schéma I. 10 : Mécanisme rapporté par Cepanec	23
Schéma I. 11: Mécanisme rapporté par Raj.....	24
Schéma I. 12 : Mécanisme rapporté par P. S. Harikrishnan.....	25

Chapitre II

Schéma II. 1 : Schéma de la réaction de Biginelli	53
Schéma II. 2 : Synthèse des dérivés (DHPMs)	54
Schéma II. 3: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des (DHPMs)	55

Liste des tableaux

Chapitre II

Tableau II. 1 : Préparation des (DHPMs), effet de la concentration du catalyseur et du solvant.....	55
Tableau II. 2 : Nom et abréviation des (DHPMs) synthétisées et utilisées dans la corrosion.	56
Tableau II. 3 : Rendement des produits obtenus.....	56
Tableau II.4 : Solubilité des produits synthétisés dans divers solvants organiques.....	56

Chapitre III

Tableau III. 1 : Paramètres électrochimiques de polarisation de la corrosion de l'acier au carbone XC48 dans H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} + 2 % DMSO en présence de diverses concentrations des inhibiteurs étudiés à 25°C.	68
Tableau III. 2 : Paramètres d'impédance et efficacités inhibitrices de la corrosion de l'acier XC48 à obtenus à différentes concentrations d'inhibiteurs en milieu H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} à 25°C.....	71
Tableau III. 3 : Paramètres thermodynamiques pour l'isotherme d'adsorption de F4-DHPM et 2-FDHPM sur la surface de l'acier XC48.....	75
Tableau III. 4 : Paramètres chimiques quantiques des inhibiteurs testés calculés par la DFT	79
Tableau III. 5 :Charges atomiques de Mulliken des inhibiteurs 4-FDHPM et 2-FDHPM.....	83
Tableau III. 6 : Energies calculées pour l'adsorption des molécules de 2-FDHPM et 4-FDHPM sur la surface Fe (110).	86

Chapitre IV

Tableau IV. 1 : Natures d'interactions entre les ligands et les acides aminés de Mpro et RdRp.	102
Tableau IV. 2 : Liste des résidus de la RdRp impliqués dans les liaisons avec les ligands. .	104
Tableau IV. 3 : Liste des résidus de la RdRp liés à trois médicaments connus	105
Tableau IV. 4 : Energies de liaison computationnelles des DHPMs et quelques médicaments avec M^{pro} et RdRp.	106

Introduction



1. Contexte général.

L'acier au carbone est largement utilisé dans divers domaines industriels. Les surfaces en acier sont exposées à des environnements aqueux agressifs dans les processus industriels. Les solutions acides utilisées dans les industries pétrolières entraînent de graves dommages sur les équipements métalliques. Cet endommagement est un gaspillage de métal par corrosion [1, 2].

La corrosion des matériaux est l'un des principaux problèmes rencontrés par les procédés industriels, générant d'énormes pertes financières. Les structures industrielles métalliques sont souvent exposées à des conditions qui facilitent les processus corrosifs. Par exemple, les solutions acides, largement utilisées dans le décapage à l'acide, le nettoyage industriel à l'acide et le nettoyage des équipements de raffinerie de pétrole, favorisent l'accélération de la corrosion métallique, affectant les performances et la durabilité des équipements traités [3,4].

L'utilisation d'inhibiteurs organiques pour prévenir la corrosion est une solution alternative prometteuse. Ces inhibiteurs sont généralement adsorbés sur la surface du métal par la formation d'une liaison covalente coordonnée (adsorption chimique) ou d'une interaction électrostatique entre le métal et l'inhibiteur (adsorption physique) [5]. Cette adsorption produit un film uniforme sur la surface métallique, ce qui réduit ou empêche le contact avec le milieu corrosif [6].

La plupart des inhibiteurs organiques efficaces utilisés contiennent des hétéroatomes tels que O, N, S, P et des liaisons multiples dans leurs molécules à travers lesquelles ils sont adsorbés sur la surface métallique [7-11]. Il a été observé lors de plusieurs études que l'adsorption dépend principalement de certaines propriétés physico-chimiques du groupe inhibiteur, telles que les groupements fonctionnels, la densité électronique au niveau de l'atome donneur, le caractère orbital p et la structure électronique de la molécule [12].

Ces dernières années, les chercheurs ont ciblé le développement de plusieurs matériaux fonctionnels organiques faciles à fabriquer, rentables, non toxiques et qui comportent des hétéroatomes, des liaisons π -conjuguées et des cycles aromatiques dans leur squelette. Récemment, l'inhibition de la corrosion de l'acier dans les solutions acides par différents types d'inhibiteurs organiques a été largement étudiée [13-17]. Les composés organiques contenant de l'azote sont connus pour être des inhibiteurs de corrosion efficaces dans les solutions

chlorhydriques, tandis que les composés contenant du soufre sont parfois préférés pour les solutions d'acide sulfurique [18].

Le choix de ces 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones comme inhibiteurs de corrosion est basé sur les considérations suivantes : ces molécules (a) peuvent être facilement synthétisées à partir de matériaux relativement bon marché, (b) contiennent du –NH–CO–NH – groupe, oxygène électronégatif et noyau aromatique comme centres actifs. L'action de tels inhibiteurs dépend de l'interaction spécifique entre les groupes fonctionnels et la surface métallique.


Les méthodes chimiques quantiques se sont déjà révélées très utiles pour déterminer la structure moléculaire ainsi que pour élucider la structure électronique et la réactivité [19].

Par ailleurs, L'épidémie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) qui s'est déclenchée en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine, a fait que le monde entier a été témoin d'une urgence sanitaire mondiale [20].

Le développement en temps opportun d'agents antiviraux efficaces à usage clinique est extrêmement difficile et coûteux. La réaffectation de médicaments pharmaceutiques et de candidats-médicaments approuvés confère une approche alternative qui permet l'identification rapide d'inhibiteurs potentiels d'une maladie spécifique pour gérer les infections virales émergentes rapidement. Dans ce cadre, plusieurs méthodes sont utilisées, entre autres l'étude in silico de l'inhibition des protéines virales [21, 22].

2. Objectifs.

Ces dernières années, l'objectif principal de notre laboratoire (LEMMC) a été orienté vers la synthèse de nouvelles molécules organophosphorés et à l'étude de leurs effets biologiques, antifongiques, antioxydants et inhibiteurs de corrosion, alors nous avons décidé d'essayer d'autres molécules notamment les molécules azotées. Les molécules que nous nous sommes suggérées étaient des dihydropyrimidinones. En faisant une recherche bibliographique, nous avons constaté que peu de travaux ont été consacrés jusqu'alors à l'usage de ce type de molécules dans l'inhibition de corrosion, ce qui nous a incités à vouloir étudier leur capacité inhibitrice.

 En premier lieu, nous avons synthétisé et caractérisé par les méthodes spectroscopiques UV-vis, IR-TF, RMN ¹H, et RMN ¹³C ,deux molécules : à savoir 4-(4-fluorophenyl)-5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4-FDHPM**) et 4-(2-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**2-FDHPM**).

✚ Par ailleurs, les propriétés inhibitrices des molécules synthétisées vis-à-vis de l'acier XC48 en milieu agressif d'acide sulfurique 0.5 mol.L^{-1} ont été étudiées par, les tracés des courbes de polarisation Tafel et les mesures d'impédances spectroscopiques. Pour enrichir et expliquer les résultats obtenus, des paramètres chimiques quantiques des deux molécules synthétisées ont été calculés à l'aide de la théorie de la densité fonctionnelle DFT et une étude du comportement d'adsorption des inhibiteurs sur les surfaces en acier a été faite par une simulation dynamique moléculaire (MDS).

✚ Enfin, nous avons fait une étude computationnelle via la technique in silico sur l'action inhibitrice des dérivés 3, 4 Dihydropyrimidin-2(1H) ones synthétisés (**4F-DHPM** et **2F-DHPM**) contre la protéase principale (Mpro) et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) du SRAS-CoV-2. Nous avons identifié les interactions protéine-ligand et nous avons fait une comparaison de la stabilité de nos complexes avec quelques médicaments utilisés dans le traitement contre l'infection au COVID-19.

3. Structure de la thèse.

Cette recherche a été divisée en quatre chapitres :

✚ Une introduction qui présente le contexte général relatif à la problématique, les objectifs de recherche et offre une brève description de la méthodologie de cette thèse de doctorat.

✚ Le premier chapitre consiste en un rappel bibliographique sur la corrosion, les inhibiteurs de corrosion, suivi d'une synthèse bibliographique sur les dihydropyrimidines ainsi que leurs applications.

✚ Le deuxième chapitre présente la synthèse des deux dihydromirimidines et leurs caractérisations par les méthodes spectroscopiques UV-vis, IR-TF, RMN ^1H , et RMN ^{13}C .

✚ Le troisième chapitre décrit l'influence de l'ajout des dihydropyrimidines synthétisées, la (**4-FDHPM**), et la (**2-FDHPM**) sur le taux de la corrosion de l'acier au carbone XC48 en milieu acide sulfurique 0.5 mol.L^{-1} par différentes techniques électrochimiques (les courbes de polarisation et la spectroscopie d'impédance électrochimique et AFM). En outre, une corrélation entre les structures moléculaires des molécules synthétisés et l'activité inhibitrice a été effectuée en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p) et la MDS sur la surface Fe (110).

✚ Le quatrième chapitre décrit une étude in Silico de l'inhibition de ces molécules vis-à-vis de la protéase principale MPro et vis à vis de l'ARN polymérase dépendante de

l'ARN (RdRp) du SARS-CoV-2, à l'aide d'une méthode de conception de médicaments assistée par ordinateur. Cette méthode s'appelle le « Docking » moléculaire et qui peut fournir un agent thérapeutique prometteur et un potentiel pour le traitement d'une maladie spécifique.

✚ Ce travail se termine par une conclusion générale et souligne également plusieurs recommandations pour les recherches futures.

Références:

- [1] M. Prajila, J. Sam, J. Bincy, J. Abraham, Electroanalytical studies on the Interaction of 4-(N, N-Dimethylaminobenzilidene)-3-mercapto-6-methyl-1, 2, 4-triazin (4H)-5-one (DAMMT) with mild steel in perchloric acid, *J. Mater. Environ. Sci.* 3 (2012) 1045.
- [2] U.J. Naik, V.A. Panchal, A.S. Patel, N.K. Shah, The corrosion inhibition study of Al-Pure By p-Anisidine-N-Benzylidene Schiff base in HCl solution, *J. Mater. Environ. Sci.* 3 (2012) 935–946.
- [3] Y.I. Kuznetsov, J.G.N. Thomas, *Organic inhibitors of corrosion of metals*, Springer Science & Business Media, 1996.
- [4] L. Wang, M.-J. Zhu, F.-C. Yang, C.-W. Gao, Study of a triazole derivative as corrosion inhibitor for mild steel in phosphoric acid solution, *International Journal of Corrosion.* 2012 (2012).
- [5] A. Zarrouk, H. Zarrok, R. Salghi, B. Hammouti, F. Bentiss, R. Touir, M. Bouachrine, Evaluation of N-containing organic compound as corrosion inhibitor for carbon steel in phosphoric acid, *J Mater Environ Sci.* 4 (2013) 177–192.
- [6] G. Avci, Inhibitor effect of N, N'-methylenediacrylamide on corrosion behavior of mild steel in 0.5 M HCl, *Materials Chemistry and Physics.* 112 (2008) 234–238.
- [7] H. Zarrok, H. Oudda, A. Zarrouk, R. Salghi, B. Hammouti, M. Bouachrine, Weight loss measurement and theoretical study of new pyridazine compound as corrosion inhibitor for C38 steel in hydrochloric acid solution, *Der Pharma Chemica.* 3 (2011) 576–590.
- [8] H. Zarrok, R. Salghi, A. Zarrouk, B. Hammouti, H. Oudda, L. Bazzi, L. Bammou, S.S. Al-Deyab, Investigation of the inhibition effect of N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride monomethanolate on the C38 steel corrosion in 0.5 M H₂SO₄, *Der Pharma Chem.* 4 (2012) 407–416.
- [9] H. Zarrok, H. Oudda, A. El Midaoui, A. Zarrouk, B. Hammouti, M. Ebn Touhami, A. Attayibat, S. Radi, R. Touzani, Some new bipyrazole derivatives as corrosion inhibitors for C38 steel in acidic medium, *Research on Chemical Intermediates.* 38 (2012) 2051–2063.
- [10] D.B. Hmamou, M.R. Aouad, R. Salghi, A. Zarrouk, M. Assouag, O. Benali, M. Messali, H. Zarrok, B. Hammouti, Inhibiting effects 4, 5-diphenyl-1H-imidazole-2-thiol for C38 steel in 1M HCl: electrochemical study, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 4 (2012) 3489–3497.

- [11] H. Zarrok, A. Zarrouk, R. Salghi, Y. Ramli, B. Hammouti, M. Assouag, E.M. Essassi, H. Oudda, M. Taleb, 3, 7-Dimethylquinoxalin-2-(1H)-one for inhibition of acid corrosion of carbon steel, *J. Chem. Pharm. Res.* 4 (2012) 5048–5055.
- [12] K.C. Emregül, M. Hayvalı, Studies on the effect of vanillin and protocatechualdehyde on the corrosion of steel in hydrochloric acid, *Materials Chemistry and Physics.* 83 (2004) 209–216.
- [13] F. Bentiss, M. Bouanis, B. Mernari, M. Traisnel, H. Vezin, M. Lagrenee, Understanding the adsorption of 4H-1, 2, 4-triazole derivatives on mild steel surface in molar hydrochloric acid, *Applied Surface Science.* 253 (2007) 3696–3704.
- [14] M.A. Amin, S.S. Abd El-Rehim, E.E.F. El-Sherbini, R.S. Bayoumi, The inhibition of low carbon steel corrosion in hydrochloric acid solutions by succinic acid: Part I. Weight loss, polarization, EIS, PZC, EDX and SEM studies, *Electrochimica Acta.* 52 (2007) 3588–3600.
- [15] M.S. Abdel-Aal, M.S. Morad, Inhibiting effects of some quinolines and organic phosphonium compounds on corrosion of mild steel in 3M HCl solution and their adsorption characteristics, *British Corrosion Journal.* 36 (2001) 253–260.
- [16] A.M. Abdel-Gaber, B.A. Abd-El-Nabey, I.M. Sidahmed, A.M. El-Zayady, M. Saadawy, Inhibitive action of some plant extracts on the corrosion of steel in acidic media, *Corrosion Science.* 48 (2006) 2765–2779.
- [17] P. Bommersbach, C. Alemany-Dumont, J.-P. Millet, B. Normand, Formation and behaviour study of an environment-friendly corrosion inhibitor by electrochemical methods, *Electrochimica Acta.* 51 (2005) 1076–1084.
- [18] M. Lagrenee, B. Mernari, M. Bouanis, M. Traisnel, F. Bentiss, Study of the mechanism and inhibiting efficiency of 3, 5-bis (4-methylthiophenyl)-4H-1, 2, 4-triazole on mild steel corrosion in acidic media, *Corrosion Science.* 44 (2002) 573–588.
- [19] E. Kraka, D. Cremer, Computer design of anticancer drugs. A new enediyne warhead, *Journal of the American Chemical Society.* 122 (2000) 8245–8264.
- [20] Y. Bai, L. Yao, T. Wei, F. Tian, D.-Y. Jin, L. Chen, M. Wang, Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19, *Jama.* 323 (2020) 1406–1407.
- [21] M. Tahir ul Qamar, A. Maryam, I. Muneer, F. Xing, U.A. Ashfaq, F.A. Khan, F. Anwar, M.H. Geesi, R.R. Khalid, S.A. Rauf, Computational screening of medicinal plant phytochemicals to discover potent pan-serotype inhibitors against dengue virus, *Scientific Reports.* 9 (2019) 1–16.

[22] X. Xia, Bioinformatics and drug discovery, *Current Topics in Medicinal Chemistry*.
17 (2017) 1709–1726.

Chapitre I : Rappels théoriques et étude bibliographique.



I.1. Définition de la corrosion.

Corrosion, du latin « corrodere », signifie ronger, attaquer. On estime que la corrosion détruit un quart de la production annuelle mondiale d'acier, ce qui représente environ 150 millions de tonnes par an ou encore 5 tonnes par secondes. Or la corrosion ne se limite pas à l'acier, mais affecte tous les métaux ainsi que les polymères et céramiques. Elle résulte d'interactions chimiques et / ou physiques entre le matériau et son environnement.

Selon le point de vue de l'ingénieur constructeur, la corrosion est une dégradation du matériau ou de ses propriétés par réaction chimique avec l'environnement. Cette définition admet que la corrosion est un phénomène nuisible ; elle détruit le matériau ou réduit ses propriétés le rendant inutilisable pour une application prévue [1]. La corrosion est une réaction interfaciale irréversible d'un matériau avec son environnement qui implique une consommation du matériau ou d'une dissolution dans le matériau d'une composante de l'environnement [2].

Sur le plan économique, la corrosion touche tous les domaines de l'économie, du circuit intégré au pont en béton armé.

Le coût de la corrosion est évalué à 4% environ du produit national brut des pays industrialisés. Ce coût englobe les pertes directes, les pertes indirectes, les mesures de protection et les mesures de prévention [3]. Environ 20% de cette perte aurait pu être sauvée grâce à une meilleure utilisation des connaissances existantes en matière de protection anticorrosion, le transfert de connaissances et la technologie et le développement technique [4].

I.2.Types de corrosion.

Selon la nature du milieu environnant avec lequel le matériau rentre en interaction, la corrosion peut être classée en trois grandes classes : chimique, bactérienne et électrochimique.

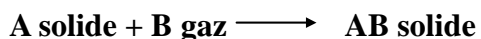
I.2.1. La corrosion chimique.

Ce type de corrosion chimique est la conséquence d'une réaction hétérogène entre une phase solide (le métal) et une phase gazeuse. Le processus d'oxydoréduction de la corrosion chimique se déroule dans le domaine atomique avec le milieu ambiant sans présence d'électrolyte. Donc la corrosion purement chimique ne fait pas intervenir le passage d'un courant électrique, un flux électronique cesse, car l'échange d'électrons entre les différents partenaires de réactions s'effectue directement, mais elle est le plus souvent accompagnée de corrosion électrochimique.

L'air renferme l'oxygène, de la vapeur d'eau et des vapeurs acides (anhydride carbonique CO₂ et anhydride sulfureux SO₂... etc.) [5], ce sont les agents corrosifs mais le plus souvent

c'est le CO₂. On admet que la formation de la rouille est alors la résultante de l'action de tous ces corps, mais il faut qu'un acide soit présent, même en protection faible pour que l'attaque puisse se produire.

L'attaque du métal par une réaction chimique avec le milieu ambiant sans intervention du courant électrique nécessite généralement des températures élevées. La réaction qui se produit est de la forme :



Il est très difficile de donner des exemples de corrosion purement chimique, puisque le plus souvent elle est accompagnée de corrosion électrochimique. On peut considérer comme corrosion chimique l'attaque d'un métal par un autre métal liquide (Hg), ou par un sel fondu (comme le Na₂SO₄) où la corrosion sèche se fait en atmosphère oxydante (O₂, SO₂,...) à haute température. [1]

I.2.2. La corrosion bactérienne.

La corrosion bactérienne appelée encore bio corrosion, est l'attaque des métaux par les bactéries agissant directement ou par l'intermédiaire des produits de leur métabolisme en jouant un rôle primordial, soit en accélérant un processus déjà établi, soit en créant les conditions favorables à son établissement,

On observe ce type de corrosion le plus souvent sur les canalisations enterrées et sur les ouvrages immergés en eau de mer. Lorsque les colonies de microorganismes se fixent à la surface du matériau, elles créent ce que l'on appelle alors un bio film. La présence de microorganismes est susceptible de modifier l'une des réactions cathodiques ou anodiques, et par là même d'accélérer la corrosion du matériau. L'action des bactéries est donc ici purement électrochimique, et ne correspond pas à une nouvelle forme de corrosion mais à la modification de la cinétique d'une corrosion existante ou à l'apparition d'une corrosion par la modification des conditions de fonctionnement du système [6].

I.2.3. La corrosion électrochimique (humide).

C'est le mode de corrosion le plus important et le plus fréquent. Cette corrosion réside essentiellement dans l'oxydation du métal sous forme d'ions ou d'oxydes. Elle fait appel à la fois à une réaction chimique et un transfert de charges électriques entre un métal et une solution électrolytique à son contact (circulation d'un courant). Cette corrosion nécessite la présence d'un agent réducteur (H₂O, O₂, H₂, etc.), sans celui-ci la corrosion du métal ne peut se produire. La corrosion électrochimique d'un matériau correspond à une réaction d'oxydo-réduction, dont

:

- ✚ la réaction d'oxydation d'un métal est appelée réaction «anodique»,
- ✚ la réaction de réduction d'un agent oxydant est appelée réaction «cathodique».

La corrosion électrochimique d'un matériau correspond à une réaction d'oxydo-réduction, ou les réactions cathodiques et anodiques sont indissociables.

I.3. Protection contre la corrosion.

Lorsque la détérioration irréversible d'un métal a lieu par réaction chimique ou électrochimique avec son environnement, il s'agit de corrosion, pouvant être de différentes formes : uniforme, localisée, etc... les propriétés des matériaux sont alors altérées.

Les dommages dus à la corrosion impactent les activités industrielles à plusieurs niveaux par exemple dans l'un des premiers champs pétroliers développés dans la mer du Nord était « Greater Ekofisk » jusqu'au début des années 1980, la corrosion dans les tubes de production était la cause de 44% de tous les coûts d'entretien de «Ekofisk» [7]. Il est évident que tous ces problèmes représentent un grand défi et nécessitent un haut niveau d'intervention et cela permettra un renouvellement moins fréquent des matériaux, générant ainsi une économie sensible.

D'une manière générale, en matière de protection contre la corrosion, il est possible d'agir sur le matériau lui-même (choix judicieux, formes adaptées, contraintes en fonction des applications, ...), sur la surface du matériau (revêtement, peinture, plastique, tout type de traitement de surface, ...) ou sur l'environnement avec lequel le matériau est en contact (inhibiteurs de corrosion).

Le choix de la méthode n'est pas toujours facile. A part le fait que les méthodes de protection ne sont en aucun cas universellement applicables, le choix se fait d'une part selon le milieu environnant, d'autre part selon les considérations économiques [8].

Ce sont souvent les conditions déterminantes, et l'ingénieur qui s'intéresse à la corrosion doit balancer les facteurs économiques et scientifiques afin de choisir la meilleure solution au problème de corrosion [9].

Les méthodes de protection et de prévention contre la corrosion sont les suivantes :

I.3.1. Protection par revêtement

Ce type de revêtement nécessite tous une préparation de la surface du métal de base de façon à ce que le revêtement soit adhérent. Les revêtements de protection sont disponibles en deux types différents, protection anodique et protection cathodique.

I.3.1.1. La protection cathodique

La protection cathodique est peut-être le plus important de tous les moyens permettant le contrôle de la corrosion. C'est une technique permettant de réduire la vitesse de corrosion d'un matériau métallique, en présence d'un milieu aqueux, en diminuant le potentiel de corrosion du métal (polarisation cathodique d'où le terme protection cathodique). La surface métallique à protéger est alors placée à un potentiel tel que la vitesse de corrosion devient acceptable sur toute la surface du métal en contact avec le milieu aqueux.

Cette protection s'applique à toute structure métallique en contact avec un environnement aqueux notamment les ouvrages en acier au carbone enterrés ou immergés, les surfaces internes de capacités métalliques contenant un électrolyte, ainsi qu'aux armatures du béton. La protection cathodique est souvent associée à des procédés de prévention de la corrosion tels que les revêtements (peintures, polymères...).

I.3.1.2. La protection anodique

Cette méthode n'est applicable qu'aux métaux passivables. L'utilisation de la protection anodique implique un projet d'installation soigneusement étudié. A l'aide d'un générateur de courant, on provoque dans un premier temps la passivation du métal par un courant relativement intense (environ $5A/m^2$), puis on entretient cette passivation par un courant plus faible ($<1A/m^2$). L'installation doit être continuellement sous un contrôle afin de pouvoir repérer rapidement une faiblesse dans la protection.

Cette méthode n'est employée que pour les milieux très corrosifs, pour lesquels la protection cathodique nécessite des intensités trop élevées.

Dans l'industrie, la protection anodique a été utilisée avec succès pour réduire la corrosion des aciers légers en contact avec de l'acide sulfurique, et avec des solutions aqueuses de fertilisants contenant de l'ammoniac et du nitrate d'ammonium à des températures aussi élevées que $95^{\circ}C$.

La protection anodique nécessite très peu de puissance, et peut être appliquée à des métaux de structure habituelle qui se passivent, par exemple les aciers inoxydables dans différents milieux. Elle se contrôle et se mesure facilement, et le traitement des surfaces ne coûte pas trop cher. On utilise pour cela un phénomène naturel : la réaction entre le conteneur et son contenu. C'est une méthode élégante et son utilisation pourra s'étendre si l'on parvient à résoudre les problèmes liés au contrôle [10].

I.3.2. Protection par inhibiteurs de corrosion.

I.3.2.1. Historique

Il est difficile de déterminer l'origine exacte de l'inhibition considérée comme une technologie à part. Néanmoins, en 1945, on comptait moins de 30 papiers traitant de l'inhibition. Dans un article de 1948 [11], **Waldrip** a cité un rapport datant de 1943 au sujet de sa discussion concernant la protection contre la corrosion des puits de pétrole. De nombreux articles concernant l'inhibition ont été rédigés durant la période couvrant 1945 à 1954 : ceux-ci traitaient entre autres de l'inhibition dans les domaines de l'aviation, des chaudières, des circuits de refroidissement, des moteurs diesel, des sels de déneigement, des raffineries de pétrole, des pétroliers.... Les articles publiés durant cette période témoignent d'un grand développement technologique en matière d'inhibition. Durant les dernières années, un nombre croissant de résumés, d'articles et autres ouvrages évoquant ce sujet a été recensé : au total, en 1970, 647 articles traitant de l'inhibition sont dénombrés [12].

I.3.2.2. Définition.

Il y a plusieurs définitions d'un inhibiteur de corrosion, néanmoins celle retenue par la National Association of Corrosion Engineers (NACE) est la suivante : un inhibiteur est « une substance qui retarde la corrosion lorsqu'elle est ajoutée à un environnement en faible concentration » [13].

Les inhibiteurs de corrosion constituent un moyen à part entière de protection contre la corrosion métallique. Les inhibiteurs présentent l'originalité d'être le seul moyen d'intervention à partir du milieu corrosif, ce qui est en fait une méthode de contrôle de la corrosion facile à mettre en œuvre et peu onéreuse.

Les nombreuses études consacrées, à ces composés, ont abouti à proposer des produits ou des mélanges de produits précis correspondant à des systèmes de corrosion (couples métal-milieu corrosif) donnés. Cependant, il est nécessaire de connaître les données de base du fonctionnement de ces inhibiteurs, leurs limites d'utilisation, leur toxicité particulière, afin de les utiliser avec une marge suffisante de sécurité.

I.3.2.3. Propriétés des inhibiteurs.

D'une manière générale un inhibiteur doit :

- ✚ Abaisser la vitesse de corrosion d'un métal, sans en affecter les caractéristiques physico-chimiques, en particulier la résistance mécanique (par exemple, risque de fragilisation

par l'hydrogène en milieu acide).

✚ Être non seulement stable en présence des autres constituants du milieu en particulier vis-à-vis des oxydants, mais également ne pas influencer sur la stabilité des espèces contenues dans ce milieu

✚ Être stable aux températures d'utilisation.

✚ Être efficace à faible concentration.

✚ Être compatible avec les normes de non-toxicité.

✚ Ne pas être onéreux.

I.3.2.4. Classes d'inhibiteurs

Généralement, les inhibiteurs sont classés selon différentes possibilités [14], celles-ci se distinguant les unes des autres de diverses manières :

✚ la *formulation* des produits (inhibiteurs organiques ou inorganiques),

✚ les *mécanismes d'action électrochimique* (inhibiteurs cathodiques, anodiques ou mixtes),

✚ les *mécanismes d'interface et principes d'action* (adsorption et/ou formation d'un film protecteur).

I.3.2.4.1. Selon la nature des molécules

A. Les inhibiteurs organiques

Les inhibiteurs organiques sont généralement constitués de sous-produits de l'industrie pétrolière [15]. Ils comportent une partie non polaire, hydrophobe, constituée d'une ou plusieurs chaînes hydrocarbonées et une partie polaire, hydrophile, constituée d'un ou plusieurs groupes fonctionnels. Généralement les inhibiteurs doivent posséder au moins un hétéroatome servant de centre actif susceptible d'échanger des électrons avec le métal, tel l'azote, l'oxygène, le phosphore ou le soufre. Les groupes fonctionnels usuels, permettant leur fixation sur le métal, sont :

✚ Le radical amine (-NH₂)

✚ Le radical hydroxyle (-OH)

✚ Le radical mercapto (-SH)

✚ Le radical phosphonate (-PO₃H₂)

✚ Le radical sulfonate (-SO₃H)

✚ Le radical carboxyle (-COOH).

En général, les inhibiteurs organiques ont les deux actions, cathodique, anodique et la protection par une adsorption de surface [16]. On cite :

- ✚ Les composés organiques azotés (amines primaires, secondaires et tertiaires...).
- ✚ Les composés organiques soufrés (les composés sulfonium ($RR'R''S$), les thiazoles (C_3H_3NS)).
- ✚ Les composés organiques contenant de l'oxygène ($HC\equiv C-CH_2^-$, $C_6H_5-COONa$, $(CH_2)_8-(COO^-)_2$

B. Les inhibiteurs inorganiques

En général, les inhibiteurs inorganiques ont des actions cathodiques ou anodiques. Ils sont utilisés dans des milieux voisins de la neutralité ou alcalins, suivant qu'ils nécessitent plus ou moins d'oxygène dissous dans le milieu corrosif pour être efficace, Les produits se dissocient en solution et ce sont leurs produits de dissociation qui assurent les phénomènes d'inhibition (anions ou cations). On cite :

✚ Les inhibiteurs passivants qui sont les oxo-anions de type XO_4^{n-} tels que (Chromates et bichromates CrO_4^{2-} , $Cr_2O_7^{2-}$, Molybdates MoO_4^{2-} , Tungstates WO_4^{2-} , Vanadates VO_4^{3-} (ortho) et VO_3^- (méta)).

✚ Les inhibiteurs non passivants (Phosphates (Na_3PO_4) et polyphosphates ($(NaPO_3)_6$), Phosphonates (l'acide nitrilotris méthylène phosphonique).

Il faut noter que le nombre de molécules en usage à l'heure actuelle va en se restreignant, car la plupart des produits efficaces présentent un côté néfaste pour l'environnement.

I.3.2.4.2. Selon la nature électrochimique.

Dans la classification relative au mécanisme d'action électrochimique, on peut distinguer : les inhibiteurs anodiques, cathodiques ou mixtes (regroupant alors les deux premières propriétés).

A. Inhibiteurs anodiques.

Leur mode d'action consiste à élever la valeur du potentiel de corrosion du matériau afin de l'amener à une valeur pour laquelle il y a formation d'un film passif protecteur sur l'anode [17]. Même si les inhibiteurs anodiques sont très efficaces et souvent utilisés, ils ont généralement une propriété indésirable, lorsque la teneur en inhibiteur est/ou devient progressivement abaissée, la surface métallique n'est plus entièrement couverte, et elle fonctionne comme anode. Ce sont des substances inorganiques comme les orthophosphates, les silicates et les chromates.

B. Inhibiteurs cathodiques

Leur mode d'action se traduit par une diminution de la vitesse de la réaction cathodique et donc par un déplacement du potentiel de corrosion vers des valeurs moins nobles. Ce sont généralement des cations qui peuvent migrer vers la surface cathodique, où ils précipitent sous formes de sels basiques ou d'hydroxydes, formant des films adhérents et compacts. D'après leur mode d'action on observe qu'ils sont utiles dans les environnements très acides. On peut distinguer des inhibiteurs cathodiques incluent des combinaisons de zinc, de nickel, de magnésium, des phosphates alcalins et des combinaisons d'arsenic...

C. Inhibiteurs mixtes

Les inhibiteurs mixtes agissent sur les sites anodiques et cathodiques en même temps, ils réduisent le taux de corrosion sans changement du potentiel de corrosion. Généralement ils agissent par l'adsorption extérieure au-dessus de la surface de l'acier et forment par conséquent une couche protectrice mince.

I.3.2.4.3. Selon leurs mécanismes d'action inter faciale.

Le mécanisme d'inhibition est très complexe et n'a pas pu être expliqué par aucune théorie unique. Toutefois, il en existe un certain nombre de considérations qui expliquent le mécanisme pour lequel chaque inhibiteur agit dans les conditions dans lesquelles il est placé, les mécanismes de base de l'inhibition sont les suivants :

A. Adsorption des molécules inhibitrices à la surface métallique.

Pour ce type d'action, l'inhibiteur est le plus souvent une molécule organique assez volumineuse comportant un groupe polaire qui s'adsorbe à la surface du métal à protéger et ralentit la réaction de dissolution de ce dernier, dans ce cas on distingue deux types d'adsorption : la physisorption et la chimisorption.

B. La précipitation

L'inhibiteur précipite à la surface du métal, crée une barrière de diffusion pour l'oxygène et gêne également la diffusion des ions métalliques dissous vers la solution et, de ce fait, augmente la surtension anodique.

C. La passivation

Lorsqu'un métal a une zone de comportement passif, on ajoute une substance oxydante qui favorise la formation de la couche protectrice passive.

D. Élimination de l'agent corrosif (oxydant)

Dans ce cas on ajoute une substance qui consomme l'oxygène dissous dans le milieu agressif.

I.3.3. Isothermes d'adsorption.

Le processus d'inhibition de la corrosion est basé sur l'adsorption de l'inhibiteur à la surface du métal ; Pour connaître le mode de cette adsorption il est très important de calculer l'isotherme d'adsorption. L'isotherme d'adsorption peut être dérivée de la couverture de la surface de la courbe (θ) par rapport à la concentration de l'inhibiteur. Les isothermes d'adsorption les plus fréquemment utilisés sont Langmuir, Temkin et Frumkin.

I.3.3.1. Isotherme de Langmuir.

L'isotherme de Langmuir suppose qu'il existe à la surface un nombre fixe de sites, chacun de ces sites ne peut adsorber qu'une seule particule. La corrélation entre la fraction (θ) et la concentration d'inhibiteur C_{inh} dans le milieu corrosif est donnée par l'équation suivante[18].

$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{K_{ads}} + C_{inh} \quad (I. 1)$$

Où, θ : Représente le taux de recouvrement de la surface par l'inhibiteur ($0 < \theta < 1$)

C_{inh} : La concentration de l'inhibiteur

Les valeurs de l'énergie libre standard de Gibbs (ΔG_{ads}^0) sont calculées en utilisant l'équation suivante[19].

$$K_{ads} = \frac{1}{5.55} \cdot e^{\left(\frac{\Delta G_{ads}^0}{RT}\right)} \quad (I. 2)$$

Où, **55.5** : La concentration molaire de l'eau dans la solution,

R : La constante de gaz (8.314 J. K⁻¹.mol⁻¹),

T : La température absolue.

I.3.3.2. Isotherme de Temkin.

Dans le modèle de Temkin, il y a une attraction ou une répulsion entre les espèces adsorbées à la surface. L'énergie libre d'adsorption de l'adsorbat et les constantes de vitesse chimiques sont une fonction linéaire de θ . L'équation de l'isotherme de Temkin est :

$$bC_{inh} = \frac{\exp(a\theta) - 1}{1 - \exp[-a(1 - \theta)]} \quad (I. 3)$$

Où, θ : Représente le taux de recouvrement

a : La constante d'interaction entre particules adsorbées ($0.2 \leq \theta \leq 0.8$).

b : Désigne le coefficient d'adsorption.

C_{inh} : La concentration de l'inhibiteur dans l'électrolyte.

I.3.3.3. Isotherme de Frumkin

L'équation de l'isotherme de Frumkin est représentée par l'équation suivante :

$$\ln\left(\frac{\theta}{c(\theta - 1)}\right) = \ln K + 2a\theta \quad (I.4)$$

Où ; a : Les interactions entre deux espèces à la surface sont attractives [20],

θ : Représente le taux de recouvrement.

I.4. Rappels sur les 3,4-dihydropyrimidin-2(IH)-ones :

I.4.1. Introduction :

La biotechnologie a permis l'apparition et la découverte de plusieurs outils novateurs dont la chimie combinatoire, cette dernière répond essentiellement à la nécessité de développer de nouveaux médicaments via des protocoles de synthèse rapides, efficaces et avec une grande quantité. Pour cela, la conception et la mise en œuvre de nouveaux procédés de synthèse durable est l'un des défis majeurs dans la synthèse organique moderne.

Les réactions à composants multiples (MCR) [21] sont une classe importante des réactions en tandem.

Grâce à leur capacité intrinsèque à former plusieurs liaisons en une seule étape, les réactions à composants multiples sont assurément un outil de choix dans le domaine de la chimie combinatoire, dans le fait qu'elles permettent de générer en un temps record et avec de bons rendements des structures moléculaires présentant une grande complexité.

Les réactions à multicomposants (MCR) [22] sont définies comme étant des processus permettant d'assembler, en une seule étape « *one-pot* », au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final. Ces réactions sont des procédés très efficaces qui réunissent rapidité, diversité et complexité moléculaire.

Lorsque de telles réactions permettent de combiner des produits de départ majoritairement commerciaux ou aisément accessibles, elles deviennent de bons outils pour les industries pharmaceutiques, ceci permet de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

I.4.2. Avantages des réactions multicomposants :

La formation d'une seule molécule cible incorporant l'ensemble des atomes des réactifs de départ est en accord avec le principe d'économie d'atomes et d'étapes.

✚ Les RMCs sont considérées comme des procédés propres éco-compatibles grâce à la réduction de déchets et la minimisation des étapes de séparation et des traitements.

✚ La mise en jeu d'un minimum de trois groupements fonctionnels réagissant dans un ordre bien déterminé fait des RMCs des réactions régio-sélectives.

✚ La grande diversité et complexité moléculaire des molécules issues des RMCs permet de créer de larges bibliothèques moléculaires.

I.4.3. Histoire de réactions multicomposants:

En 1838, **August Laurent et Charles Gerhardt [23]**, ont isolé un produit faiblement soluble appelé benzoylazolid, à partir de la réaction de l'huile d'amande amère et d'ammoniac, (**schéma I.1**).

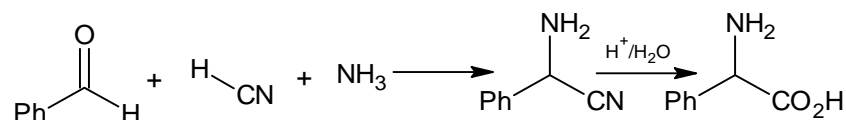


Schéma I. 1: Réaction de synthèse du Benzoylazolid

En 1850, **Adolph Strecker**, a réalisé la première MCR [24]. Il a synthétisé les α -amino acides, et a rapporté douze ans plus tard, une autre RMC impliquant une condensation de trois composants : de l'ammoniac, un aldéhyde et du cyanure d'hydrogène pour former un α -amino nitrile, qui, par hydrolyse fournit l' α -amino acide **2** (Schéma I.2). Il est à noter que cette réaction est utilisée à l'échelle industrielle.

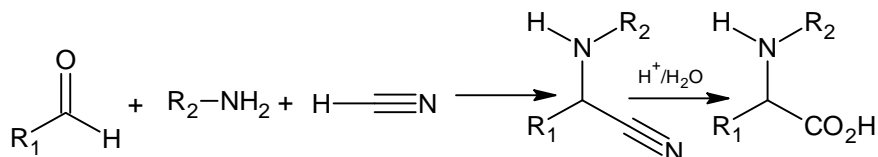


Schéma I. 2: Réaction de Strecker

En 1882, **Arthur Hantzsch** [25] a réalisé la première synthèse MCR d'hétérocycles, plus précisément la 1,4-dihydropyridine via la réaction d'ammoniac, d'aldéhyde et d'un ester acétoacétique (Schéma I.3).

En 1890, le même auteur rapporte une autre RMC permettant la formation de nouveaux pyrroles.

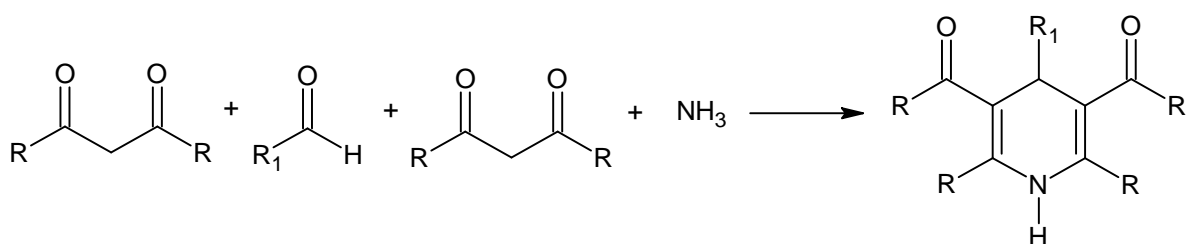


Schéma I. 3: Réaction de Hantzsch

En 1882, **Bronislaw Radziszewski** [26] a mis au point une RMC à quatre composants permettant de synthétiser des imidazoles (Schéma I.4).

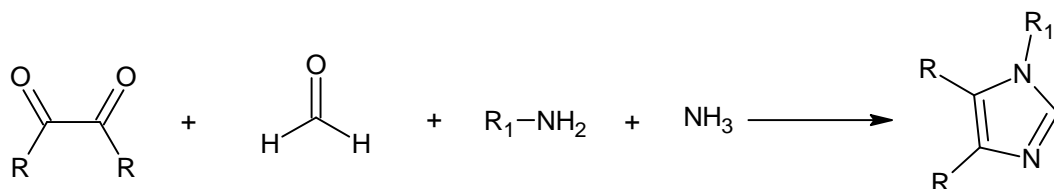


Schéma I. 4: Réaction de Radziszewski

En 1893, **Pietro Biginelli** [27] a rapporté la synthèse de la dihydropyrimidine (Schéma I.5) par une condensation à trois composants : le benzaldéhyde, le β -cétoester (acétoacétate d'éthyle) et l'urée catalysée par l'acide chlorique. La portée de la réaction de Biginelli a été considérablement étendue par la variation des trois réactifs, ce qui permet l'accès à un grand nombre de dérivés pyrimidiniques multifonctionnalisés dotés d'importantes propriétés biologiques.

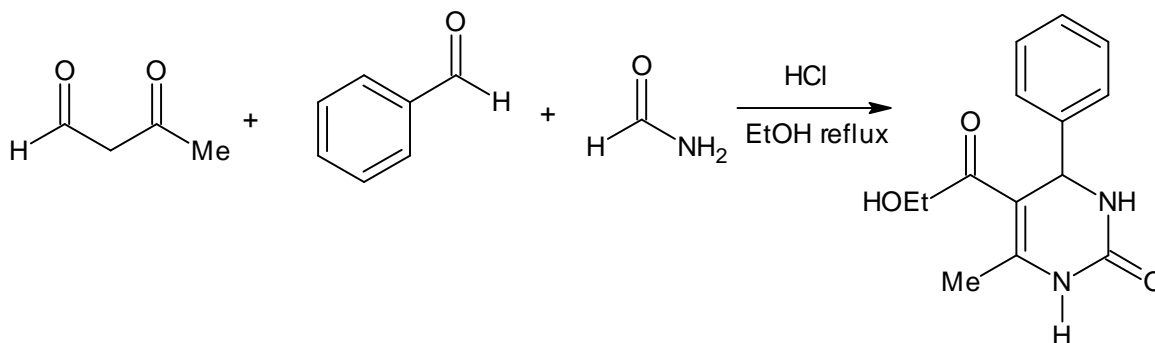


Schéma I. 5: Réaction de Biginelli

En 1912, une importante RMC (Schéma I.6) utile pour la synthèse totale de nombreux produits naturels a été mise en place par **Karl Mannich** [28].

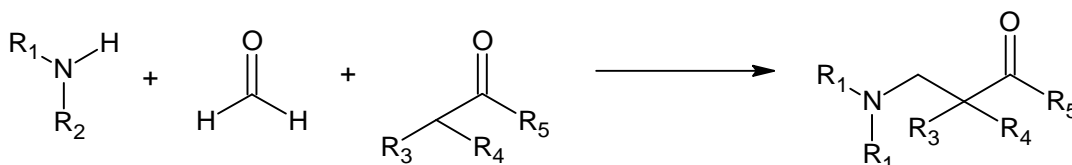


Schéma I. 6: Réaction de Mannich

La réaction de **Biginelli** est parmi les premières réactions à composants multiples (MCR) mises en évidence, après celle de **Strecker** (en 1850) et celle de **Hantzsch** (en 1882). Elle a été décrite, en 1893, par le chimiste italien **Pietro Biginelli** et elle consiste en la condensation du benzaldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle, sous catalyse acide. Cette procédure ayant comme appellation réaction de **Biginelli**, attire de plus en plus d'attention, et a donné naissance à une nouvelle molécule en l'occurrence la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one qui porte l'acronyme DHPM [29,30].

La réaction de Biginelli a, d'emblée, montré son intérêt car les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones qui en résultent peuvent être biologiquement actives.

En raison de ces intérêts, la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, efficaces et rapides, de ce type de molécules est devenue un challenge très important en synthèse organique.

En effet, la réaction originale de Biginelli connaît un énorme développement, avec l'utilisation des acides de Lewis, les acides conjugués des bases faibles, les hétéropolyacides, les liquides ioniques, la synthèse en phase solide et les techniques de micro-onde et ultrasons [21] ont permis d'améliorer considérablement les rendements, de diminuer les temps de réaction et de mieux respecter l'environnement, tout en gardant la simplicité de mise en œuvre.

Depuis cette époque l'intérêt des RMCs n'a cessé d'augmenter. Suite à ces premiers travaux, nous nous sommes intéressés à cette réaction, qui se traduit par l'efficacité et la simplicité avec laquelle des molécules très complexes comme les alcaloïdes, les antibiotiques, les vitamines [31] sont préparées. Ces raisons nous ont incités à choisir la réaction de Biginelli.

I.4.4. Mécanisme de la réaction de Biginelli.

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli reste toujours en discussion pour les chimistes. Plusieurs propositions ont été formulées, et elles passent par les intermédiaires suivants :

(Fig : I.1-I.5)

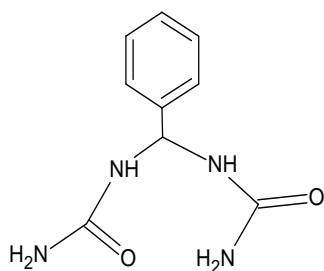


Fig I.1

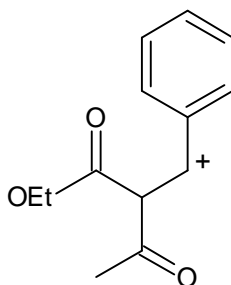


Fig I.2

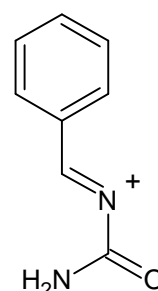


Fig I.3

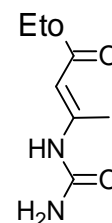


Fig I.4

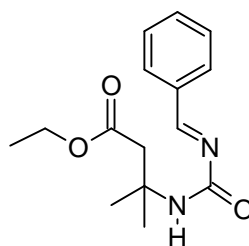


Fig I.5

En 1933, **Folkers et Johnson** [32] ont réalisé la première étude sur le mécanisme de cette réaction. Ils ont prouvé la formation de l'intermédiaire Fig I.1, ce qui indique une condensation entre un aldéhyde et deux molécules de l'urée via (N, N-benzylidenebisurée), ce bis-uréide va ensuite réagir avec l'acétoacétate d'éthyle par une addition nucléophile (**Schéma I.7**).

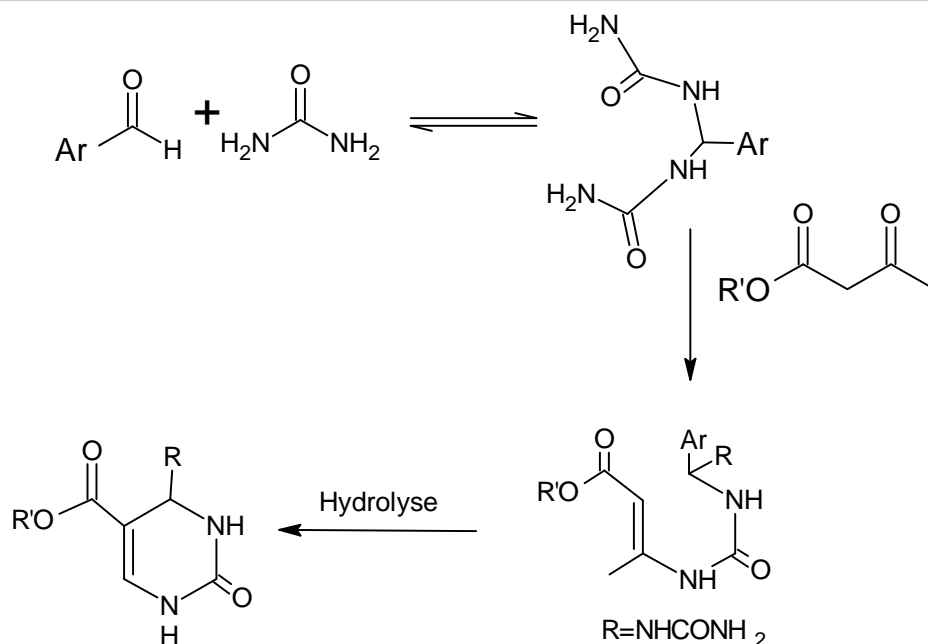


Schéma I. 7: Mécanisme rapporté par Folkers et Johnson

En 1973, **Sweet et Fissekis** [33] ont rapporté le mécanisme de la condensation de Biginelli par l'intermédiaire d'un catalyseur acide, où l'aldéhyde et l'acétoacétate d'éthyle réagissent par une condensation aldolique, pour obtenir un carbocation, et par une addition nucléophile de l'urée suivie d'une cyclisation intramoléculaire et une déshydratation pour conduire au produit final (**Schéma I.8**).

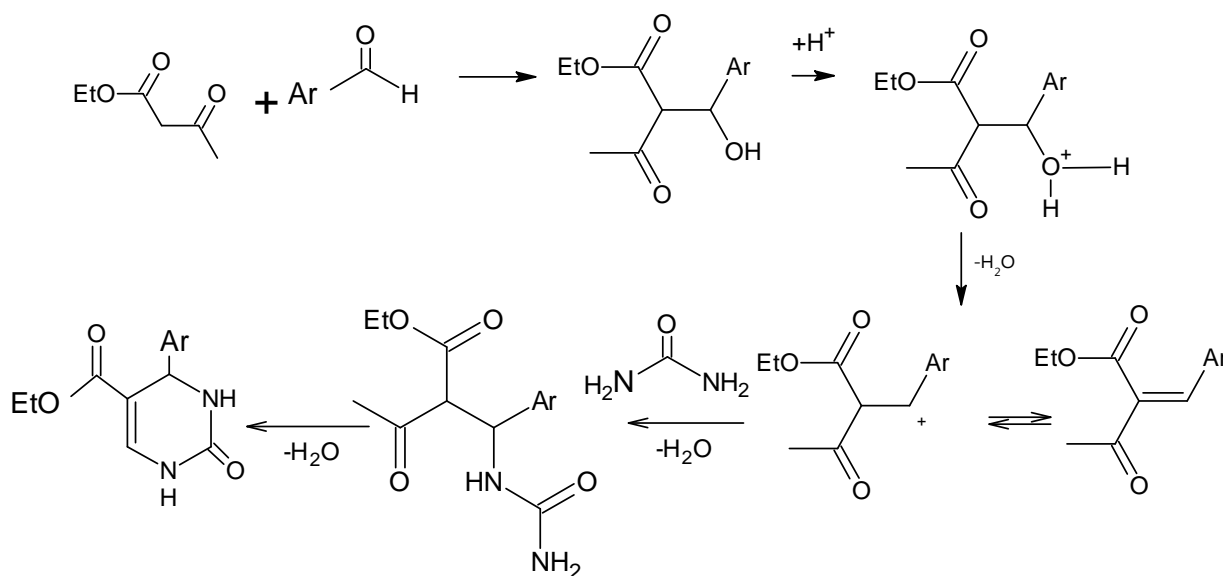


Schéma I. 8: Mécanisme rapporté par Sweet et Fissekis

En 1997, **Kappe [34]** a observé la formation du *N*-acyliminium (**Fig : I.3**) après une attaque nucléophile de l'urée sur l'aldéhyde, suivie d'une addition nucléophile de l'acétoacétate d'éthyle.

Schéma 1.9

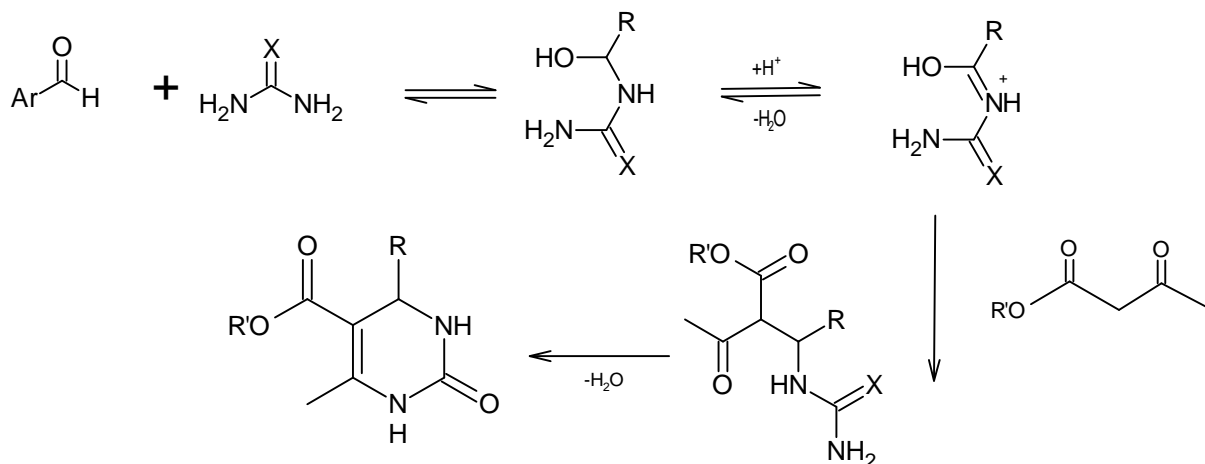


Schéma I. 9: Mécanisme rapporté par Kappe

En 2007, **Cepanec [35]** ont rapporté une étude sur le mécanisme réactionnel de la synthèse des

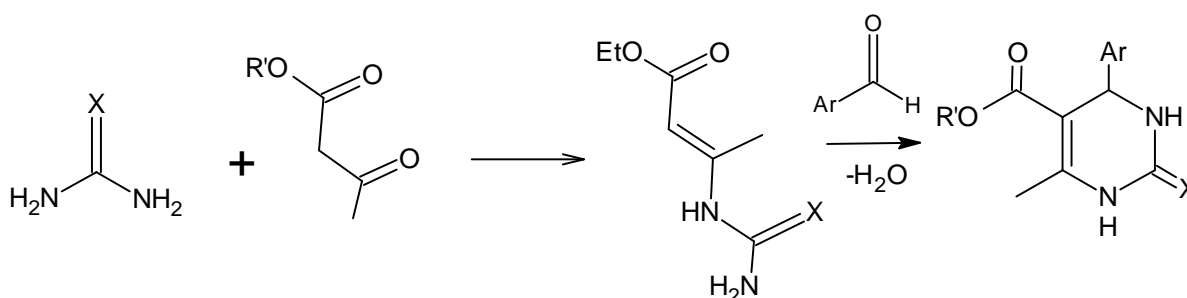


Schéma I. 10: Mécanisme rapporté par Cepanec.

En 2011, **Raj et al [36]** ont rapporté le mécanisme de la réaction de biginelli en utilisant une base (K_2CO_3) comme catalyseur, et en suivant le déroulement de la réaction par spectrométrie de Masse. Les résultats remarquables sont les suivants :

- ✚ Aucun signe de formation de bis-uréide ce qui exclut la possibilité de la voie bisuréide.
- ✚ Une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'acétoacétate d'éthyle ne donne pas le produit final désiré.
- ✚ Apparition d'un pic détecté par spectrométrie de Masse, décrit l'intermédiaire **Fig : I.5**, qui confirme une condensation initiale entre l'urée et l'acétoacétate d'éthyle (via 3-ureido-crotonate), suivie d'une attaque du centre nucléophile résultant de la condensation sur

l'aldéhyde.

Le mécanisme final rapporté par Raj et all est le suivant (Schéma I.11) :

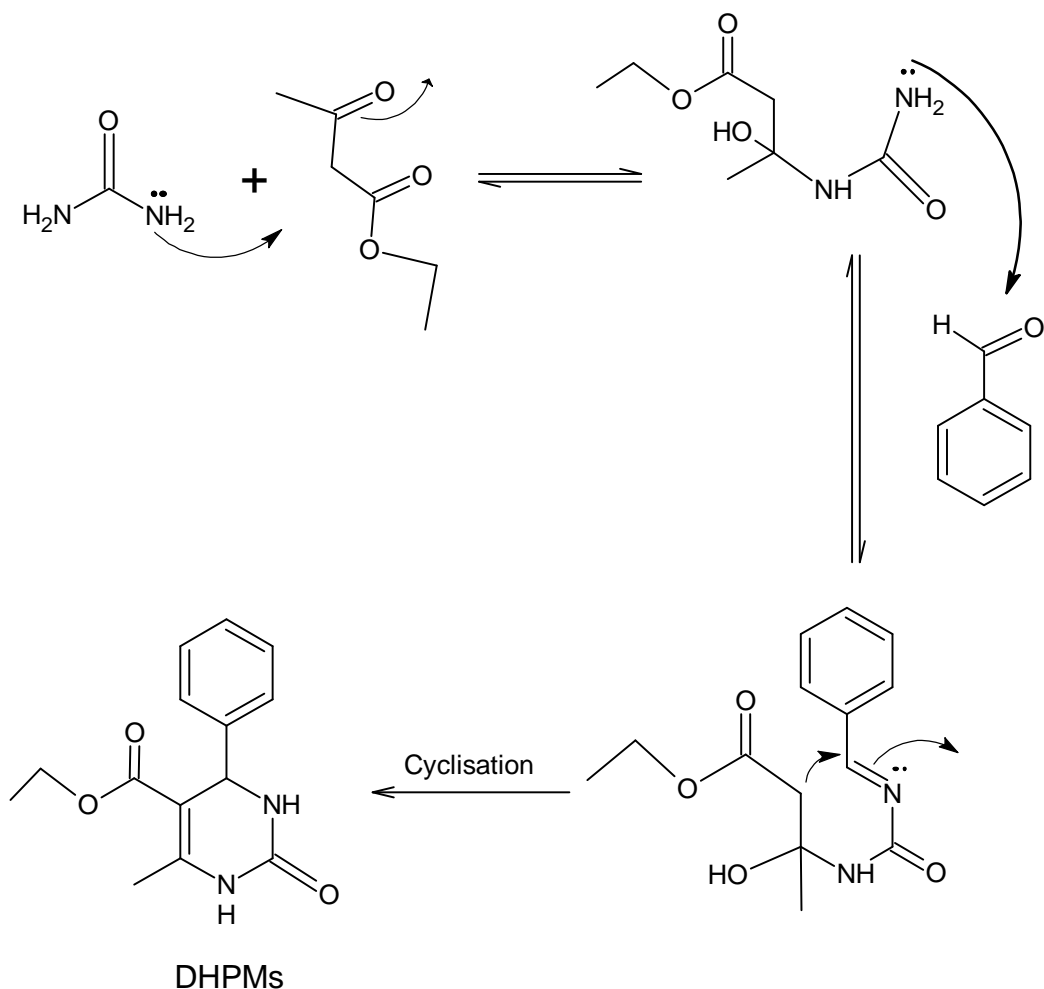


Schéma I. 11: Mécanisme rapporté par Raj

En 2013, **P. S. Harikrishnan et al [37]** ont rapporté un mécanisme réactionnel pour cette réaction, ils ont prouvé que la réaction de Biginelli peut être réalisée dans des conditions : sans solvant, par irradiation des micro-ondes, et surtout sans catalyseur, l'absence de ce dernier prouve que la première étape n'est pas l'ionisation du β-cétoester, et que c'est plutôt l'intermédiaire résultant de la condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'urée / thiourée qui provoque l'énolisation du β-cétoester (Schéma I.12).

I.5.2. Activité antifongique et antimicrobienne.

Akhaja et al [39] ont synthétisé une série de produits par la réaction de Biginelli et testé son activité antifongique et antimicrobienne. Ils ont trouvé que quatre produits ont montré une excellente activité contre tous les microbes et les souches fongiques utilisées, il s'agit des molécules suivantes (Fig I.7-I.10) :

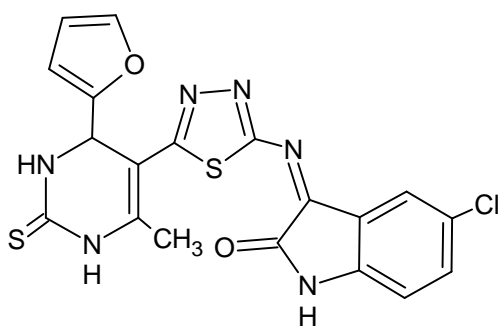


Fig I.7

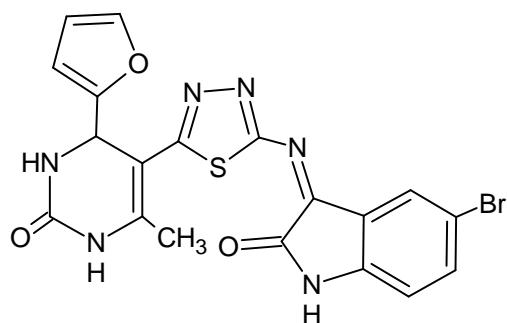


Fig I.8

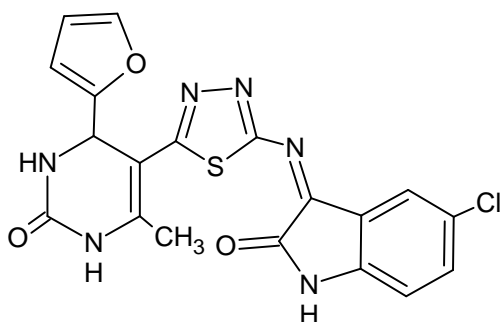


Fig I.9

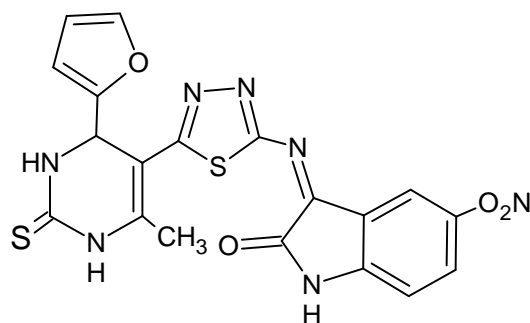


Fig I.10

Akhaja et al [40] ont étudié aussi les activités biologiques d'un autre type de molécules qu'ils ont synthétisées ; Les tétrahydropyrimidinyl-1, 3, 4-thiadiazolylimino-1, 3-dihydro-2H-indol-2-ones et dérivés. Ils ont découvert alors que les produits : (Fig I.11et Fig I.12) ont montré une activité antibactérienne et antifongique. Le groupement électroattracteur (l'halogène) qui est en position 5 dans le 1 H-indole-2, 3dione aide à renforcer la puissance du médicament synthétisé : plus l'halogène est électroattracteur plus l'activité biologique est excellente.

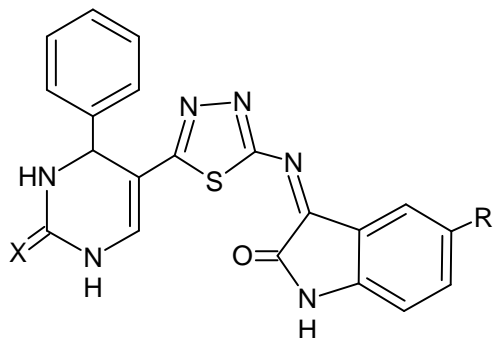


Fig I.11

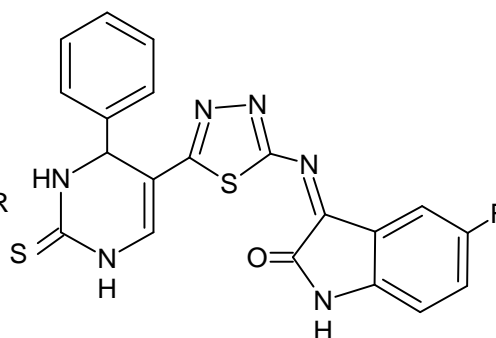


Fig I.12

Rajasekaran et al [41] ont rapporté qu'une série de dérivés de la dihydropyrimidine-2(1*H*)-thione a montré une activité antibactérienne meilleure en comparaison avec d'autres médicaments.

Les molécules comportant le groupement nitro comme substituant, possèdent un large spectre d'activité antibactérienne, et ont tendance à supprimer les radicaux libres. (Fig I.13 et Fig I.14).

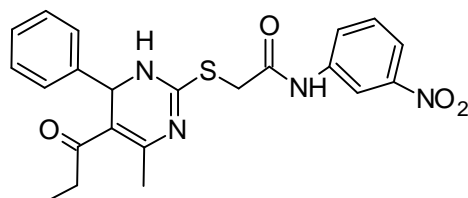


Fig I.13

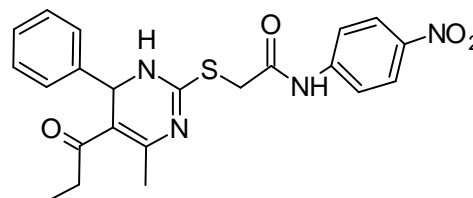


Fig I.14

I.5.3. Activité antituberculeuse.

Akhaja et al [40] ont développé leurs recherches sur l'intérêt biologique des produits issus de la réaction de Biginelli, en étudiant l'activité biologique des 1, 3-dihydro-2*H*-indol-2-ones contre le *M. tuberculosis* H₃₇Rv, la majorité des produits synthétisés ont prouvé une activité antituberculeuse, mais avec des degrés qui se diffèrent d'une molécule à une autre. Cinq produits ont donné de bons résultats.

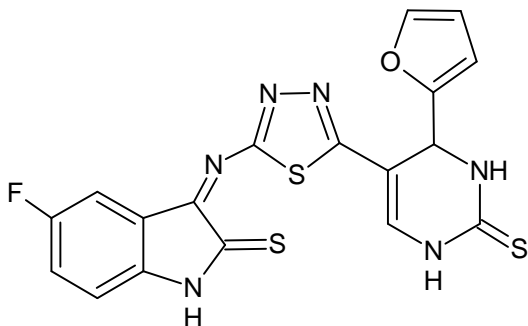


Fig I.15

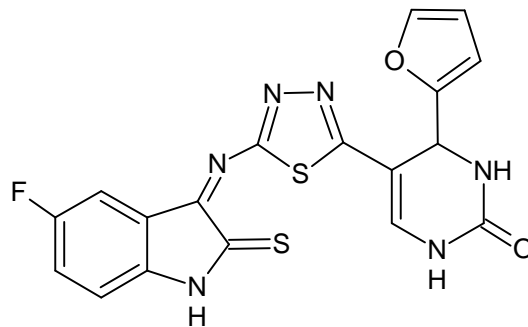


Fig I.16

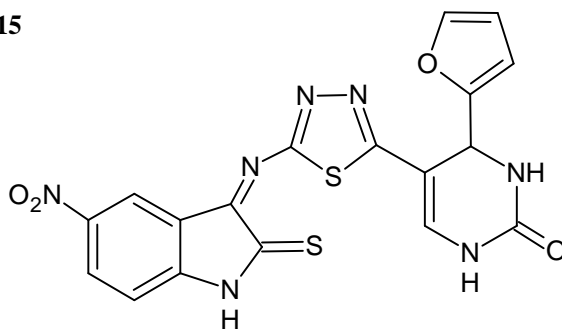


Fig I.17

Tous les produits synthétisés par **Rajasekaran et al [41]** ont montré une bioactivité contre les oxydants, les bactéries et la tuberculose. Néanmoins, Les composés portant le groupement nitro ont donné des résultats les plus satisfaisants, et possèdent une activité très puissante contre le *Mycobacterium tuberculi* (**Fig I.13** et **Fig I.14**). Cités ci-dessus.

Yadlapalli et al [42] ont obtenu une série des dérivés des dihydropyrimidines provenant de la condensation entre l'urée ou thiourée, un β -cétoster avec un aldéhyde de type : 1, 3-diaryl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde. Leur étude de la bioactivité des produits synthétisés indique une forte activité contre le *Mycobacterium Tuberculosis* MTB H₃₇Rv. Tous les produits ont donné de bons résultats contre le *Mycobacterium Tuberculosis* MTB H₃₇Rv comme le composé **Fig I.18** mais 99% d'inhibition avec une très petite concentration : 0.125 μ g/ml a été remarquée pour le composé **Fig I.19**.

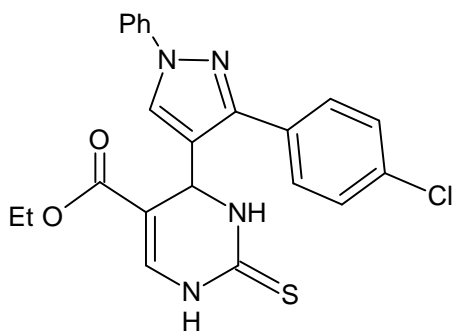


Fig I.18

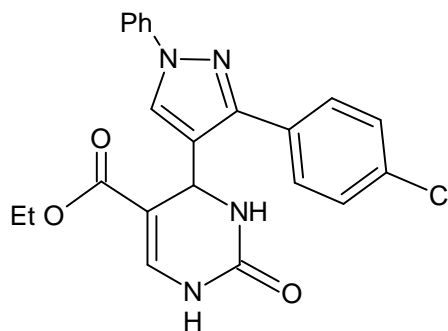


Fig I.19

I.5.4. Activité antioxydante.

Chavda et al [43] ont synthétisé pour la première fois trois produits et ils ont montré que ces produits ont une activité antioxydante, qui est toujours en rapport avec l'électronégativité des substituants du cycle dihydropyrimidine.

Le composé avec un groupe NH est plus antioxydant que celui avec un S, et ce dernier est plus actif que celui avec un O. **Fig I.20-I.22**

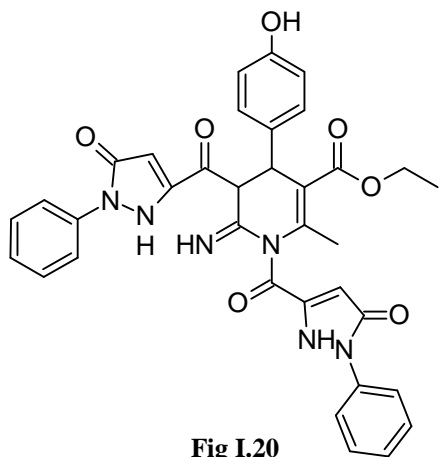


Fig I.20

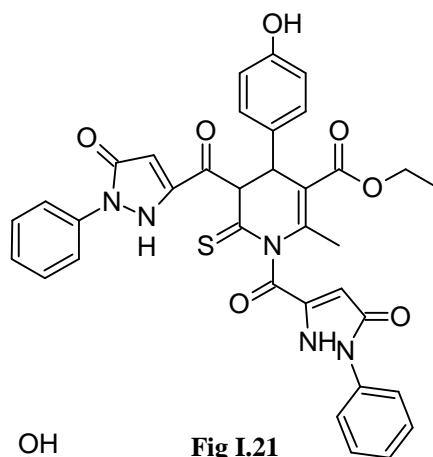


Fig I.21

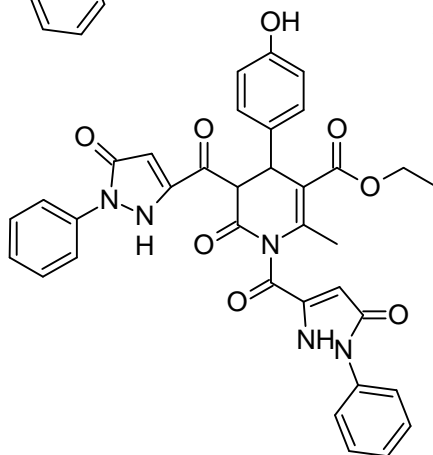


Fig I.22

I.5.5. Activités anticancéreuse et antivirale (contre HIV-1).

Haggarty, S.J et al [44] rapportent que le monastrol (**Fig I.23**) bloque la mitose par l'inhibition spécifique de l'activité mitotique de la kinésine Eg5, qui est une protéine motrice nécessaire pour la bipolarité spinale. Le monastrol est la seule molécule cellulièrement perméable connue à l'heure actuelle comme inhibiteur de la kinésine mitotique Eg5 et peut être considéré comme un leader pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

Da Silva, D.L et al [45] ont mené une étude sur le potentiel de piégeage des espèces réactives azote/oxygène (RNS et ROS) et la capacité d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses d'une série de 26 produits de Biginelli. Ils ont conclu que quatre d'entre eux se sont avérés être des piègeurs RNS et ROS prometteurs, étant en effet plus puissants que l'agent

antioxydant connu, le resvératrol. Parmi eux aussi, seize analogues du monastrol (**Fig I.23**), ont montré une activité antiproliférative contre les cellules cancéreuses. La capacité à inhiber la croissance des cellules cancéreuses pour ces produits, a été évaluée pour la première fois. Quelques-uns sont représentés dans les **Fig I.24-I.26**.

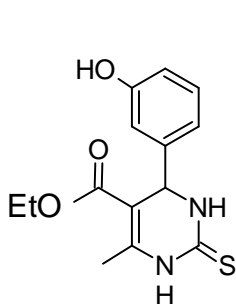


Fig I.23

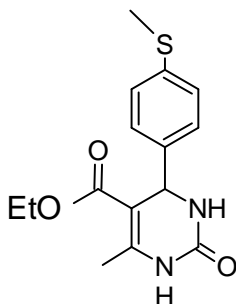


Fig I.24

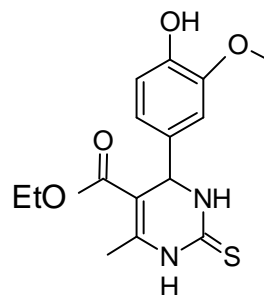


Fig I.25

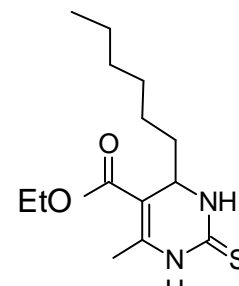


Fig I.26

I.5.6. Activité de blocage des canaux calciques.

Cette activité a été remarquée pour la première fois en 1975 pour les DHPs, et elles sont devenues, indispensables pour le traitement des maladies cardiovasculaires, et différents analogues qui sont maintenant des produits commerciaux [46]. Cependant, ces produits n'ont pas montré une activité hypertensive, ce qui a mené les chercheurs à étudier ces activités sur les DHPMs pour leurs ressemblances structurales aux DHPs, ces derniers ont montré une grande activité cardiovasculaire, ainsi qu'une activité de blocage des canaux calciques similaires à celles des DHPs comme les produits :**Fig I.27-I.30**.

Janis, R.A et al [47] ont remarqué que la modification des substituants en position N³ permet d'avoir une activité plus durable.

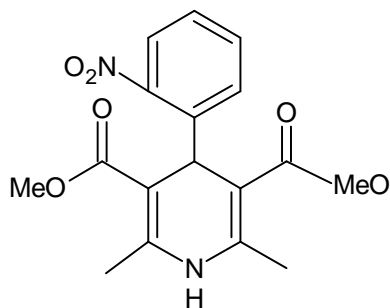


Fig I.27

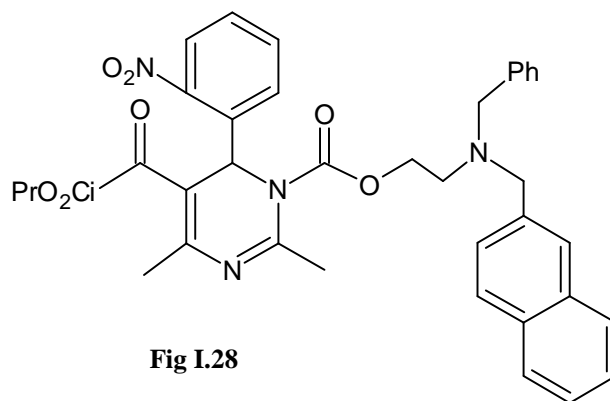


Fig I.28

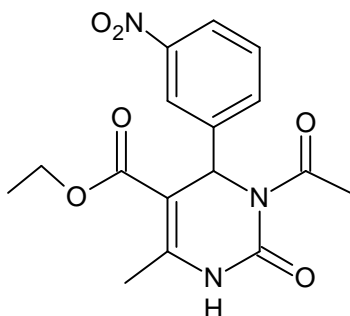


Fig I.29

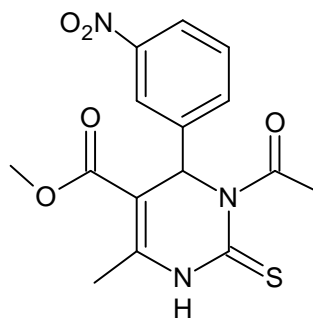


Fig I.30

I.5.7. Antagonistes des récepteurs α_{1a} adrénergiques.

Selon **Kappe [29]**, les DHPMs sont meilleures que les DHPs quand elles sont utilisées comme antagonistes non sélectives des récepteurs α_{1a} adrénergiques. Ainsi le SNAP6201 (**Fig I. 32**) se révèle mieux que la térazosine (**Fig I.31**), qui est actuellement employée dans le traitement de la BPH (L'hyperplasia prostatique bénigne). Le SNAP6201 et ses analogues ont montré une très grande efficacité sans effets cardiovasculaires.

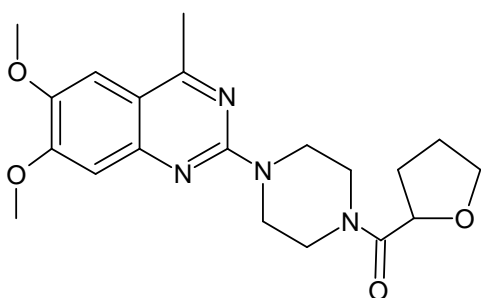


Fig I.31

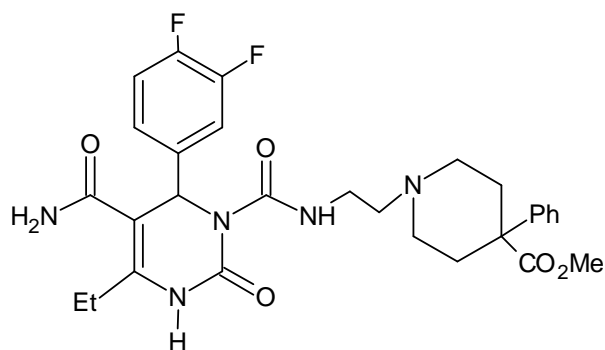


Fig I.32

I.5.8. Intérêts des hétéroatomes dans la corrosion de l'acier

Les solutions acides sont couramment utilisées pour le décapage et également pour

l'élimination de la rouille et des écailles dans les industries pétrolières [48-51].

L'utilisation de solutions acides pour ces activités industrielles entraîne des pertes de corrosion et éventuellement des pertes de métaux. L'ajout d'inhibiteurs de corrosion organiques, qui sont des composés contenant des hétéroatomes (par exemple N, O et S), des doubles et triples liaisons et des cycles aromatiques, a été identifié comme l'un des moyens les plus pratiques et les plus économiques dans le contrôle de la corrosion des métaux [52-55].

Ces composés inhibent la corrosion métallique en s'adsorbant aux interfaces métal/électrolyte dans lesquelles des groupes fonctionnels polaires tels que -NH₂, -OH, -CN, -NO₂ etc. et des électrons pi des doubles et triples liaisons et des cycles aromatiques agissent comme des centres d'adsorption [56-58].

Au cours des dernières années, un grand nombre de chercheurs ont donné une grande importance à la synthèse et à la caractérisation de ces composés N-hétérocycliques, et leur utilisation comme inhibiteurs de corrosion sur l'acier dans les différents milieux acides, notamment l'acier doux [59-63].

I.5.9. Intérêts des 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et leurs dérivés dans la corrosion :

Nous citons entre autres composés contenant des hétéroatomes, spécifiquement les 3, 4-dihydropyrimidin-2H-ones. Ces molécules sont obtenues par la réaction Biginelli et constituent le centre de notre intérêt dans le domaine de l'inhibition de corrosion. Nous allons citer quelques travaux réalisés dans ce sens avec ce genre de molécules :

Dileep Kumar Yadav et al [64] ont étudié l'inhibition de l'acier doux dans l'acide chlorhydrique avec les composés illustrés ci-dessous :

Les composés à savoir 5-acétyl-6-méthyl-4-(4-nitro phényl)-3, 4-dihydropyrimidine-2(1H)-one (**FigI.33**), 5-acétyl-6-méthyl-4(3-nitro phényl) -3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-one (**FigI.34**) et 5-acétyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-one (**FigI.35**).

L'étude a été menée à l'aide de mesures de perte de poids, de mesures de polarisation, de spectroscopie d'impédance électrochimique, de calculs de chimie quantique, de microscopie électronique à balayage (MEB) et de spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie (EDX).

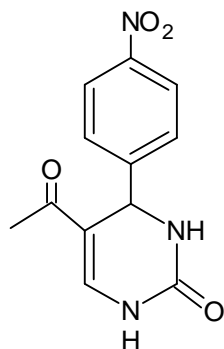


Fig I.33

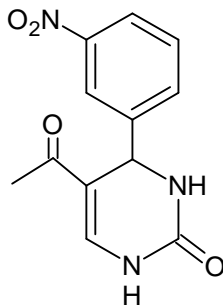


Fig I.34

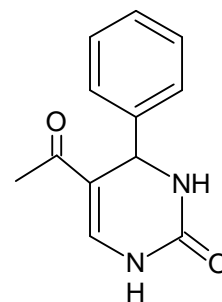


Fig I.35

Ils ont fait les conclusions suivantes :

✚ Parmi les DHPMs, celui de la **Fig I.35** est le meilleur inhibiteur de corrosion de l'acier doux en solution d'acide chlorhydrique, a présenté la meilleure efficacité d'inhibition η (%) 99% à 10 mg L^{-1} à 308 K.

✚ Les résultats démontrent que l'inhibition par les DHPMs était attribuable à l'adsorption des molécules de DHPM sur la surface de l'acier doux. D'autre part, les valeurs de la capacité de double couche obtenue (Cdl) ont montré une tendance à la diminution, qui peut résulter d'une diminution de la constante diélectrique locale et/ou d'une augmentation de l'épaisseur de la double couche électrique. Par conséquent, les fonctions d'inhibition des DHPM se font par adsorption à l'interface métal/solution.

✚ Les valeurs négatives de ΔG_{ads} montrent la spontanéité de l'adsorption.

✚ L'adsorption des DHPM sur la surface de l'acier doux obéit à l'isotherme de Langmuir.

✚ L'énergie d'activation diminue avec l'ajout d'inhibiteurs. Il est montré que l'inhibiteur est physiquement adsorbé à des températures plus basses, tandis que la chimisorption est favorisée lorsque la température augmente.

✚ L'approche chimique quantique est suffisante pour prévoir également l'efficacité de l'inhibiteur en utilisant l'approche théorique. Cependant, elle peut être utilisée pour trouver le groupe optimal de paramètres qui pourraient prédire l'aptitude de la structure et de la molécule à être un inhibiteur.

P. Singh et al [65] ont étudié l'inhibition de la corrosion de l'acier au carbone dans l'acide sulfurique et ont cherché une formulation synergique bioinspirée à partir de DHPMs et d'ions iodures, en jouant sur les substituants. Ils ont conclu que les tendances d'efficacité d'inhibition étaient régies par des effets de substituants où la DHPM substituée par $-\text{OCH}_3$ fournit les meilleures performances ($\eta = 96,05 \%$) à une concentration de $3,2710^{-4} \text{ M}$. Ils ont

observé que l'ajout d'ions iodure améliorait encore l'efficacité d'inhibition à plus de 99% à une concentration de $3,01 \times 10^{-4}$ M de KI.

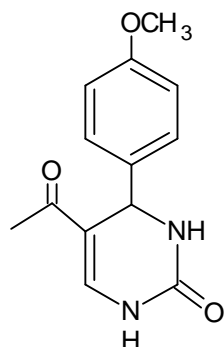


Fig I.36

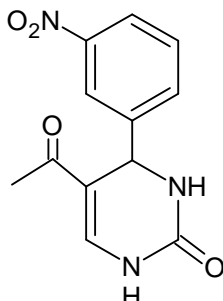


Fig I.37

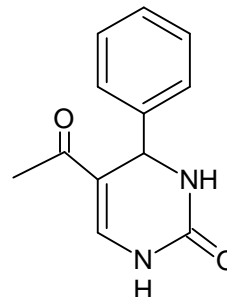


Fig I.38

I.6. Intérêts des 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et leurs dérivés dans l'inhibition du sars-cov-2 :

I.6.1. Introduction.

Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique, c'est la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [66]. L'épidémie de coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) qui s'est déclenchée en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine, a été déclarée une maladie pandémique par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mars 2020 et par la suite, le monde entier a été témoin d'une urgence sanitaire mondiale [67].

Le 11 juin 2020, la maladie COVID-19 s'est propagée dans le monde entier avec plus de 7,4 millions de cas confirmés et plus de 0,4 million de décès confirmés (worldometer, 11 juin 2020). Après la déclaration de l'infection au nouveau coronavirus (COVID-19) comme pandémie, un certain nombre de pays ont pris une mesure préventive pour ralentir la propagation du coronavirus, en mettant en œuvre un confinement obligatoire ou une quarantaine nationale et en raison de quarantaine obligatoire à domicile ou isolements, plus d'un tiers de la population de la planète fait face à une forme de restriction (Business Insider, 17 avril 2020).

La pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a provoqué une crise sanitaire majeure dans le monde et a déclenché en urgence la restructuration et la réorganisation de l'offre de services de santé pour soutenir les services d'urgence, les unités de soins intensifs médicaux et les unités de soins continus, dans un climat général d'incertitude [68].

I.6.2. Caractéristiques du corona virus :

I.6.2.1. Phylogénie et structure du SARS-CoV-2.

Les coronavirus (CoVs) (**Fig I.38**) responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (AlphaCoVs, BetaCoVs, GammaCoVs et DeltaCoVs) [69].

Six, jusqu'en 2019, étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre beta coronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1 (**Fig I.39**), MERS-CoV) [67,70].

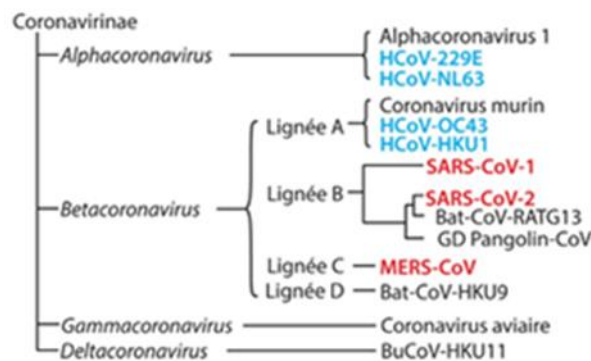


Figure I.1 : Phylogénie du SARS-CoV-2 [71]

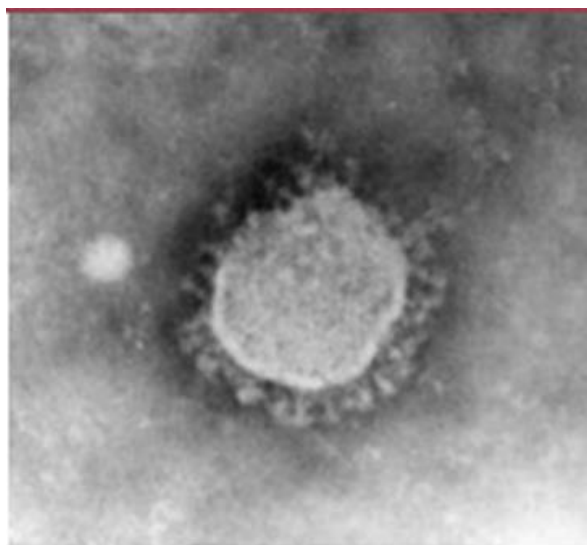


Figure I. 2 : Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique [72]

En janvier 2020, on a pu isoler un nouveau beta coronavirus, le SARS-CoV-2, en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère [67,73].

I.6.2.1.1 Structure et génome du SARS-CoV-2.

I.6.2.1.1.1 Génome.

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb [74]. (Figure I.3A).

Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale [75].

Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines des structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) –ainsi que la protéine de capsid (N).

I.6.2.1.1.2. Structure du virus

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés de 60 à 220 nm de diamètre, dont la structure comporterait une nucléocapsid, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, et protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire [76].

I.6.3. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication.

I.6.3.1. Voies de transmissions :

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces dernières, quand elles sont chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent même être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [77].

I.6.3.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte.

Le génome des coronavirus est composé d'un simple brin d'acide ribonucléique (ARN) portant l'information pour produire plusieurs protéines qui permettent au virus de se multiplier

dans la cellule infectée et de créer de nouvelles particules virales infectieuses. La première protéine produite est une réplicase virale (ARN polymérase ARN-dépendante), une enzyme qui fabrique des nouvelles molécules d'ARN en prenant comme modèle le brin d'ARN viral. Ces ARN nouvellement synthétisés sont ensuite traduits par les ribosomes et enzymes de la cellule infectée pour produire les protéines qui vont former les nouvelles particules virales (virions). Une longue poly-protéine unique est d'abord synthétisée. Elle sera ensuite coupée par l'une des deux protéases virales issues de cette poly-protéine par auto-clivage [78] en protéines de tailles plus petites, qui formeront notamment la capsid virale, c'est à-dire la coque dans laquelle l'ARN viral sera « empaqueté ». C'est ainsi que se forment les nouveaux virus infectieux.

Plusieurs étapes sont donc nécessaires pour la formation de nouvelles particules virales : entrée du virus dans la cellule qu'il va infecter, copie de l'ARN viral, synthèse de la poly-protéine et sa découpe en protéines fonctionnelles de tailles plus petites, et enfin, reconstitution de nouvelles particules virales infectieuses et leur relargage à l'extérieur de la cellule infectée (**Figure I.3 B**).

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte [78,79]. (**Figure I.3 B**). La liaison de la sous unité S1 à ACE2, qui est bien étudiée chez le SARS-CoV-1, entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [75,80].

I.6.3.3. Cycle de réplication.

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication [75,80]. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales [80].

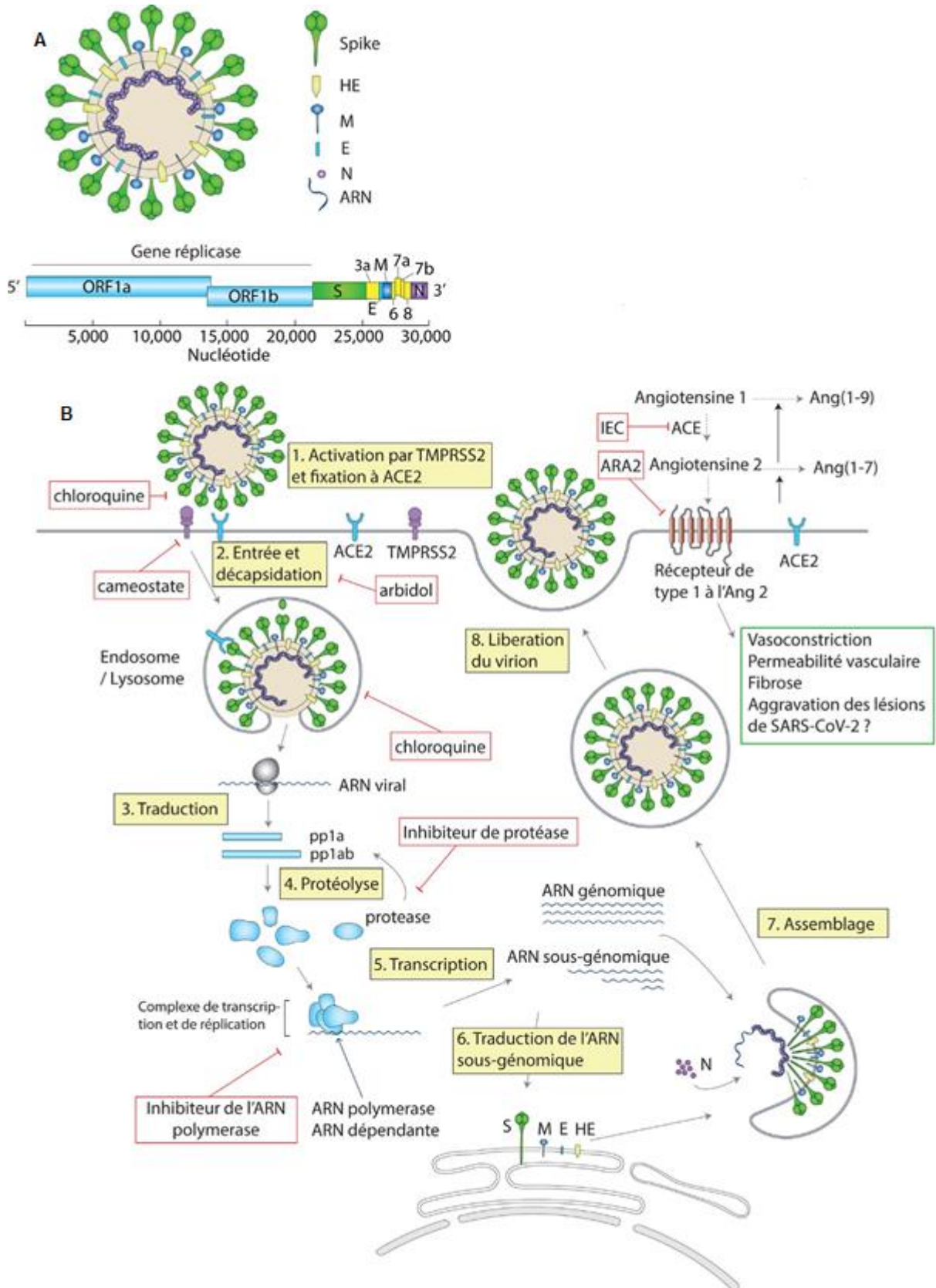


Figure I.3 : Structure et répliation du SARS-CoV-2. A. Structure virale : le SARS-CoV-2

forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composés d'ARN simple brin polarisé positivement et de cinq protéines de structures : la protéine Spike sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, trois autres protéines transmembranaires (la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Estérase [HE]) et la protéine de capsid (N). La nucléocapside formée de l'ARN viral complexé à la protéine N est enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe. Génome viral : le gène réplicase (orf1a et orf1b) code pour deux larges polyprotéines (pp1a et pp1b) clivées en seize protéines non structurales incluant deux protéases et une ARN-polymérase ARN-dépendante. Le reste du génome code pour les protéines [71].

I.6.4. Différentes méthodes d'inhibition du virus.

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Ci-dessous quelques principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19.

I.6.4.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire.

I.6.4.1.1. Inhibiteur de TMPRSS2 (protéase de surface transmembranaire humaine).

A) Le mésylate de Camostat :

Hoffmann et al [81] suggèrent que le SRAS-CoV-2 peut utiliser TMPRSS2 et des protéases étroitement apparentées pour se propager dans les voies respiratoires supérieures et que l'inhibition de TMPRSS2 par le **mésylate de Camostat**, réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 in vitro et fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

B) Umifenovir (Arbidol) :

Pécheur et al [82], montrent que ce médicament agit par inhibition de l'entrée du virus en bloquant la fusion virale avec la membrane cellulaire.

Khamitov RA et al [83], ont montré que l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 in vitro. Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

C) Chloroquine et hydroxychloroquine:

L'hydroxychloroquine ou la chloroquine, immunomodulateurs, qui inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2 [84,85].

Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés un traitement employé contre le paludisme, le lupus érythémateux et l'arthrite rhumatoïde, a fait l'objet d'études en tant que traitement possible contre la COVID-19. Les données actuelles montrent que ce médicament ne réduit pas le nombre de décès chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19, ni n'aide les personnes atteintes d'une forme modérée de la maladie. L'utilisation de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine est acceptée comme généralement sans danger pour les patients atteints de paludisme et de maladies auto-immunes, mais son utilisation lorsqu'elle n'est pas indiquée et sans surveillance médicale peut causer des effets secondaires graves et doit être évitée.

Il faut mener des études plus concluantes afin d'évaluer son intérêt pour les patients ayant une forme bénigne de la maladie ou dans le cadre d'une prophylaxie pré- et post-exposition pour les personnes exposées à la COVID-19.

D) Chlorpromazine :

Il s'agit d'un vieux médicament antipsychotique utilisé en psychiatrie pour traiter la schizophrénie. Il pourrait agir comme un inhibiteur de l'entrée du virus dans les cellules. En 2014, **DeWilde et al [86]** avaient montré *in vitro* que la chlorpromazine, un vieux médicament découvert en 1951 antipsychotique utilisé en psychiatrie pour traiter la schizophrénie, inhibait la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV.

Cet effet serait lié à l'inhibition clathrine dépendante de l'endocytose virale. Un essai est en cours pour déterminer son intérêt clinique potentiel.

M.plaze et al [87] ont observé dans le GHU de Paris psychiatrie et neurosciences (site Sainte-Anne, Paris, France) que leurs patients atteints de troubles psychiques étaient très peu touchés par l'épidémie : une incidence moins importante de formes symptomatiques de COVID-19 chez les patients (environ 4 %) que dans leur personnel soignant (environ 14 % des infirmiers et médecins). De plus, une faible occupation des unités dédiées psyCOVID a été rapportée de Chine, d'Italie, d'Espagne et d'ailleurs en France.

Ces observations les ont amenés à formuler l'hypothèse que la chlorpromazine (CPZ) pourrait avoir une action prophylactique sur le SARS-CoV-2 et protégeraient les patients des formes symptomatiques et virulentes de cette infection. Cette hypothèse est cohérente avec les propriétés antivirales connues de la CPZ. En plus de ses effets antipsychotiques classiques, plusieurs études *in vitro* ont également démontré une activité antivirale de cette phénothiazine via l'inhibition de l'endocytose dépendante des clathrines. Récemment, des études ont révélé un effet anti-MERS-CoV et anti-SARS-CoV-1 de la CPZ.

Mais les patients doivent faire l'objet d'une surveillance sur le plan cardiaque, afin de prévenir

tout risque de troubles à ce niveau.

E) La Nicotine :

La faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine.

Changeux J-P et al [88] ont avancé une hypothèse que la nicotine, en se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARSCoV-2, rentre en compétition avec le virus et limite les manifestations neurologiques et inflammatoires de la maladie. Cependant, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAChR par le virus, ni l'effet protecteur de la nicotine n'ont été démontrés in vitro ou in vivo et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2.

I.6.4.2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2.

Stockman et al [89] ont vu une autre stratégie qui consiste à cibler les protéases virales qui sont essentielles à la production de virions par la cellule infectée car elles coupent les polyprotéines synthétisées et elles favorisent la réplication virale. Des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, utilisées dans des traitements développés contre la protéase du VIH, ces études ont montré une certaine efficacité in vitro contre le SARS-CoV-1.

Choy K-T et al [90] ont poursuivi la même idée pour trouver des molécules spécifiques contre le SARS-CoV-2.

A) Le lopinavir/ritonavir :

Selon **Cao B et al [91]** ont réalisé, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients et ils ont conclu que l'association lopinavir/ritonavir n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale dans le cas de la COVID-19.

Cette combinaison des deux médicaments a déjà fait ses preuves contre le VIH-Sida sous le nom de Kaletra et a été utilisée comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité [89].

B) Le darunavir :

Un autre traitement anti-protéase du VIH, le darunavir, fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabricant ne rapporte aucune efficacité notable in vitro. **Johnson & Johnson** n'a aucune preuve que le darunavir a un effet contre le SRAS-CoV-2, le virus qui cause le COVID-19 [92].

Récemment, après la pandémie du Covid 19, un très grand nombre d'études a été mené afin de

trouver un traitement pour cette maladie, dont celles qui ont ciblé la protéase principale (Mpro) ou (3CL^{pro}) en raison de son rôle essentiel dans le clivage du polypeptide viral.

Parmi ces études celle de **Yang et al [93]**.

I.6.4.3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. On cite ici seulement des exemples.

A) Le favipiravir :

Wang M et al [84] confirment que le **favipiravir**, une pro-droque d'un analogue nuléotidique inhibant l'ARN polymérase virale, est actif in vitro contre le SARS-CoV-2.

B) Le remdesivir :

Agostini ML et al [94] ont rapporté que le remdesivir, initialement développé contre Ebola, une pro-droque métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-1 in vitro mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure [95, 96].

C) La ribavirine :

Wang M et al [84] affirment que la ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité in vitro limitée contre le SARS-CoV-2.

I.6.5.3. Vaccination

De nombreuses équipes travaillent sur le développement d'un vaccin prophylactique de l'infection à SARS-CoV-2, capable d'induire une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante.

La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV [97, 98] car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules [76]. Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être de bons candidats [99]. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées : vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral.

La durée de la protection offerte par les anticorps est variable, et les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-1 n'étaient détectables que durant les deux ans suivant l'infection chez 176 patients

infectés [100].

L'induction d'une réponse mémoire lymphocytaire T pourrait également permettre de prévenir les formes sévères de l'infection, comme prouvé dans l'infection à SARS-CoV-1 [101].

Certains travaux soulignent enfin l'induction d'une immunité croisée induite par des vaccins dirigés contre la sous-unité de liaison au récepteur de la protéine Spike du SARS-CoV-1 et pouvant cibler le SARS-CoV-2 [102].

Dans le début de ce chapitre I, nous avons indiqué que les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones sont des composés hétérocycliques diazotés, d'une efficacité pharmacologique remarquable. Elles se sont avérées posséder une variété d'activités biologiques telles qu'antibactériennes, antifongiques, antivirales et anti-inflammatoires, etc.

Plus récemment, les DHPMs fonctionnalisées sont apparues comme de puissants inhibiteurs calciques, et agents antihypertensifs.

Les dihydropyrimidines sont les systèmes de noyaux hétérocycliques les plus importants qui jouent un rôle important dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

Les DHPMs, récemment développés se sont aussi révélés puissants comme anti-inflammatoires, anti-VIH, antituberculeux, antifongiques anticancéreux, antibactériens, antifilariens, antihyperglycémiants, antihypertenseurs, analgésiques, anticonvulsivants, ayant une activité antioxydante, anti-TRPA1, anti-SRAS et anticancéreux et possédant une affinité de liaison α_{1a} . [103].

I.7. Conclusion.

A partir de cette étude bibliographique qu'on a effectuée sur les composés azotés, leurs synthèses et leurs applications, nous constatons que ce type de molécules est très important et très prometteur. Ayant remarqué particulièrement que les études sur la capacité inhibitrice de corrosion des molécules (DHPMs) ne sont pas abondantes, nous avons décidé d'enrichir ce domaine avec une modeste contribution. Nous avons synthétisé deux molécules 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et nous avons étudié leurs capacités inhibitrices de corrosion de l'acier XC48 dans un milieu contenant de l'acide sulfurique H_2SO_4 à une concentration de 0,5 moles par litre.

Références :

- [1] D. Landolt, Corrosion et chimie de surfaces des métaux, PPUR presses polytechniques, 2003.
- [2] I. Barin, G. Platzki, Thermochemical data of pure substances, Wiley Online Library, 1989.
- [3] H.E. McGannon, The making, shaping and treating of steel, United States Steel. 351 (1971).
- [4] Y.I. Kuznetsov, J.G.N. Thomas, Organic inhibitors of corrosion of metals, Springer Science & Business Media, 1996.
- [5] B. Grosgeat, P. Colon, La corrosion, Société Francophone de Biomatériaux Dentaires. (2009).
- [6] M. Hélie, Matériaux métalliques–Phénomènes de corrosion, Cours CEA/IUP Génie Des Matériaux, Université d’Evry. (2005). (Consulté en 2007).
- [7] J.R. Corwith, R.V. Westermarck, Downhole corrosion control program at Ekofisk, Noroil;(Norway). 12 (1984).
- [8] J.C. Scully, Corrosion protection : Principes fondamentaux, (1995).
- [9] R. Leclerc, Paramètres influençant la résistance a la corrosion de l’acier inoxydable 316L fritte (French text), (2001) 1.
- [10] H. Uhlig, J. Voeltzel, Corrosion et protection, Dunod Paris, 1970.
- [11] H.E. Waldrip, Present day aspects of condensate well corrosion, Corrosion. 4 (1948) 611–618.
- [12] E.H. Norman, Scope and importance of inhibitor technology, Et By CC Nathan, Houston, NACE Corrosion Inhibitors. USA: Nations Association of Corrosion Engineers. (1973) 28–41.
- [13] E.H. Norman, NACE glossary of corrosion terms, Materials Protection. 4 (1965) 79.
- [14] R.R. Annand, R.M. Hurd, N. Hackerman, Adsorption of monomeric and polymeric amino corrosion inhibitors on steel, Journal of the Electrochemical Society. 112 (1965) 138.
- [15] C. FIAUD, Inhibiteurs de corrosion, Techniques de l’ingénieur. Corrosion Vieillessement. (1990) COR1005-1.
- [16] A.S. Yaro, A.A. Khadom, R.K. Wael, Apricot juice as green corrosion inhibitor of mild steel in phosphoric acid, Alexandria Engineering Journal. 52 (2013) 129–135.
- [17] P.R. Roberge, Handbook of corrosion engineering, McGraw-Hill Education, 2019.

- [18] L. Narvaez, E. Cano, D.M. Bastidas, 3-Hydroxybenzoic acid as AISI 316L stainless steel corrosion inhibitor in a H₂SO₄–HF–H₂O₂ pickling solution, *Journal of Applied Electrochemistry*. 35 (2005) 499–506.
- [19] S. Issaadi, T. Douadi, S. Chafaa, Adsorption and inhibitive properties of a new heterocyclic furan Schiff base on corrosion of copper in HCl 1 M: experimental and theoretical investigation, *Applied Surface Science*. 316 (2014) 582–589.
- [20] E. Ghali, V.S. Sastri, M. Elboujdaini, *Corrosion prevention and protection: practical solutions*, John Wiley & Sons, 2007.
- [21] J. Zhu, H. Bienayme, *Multicomponent Reactions* (Eds.) WILEY, (2005).
- [22] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent reactions*, John Wiley & Sons, 2006.
- [23] A. Laurent, C.F. Gerhardt, Ueber einige Stickstoffverbindungen des benzoyls, *Ann Chim Phys*. 66 (1838) 181–181.
- [24] A. Strecker, Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper, *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*. 75 (1850) 27–45.
- [25] A. Hantzsch, Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigäther und aldehydammoniak, *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*. 215 (1882) 1–82.
- [26] B. Radziszewski, Ueber die Constitution des Lophins und verwandter Verbindungen, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 15 (1882) 1493–1496.
- [27] P. Biginelli, P. Gazz, Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones, *Gazz. Chim. Ital*. 23 (1893) 360–416.
- [28] W. Krösche, C. Mannich, Ueber Ein Kondensationsprodukt Aus Formaldehyd, Ammoniak Und Antipyrin, *Arch. Pharm.(Weinheim)*. 250 (1912) 647–667.
- [29] C.O. Kappe, Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type—a literature survey, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 35 (2000) 1043–1052.
- [30] C.O. Kappe, 4-Aryldihydropyrimidines via the Biginelli condensation: Aza-analogs of nifedipine-type calcium channel modulators, *Molecules*. 3 (1998) 1–9.
- [31] R. Pulido, L. Bravo, F. Saura-Calixto, Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 48 (2000) 3396–3402.
- [32] K. Folkers, T.B. Johnson, Researches on pyrimidines. CXXXVI. The mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the biginelli reaction¹, *Journal of the American Chemical Society*. 55 (1933) 3784–3791.

- [33] F. Sweet, J.D. Fissekis, Synthesis of 3, 4-dihydro-2 (1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction, *Journal of the American Chemical Society*. 95 (1973) 8741–8749.
- [34] C.O. Kappe, A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-Acyliminium ion intermediate¹, *The Journal of Organic Chemistry*. 62 (1997) 7201–7204.
- [35] I. Capanec, M. Litvić, M. Filipan-Litvić, I. Grüngold, Antimony (III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism, *Tetrahedron*. 63 (2007) 11822–11827.
- [36] M.K. Raj, H.S.P. Rao, S.G. Manjunatha, R. Sridharan, S. Nambiar, J. Keshwan, J. Rappai, S. Bhagat, B.S. Shwetha, D. Hegde, A mechanistic investigation of Biginelli reaction under base catalysis, *Tetrahedron Letters*. 52 (2011) 3605–3609.
- [37] P.S. Harikrishnan, S.M. Rajesh, S. Perumal, A.I. Almansour, A microwave-mediated catalyst-and solvent-free regioselective Biginelli reaction in the synthesis of highly functionalized novel tetrahydropyrimidines, *Tetrahedron Letters*. 54 (2013) 1076–1079.
- [38] B.K. Singh, M. Mishra, N. Saxena, G.P. Yadav, P.R. Maulik, M.K. Sahoo, R.L. Gaur, P.K. Murthy, R.P. Tripathi, Synthesis of 2-sulfanyl-6-methyl-1, 4-dihydropyrimidines as a new class of antifilarial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 43 (2008) 2717–2723.
- [39] T.N. Akhaja, J.P. Raval, Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidine–isatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents, *Chinese Chemical Letters*. 23 (2012) 446–449.
- [40] T.N. Akhaja, J.P. Raval, 1, 3-Dihydro-2H-indol-2-ones derivatives: Design, synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antitubercular study, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46 (2011) 5573–5579.
- [41] S. Rajasekaran, K.R. Gopal, P.P.N. Sanjay, K.A. Alook, Design, Synthesis and Biological Activity of Substituted Dihydropyrimidine-2-(1H)-thiones, *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* 3 (2011) 626–631.
- [42] R.K. Yadlapalli, O.P. Chourasia, K. Vemuri, M. Sritharan, R.S. Perali, Synthesis and in vitro anticancer and antitubercular activity of diarylpyrazole ligated dihydropyrimidines possessing lipophilic carbamoyl group, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 22 (2012) 2708–2711.
- [43] D.R. Chavda, P.R. Modiya, H.M. Marvaniya, D.J. Sen, Synthesis and chemistry of pyrazolone with pyrimidine ring and screening of antioxidant activity of synthesised

heterocyclic nucleus having urea/thiourea/guanidine linkages, *International Journal of Drug Development and Research*. 2 (2010) 348–355.

[44] S.J. Haggarty, T.U. Mayer, D.T. Miyamoto, R. Fathi, R.W. King, T.J. Mitchison, S.L. Schreiber, Dissecting cellular processes using small molecules: identification of colchicine-like, taxol-like and other small molecules that perturb mitosis, *Chemistry & Biology*. 7 (2000) 275–286.

[45] D.L. da Silva, F.S. Reis, D.R. Muniz, A.L.T. Ruiz, J.E. de Carvalho, A.A. Sabino, L.V. Modolo, Â. de Fátima, Free radical scavenging and antiproliferative properties of Biginelli adducts, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 20 (2012) 2645–2650.

[46] J. Kim, T. Ok, C. Park, W. So, M. Jo, Y. Kim, M. Seo, D. Lee, S. Jo, Y. Ko, A novel 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic stability, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 22 (2012) 2522–2526.

[47] R.A. Janis, D.J. Triggle, New developments in calcium ion channel antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*. 26 (1983) 775–785.

[48] K. Zhang, B. Xu, W. Yang, X. Yin, Y. Liu, Y. Chen, Halogen-substituted imidazoline derivatives as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid solution, *Corrosion Science*. 90 (2015) 284–295.

[49] S.M. Shaban, I. Aiad, M.M. El-Sukkary, E.A. Soliman, M.Y. El-Awady, Inhibition of mild steel corrosion in acidic medium by vanillin cationic surfactants, *Journal of Molecular Liquids*. 203 (2015) 20–28.

[50] A.A. Farag, T.A. Ali, The enhancing of 2-pyrazinecarboxamide inhibition effect on the acid corrosion of carbon steel in presence of iodide ions, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 21 (2015) 627–634.

[51] A. Yousefi, S. Javadian, N. Dalir, J. Kakemam, J. Akbari, Imidazolium-based ionic liquids as modulators of corrosion inhibition of SDS on mild steel in hydrochloric acid solutions: experimental and theoretical studies, *RSC Advances*. 5 (2015) 11697–11713.

[52] M. Lebrini, M. Traisnel, M. Lagrenée, B. Mernari, F. Bentiss, Inhibitive properties, adsorption and a theoretical study of 3, 5-bis (n-pyridyl)-4-amino-1, 2, 4-triazoles as corrosion inhibitors for mild steel in perchloric acid, *Corrosion Science*. 50 (2008) 473–479.

[53] L.C. Murulana, A.K. Singh, S.K. Shukla, M.M. Kabanda, E.E. Ebenso, Experimental and quantum chemical studies of some bis (trifluoromethyl-sulfonyl) imide imidazolium-based ionic liquids as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid solution, *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 51 (2012) 13282–13299.

- [54] L.C. Murulana, M.M. Kabanda, E.E. Ebenso, Experimental and theoretical studies on the corrosion inhibition of mild steel by some sulphonamides in aqueous HCl, RSC Advances. 5 (2015) 28743–28761.
- [55] C. Verma, M.A. Quraishi, A. Singh, 2-Amino-5-nitro-4, 6-diarylcyclohex-1-ene-1, 3, 3-tricarbonitriles as new and effective corrosion inhibitors for mild steel in 1 M HCl: Experimental and theoretical studies, Journal of Molecular Liquids. 212 (2015) 804–812.
- [56] R. Solmaz, E. Altunbaş, G. Kardaş, Adsorption and corrosion inhibition effect of 2-((5-mercapto-1, 3, 4-thiadiazol-2-ylimino) methyl) phenol Schiff base on mild steel, Materials Chemistry and Physics. 125 (2011) 796–801.
- [57] C. Verma, E.E. Ebenso, I. Bahadur, I.B. Obot, M.A. Quraishi, 5-(Phenylthio)-3H-pyrrole-4-carbonitriles as effective corrosion inhibitors for mild steel in 1 M HCl: experimental and theoretical investigation, Journal of Molecular Liquids. 212 (2015) 209–218.
- [58] R. Solmaz, G. Kardaş, B. Yazıcı, M. Erbil, Adsorption and corrosion inhibitive properties of 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-thiadiazole on mild steel in hydrochloric acid media, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 312 (2008) 7–17.
- [59] I. Ahamad, M.A. Quraishi, Bis (benzimidazol-2-yl) disulphide: an efficient water soluble inhibitor for corrosion of mild steel in acid media, Corrosion Science. 51 (2009) 2006–2013.
- [60] S.K. Shukla, M.A. Quraishi, 4-Substituted anilinomethylpropionate: new and efficient corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid solution, Corrosion Science. 51 (2009) 1990–1997.
- [61] A.K. Singh, M.A. Quraishi, Effect of Cefazolin on the corrosion of mild steel in HCl solution, Corrosion Science. 52 (2010) 152–160.
- [62] S.K. Shukla, M.A. Quraishi, R. Prakash, A self-doped conducting polymer “polyanthranilic acid”: An efficient corrosion inhibitor for mild steel in acidic solution, Corrosion Science. 50 (2008) 2867–2872.
- [63] S.K. Shukla, M.A. Quraishi, Cefotaxime sodium: a new and efficient corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution, Corrosion Science. 51 (2009) 1007–1011.
- [64] D.K. Yadav, B. Maiti, M.A. Quraishi, Electrochemical and quantum chemical studies of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid solution, Corrosion Science. 52 (2010) 3586–3598.
- [65] P. Singh, D.S. Chauhan, S.S. Chauhan, G. Singh, M.A. Quraishi, Bioinspired synergistic formulation from dihydropyrimidinones and iodide ions for corrosion inhibition of carbon steel in sulphuric acid, Journal of Molecular Liquids. 298 (2020) 112051.

- [66] G. Wong, W. Liu, Y. Liu, B. Zhou, Y. Bi, G.F. Gao, MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease, *Cell Host & Microbe*. 18 (2015) 398–401.
- [67] Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K.S. Leung, E.H. Lau, J.Y. Wong, Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia, *New England Journal of Medicine*. (2020).
- [68] MeSH Linked Data, (n.d.). <https://id.nlm.nih.gov/mesh/> (accessed May 12, 2022).
- [69] J. Cui, F. Li, Z.L. Shi, Origine et évolution des coronavirus pathogènes, *Nat Rev Microbiol*. (2019) 181–192.
- [70] Y. Yin, R.G. Wunderink, MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia, *Respirology*. 23 (2018) 130–137.
- [71] V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, Q. Richier, COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease, *La Revue de Medecine Interne*. 41 (2020) 375–389.
- [72] I. Tratner, SRAS: 1. Le virus, *M/S: Médecine Sciences*. 19 (2003) 885–891.
- [73] L.-L. Ren, Y.-M. Wang, Z.-Q. Wu, Z.-C. Xiang, L. Guo, T. Xu, Y.-Z. Jiang, Y. Xiong, Y.-J. Li, X.-W. Li, Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study, *Chinese Medical Journal*. 133 (2020) 1015–1024.
- [74] F. Wu, S. Zhao, B. Yu, Y.-M. Chen, W. Wang, Z.-G. Song, Y. Hu, Z.-W. Tao, J.-H. Tian, Y.-Y. Pei, A new coronavirus associated with human respiratory disease in China, *Nature*. 579 (2020) 265–269.
- [75] A.H. de Wilde, E.J. Snijder, M. Kikkert, M.J. van Hemert, Host factors in coronavirus replication, *Roles of Host Gene and Non-Coding RNA Expression in Virus Infection*. (2017) 1–42.
- [76] D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett, J.A. Goldsmith, C.-L. Hsieh, O. Abiona, B.S. Graham, J.S. McLellan, Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation, *Science*. 367 (2020) 1260–1263.
- [77] N. Van Doremalen, T. Bushmaker, D.H. Morris, M.G. Holbrook, A. Gamble, B.N. Williamson, A. Tamin, J.L. Harcourt, N.J. Thornburg, S.I. Gerber, Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1, *New England Journal of Medicine*. 382 (2020) 1564–1567.
- [78] Q. Wang, Y. Zhang, L. Wu, S. Niu, C. Song, Z. Zhang, G. Lu, C. Qiao, Y. Hu, K.-Y. Yuen, Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2, *Cell*. 181 (2020) 894–904.

- [79] P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu, B. Li, C.-L. Huang, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*. 579 (2020) 270–273.
- [80] E. De Wit, N. Van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster, SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses, *Nature Reviews Microbiology*. 14 (2016) 523–534.
- [81] M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, T.S. Schiergens, G. Herrler, N.-H. Wu, A. Nitsche, SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor, *Cell*. 181 (2020) 271–280.
- [82] È.-I. Pécheur, S.J. Polyak, La molécule antivirale arbidol inhibe des virus pathogènes de prévalence mondiale, *Médecine/Sciences*. 32 (2016) 1056–1059.
- [83] R.A. Khamitov, L. Sla, V.N. Shchukina, S.V. Borisevich, V.A. Maksimov, A.M. Shuster, Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures, *Voprosy Virusologii*. 53 (2008) 9–13.
- [84] M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, Z. Shi, Z. Hu, W. Zhong, G. Xiao, Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, *Cell Research*. 30 (2020) 269–271.
- [85] X. Yao, F. Ye, M. Zhang, C. Cui, B. Huang, P. Niu, X. Liu, L. Zhao, E. Dong, C. Song, In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*. 71 (2020) 732–739.
- [86] A.H. De Wilde, D. Jochmans, C.C. Posthuma, J.C. Zevenhoven-Dobbe, S. Van Nieuwkoop, T.M. Bestebroer, B.G. Van Den Hoogen, J. Neyts, E.J. Snijder, Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 58 (2014) 4875–4884.
- [87] M. Plaze, D. Attali, A.-C. Petit, M. Blatzer, E. Simon-Loriere, F. Vinckier, A. Cachia, F. Chrétien, R. Gaillard, Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19: étude reCoVery, *L'Encéphale*. 46 (2020) S35–S39.
- [88] J.-P. Changeux, Z. Amoura, F.A. Rey, M. Miyara, A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications, *Comptes Rendus. Biologies*. 343 (2020) 33–39.
- [89] L.J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner, SARS: systematic review of treatment effects, *PLoS Medicine*. 3 (2006) e343.
- [90] K.-T. Choy, A.Y.-L. Wong, P. Kaewpreedee, S.F. Sia, D. Chen, K.P.Y. Hui, D.K.W. Chu, M.C.W. Chan, P.P.-H. Cheung, X. Huang, Remdesivir, lopinavir, emetine, and

homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro, *Antiviral Research*. 178 (2020) 104786.

[91] B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, J. Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19, *New England Journal of Medicine*. (2020).

[92] J. Johnson, X. Xie, B. Kalveram, K.G. Lokugamage, A. Muruato, J. Zou, Lack of Evidence to Support Use of Darunavir-based Treatments for SARS-CoV-2, Available at:[Accessed May 15, 2020]. <https://www.inj.com/Lack-of-Evidence-to-Support-Darunavir-Based-Hiv-Treatments-for-Coronavirus>. (2020).

[93] A. Tuerkova, B. Zdrazil, A ligand-based computational drug repurposing pipeline using KNIME and Programmatic Data Access: case studies for rare diseases and COVID-19, *Journal of Cheminformatics*. 12 (2020) 1–20.

[94] M.L. Agostini, E.L. Andres, A.C. Sims, R.L. Graham, T.P. Sheahan, X. Lu, E.C. Smith, J.B. Case, J.Y. Feng, R. Jordan, Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease, *MBio*. 9 (2018) e00221-18.

[95] Y. Wang, D. Zhang, G. Du, R. Du, J. Zhao, Y. Jin, S. Fu, L. Gao, Z. Cheng, Q. Lu, Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, *The Lancet*. 395 (2020) 1569–1578.

[96] J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin, G. Diaz, E. Asperges, A. Castagna, T. Feldt, G. Green, M.L. Green, F.-X. Lescure, Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19, *New England Journal of Medicine*. 382 (2020) 2327–2336.

[97] L. Du, Y. He, Y. Zhou, S. Liu, B.-J. Zheng, S. Jiang, The spike protein of SARS-CoV— a target for vaccine and therapeutic development, *Nature Reviews Microbiology*. 7 (2009) 226–236.

[98] Q. Wang, G. Wong, G. Lu, J. Yan, G.F. Gao, MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics, *Antiviral Research*. 133 (2016) 165–177.

[99] N. Wang, J. Shang, S. Jiang, L. Du, Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses, *Frontiers in Microbiology*. 11 (2020) 298.

[100] L.-P. Wu, N.-C. Wang, Y.-H. Chang, X.-Y. Tian, D.-Y. Na, L.-Y. Zhang, L. Zheng, T. Lan, L.-F. Wang, G.-D. Liang, Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome, *Emerging Infectious Diseases*. 13 (2007) 1562.

- [101] R. Channappanavar, C. Fett, J. Zhao, D.K. Meyerholz, S. Perlman, Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection, *Journal of Virology*. 88 (2014) 11034–11044.
- [102] X. Tian, C. Li, A. Huang, S. Xia, S. Lu, Z. Shi, L. Lu, S. Jiang, Z. Yang, Y. Wu, Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody, *Emerging Microbes & Infections*. 9 (2020) 382–385.
- [103] R. Kaur, S. Chaudhary, K. Kumar, M.K. Gupta, R.K. Rawal, Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 132 (2017) 108–134.

**Chapitre II : Synthèse et
caractérisation des 3,4
dihydropyrimidin2 -(1H) ones
(DHPMs)**



II.1. Introduction

Comme il a été montré dans le chapitre précédent, les composés 3,4 dihydropyrimidinones jouent un rôle très important. Elles se sont avérées posséder une variété d'activités biologiques telles qu'antibactériennes, antifongiques, antivirales et anti-inflammatoires, etc.

Plus récemment, les DHPMs fonctionnalisées sont apparues comme de puissants inhibiteurs calciques, et agents antihypertensifs. [1]

Ce chapitre est consacré à la synthèse et à la caractérisation par les méthodes physicochimiques (Pf, UV, IR, RMN ^1H , ^{13}C) de deux molécules 3,4 dihydropyrimidinones.

II.2. Conditions opératoires dans la synthèse des (DHPMs).

Les dérivés 3,4-dihydropyrimidinones ont été synthétisés par une réaction de condensation de Biginelli, entre un aldéhyde, un β -dicarbonyle et l'urée, en présence d'une quantité catalytique de $\text{Co}(\text{OAc})_2$.

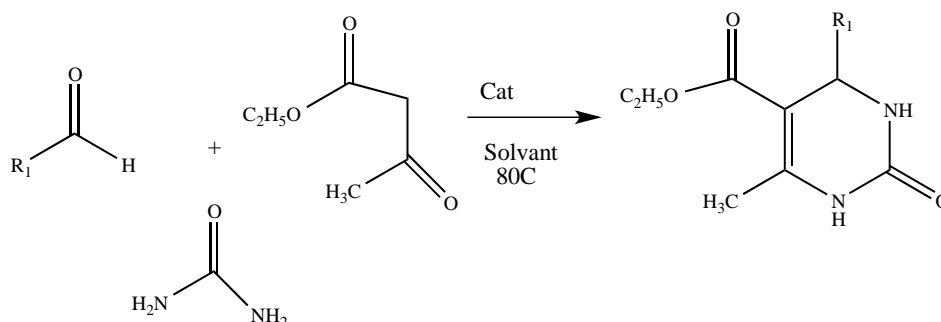


Schéma II. 1 : Schéma de la réaction de Biginelli

II.2.1. Matériel et méthodes.

II.2.1.1. Produits et réactifs.

a) Solvants :

- Acétate d'éthyle (Sigma-Aldrich).
- n- Hexane (Riedel de haen).
- Chloroforme (Scharlon)
- Dimethylsulfoxyde (Riedel de haen).
- Méthanol (Sigma-Aldrich).
- Ethanol (Sigma-Aldrich).

b) Réactifs :

- Urée 99 % (Sigma-Aldrich).
- Ethyle acétoacétate 99% (Sigma-Aldrich).

- 1-(4-fluorophenyl) ethan-1-one 98% (Sigma-Aldrich).
- 1-(2-fluorophenyl) ethan-1-one 97% (Sigma-Aldrich).

II.2.1.2. Mode opératoire.

Après avoir déterminé les conditions favorables pour la réaction de Biginelli, nous avons procédé à la préparation des inhibiteurs qui sont des dérivés fluorés de 3, 4 dihydropyrimidinone (DHPM).

Un mélange d'aldéhyde (1 mmol,), d'acétoacétate d'éthyle (1,5 mmol,), d'urée (1 mmol,) et (0,1 mmol) de $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ a été chauffé à 80 °C pendant 2 heures. La progression de la réaction a été suivie par CCM. Après l'achèvement des réactions, le mélange a été refroidi à température ambiante et de l'eau froide a été ajoutée pour précipiter les (DHPMs). Les produits bruts ont été filtrés, lavés à l'eau et recristallisés dans l'éthanol.

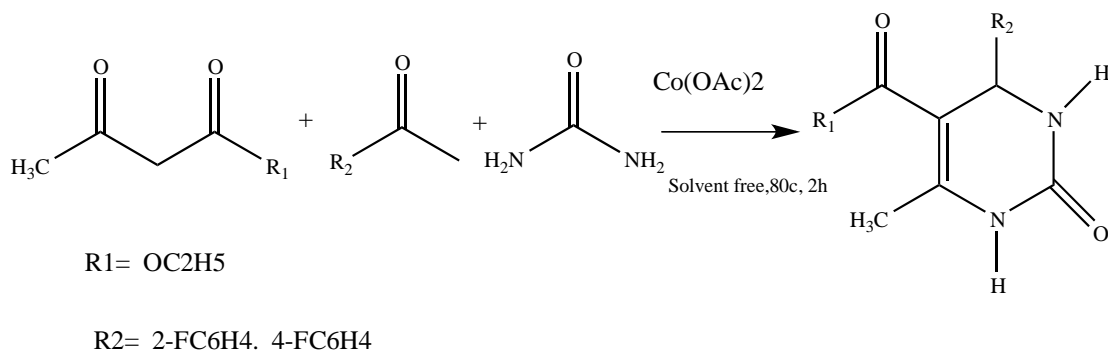


Schéma II. 2 : Synthèse des dérivés (DHPMs)

II.2.2. Mécanisme réactionnel.

Le mécanisme réactionnel proposé pour la formation des (DHPMs) synthétisées, est illustré par le **Schéma II.3**.

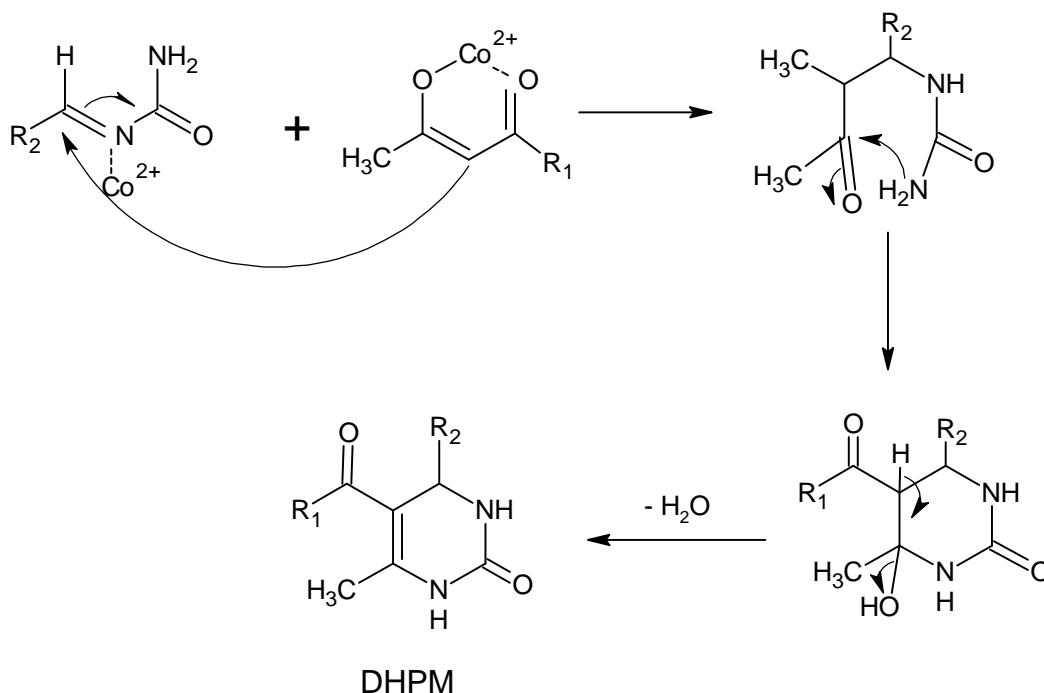


Schéma II. 3 : Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des (DHPMs).

II.3. Propriétés des produits synthétisés.

La dénomination des produits obtenus a été faite selon l'[Union internationale de chimie pure et appliquée](#) (IUPAC).

Tableau II. 1 : Nom et abréviation des (DHPMs) synthétisées et utilisées dans la corrosion.

Structure proposée	Formule Chimique	Abréviation
	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ F	4F-DHPM
	Nom: 4-(4-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4dihydropyrimidin-2(1H)-one.	
	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ F	2F-DHPM
	Nom: 4-(2-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4dihydropyrimidin-2(1H)-one.	

II.3.1. Aspect et couleur.

Les 3,4 dihydropyrimidinones synthétisées sont des composés solides, de couleur blanche.

II.3.2. Rendements des réactions.

Les rendements des réactions sont calculés juste après la fin des réactions par la méthode classique (III.1), Les résultats ont montré que les (DHPMs) obtenues sont synthétisées avec des rendements présentés dans le (Tableau II. 2).

$$R(\%) = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100 \quad (\text{II. 1})$$

Tableau II.2 : Rendement des produits obtenus.

Produit	4F-DHPM	2F-DHPM	
Rendement (%)	77%	75%	

II.3.3. Solubilité

La solubilité est la capacité d'une substance (soluté), à se dissoudre dans une autre substance (solvant), pour former un mélange homogène (solution). La solubilisation des produits synthétisés a été effectuée dans divers solvants organiques (solvants sans purification), les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau.II.3.**

Tableau II.3 : Solubilité des produits synthétisés dans divers solvants organiques.

Solvants	4-DHPM	2-DHPM
H ₂ O	NS	NS
DCM	NS	NS
DMSO	S	S
DMF	S	S
AcOEt	NS	NS
n-Hexane	NS	NS
MeOH	NS	NS
EtOH	NS	NS
Chloroforme	S	S

II.4. Analyse des produits synthétisés.

Les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques : spectrophotométrie ultra-violet visible UV vis, spectrophotométrie infrarouge IR, et la spectroscopie par RMN.

II.4.1. Analyse par la spectrophotométrie infrarouge.

Les vibrations moléculaires sont exigées par absorption de rayonnement dans le domaine infrarouge électromagnétique, celui-ci se situe aux longueurs d'onde plus grandes que le domaine du visible. La région normale d'un spectre infrarouge se situe entre 4000 et 400 cm^{-1} [2]. Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil de contrôle fin capillaire électrothermique, et les températures ne sont pas corrigées. Les spectres IR ont été déterminés sur un spectrophotomètre Type Perkins Elmer FT-IR JASCO-4200 à double faisceau, en mode ATR, avec une résolution de 4 cm^{-1} .

Tous les spectres des composés synthétisés sont caractérisés par l'apparition de deux séries de bandes relatives aux deux liaisons NH du noyau DHPM entre les 3352 -3308 cm^{-1} et 3277-3105 cm^{-1} respectivement et une bande relative au carbonyle de l'ester $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ou la cétone COCH_3 qui apparait dans l'intervalle [1701-1681] cm^{-1} , vient après un faisceau d'absorption pour le groupement C=O de la fonction amide dans l'intervalle [1647-1598] cm^{-1} . D'autre part il y a la liaison double C=C du cycle aromatique et le noyau DHPM qui est enregistrée à l'intervalle [1510-1447] cm^{-1} .

II.4.2. Analyse par la spectrophotométrie UV-Visible.

L'analyse quantitative par la spectrométrie UV-visible est très employée grâce à l'utilisation de la loi de Beer-Lambert, les spectres ont été enregistrés sur un UV-Vis Scanning spectrophotometer type « UNICAM UV.3000 » connecté à un microordinateur, les cuves spectrophotométriques sont en quartz de trajet optique de 1 cm, dans le domaine d'ultraviolet visible allant de 200 à 800 nm à température ambiante dans le DMSO à une concentration de 10^{-4}M .

II.4.2.1. UV-Vis des DHPMs.

Les **Figure II.1** à **II.3** représentent les spectres d'absorption UV-Visible des produits synthétisés **4F-DHPM** et **2F-DHPM** séparément et ensemble respectivement.

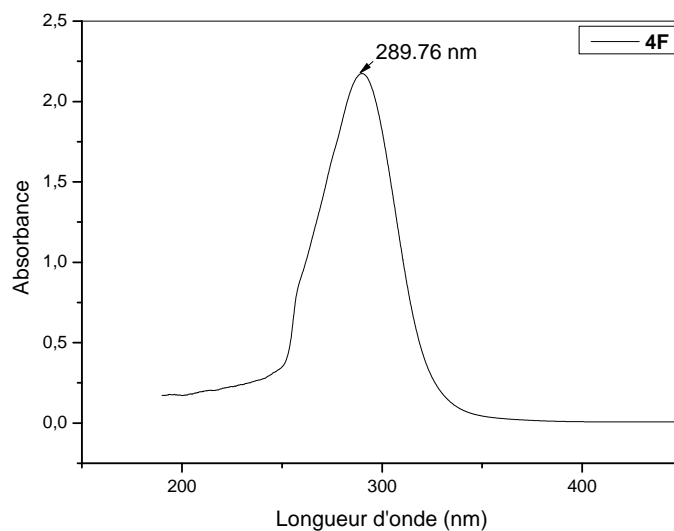


Figure II. 1: Spectres UV-Vis du composé 4F-DHPM enregistrés dans le DMSO $10^{-4}M$

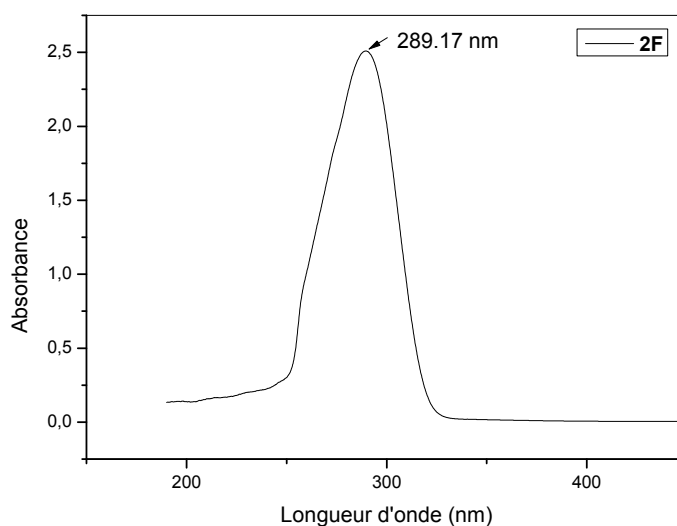


Figure II. 2: Spectres UV-Vis du composé 2F-DHPM enregistrés dans le DMSO $10^{-4}M$

L'interprétation des spectres UV-Vis de **4F-DHPM** et **2F-DHPM** montrent une seule bande située respectivement à $\lambda_{\max} = 289.72$ nm, et $\lambda_{\max} = 289.17$ nm.

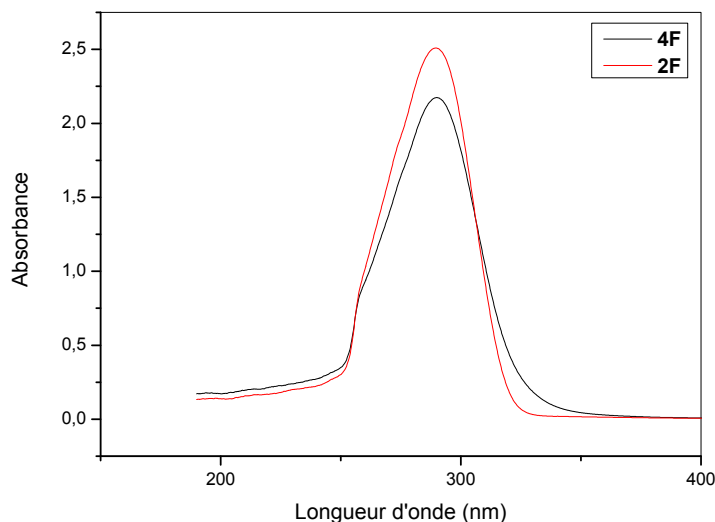


Figure II. 3: Spectres UV-Vis des composés 4F-DHPM et 2F-DHPM enregistrés dans le DMSO $10^{-4}M$

Nous remarquons que les deux spectres sont identiques, la seule différence c'est au niveau de la longueur d'onde et ceci provient de la position de l'halogène Fluor dans le noyau aromatique. L'absorption provient d'une transition énergétique entre deux niveaux électroniques (c'est-à-dire le passage d'une orbitale de basse énergie à une orbitale de niveau énergétique plus élevé) dont la nature joue fortement sur les deux grandeurs (λ_{max} et ϵ_{max}). Dans le cas des molécules organiques les niveaux électroniques concernés par des transitions dans l'UV-visible correspondent grossièrement aux orbitales de valence de l'édifice et leur énergie est dépendante de leur nature (σ , π) et de leur caractère (liante, antiliante, non liante). De nombreuses transitions sont donc possibles mais seules celles de plus faibles énergies conduisent à une absorption dans l'UV-Visible. Les diverses transitions possibles peuvent être

1. Transition $\sigma \rightarrow \sigma^*$: Elle apparaît dans le lointain UV car le saut d'un électron d'une orbitale moléculaire liante σ dans une orbitale moléculaire antiliante σ^* demande beaucoup d'énergie.

2. Transition $n \rightarrow \sigma^*$: Le saut d'un électron d'un doublet n des atomes O, N, S, Cl. dans une orbitale moléculaire σ^* conduit à une transition d'intensité moyenne qui se situe habituellement vers 180 nm pour les alcools, vers 190 nm pour les éthers ou les dérivés halogénés et vers 220 nm pour les amines.

3. Transition $n \rightarrow \pi^*$: Cette transition peu intense résulte du passage d'un électron d'une orbitale moléculaire non liante de type n à une orbitale moléculaire antiliante π^* , on la

rencontre pour les molécules comportant un hétéroatome porteur de doublets électroniques libres.

II.4.3. Analyse par la spectrométrie de résonance magnétique RMN

La spectroscopie par RMN constitue l'un des plus puissants instruments de détermination de la structure des espèces organiques aussi bien qu'inorganiques. C'est une propriété de certains noyaux atomiques possédant un spin nucléaire (par exemple ^1H , ^{13}C , ^{17}O , ^{19}F , ^{31}P , ^{129}Xe ...), Lorsqu'un noyau atomique avec un spin non nul est placé dans un champ magnétique, le spin nucléaire peut s'aligner soit dans la même direction soit dans la direction opposée au champ. Ces deux types d'alignement de spin nucléaire sont caractérisés par des énergies différentes, cette dépendance de l'énergie de transition vis-à-vis de la position d'un atome particulier dans une molécule rend la RMN extrêmement utile pour la détermination de la structure des molécules. Les signaux mesurés dans les spectres de RMN présentent souvent une structure fine [3]. Suivant le nombre de bandes d'un même signal, on parle d'un singulet, d'un doublet, d'un triplet, d'un quartet, etc.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur Bruker AVANCE AV400 dans DMSO- d_6 et TMS comme standard interne. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en partie par million et les valeurs J en Hz. Tous les réactifs chimiques ont été utilisés tels qu'ils ont été achetés sans autre purification.

II.4.3.1. Les données spectrales des molécules synthétisées :

Composé 1 :4-(4-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4dihydropyrimidin-2(1H)-one.

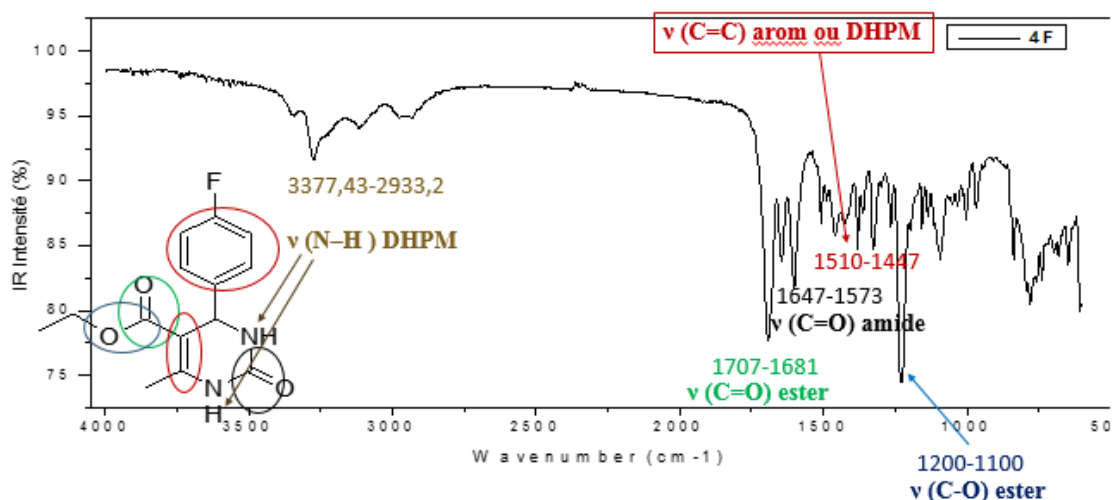


Figure II. 4: Spectre infra rouge de 4-FDHPM.

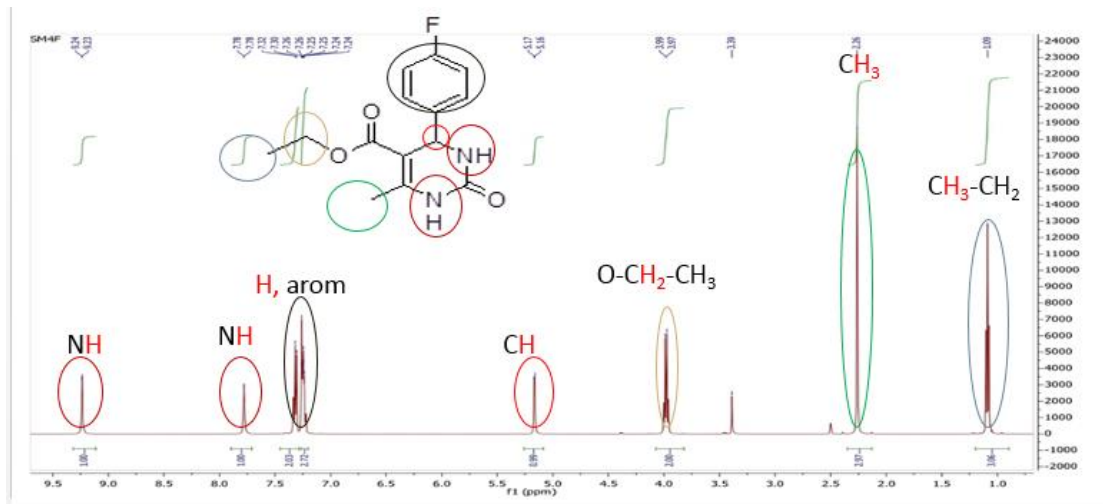


Figure II. 5 : Spectre RMN ^1H caractéristique de 4-FDHPM

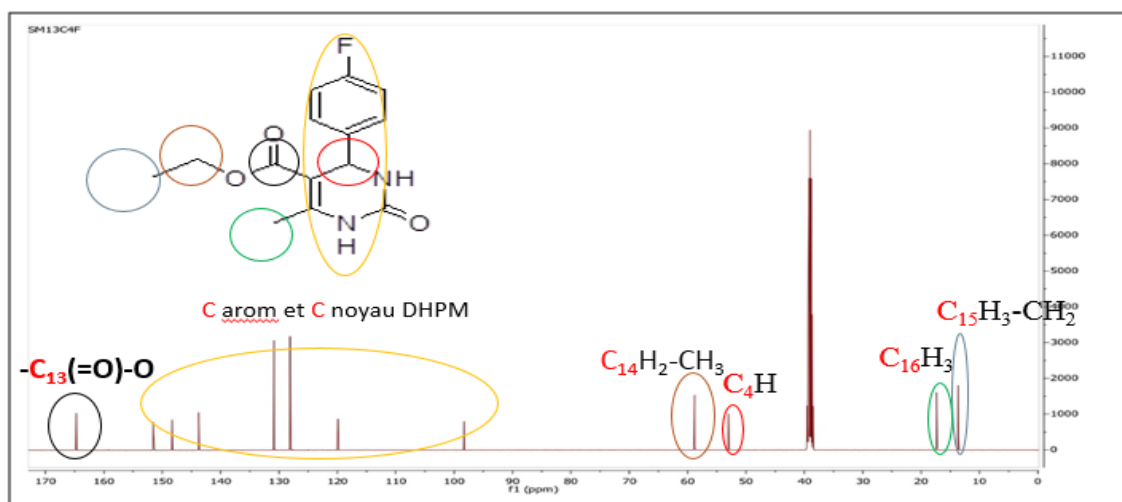


Figure II. 6: Spectre RMN ^{13}C caractéristique de 4-FDHPM

Tfus= 176 – 178 °C

FT-IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3238, 3117, 2980, 1703, 1647, 1495, 1455, 1221, 1084, 795.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 9.2 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.1 -7.3 (m, 4H); 5.14 (s, 1H); 3.97 (q, J= 6.1, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.07 (t, J= 6.1, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , J Hz): 165.2, 159.7, 151.9, 148.5, 141.1, 128.2, 115.1, 99.1, 59.2, 53.3, 17.7, et 14.0.

Composé 2:4-(2-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4dihydropyrimidin-2(1H)-one.

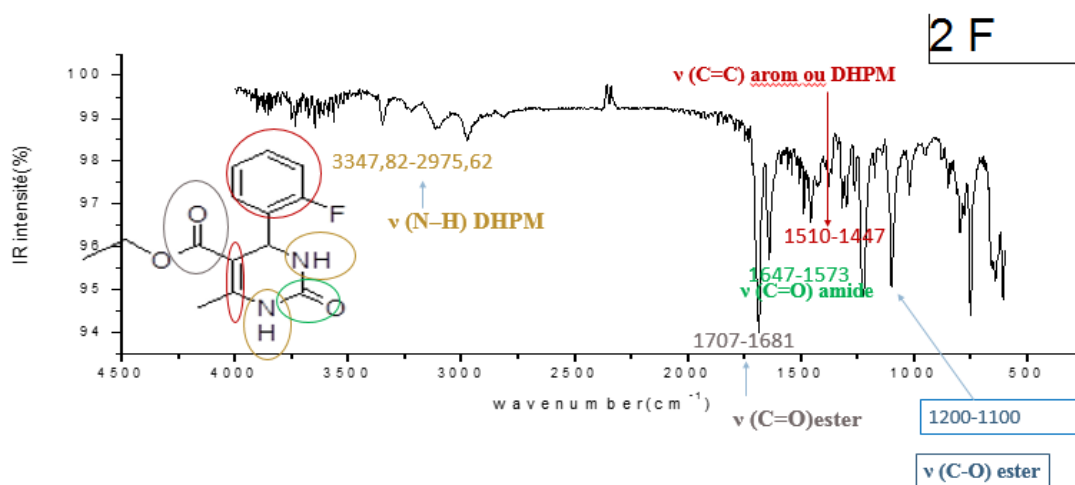


Figure II. 7 : Spectre infra rouge de 2-FDHPM

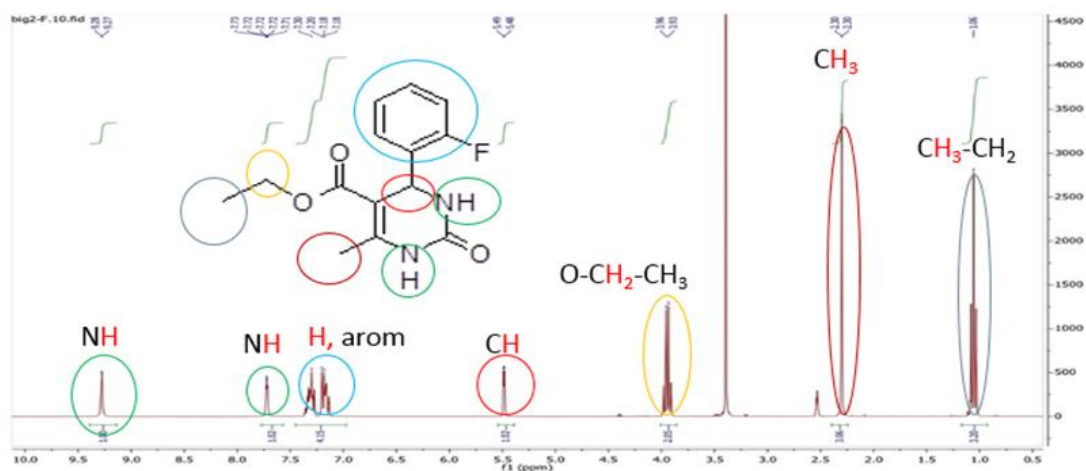


Figure II. 8 : Spectre RMN ¹H caractéristique de 2-FDHPM

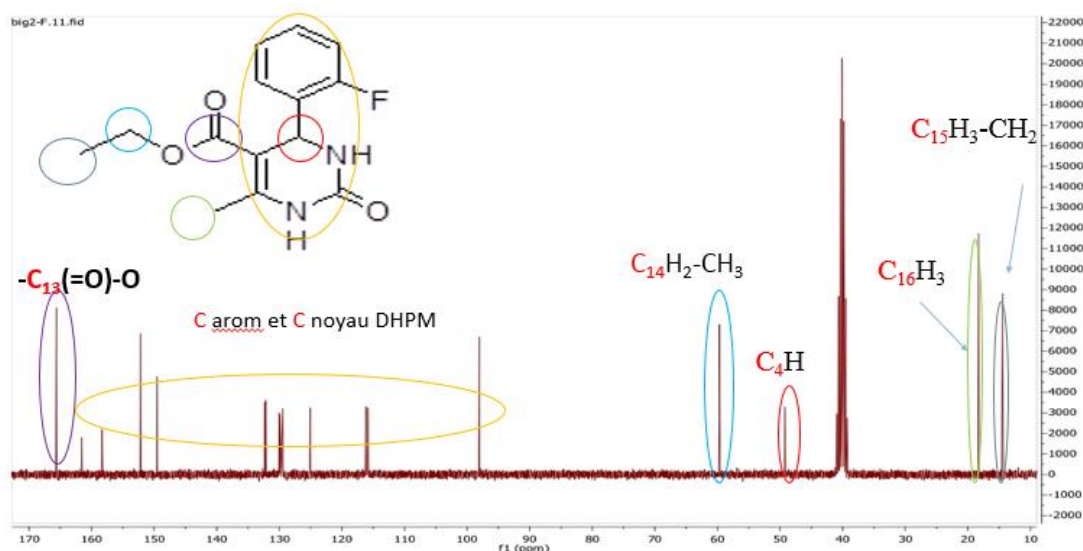


Figure II. 9 : Spectre RMN ^{13}C caractéristique de 2-FDHPM

Tfus= 237 – 239 °C

FT-IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3352, 3105, 2972, 1696, 1637, 1457, 1229, 1103, 757.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 9.22 (s, 1H, NH); 7.68 (s, 1H, NH); 7.13 -7.29 (m, 4H); 5.41 (s, 1H); 3.91 (q, J= 7.0, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.02 (t, J= 7.0, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , J Hz): 165.6, 160.8, 157.9, 152.0, 149.1, 132.0, 129.9, 125.3, 116.1, 97.9, 59.4, 52.0, 18.1, et 14.3.

II.5. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons synthétisé deux molécules dérivées de 3,4 pyrimidin2(1H) ones. Au cours de la caractérisation des produits synthétisés on a pu constater que :

- ✚ Les spectres UV-vis sont caractéristiques du noyau DHPM.
- ✚ Les spectres FT-IR des produits synthétisés révèlent clairement l'apparition des pics caractéristiques du cycle hétérocyclique du noyau DHPM.
- ✚ Les spectres RMN ^1H , ^{13}C révèlent les groupements fonctionnels ciblés sur les structures synthétisées.

Références:

- [1] R. Kaur, S. Chaudhary, K. Kumar, M.K. Gupta, R.K. Rawal, Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review, European Journal of Medicinal Chemistry. 132 (2017) 108–134.
- [2] P. Callaghan and M. Halse, “Introduction to Nuclear Magnetic Resonance [Videorecording].”Publié dans [Essais et caractérisation des matériaux](#).
- [3] G.M. Kosolapoff, Isomerization of Alkyl Phosphites. VI. Reactions with Chlorides of Singular Structure, Journal of the American Chemical Society. 69 (1947) 1002–1003.

**Chapitre III : Inhibition de la
corrosion de l'acier XC48 en milieu
acide.**



III. 1. Introduction

Dans ce chapitre, nous avons : En premier lieu étudié l'efficacité inhibitrice de deux molécules dérivées de (DHPM), vis-à-vis de la corrosion de l'acier au carbone XC48 en milieu acide H_2SO_4 0.5 mol.L^{-1} par l'utilisation des courbes de polarisation (Tafel) et la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) et nous avons examiné la surface, par la microscopie à force atomique (AFM). En deuxième lieu, nous avons utilisé les calculs quantiques et les simulations de la dynamique moléculaire afin de déterminer une corrélation entre les structures moléculaires de ces molécules et l'adsorption sur la surface métallique ainsi que l'efficacité inhibitrice EI (%).

III.2. Etudes électrochimiques.

II.2.1. Matériel et Conditions expérimentales.

Le matériau utilisé comme électrode de travail dans cette partie est l'acier au carbone XC48 dont la composition chimique est la suivante : C = 0.418%, Mn = 0.730%, Mo = 0.012%, P = 0.016%, S = 0.019%, Si = 0.245%, Ni = 0.079%, F = 0.777%, Fe = 98.09873%.

Les mesures électrochimiques ont été effectuées à l'aide d'un poste de travail électrochimique contrôlé par machine Dell 8284 (PGZ 310 Voltalab 40). Le potentiel en circuit ouvert (OCP) a été évalué à partir de la courbe potentiel-temps lorsque le potentiel est devenu pratiquement constant.

Les essais de corrosion électrochimique ont été effectués dans une cellule classique à un compartiment avec trois électrodes. L'acier au carbone XC48 a été utilisé comme électrode de travail (WE) avec une surface exposée de $0,1963 \text{ cm}^2$. Une électrode carbone-verre de $2,0809 \text{ cm}^2$ a été utilisée pour l'ajustement des données, et une électrode au calomel saturé (ECS) était l'électrode de référence.

Avant chaque manipulation, l'électrode en acier au carbone a été polie avec une série de papiers émeri (grades 400, 600, 1000 et 2000), dégraissée à l'acétone et soigneusement lavée à l'eau distillée, ensuite immergée pendant 30 minutes dans $0,5 \text{ mol.L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ à température ambiante en l'absence et en présence de diverses concentrations d'inhibiteurs.

La solution corrosive est une solution de $0,5 \text{ mol.L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ qui a été préparée en diluant du H_2SO_4 de qualité analytique à 98 % (Sigma-Aldrich) et de l'eau distillée.

Les molécules d'inhibiteurs étudiées ne sont pas solubles dans les milieux aqueux. Par conséquent, le diméthylsulfoxyde (DMSO) a été utilisé comme cosolvant pour assurer leur solubilité. Des solutions de 0,5 mol.L⁻¹H₂SO₄ contenant 2% (v/v) de DMSO, ont été préparées et c'était évident de considérer cette solution de 0,5 mol.L⁻¹H₂SO₄ 2% (v/v) de DMSO comme une solution à blanc.

III.2.2. Courbes de polarisation

Le tracé des courbes de polarisation anodique et cathodique en absence et en présence des inhibiteurs étudiés a été effectué dans une gamme allant de -800 à -200 mV avec une vitesse de balayage de 0.5 mV/s. L'équation III.1 [1] a été utilisée pour calculer l'efficacité d'inhibition IEp à partir des courbes de polarisation.

$$IEp\% = \left(\frac{i_{corr} - i^{\circ}corr}{i_{corr}} \right) \times 100 \quad \text{III. 1}$$

Où i_{corr}° et i_{corr} sont les valeurs de la densité du courant de corrosion de l'acier en milieu acide respectivement sans et avec addition de l'inhibiteur.

Les valeurs de couverture de surface (θ) ont été calculées à l'aide de l'équation (III.2)

$$\theta = \frac{i_{corr} - i^{\circ}corr}{i_{corr}} \quad \text{III. 2}$$

Les courbes de polarisation obtenues pour le l'acier XC48 à différentes concentrations des deux dihydropyrimidinone (DHPMs), en milieu H₂SO₄ 0.5 mol. L⁻¹ à 25°C sont présentées sur la **Figure III.1**. Les paramètres électrochimiques tels que la densité du courant (i_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), la droite de Tafel cathodique (β_c), et la droite de Tafel anodique (β_a) sont regroupés dans le **Tableau III.1**.

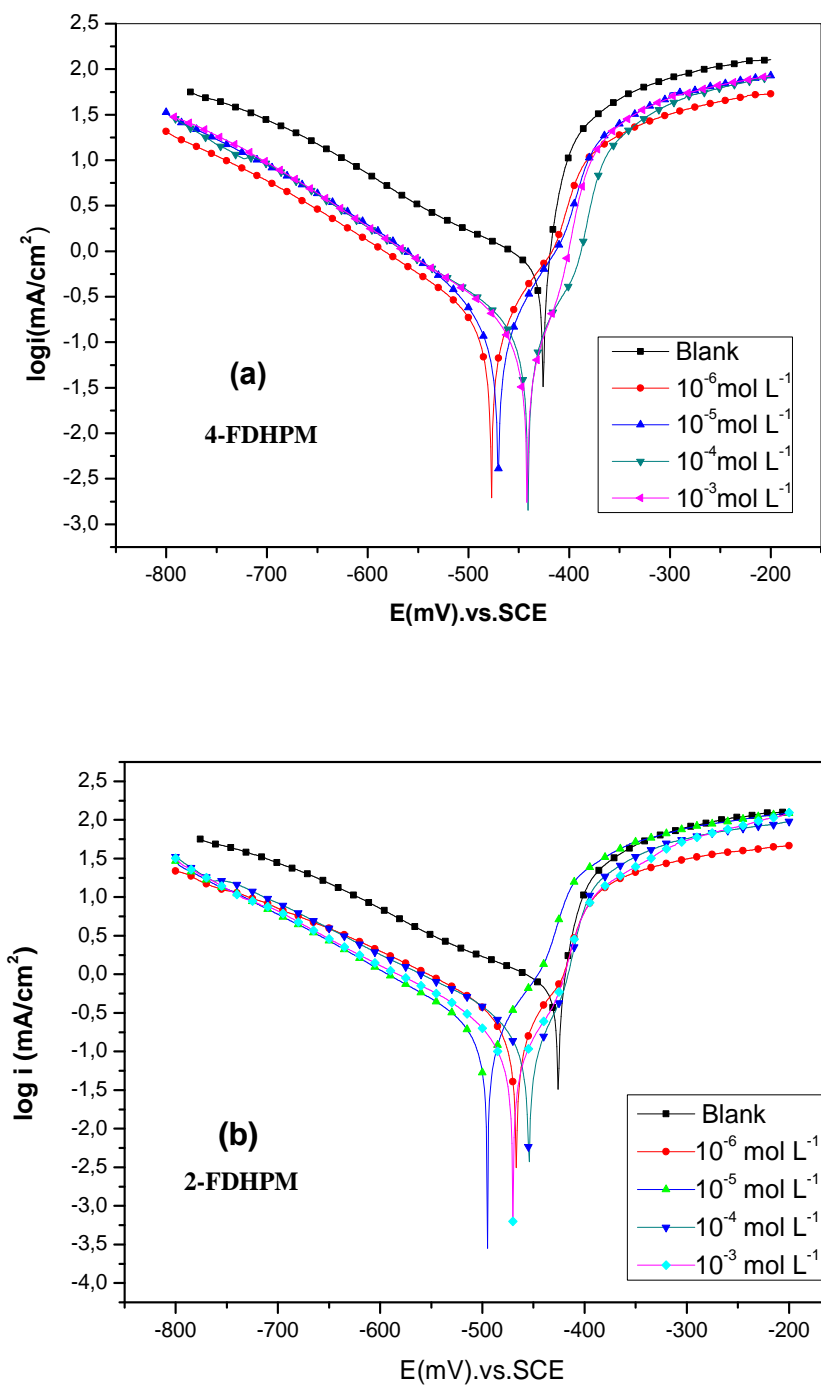


Figure III. 1: Courbes de polarisation de l'acier XC48 dans H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} + 2 % DMSO en absence et en présence de différentes concentrations d'inhibiteurs à 25°C.

Tableau III. 1: Les paramètres électrochimiques de polarisation de la corrosion de l'acier au carbone XC48 dans H₂SO₄ 0.5 mol. L⁻¹+ 2 % DMSO en présence de diverses concentrations d'inhibiteurs étudiés à 25°C.

Inhibiteurs	C _{inh} (mol.L ⁻¹)	E _{corr} (mV/SCE)	I _{corr} (mA.cm ⁻²)	R _p (Ω.cm ²)	β _a (mV/dec)	-β _c (mV/dec)	C (mm/Y)	IE _p %	Θ(%)
4-FDHPM	Blanc	-426.1	0.6602	15.71	19.9	170.8	7.722	-	-
	10 ⁻⁶	-443.5	0.1270	123.63	73.4	112.9	1.483	80.76	0.8076
	10 ⁻⁵	-470.5	0.1027	116.98	57.4	78.0	1.201	84.44	0,8444
	10 ⁻⁴	-432.5	0.0902	133.21	24.9	85.4	1.055	86.33	0.8633
	10 ⁻³	-441.7	0.0375	159.44	33.4	39.9	0.438	94.31	0.9431
2-FDHPM	10 ⁻⁶	-466.8	0.1823	79.17	70.9	103.7	2.130	72.387	0.72387
	10 ⁻⁵	-495.0	0.1522	90.59	62.7	107.8	1.778	76.946	0.76946
	10 ⁻⁴	-471.7	0.1289	103.28	54.2	96.3	1.506	80.475	0.80475
	10 ⁻³	-470.0	0.0908	143.89	65.2	84.6	1.062	86.246	0.86246

D'après le **Tableau III.1**, on observe que I_{corr} diminue et que le I_{Ep} augmente avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs. On peut voir sur les courbes présentées sur la **Figure III.1**, que les pentes de Tafel cathodique et anodique changent avec l'ajout des inhibiteurs étudiés, et le potentiel de corrosion est légèrement déplacé vers des potentiels plus négatifs. Nous en déduisons que la fraction bloquée de la surface de l'électrode est augmentée par adsorption [2], à travers les électrons non liés d'azote, les atomes d'oxygène et les électrons π [3]. Dans la littérature, si le déplacement des valeurs E_{corr} est supérieur à 85 mV dans le système inhibé par rapport au blanc, l'inhibiteur peut être reconnu comme étant de type anodique ou cathodique, et si ce déplacement en E_{corr} est inférieur à 85 mV, il pourra être considéré comme un type mixte [4, 5]. Pour les inhibiteurs étudiés, la valeur de déplacement maximum était de 68,9 mV pour le 2-FDHPM et de 44,4 mV pour le 4-FDHPM vers la région cathodique, ce qui indique que les composés étudiés agissent comme des inhibiteurs de type mixte [6]. L'efficacité d'inhibition suit l'ordre : 4-FDHPM > 2-FDHPM pour une concentration de 10⁻³ (mol.L⁻¹) en inhibiteurs.

La **Figure III. 2**, illustre la variation de la résistance de transfert et la capacité en fonction de la concentration d'inhibiteur, cette figure montre clairement la diminution de la vitesse de corrosion en fonction de la concentration.

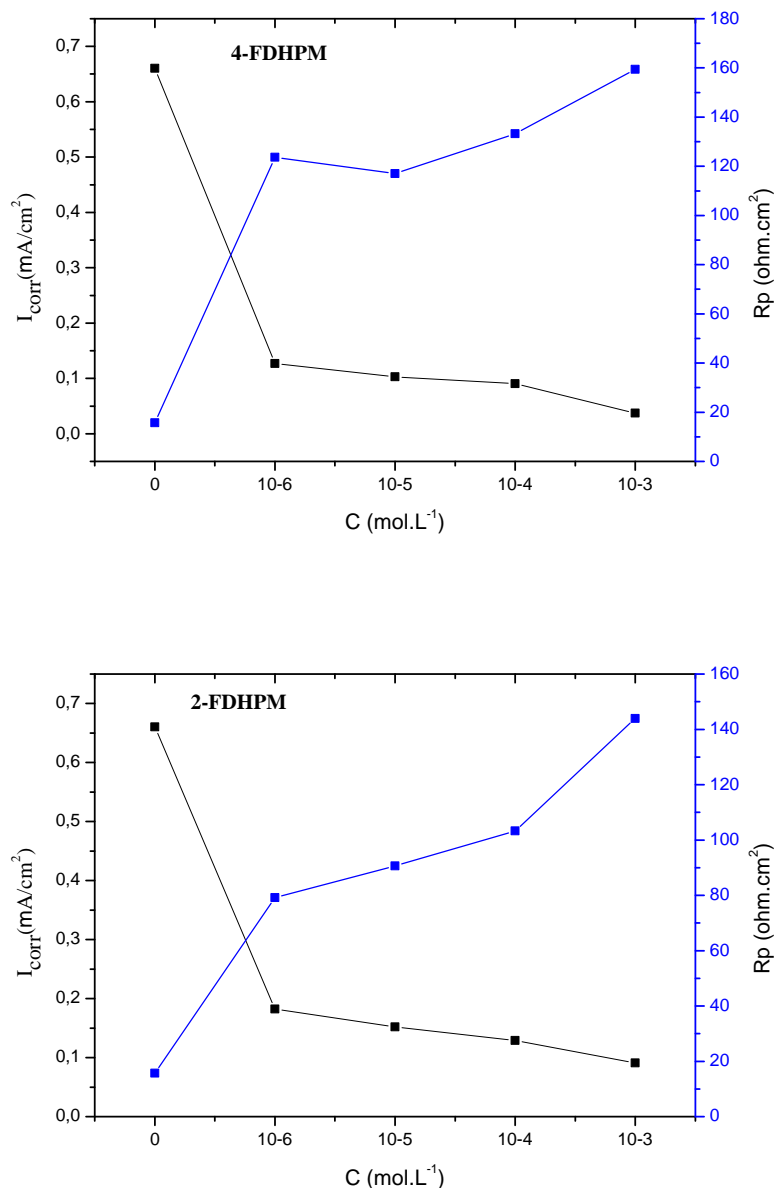


Figure III. 2: Variation de la vitesse de corrosion et la résistance R_p de l'acier XC48 en fonction de la concentration d'inhibiteurs

III.2.3. Spectroscopie d'impédance électrochimique.

Les mesures de spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) ont été effectuées dans des conditions potentiostatiques dans la plage de fréquences de 100 kHz à 10 mHz avec une amplitude de 10 mV crête à crête, en utilisant un signal de courant alternatif à l'OCP. Le diamètre du demi-cercle du tracé de Nyquist correspond à la résistance de transfert de charge (R_{tc}).

L'efficacité inhibitrice de corrosion de l'acier XC48 est calculée à partir de la résistance de transfert de charge selon la relation III.3 [1].

$$IE_{EIS}(\%) = \frac{(R_{tc} - R^{\circ}_{tc})}{R_{tc}} \times 100 \quad \text{III.3}$$

Où R°_{tc} et R_{tc} sont respectivement les valeurs des résistances de transfert de charges de l'acier sans et avec addition de l'inhibiteur.

Les diagrammes de Nyquist de l'acier XC48 en milieu H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} contenant différentes concentrations des inhibiteurs étudiés sont présentées sur la Figure III.3 et les principaux paramètres d'impédance pouvant être extraits des tracés de Nyquist tels que R_{tc} , R_s , C_{dl} et IE (%) sont répertoriés dans le Tableau III.2.

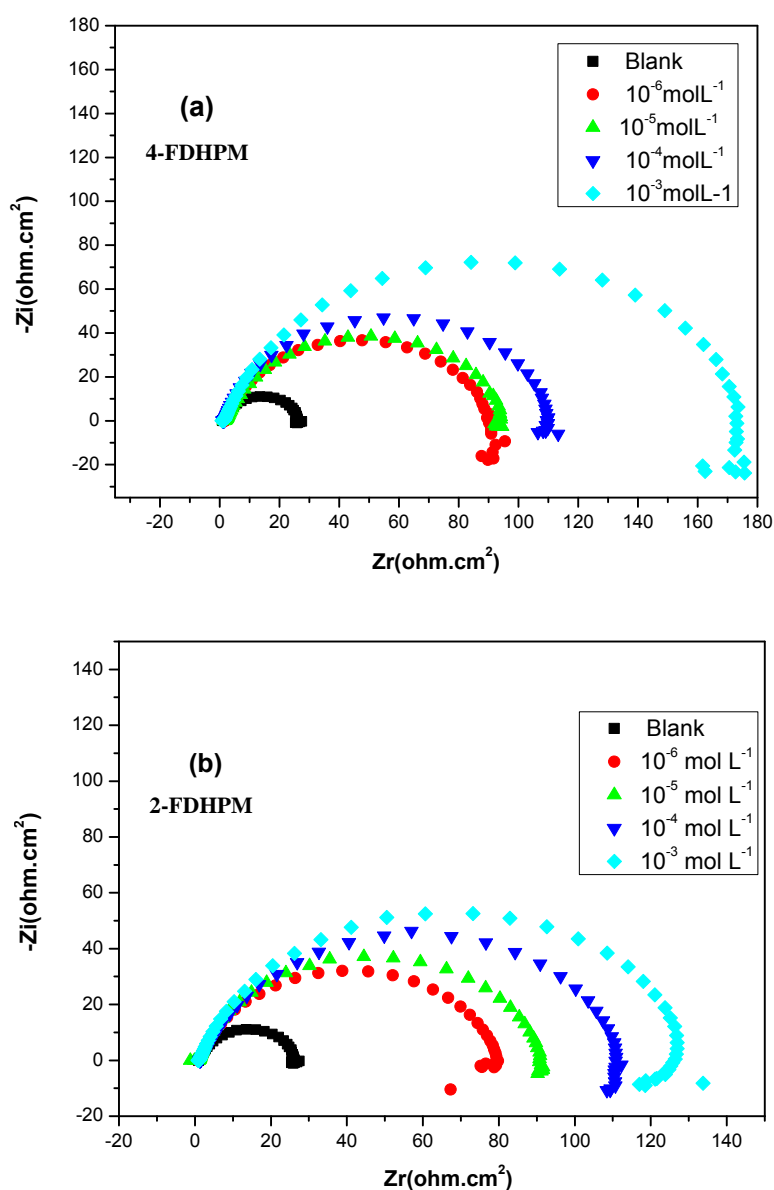


Figure III. 3: Courbes de Nyquist de l'acier XC48 dans H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} en l'absence et en présence des inhibiteurs 4-FDHPM et 2-FDHPM à 25°C.

Tableau III. 2 : Paramètres d'impédance et efficacités inhibitrices de la corrosion de l'acierXC48 à obtenus à différentes concentrations d'inhibiteurs en milieu H₂SO₄ 0.5 mol. L⁻¹ à 25°C.

Inhibiteurs	C _{inh} (mol/L)	R _s (Ω.cm ²)	R _{tc} (Ω.cm ²)	C _{dl} (μF/cm ²)	IE _{EIS} (%)	Surface de recouvrement Θ(%)
4-FDHPM	Blanc	1.266	24.98	2012	-	-
	10 ⁻⁶	2.116	88.54	898.6	71.7867	0.717867
	10 ⁻⁵	1.799	109.0	461.2	77.0825	0.770825
	10 ⁻⁴	1.971	133.1	298.0	81.2321	0.812321
	10 ⁻³	4.008	278.2	143.0	91.0208	0.910208
2-FDHPM	10 ⁻⁶	2.027	76.78	654.9	67.4654	0.674654
	10 ⁻⁵	1.061	89.92	559.2	72.2197	0.722197
	10 ⁻⁴	2.047	108.6	366.1	76.9981	0.769981
	10 ⁻³	1.304	123.6	257.5	79.7896	0.797896

Nous observons que les diagrammes de Nyquist présentent une seule boucle capacitive en l'absence et en présence de 4-FDHPM et 2-FDHPM. Ce résultat montre que l'oxydation du fer dans le milieu acide est généralement contrôlée par la procédure de transfert de charge [7, 8].

Nous pouvons voir sur la **Figure III.3** que les tracés de Nyquist ne sont pas des demi-cercles parfaits, comme le prédit la théorie EIS. Cet écart par rapport au demi-cercle idéal est dû à la dispersion de fréquence de l'impédance interfaciale, qui est attribuée à l'hétérogénéité de la surface de l'électrode et aux résistances de transport de masse [9, 10]. De plus, nous observons que les diamètres de boucle capacitive augmentent avec l'augmentation des concentrations de 4-FDHPM et 2-FDHPM, et ce phénomène peut être lié à l'augmentation de la surface de fer recouverte par les molécules inhibitrices [11].

L'efficacité inhibitrice des inhibiteurs évolue de la même façon que R_t, et atteint les valeurs de 91.0208% et 79.7896% pour le 4-FDHPM et 2-FDHPM respectivement, après addition de 10⁻³ mol/L des inhibiteurs étudiés, alors que la capacité de la double couche C_{dl} diminue (**Figure III. 4**) et cette diminution peut être attribuée à l'adsorption des molécules

organiques sur la surface de l'acier [12]. Ces observations mettent clairement en évidence le fait que la corrosion de l'acier au carbone dans H_2SO_4 0.5 mol. L^{-1} est contrôlée par un processus de transfert de charge et que l'inhibition de la corrosion se produit par l'adsorption des inhibiteurs sur la surface de l'acier au carbone.

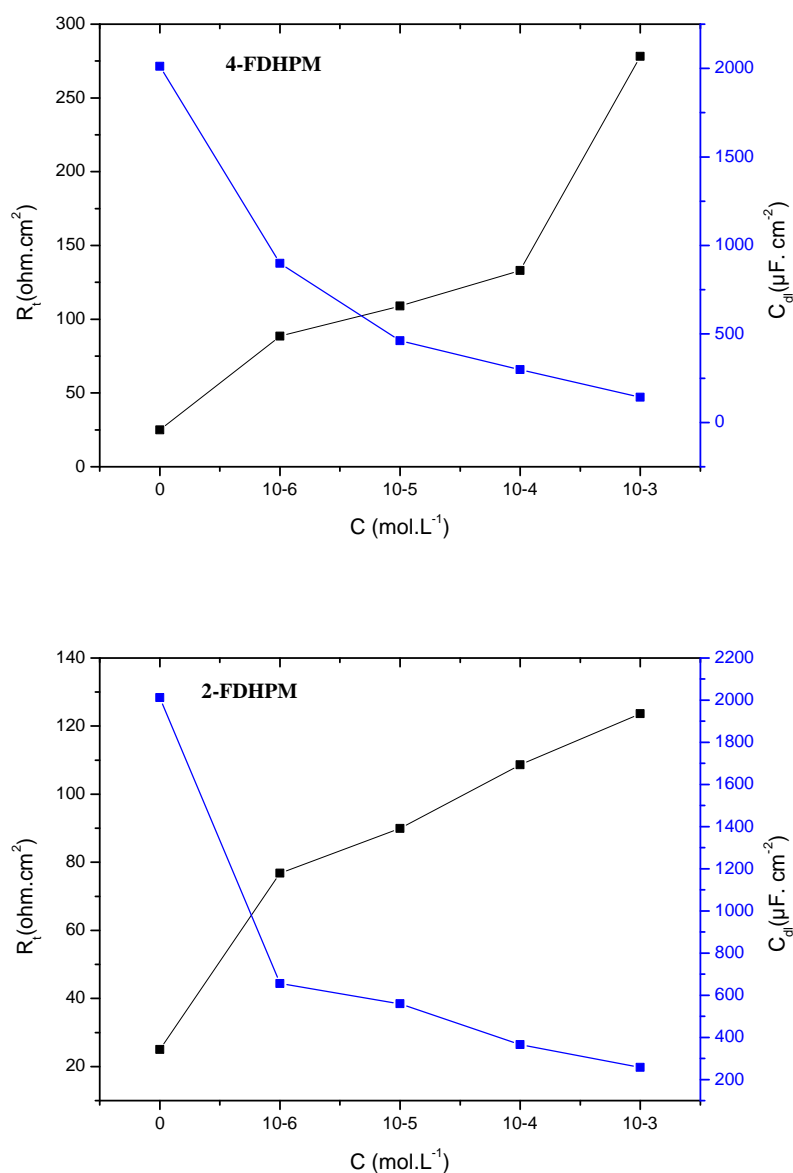


Figure III. 4 : Variation de R_{tc} et de C_{dl} de XC48 à différentes concentrations des inhibiteurs étudiés

La modélisation du circuit équivalent au comportement électrochimique de l'interface métal/solution est représentée sur la **Figure III. 5**. Ce circuit équivalent est constitué de la résistance d'électrolyte (R_s), d'un élément à phase constante (CPE), utilisé à la place de la

capacité de la double couche (Cdl) pour rendre compte des inhomogénéités de surface, positionné en parallèle à une résistance de transfert de charge (R_{ct}) [13,14].

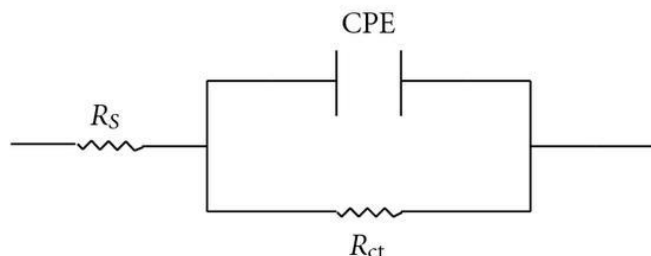


Figure III. 5: Le circuit équivalent à interface électrochimique :
Acier / H_2SO_4 0.5 M + (4-FDHPM et 2-FDHPM)

III.2.4. Isothermes d'adsorption

Les valeurs de couverture de surface ont été évaluées en utilisant les valeurs de vitesse de corrosion obtenues avec les deux méthodes utilisées dans cette étude (impédance et polarisation) et le meilleur ajustement a été obtenu à partir de l'isotherme d'adsorption de Langmuir. Les valeurs de ΔG_{ads}^0 calculées à partir de cette dernière sont regroupées dans le **Tableau III.3**. La variation du rapport C/θ en fonction de la concentration C_{inh} en inhibiteur à 25°C est représenté sur la **figure III. 6**.

La **figure III.6** illustre que les valeurs de R^2 sont proches de l'unité pour les deux molécules entreprises dans notre étude, ce qui suggère que l'adsorption de l'inhibiteur sur la surface de l'acier suit l'isotherme de Langmuir. La **Figure III.6** nous aide à calculer les valeurs de K_{ads} . Ces valeurs sont utilisées pour évaluer l'énergie libre d'adsorption de Gibbs standard.

Les valeurs de K_{ads} et ΔG_{ads}^0 sont données dans le **Tableau III.3**. De nombreux chercheurs sur ce sujet ont rapporté que les valeurs élevées de K_{ads} (de l'ordre de 10^5) suggèrent que l'adsorption des molécules à la surface du fer est forte et facile [15, 16]. La négativité de ΔG_{ads}^0 indique que le processus d'adsorption est spontané et que la couche adsorbée à la surface du fer est stable [17]. Sa valeur nous donne des informations sur les types d'interactions entre la surface du métal chargé et les molécules chargées des inhibiteurs. Ces interactions peuvent être physiques ($\Delta G_{ads}^0 < 20 \text{ kJ.mol}^{-1}$), chimiques ($\Delta G_{ads}^0 > 40 \text{ kJ.mol}^{-1}$), ou physiques et chimiques simultanément ($20 \text{ kJ.mol}^{-1} < \Delta G_{ads}^0 < 40 \text{ kJ.mol}^{-1}$) [18, 19]. Pour

notre étude, les valeurs calculées de ΔG°_{ads} sont comprises entre -40 et -20 kJmol⁻¹. On peut dire que nos molécules sont adsorbées à la surface de l'acier physiquement et chimiquement

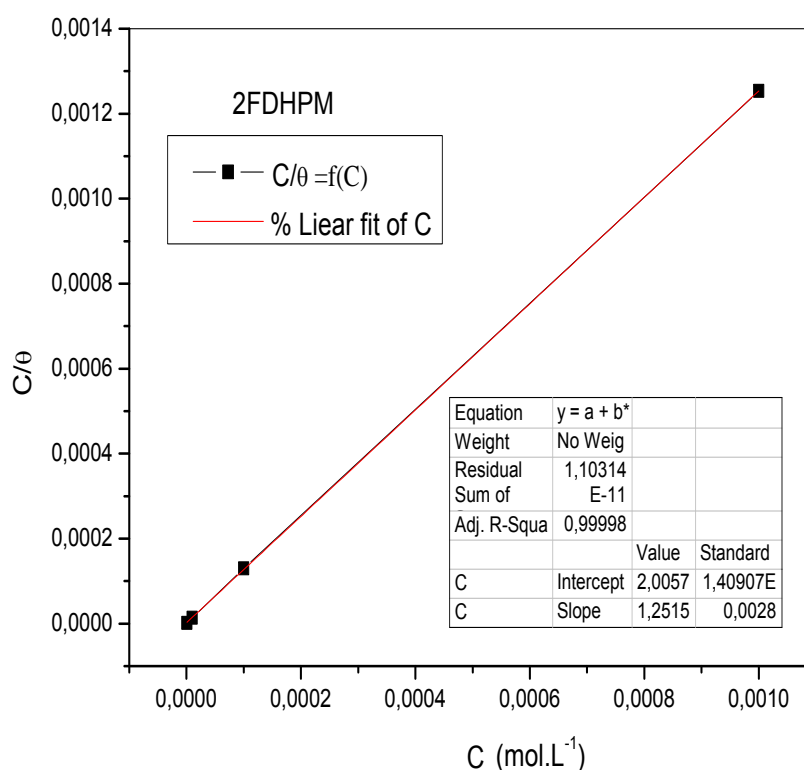
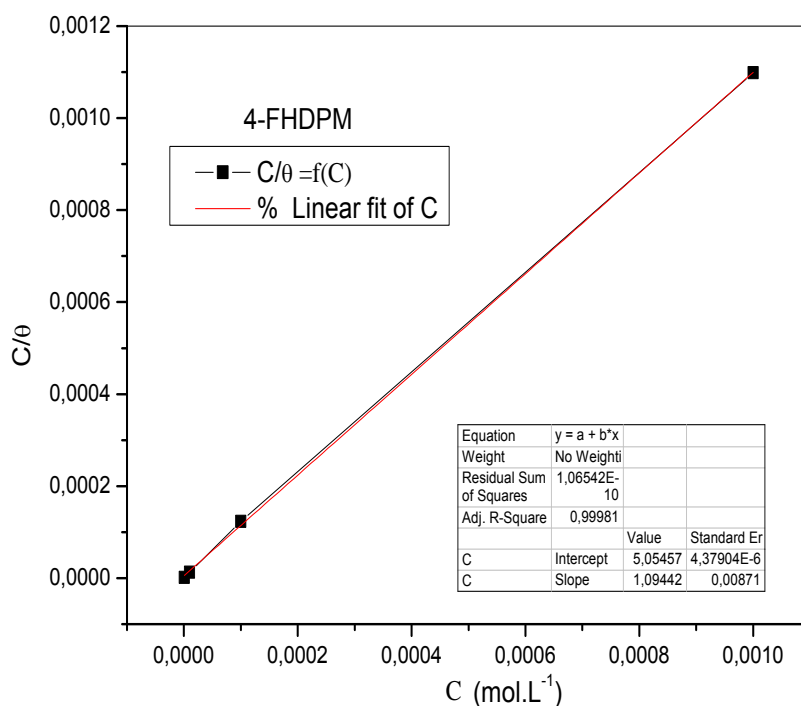


Figure III. 6: Isothermes d'adsorption de Langmuir de l'acier XC48 dans H₂SO₄ 0.5 mol. L⁻¹ obtenues respectivement pour 4-FDHPM et 2-FDHPM à 25°C.

Tableau III. 3: Paramètres thermodynamiques pour l'isotherme d'adsorption de 4F-DHPM et 2F-DHPM sur la surface de l'acier XC48.

Inhibiteurs	Méthodes	Pente	R ²	$K_{ads}(M^{-1})$	$\Delta G_{ads}^0(kJ.mol^{-1})$
4-FDHPM	Polarisation Potentiométrique	1.09442	0.99981	1.978410^5	-34.444
	Spectroscopie d'impédance	1.05731	0.99989	2.743210^5	-35.253
2-FDHPM	Polarisation Potentiométrique	1.25155	0.99998	4.985710^5	-36.732
	Spectroscopie d'impédance	1.15674	0.99993	3.083910^5	-35.543

III.2.5. Étude de microscopie à force atomique.

L'étude de la morphologie de surface du métal au niveau nano et micro est très importante et est réalisée par microscopie à force atomique. Il s'agit d'une technique puissante pour examiner les performances des inhibiteurs de corrosion sur l'interface métal / solution.

Des images AFM de la surface de l'acier au carbone avant et après 24 h d'immersion dans des solutions de $0,5 \text{ mol.L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ en absence et en présence d'inhibiteurs respectivement sont présentées sur la **Figure III.7**. Elles montrent l'influence de la présence d'inhibiteurs sur la morphologie de surface de l'acier XC48. L'image (b) de la figure 5 illustre la morphologie de surface de l'acier immergé dans une solution de $0,5 \text{ mol.L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$ pendant 24 heures sans inhibiteur. Il semble corrodé et sa rugosité moyenne est estimée à 378,643 nm, tandis que celle de l'acier au carbone non immergé est de 15 nm. Cependant, en présence de $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ de 4-FDHPM et de 2-FDHPM, les rugosités moyennes étaient respectivement de 194,558 et 232,565 nm. Par conséquent, nos résultats démontrent que le 4-FDHPM protège mieux l'acier XC48 contre la corrosion que le 2-FDHPM.

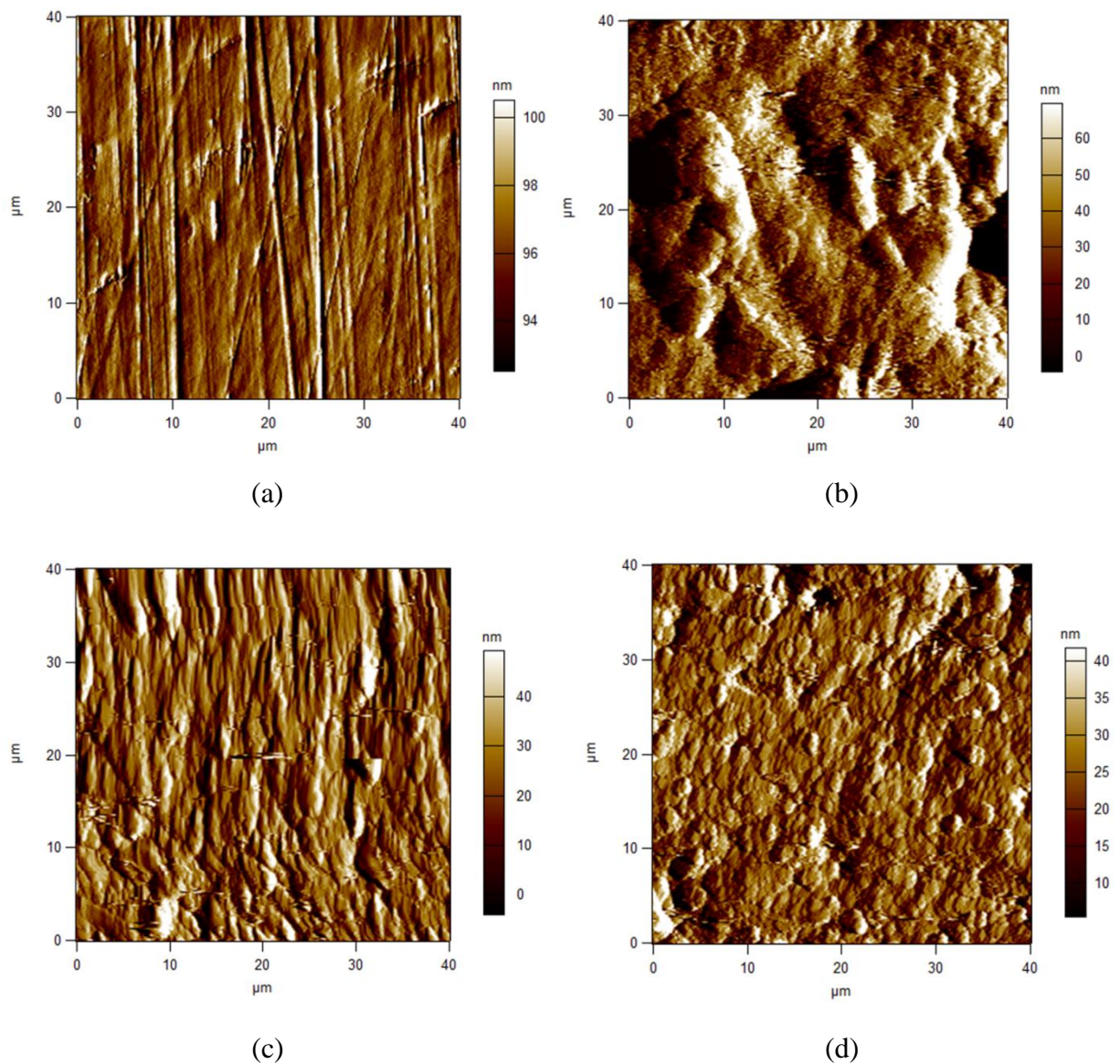


Figure III. 7: Images AFM illustrées en 2D de la surface de l'acier au carbone XC48

(a) Acier au carbone poli.

(b) Acier au carbone dans $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$.

(c) Acier au carbone dans $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$ en présence de $10^{-3} \text{ mol L}^{-1} 4\text{-FDHPM}$.

(d) Acier au carbone dans $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$ en présence de $10^{-3} \text{ mol L}^{-1} 2\text{-FDHPM}$.

III.3. Etude théorique des inhibiteurs synthétisés par la DFT.

III.3.1. Introduction.

Les calculs de chimie quantique ont été largement utilisés pour étudier les mécanismes des réactions [20] et se sont avérés être un outil très puissant pour étudier l'inhibition de la corrosion des métaux [21-23].

En effet, l'étude détaillée des propriétés électroniques d'un système moléculaire nécessite la prise en compte des effets de corrélation électronique et ce, tout particulièrement, si celui-ci contient des métaux. La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT de l'anglais Density Functional Theory a été considérablement développée pour l'étude des systèmes chimiques et s'est imposée comme une alternative performante aux méthodes Post Hartree-Fock. Alors que les méthodes Hartree-Fock conduisent à exprimer l'énergie du système comme une fonctionnelle de sa fonction d'onde ψ , les méthodes DFT expriment l'énergie comme une fonctionnelle de la densité électronique (σ) du système. La DFT est une alternative intéressante car elle possède l'avantage d'être facile à mettre en œuvre et applicable aux systèmes chimiques de grande taille [24].

III.3.2. Matériel et méthodes.

Les calculs théoriques ont été exécutés en utilisant la méthode de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) avec la fonctionnelle d'échange à trois paramètres de Beck ainsi que la fonctionnelle de corrélation non locale de Lee-Yang-Parr (RB3LYP) avec un ensemble de base de 6-31G (d, p) [25,26]. Ces calculs, qui ont eu pour objectif l'étude de la relation entre les paramètres chimiques et l'efficacité d'inhibition de corrosion, ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian 09 w [27] et l'interface graphique Gauss View 5.0.8 [28]. De nombreux paramètres théoriques ont été évalués en utilisant E_{HOMO} et E_{LUMO} dans les équations (III.4) à (III.8) ; ces paramètres incluent la déviation d'énergie ΔE_{gap} ($E_{LUMO} - E_{HOMO}$), la dureté globale (η), la douceur globale (σ), l'électronégativité absolue (χ), l'indice électrophile (ω), la fraction (ΔN) de transfert d'électrons et le retour des molécules correspondantes [29,30].

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad (III.4)$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad (III.5)$$

$$\chi = \frac{-(E_{LUMO} + E_{HOMO})}{2} \quad (III.6)$$

$$\omega = \left(\frac{\chi^2}{2\eta} \right) \quad (III.7)$$

$$\Delta N = \frac{\chi_{Fe} - \chi_{inh}}{2(\eta_{Fe} + \eta_{inh})} \quad (III.8)$$

Où : χ_{Fe} et χ_{inh} sont respectivement l'électronégativité absolue des molécules du métal et d'inhibiteur, tandis que η_{Fe} et η_{inh} sont respectivement la dureté absolue du métal et des molécules d'inhibiteur. Pour le calcul de la fraction d'électrons transférée, on applique les valeurs théoriques de $\chi_{Fe} = 7.0$ eV et $\chi_{inh} = 0$ eV [31].

III.3.3. Corrélation entre la structure moléculaire et l'activité inhibitrice.

Les structures moléculaires optimisées de nos molécules sont illustrées à la **Figure III.8**. Des facteurs chimiques quantiques communs ont été évalués et sont répertoriés dans le **Tableau III.4**. Deux orbitales moléculaires, appelées orbitales frontières, jouent un rôle particulier dans la stabilité et la réactivité chimique d'une molécule, la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) (**Figure III.9**). Les énergies de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (E_{HOMO}) et de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (E_{LUMO}) sont des paramètres très importants qui reviennent toujours dans la littérature. La HOMO est liée à la capacité d'apport d'électrons d'un inhibiteur de corrosion ; si l' E_{HOMO} est élevée, alors l'inhibiteur a la capacité de donner des électrons aux orbitales **d** inoccupées de l'atome de fer, tandis que l' E_{LUMO} est associée à la capacité des inhibiteurs à accepter des électrons. D'autre part, la différence des énergies HOMO et LUMO (ΔE_{Gap}) est considérée comme un bon paramètre pour comparer les efficacités des composés en matière d'inhibition. La faible valeur de ΔE_{Gap} donne l'efficacité d'inhibition élevée du composé [32,33].

2-FDHPM



4-FDHPM

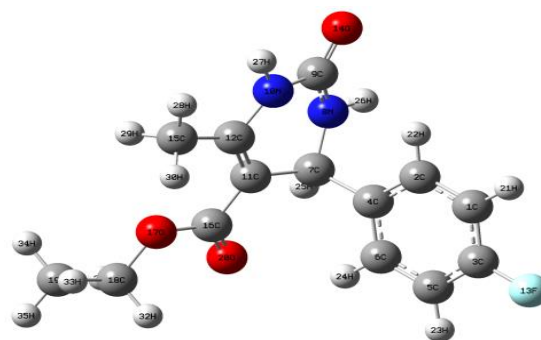


Figure III. 8: Structures optimisées de 2-FDHPM et 4-FDHPM

Tableau III. 4: Paramètres chimiques quantiques des inhibiteurs testés calculés par la DFT

Paramètres quantiques	2-FDHPM	4-FDHPM
E_{HOMO} (eV)	-6,2461	-6,2025
E_{LUMO} (eV)	-1,0974	-1,1777
ΔE_{gap} ($E_{LUMO}-E_{HOMO}$)	5,1487	5,0248
μ (debye)	2,3799	4,0258
E_{tot} (eV)	-26601,36268	-26601,78923
η	2,5743	2,5124
σ	0,3884	0,3980
(χ)	3,6717	3,6901
(ω)	2,6185	2,7099
ΔN	0,6464	0,6587

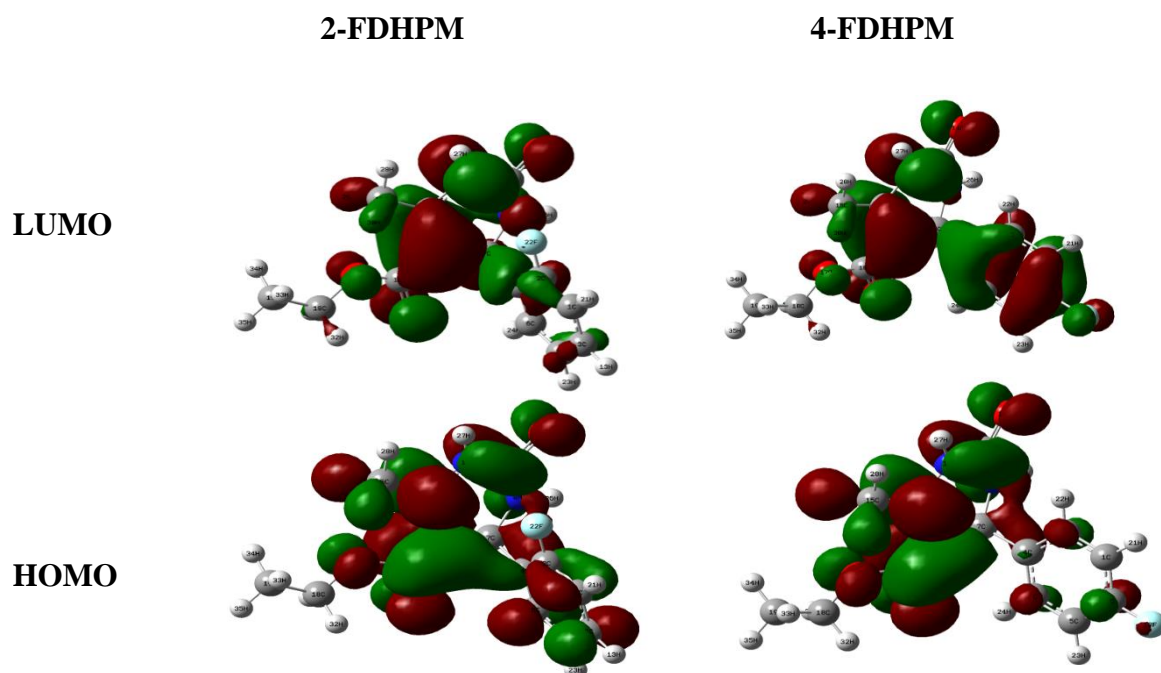


Figure III. 9 : Paramètres chimiques quantiques des inhibiteurs testés calculés par la DFT

Comme le montrent la **Figure III. 9** et le **Tableau III.4**, la valeur la plus élevée d'EHOMO, la valeur la plus faible d'ELUMO et la valeur la plus faible de l'écart énergétique ΔE_{Gap} pour le 4-FDHPM expliquent son efficacité d'inhibition croissante par rapport au 2-FDHPM. Selon l'étude théorique, le 4-FDHPM a le ΔE_{Gap} le plus bas, ce qui indique que le 4-FDHPM a une meilleure performance en tant qu'inhibiteur de corrosion que le 2-FDHPM. Cette constatation est en parfait accord avec les résultats expérimentaux.

Les indices de réactivité globales des composés étudiés, à savoir, le moment dipolaire (μ), la dureté globale (η) et la mollesse (σ), la fraction d'électrons transférés (ΔN), l'indice d'électrophilie (ω), l'indice d'électronégativité absolue (χ), ont été évalués par la méthode DFT et sont regroupées dans le **Tableau III.4**

Les propriétés qui ont été utilisées pour comparer la stabilité moléculaire et la réactivité entre les deux composés sont : la douceur ou la mollesse (σ) et la dureté globale (η). La dureté représente la résistance des molécules à déformer le nuage d'électrons lors d'une réaction chimique. Un grand écart énergétique signifie une molécule dure, et un petit écart énergétique signifie une molécule molle [34]. Dans ces expériences, le 4-FDHPM a une dureté inférieure au 2-FDHPM et donc une efficacité d'inhibition plus élevée [35]. L'électronégativité décrit la

capacité d'une molécule à attirer des électrons dans une liaison covalente. La molécule, qui a une électronégativité élevée, atteint rapidement l'équilibre et sa réactivité diminue. D'après le **Tableau III.4**, la différence d'électronégativité entre la molécule inhibitrice et le métal augmente dans l'ordre suivant : 4-FDHPM > 2-FDHPM [36].

Les valeurs de la fraction d'électrons déplacés des inhibiteurs vers le métal (ΔN) ont été calculées. Des études antérieures ont rapporté que si $\Delta N < 3,6$, l'efficacité d'inhibition augmente avec l'augmentation de la capacité de l'inhibiteur à donner des électrons à la surface métallique [37]. Les valeurs des fractions montrent l'ordre **4-FDHPM > 2-FDHPM**, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) sont un autre descripteur pour indiquer les sites nucléophiles et électrophiles actifs. Les MEP du 4-FDHPM et du 2-FDHPM sont calculés pour des structures optimisées et présentés sur la **Figure III.10**. Les couleurs rouge et jaune sont autour des atomes d'oxygène, d'azote et de fluor. Ces zones sont des sites négatifs et sensibles aux attaques électrophiles. Les zones bleues sont liées aux atomes avec des charges fortement positives sensibles aux attaques nucléophiles. La teinte verte dans les (MEP) illustre le potentiel à mi-chemin entre le rouge et le bleu et c'est la couleur prédominante. La coexistence des couleurs rouge et bleue indique qu'une même molécule peut donner des électrons pour les orbitales d inoccupées d'atomes de fer et accepter un retour d'électrons avec son orbitale anti-liante.

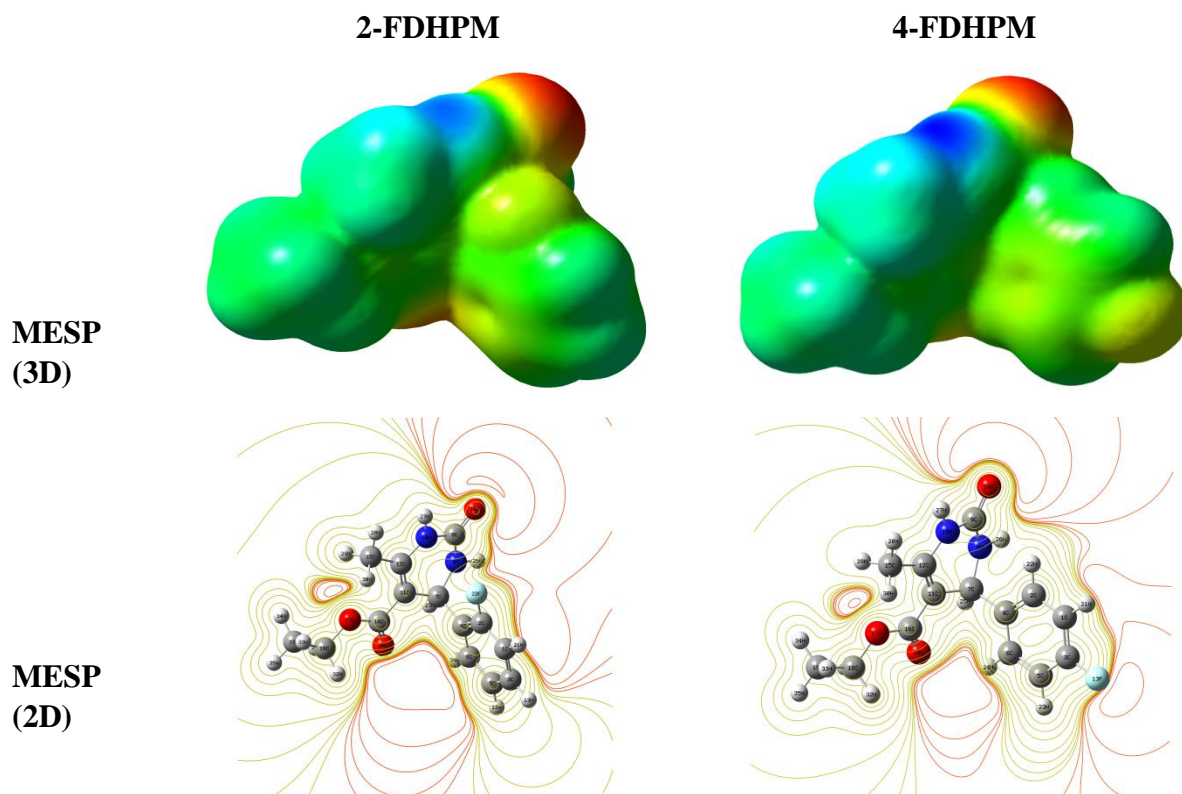


Figure III. 10 : Potentiel électrostatique moléculaire de 2-FDHPM et 4-FDHPM

Les charges Mulliken des atomes inhibiteurs fournissent des informations sur le transfert de charge dans les systèmes moléculaires. Les charges de Mulliken ont été calculées afin de déterminer les sites actifs dans ces systèmes et sont présentées dans le **Tableau III.5** et **Figure III. 11**. Les résultats calculés des inhibiteurs étudiés montrent que les atomes les plus chargés négativement sont N18, O19, N20, O26 et O27 pour le 4-FDHPM et N15, O16, N17 et O24 pour le 2-FDHPM ; ainsi tous les hétéroatomes qui ont des charges négatives avec une densité électronique élevée se comportent comme des centres nucléophiles lorsqu'ils interagissent avec la surface du fer [38].

Ces atomes sont probablement les sites d'adsorption actifs.

Tableau III. 5 : Charges atomiques de Mulliken des inhibiteurs 4-FDHPM et 2-FDHPM

Inhibiteur 4-FDHPM		Inhibiteur 2-FDHPM	
Atome	Charges de Mulliken	Atome	Charges de Mulliken
C1	-0.0279810	C1	-0.0797790
C2	-0.0633260	C2	-0.0477980
C3	0.7159130	C3	0.7231800
C4	0.3172050	C4	0.3233200
H5	0.2763510	H5	0.2792390
H6	0.2760480	H6	0.2754910
C7	0.1291830	C7	0.0948110
C8	-0.1327640	C8	0.3161260
C9	-0.1248100	C9	-0.1100100
C10	-0.1445650	C10	-0.1292450
H11	0.1009310	C11	-0.0871290
C12	-0.1432860	C12	-0.0868250
H13	0.1255290	H13	0.1040840
C14	0.3525570	H14	0.0887820
H15	0.1023400	N15	-0.5315570
H16	0.1021280	O16	-0.5142060
F17	-0.2992070	N17	-0.6008370
N18	-0.5314000	C18	-0.3561440
O19	-0.5227240	H19	0.1525020
N20	-0.6004780	H20	0.1529660

Inhibiteur 4-FDHPM		Inhibiteur 2-FDHPM	
Atome	Charges de Mulliken	Atome	Charges de Mulliken
C21	-0.3532090	H21	0.1031700
H22	0.1517790	C22	0.6141890
H23	0.1553330	O23	-0.5126860
H24	0.1009170	O24	-0.5071990
C25	0.6202370	C25	0.0431810
O26	-0.5241190	H26	0.1320470
O27	-0.5061480	C27	-0.3344280
C28	0.0432760	H28	0.1129950
H29	0.1317530	H29	0.1089930
C30	-0.3347470	H30	0.1041770
H31	0.1132420	H31	0.1392970
H32	0.1101770	H32	0.1526510
H33	0.1067450	H33	0.0947480
H34	0.1380550	H34	0.0873130
H35	0.1390620	F35	-0.3054190

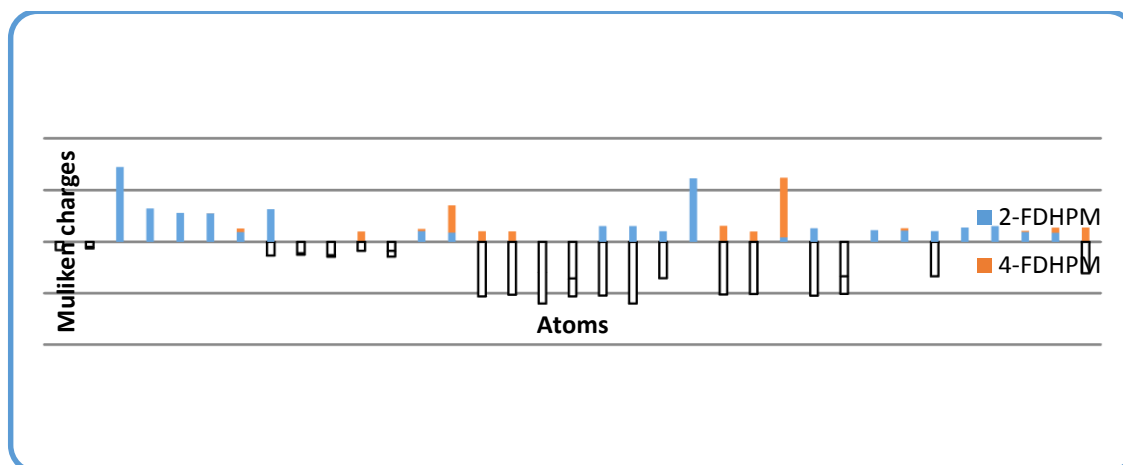


Figure III. 11: Distribution des charges atomiques de Mulliken pour 2-FDHPM et 4-FDHPM

III.4. Simulations de la dynamique moléculaire.

III.4.1. Introduction.

Les simulations de dynamique moléculaire (MDS) sont devenues un outil important dans l'étude du comportement d'adsorption des inhibiteurs sur les surfaces en acier. Il fournit la configuration la plus favorable des molécules adsorbées sur la surface métallique.

III.4.2. Matériel et méthodes.

Dans le but de réaliser des simulations de dynamique moléculaire, nous avons utilisé le logiciel Materials Studio 7.0 [39]. Nous avons sélectionné la surface Fe (110) pour les simulations des modes d'adsorption de nos composés sur l'interface Fe, et nous avons choisi une boîte de simulation de $(17,20 \times 22,93 \times 22,93 \text{ \AA})$. Les conditions aux limites périodiques ont été utilisées dans les trois directions et les équations du mouvement ont été intégrées dans l'ensemble canonique NVT. Les simulations MD ont été effectuées à 298°K, contrôlées par la méthode du nez en utilisant le champ de force de la boussole. L'équation suivante a été utilisée pour déterminer l'énergie d'interaction ($E_{\text{interaction}}$) entre les molécules inhibitrices et l'interface Fe (110) :

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{totale}} - E_{\text{Fe+H}_2\text{O}} - E_{\text{inhibiteur}} \quad (\text{III. 9})$$

Où : E_{totale} est l'énergie totale du système de simulation, $E_{\text{Fe+H}_2\text{O}}$ est l'énergie de la surface Fe simultanément avec les molécules d'eau, et $E_{\text{inhibiteur}}$ l'énergie de la seule molécule inhibitrice. L'énergie de liaison (E_{binding}) est la valeur négative de $E_{\text{interaction}}$:

$$E_{\text{binding}} = -E_{\text{interaction}} \quad (\text{III. 10})$$

III.4.3. Résultats et discussion.

Les configurations d'équilibre de nos inhibiteurs sont représentées sur la **Figure III.12**. L'inspection de ces configurations montre que la molécule de 4-FDHPM s'est déplacée près de la surface Fe (110) avec une orientation presque plate. Ainsi, elle peut être adsorbée à travers les deux cycles, tandis que la 2-FDHPM présente une différence, qui est l'orientation du cycle phényle, et par conséquent, la couverture surfacique de la surface métallique en présence de la molécule de 4-FDHPM est plus grande.

À partir des structures moléculaires de 2-FDHPM et de 4-FDHPM, nous observons que l'adsorption à la surface du fer se produit en partageant les électrons d'oxygène, les électrons du cycle aromatique et les électrons d'azote dans les molécules inhibitrices avec ceux du fer, ce qui indique la formation d'interactions chimiques. De plus, les interactions physiques entre les inhibiteurs étudiés et la surface du fer sont expliquées par les forces de dispersion de van der Waals [40].

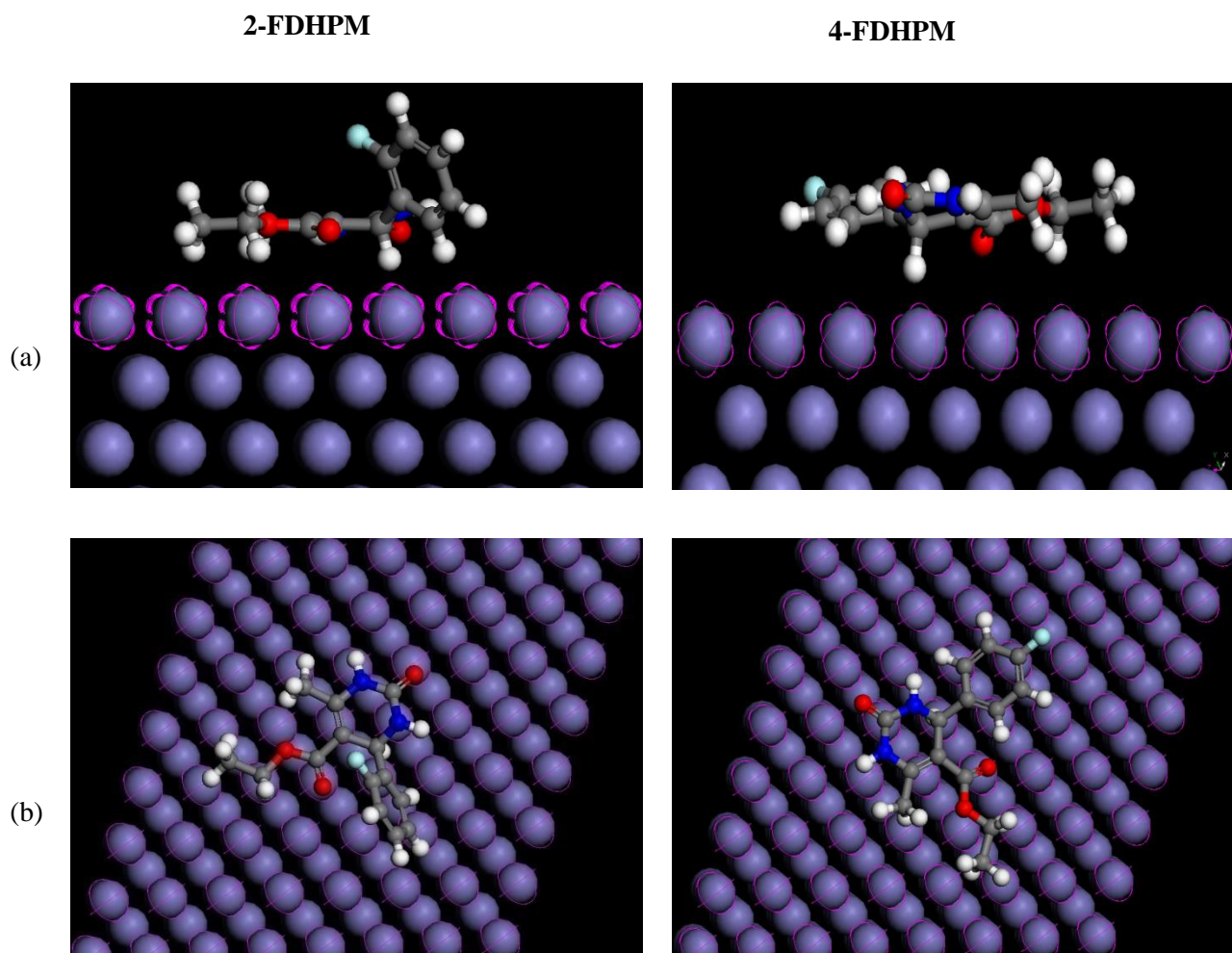


Figure III. 13: Les configurations d'équilibre d'adsorption des 2-FDHPM and 4-FDHPM sur la surface Fe (110) : (a) : vue de dessus et (b) Vue latérale

D'après les résultats présentés dans le **Tableau III.6**, on constate que les valeurs négatives de l'énergie d'adsorption montrent que le processus d'adsorption est spontané. Généralement, une énergie d'adsorption élevée est associée à de fortes interactions inhibiteur-surface métallique [41]. Nous observons à partir du même tableau que l'inhibiteur 4-FDHPM a une énergie de liaison élevée, ce qui indique qu'il peut plus facilement s'adsorber sur la surface Fe (110) que l'inhibiteur 2-FDHPM et affiche une efficacité d'inhibition légèrement plus élevée.

Tableau III. 6: Energies calculées pour l'adsorption des molécules de 2-FDHPM et 4-FDHPM sur la surface Fe (110).

Energies calculées (kcal/mol)	Energie d'adsorption	Énergie d'adsorption rigide	Energie de déformation	Energie de liaison
2-FDHPM	-135.83852692	-155.52142746	19.68290054	135.83852692
4-FDHPM	-137.12008476	-142.44818998	5.32810522	137.12008476

III.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'effet inhibiteur de deux dérivés de 3,4-dihydropyrimidinone (DHPMs) pour l'acier au carbone XC48 dans une solution de 0,5 mol.L⁻¹ de H₂SO₄.

Les courbes de polarisation ont montré que les produits étudiés agissent comme des inhibiteurs de type mixte, tandis que l'EIS a révélé que ces DHPMs augmentent les valeurs R_{tc} et diminuent les valeurs C_{dl}.

Le phénomène d'adsorption des composés étudiés est un mécanisme chimique et physique typique et suit l'isotherme d'adsorption de Langmuir.

Les micrographies AFM confirment la formation d'un film protecteur sur la surface de l'acier au carbone.

Les calculs théoriques réalisés ont été cohérents avec les résultats expérimentaux.

Références

- [1] F. Benghanem, S. Chafaa, G.M. Bouet, M.A. Khan, Potentiometric studies of 4-mono (dihydroxyphosphonyl) methyl phenol and 2, 6-bis (dihydroxyphosphonyl) methyl 4-methyl phenol complexes with cobalt (II), nickel (II), copper (II), zinc (II) and cadmium (II), Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 170 (2001) 159–169.
- [2] X. Li, S. Deng, X. Xie, Experimental and theoretical study on corrosion inhibition of oxime compounds for aluminium in HCl solution, Corrosion Science. 81 (2014) 162–175.
- [3] A.M.A. AL-FAKIH, Experimental and computational studies of furan derivatives in corrosion inhibition of mild steel, PhD Thesis, Universiti Teknologi Malaysia, 2017.
- [4] E.S. Ferreira, C. Giacomelli, F.C. Giacomelli, A. Spinelli, Evaluation of the inhibitor effect of L-ascorbic acid on the corrosion of mild steel, Materials Chemistry and Physics. 83 (2004) 129–134.
- [5] W. Li, Q. He, S. Zhang, C. Pei, B. Hou, Some new triazole derivatives as inhibitors for mild steel corrosion in acidic medium, Journal of Applied Electrochemistry. 38 (2008) 289–295.
- [6] H. Ashassi-Sorkhabi, B. Shaabani, D. Seifzadeh, Corrosion inhibition of mild steel by some Schiff base compounds in hydrochloric acid, Applied Surface Science. 239 (2005) 154–164.
- [7] Y. Tang, X. Yang, W. Yang, R. Wan, Y. Chen, X. Yin, A preliminary investigation of corrosion inhibition of mild steel in 0.5 M H₂SO₄ by 2-amino-5-(n-pyridyl)-1, 3, 4-thiadiazole: polarization, EIS and molecular dynamics simulations, Corrosion Science. 52 (2010) 1801–1808.
- [8] F. Bentiss, C. Jama, B. Mernari, H. El Attari, L. El Kadi, M. Lebrini, M. Traisnel, M. Lagrenée, Corrosion control of mild steel using 3, 5-bis (4-methoxyphenyl)-4-amino-1, 2, 4-triazole in normal hydrochloric acid medium, Corrosion Science. 51 (2009) 1628–1635.
- [9] C. Verma, M.A. Quraishi, A. Singh, 2-Amino-5-nitro-4, 6-diarylcyclohex-1-ene-1, 3, 3-tricarbonitriles as new and effective corrosion inhibitors for mild steel in 1 M HCl: Experimental and theoretical studies, Journal of Molecular Liquids. 212 (2015) 804–812.
- [10] H. Lgaz, O. Benali, R. Salghi, S. Jodeh, M. Larouj, O. Hamed, M. Messali, S. Samhan, M. Zougagh, H. Oudda, ISSN 0975-413X CODEN (USA): PCHHAX, (n.d.).

- [11] M. Moradi, J. Duan, X. Du, Investigation of the effect of 4, 5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one inhibition on the corrosion of carbon steel in *Bacillus* sp. inoculated artificial seawater, *Corrosion Science*. 69 (2013) 338–345.
- [12] R. Laamari, J. Benzakour, F. Berrekhis, A. Abouelfida, A. Derja, D. Villemin, Corrosion inhibition of carbon steel in hydrochloric acid 0.5 M by hexa methylene diamine tetramethyl-phosphonic acid, *Arabian Journal of Chemistry*. 4 (2011) 271–277.
- [13] W.J. Lorenz, F. Mansfeld, Interface and interphase corrosion inhibition, *Electrochimica Acta*. 31 (1986) 467–476.
- [14] F. Mansfeld, Recording and analysis of AC impedance data for corrosion studies, *Corrosion*. 37 (1981) 301–307.
- [15] A. Popova, M. Christov, A. Vasilev, Inhibitive properties of quaternary ammonium bromides of N-containing heterocycles on acid mild steel corrosion. Part II: EIS results, *Corrosion Science*. 49 (2007) 3290–3302.
- [16] S. Şafak, B. Duran, A. Yurt, G. Türkoğlu, Schiff bases as corrosion inhibitor for aluminium in HCl solution, *Corrosion Science*. 54 (2012) 251–259.
- [17] G. Avcı, Inhibitor effect of N, N'-methylenediacylamide on corrosion behavior of mild steel in 0.5 M HCl, *Materials Chemistry and Physics*. 112 (2008) 234–238.
- [18] M.J. Bahrami, S.M.A. Hosseini, P. Pilvar, Experimental and theoretical investigation of organic compounds as inhibitors for mild steel corrosion in sulfuric acid medium, *Corrosion Science*. 52 (2010) 2793–2803.
- [19] M. Behpour, S.M. Ghoreishi, N. Mohammadi, N. Soltani, M. Salavati-Niasari, Investigation of some Schiff base compounds containing disulfide bond as HCl corrosion inhibitors for mild steel, *Corrosion Science*. 52 (2010) 4046–4057.
- [20] Z. Tao, S. Zhang, W. Li, B. Hou, Adsorption and corrosion inhibition behavior of mild steel by one derivative of benzoic- triazole in acidic solution, *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 49 (2010) 2593–2599.
- [21] K.C. Emregül, M. Hayvalı, Studies on the effect of a newly synthesized Schiff base compound from phenazone and vanillin on the corrosion of steel in 2 M HCl, *Corrosion Science*. 48 (2006) 797–812.

- [22] L.M. Rodríguez-Valdez, W. Villamizar, M. Casales, J.G. Gonzalez-Rodriguez, A. Martínez-Villafaña, L. Martinez, D. Glossman-Mitnik, Computational simulations of the molecular structure and corrosion properties of amidoethyl, aminoethyl and hydroxyethyl imidazolines inhibitors, *Corrosion Science*. 48 (2006) 4053–4064.
- [23] K.F. Khaled, K. Babić-Samardžija, N. Hackerman, Theoretical study of the structural effects of polymethylene amines on corrosion inhibition of iron in acid solutions, *Electrochimica Acta*. 50 (2005) 2515–2520.
- [24] C. Pisani, R. Dovesi, C. Roetti, Hartree-Fock ab initio treatment of crystalline systems, Springer Science & Business Media, 2012.
- [25] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction, *The Journal of Chemical Physics*. 96 (1992) 2155–2160.
- [26] R.G. Parr, Density functional theory of atoms and molecules, in: *Horizons of Quantum Chemistry*, Springer, 1980: pp. 5–15.
- [27] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson Nakatsuji H, M.Caricato, X. Li, HP. Hratchian, A.F.Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K.Toyota , R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O Kitao, H. Nakai, T. Vreven, JA. Jr. Montgomery, JE.Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, JJ.Heyd, E. Brothers, K.N.Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C.Burant, S.S.Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J..M. Millam, M. Klene, J.E.Knox, J.B.Cross, V. Bakken, C. Adamo, J.Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J.Austin, R.Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P.Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D.Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V.Ortiz, Cioslowski J, Fox DJ Gaussian 09, Revision A.02, CT Gaussian, Inc, Wallingford (2009).
- [28] A. Frisch, A.B. Nielson, A.J. Holder, Gaussview User Manual, Gaussian Inc., PA, (2000).
- [29] W. Khon, L.J. Sham, Quantum density oscillations in an inhomogeneous electron gas, *Phys Rev*. 137 (1965) 1697–1705.

- [30] M.S. Masoud, A.E. Ali, M.A. Shaker, G.S. Elasala, Synthesis, computational, spectroscopic, thermal and antimicrobial activity studies on some metal–urate complexes, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 90 (2012) 93–108.
- [31] V.S. Sastri, J.R. Perumareddi, Molecular orbital theoretical studies of some organic corrosion inhibitors, *Corrosion*, 53 (1997) 617-629.
- [32] L. Herrag, B. Hammouti, S. Elkadiri, A. Aouniti, C. Jama, H. Vezin, F. Bentiss, Adsorption properties and inhibition of mild steel corrosion in hydrochloric solution by some newly synthesized diamine derivatives: experimental and theoretical investigations, *Corrosion Science*. 52 (2010) 3042–3051.
- [33] K.F. Khaled, Studies of iron corrosion inhibition using chemical, electrochemical and computer simulation techniques, *Electrochimica Acta*. 55 (2010) 6523–6532.
- [34] N.O. Obi-Egbedi, I.B. Obot, M.I. El-Khaiary, S.A. Umoren, E.E. Ebenso, Computational simulation and statistical analysis on the relationship between corrosion inhibition efficiency and molecular structure of some phenanthroline derivatives on mild steel surface, *Int. J. Electrochem. Sci*. 6 (2011) 5649–5675.
- [35] E.E. Ebenso, D.A. Isabirye, N.O. Eddy, Adsorption and quantum chemical studies on the inhibition potentials of some thiosemicarbazides for the corrosion of mild steel in acidic medium, *International Journal of Molecular Sciences*. 11 (2010) 2473–2498.
- [36] P. Geerlings, F. De Proft, Chemical reactivity as described by quantum chemical methods, *International Journal of Molecular Sciences*. 3 (2002) 276–309.
- [37] I. Lukovits, E. Kalman, F. Zucchi, Corrosion inhibitors—correlation between electronic structure and efficiency, *Corrosion*. 57 (2001) 3–8.
- [38] L. M. Rodríguez-valdez, A. Martínez-villafane, D. Glossman-mitnik, D. Glossman-mitnik, and L. Mari, “Computational Simulation of the Molecular Structure and Properties of Heterocyclic Organic Compounds with Possible ... and properties of heterocyclic organic compounds,” *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 713.1(2005): 65–70.
- [39] Matériaux studio, 7.0 San Diego, Californie : Accelrys Inc.(2013).
- [40] K. Benbouguerra, S. Chafaa, N. Chafai, M. Mehri, O. Moumeni, A. Hellal, Synthesis, spectroscopic characterization and a comparative study of the corrosion inhibitive efficiency of an α -aminophosphonate and Schiff base derivatives: Experimental and theoretical

investigations, Journal of Molecular Structure. 1157 (2018) 165–176.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.049>.

[41] S. John, J. Joy, M. Prajila, A. Joseph, Electrochemical, quantum chemical, and molecular dynamics studies on the interaction of 4-amino-4H, 3, 5-di (methoxy)-1, 2, 4-triazole (ATD), BATD, and DBATD on copper metal in 1N H₂SO₄, Materials and Corrosion. 62 (2011) 1031-1041.

Chapitre IV :
Inhibition de la Protéase
principale et de l'ARN
polymérase dépendante de
l'ARN in Silico



IV.1.Introduction

Le développement en temps opportun d'agents antiviraux efficaces à usage clinique est extrêmement difficile, car les approches conventionnelles du développement de médicaments prennent normalement des années d'investigation et coûtent des milliards de dollars. La réaffectation de médicaments pharmaceutiques et de candidats-médicaments approuvés offre une approche alternative qui permet l'identification rapide d'inhibiteurs potentiels d'une maladie spécifique pour gérer les infections virales émergentes rapidement. Dans ce cadre plusieurs méthodes sont utilisées.

Cependant, les techniques in-silico telles que l'amarrage moléculaire et l'étude de simulation dynamique moléculaire représentent l'alternative la plus rapide pour découvrir les candidats-médicaments potentiels pour la maladie spécifique en relativement moins de temps.

[1,2]

L'étude des interactions protéine-ligand à l'aide d'une méthode de conception de médicaments assistée par ordinateur telle que le « Docking » moléculaire peut fournir un agent thérapeutique prometteur et un potentiel pour le traitement d'une maladie spécifique.

Le « Docking » moléculaire consiste à prédire la ou les structures des **complexes** formés **entre une molécule active et une protéine**. Les algorithmes de calcul génèrent aléatoirement un grand nombre d'orientations possibles pour trouver « la meilleure façon d'insérer » la molécule inhibitrice dans une protéine (au niveau du récepteur ou du site actif).

Des études récentes sur le SRAS-CoV-2 ont montré que l'hydrolase 3CL (chymotrypsine-like protease, PDB ID : 6LU7), également connue sous le nom de protéase majeure ou encore principale protéase (Mpro) du nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) joue un rôle important dans le cycle de vie du coronavirus et donc son inhibition pourrait fournir un principe thérapeutique prometteur pour développer un traitement stratégique et spécifique contre l'infection au COVID-19 [3,4].

De nombreux groupes de recherche se sont donc engagés dans la mission de trouver les inhibiteurs efficaces de la protéase COVID-19 (Mpro) par une approche de criblage virtuel, en utilisant la bibliothèque de petites molécules (antivirales, antipaludéennes, dérivées de plantes, métabolites fongiques et molécules synthétisées) [5-21].

Mais, comme il s'agit d'un virus très contagieux, il est impératif de comprendre l'ARN-dépendante-ARN-polymérase (RdRp), l'enzyme clé dans la réplication du virus. De même que pour la MPro, plusieurs recherches ont été orientées vers l'inhibition de la RdRp.

La RdRp est donc proposée comme objectif d'une classe de médicaments antiviraux qui sont des analogues de nucléotides, y compris le Remdesivir, qui est un promédicament transformé en médicament dynamique dans la structure triphosphate (RTP) à l'intérieur des cellules. Tout bien considéré, RdRp a fait l'objet d'efforts scientifiques auxiliaires sérieux [22].

Ainsi, il a été jugé utile d'étudier le potentiel inhibiteur des dérivés des 3,4 dihydropyrimidin2(1H)ones synthétisées contre la principale protéase et contre l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) du COVID-19 et par conséquent, dans cette partie, nous rapportons l'étude computationnelle sur l'action inhibitrice des DHPMs synthétisées (**4F-DHPM** et **2F-DHPM**) contre la protéase principale du SRAS-CoV-2 (Mpro) et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp).

Nous montrons également la manière dont nos molécules s'ancrent au sein des structures de Mpro et de RdRp.

IV. 2. Principe du Docking moléculaire ou l'amarrage moléculaire :

Le « Docking » moléculaire consiste à prédire la ou les structures des **complexes** formés **entre une molécule active et une protéine**. Les algorithmes de calcul génèrent aléatoirement un grand nombre d'orientations possibles pour trouver « la meilleure façon d'insérer » la molécule inhibitrice dans une protéine (au niveau du récepteur ou du site actif).

Les programmes du Docking tiennent en compte tous les degrés de liberté de la molécule (translation et rotation).

L'énergie est calculée en **Mécanique Moléculaire**, pour chaque possibilité, prenant ainsi en compte toutes les interactions ligand-récepteur (liaisons de Van der Waals, liaisons H, hydrophobie...).

On obtient ainsi un « score » pour estimer la meilleure **interaction ligand/récepteur** (binding).

Le score est l'enthalpie libre de liaison (il doit être minimisé) :

De nombreux modes de représentation des molécules existent, particulièrement pour représenter les protéines. Ce sont de très grosses structures moléculaires et donc les modes de représentations classiques ne sont pas toujours adaptés. On a besoin de visualiser les structures secondaires des protéines, leur site actif...etc.

Les modes de représentation utilisées sont : Wireframe, balls and cylinders, CPK (Corey, pauling, Koltun), squelette, et **Cartoon**.

IV.3. Structures cristallines des (Mpro) et (RdRp) duSRAS-CoV-2.

Une étude d'amarrage moléculaire a été réalisée afin d'évaluer l'affinité de la liaison du ligand synthétisé contre la protéase principale du SRAS-CoV-2 (Mpro) et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp). La sélection de Mpro comme cible pour l'étude d'amarrage est due à son rôle important dans le traitement des polyprotéines traduites, tandis que la sélection de RdRp est due à son importance dans la réplication et la transcription du génome viral.

En tant qu'enzyme virale, la RdRP est un élément vital du cycle de vie des virus à ARN, qui a été ciblé dans diverses infections virales, notamment le virus Zika (ZIKV), le virus de l'hépatite C (VHC) et les coronavirus (CoV) [23-26].

IV.3.1. Matériel et méthodes.

Les structures cristallines de RdRp et Mpro ont été extraites de la base de données de protéines PDB avec les codes de 6LU7 et 7BV2 (**Figure. IV.1**), respectivement.

Pour les ligands DHPMs, nous avons appliqué la géométrie optimisée obtenue en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p). Ainsi, la version 4.2.6 du logiciel Autodock a été utilisée pour exécuter le processus d'amarrage moléculaire. La grille de $30 \times 30 \times 30 \text{ \AA}^3$ a été construite pour réaliser des simulations d'amarrage. Les complexes DHPM-RdRp et DHPM-MPro ont été visualisés à l'aide du Discovery Studio Visualizer d'Accelry.

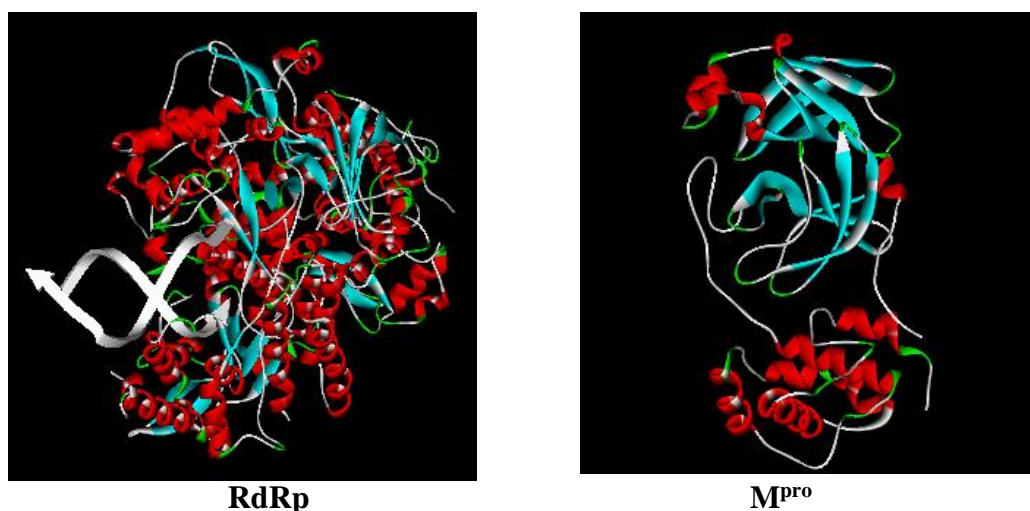


Figure IV. 1 : Structures cristallines de RdRp et M^{Pro} en mode Cartoon

IV.4. Résultats de l'amarrage moléculaire (Molecular Docking analysis).

L'amarrage moléculaire entre le ligand DHPM et les récepteurs Mpro et RdRp a été exécuté pour définir la conformation appropriée des DHPMs dans le récepteur et les forces secondaires résultant entre les DHPMs et les acides aminés actifs du récepteur. Cela conduit au développement de nouvelles conceptions de médicaments.

La **Figure IV.2** et la **Figure IV.3** représentent les structures cristallines des meilleurs modes ancrés des complexes Mpro-4F-DHPM et Mpro-2F-DHPM respectivement. Tandis que la **Figure IV.4** et la **Figure IV.5** montrent les structures cristallines des meilleurs modes ancrés des complexes RdRp-4F-DHPM et RdRp-2F-DHPM respectivement aussi.

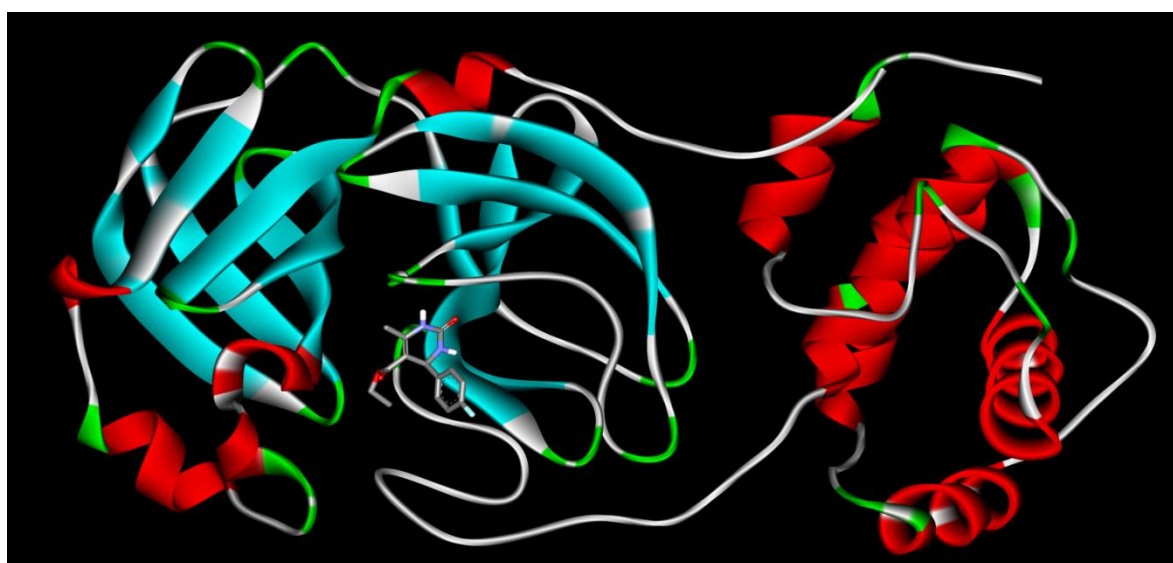


Figure IV. 2: Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre la protéase principale du SARS-CoV-2 (MPro) et le ligand 4F-DHPM.

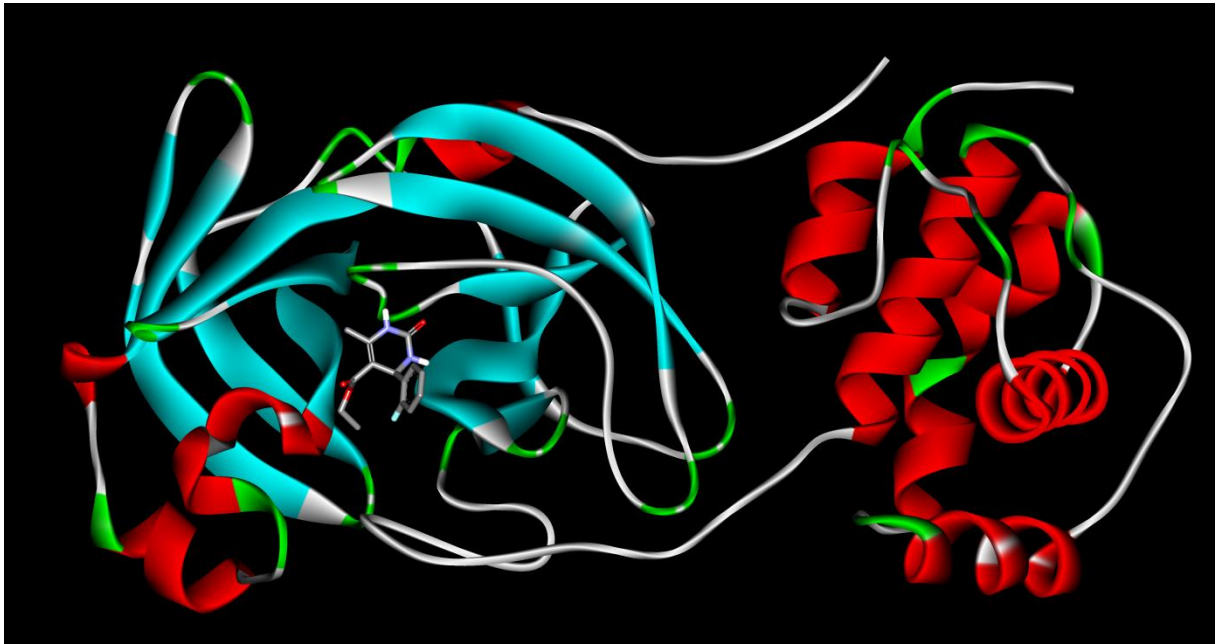


Figure IV. 3: Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre la protéase principale du SARS-CoV-2 (MPro) et le ligand 2F-DHPM.



(a) RdRp-4F-DHPM



(b) : RdRp-4F-DHPM

Figure IV. 4 : Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre DHPM et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) du SARS-CoV-2. (a) et (b) : RdRp-4F-DHPM



(a) RdRp-2F-DHPM



(b) : RdRp-2F-DHPM

Figure IV. 5: Visualisation du meilleur modèle d'amarrage entre DHPM et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) du SARS-CoV-2. (a) et (b) : RdRp-2F-DHPM.

IV.4.1. Interactions des DHPMs avec la Mpro.

Généralement, les DHPMs se lient à Mpro et RdRp au moyen de diverses interactions de liaison hydrogène et Van der Waals.

Pour Mpro, nous pouvons observer, à partir de la **Figure IV.6**, que la **4F-DHPM** interagit par liaison H avec les acides aminés LEU141, GLY143, SER144, CYS145 et GLU166, par des interactions électrostatiques avec l'acide aminé HIS41, et enfin par des liaisons Van der Waals avec les acides aminés HIS163, HIS164, MET165 et GLU166. Tandis que d'après la **Figure IV.7**, la **2F-DHPM** interagit par la liaison H avec les acides aminés LEU141, GLY116, SER144, CYS145 et GLU166, et par des interactions électrostatiques avec les acides aminés HIS41 et MET49, et enfin par des liaisons Van der Waals avec les acides aminés LEU141, ASN142, HIS163, HIS164, MET165 et GLU166.

Généralement, les interactions hydrophiles comprennent une liaison H tandis que les interactions hydrophobes impliquent des forces de van der Waals.

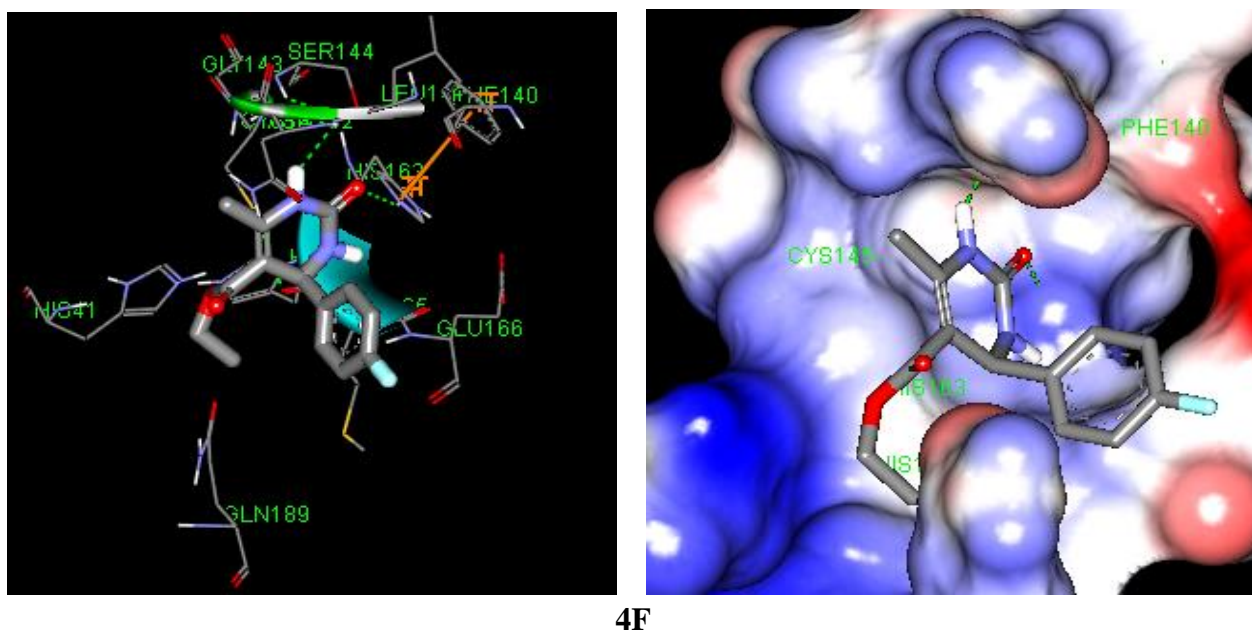
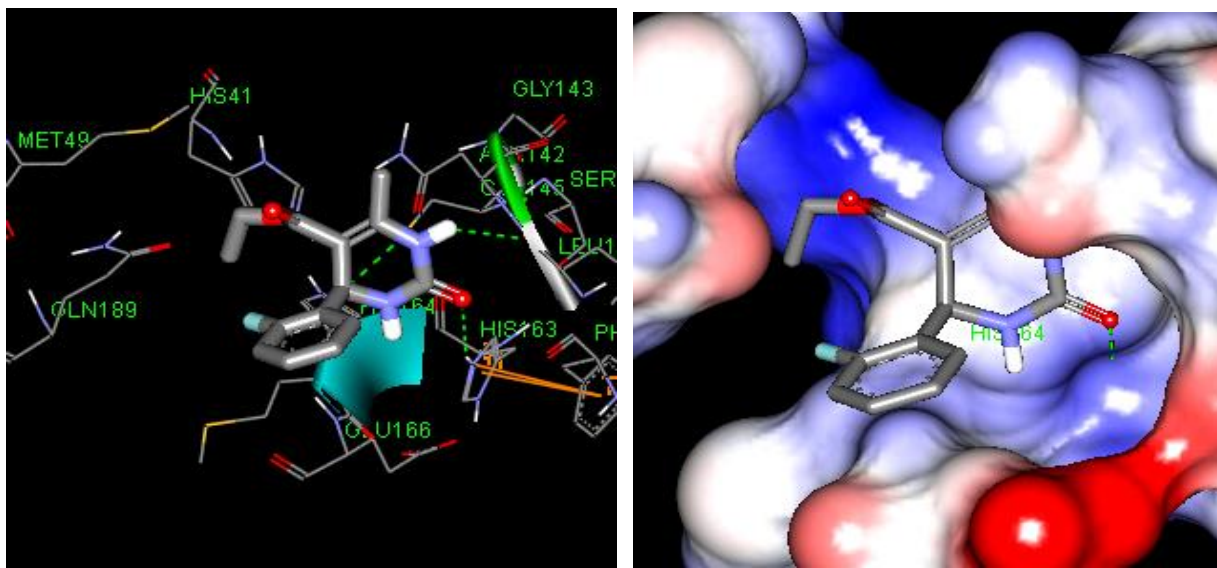


Figure IV. 6: 3D Diagrammes de liaison-interaction de 4F-DHPM avec SARS-CoV-2 Mpro.



2F

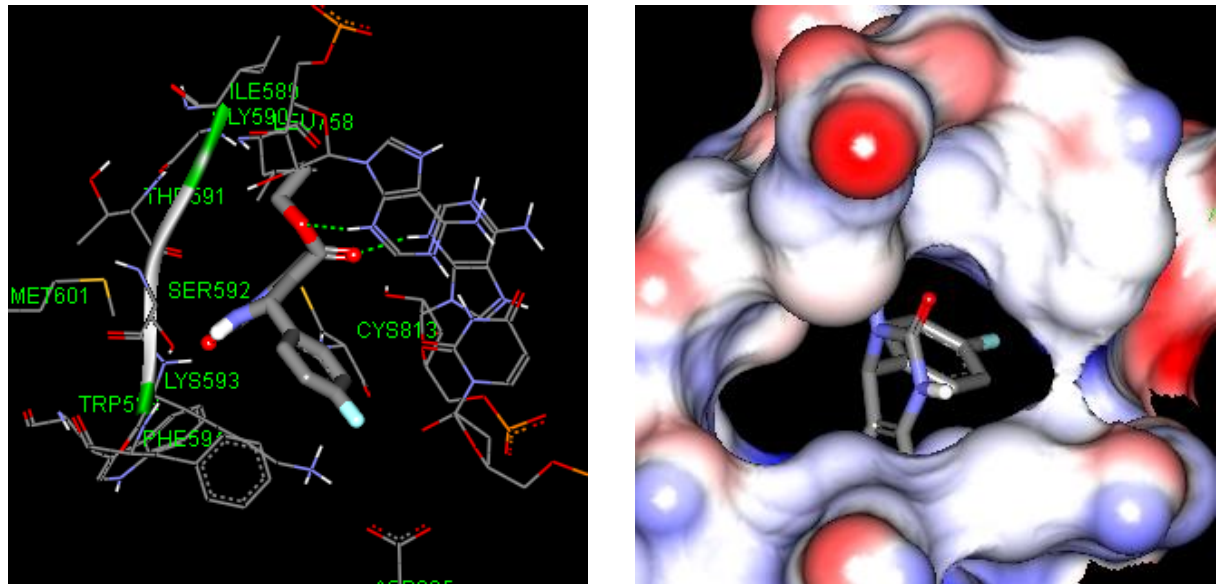
Figure IV. 7: 3D Diagrammes de liaison-interaction de 2F-DHPM avec SARS-CoV-2 Mpro.

IV.4.2. Interactions des DHPMs avec la RdRp.

Dans le cas de RdRp, nous pouvons voir sur la **Figure IV.8** que la **4F-DHPM** interagit par des liaisons hydrogène avec les acides aminés TYR619, LYS621 et ASP760.

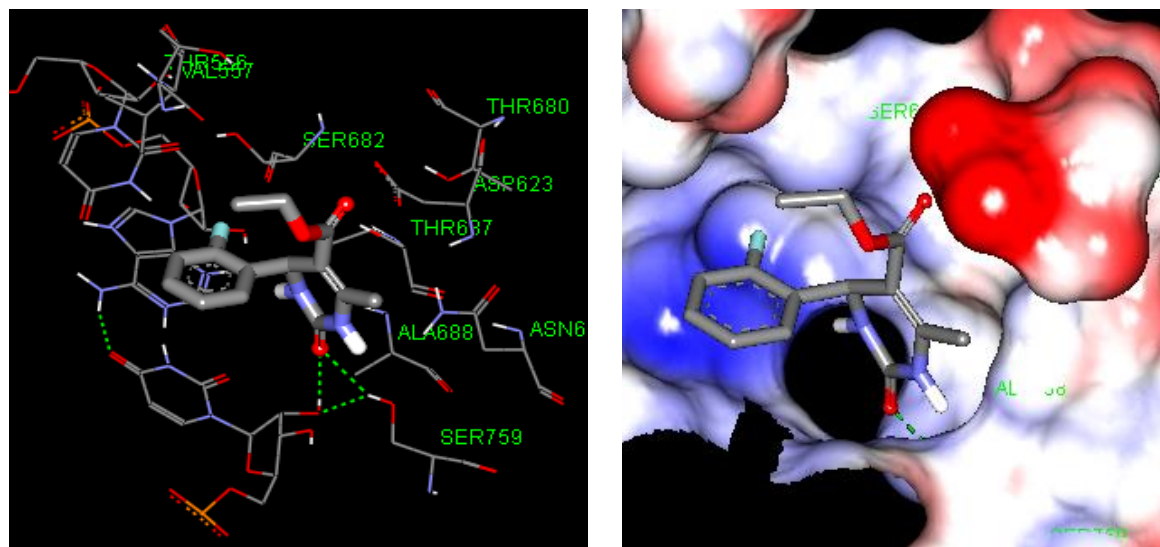
Concernant les forces de van der Waals, **4F-DHPM** se connecte avec ARG553, SER592, LYS593, MET601, TYR619, PRO620, LYS621, LYS798 et CYS813.

Toujours dans le cas de RdRp, la **2F-DHPM**, d'après la **Figure IV.9**, se lie par des liaisons H avec GLU23 et SER759 et par des liaisons Van der Waals avec ASP163, PHE407, GLY446, VAL557, ASP623, THR637, THR680, SER682 et ALA688.



4F

Figure IV. 8:3D Diagrammes de liaison-interaction de 4F-DHPM avec SARS-CoV-2.RNA dépendant RNA polymérase.



2F

Figure IV.9:3D Diagrammes de liaison-interaction de 2F-DHPM avec SARS-CoV-2. RNA dépendant RNA polymérase.

Les résultats sont résumés dans le **Tableau IV.1**

Tableau IV. 1: Natures d'interactions entre les ligands et les acides aminés de Mpro et RdRp.

Ligands	Interactions avec Mpro	Interactions avec RdRp
4F-DHPM	Elc: HIS41 H-bonds: LEU141, GLY143, SER144, CYS145 et GLU166 vdW: HIS163, HIS164, MET165 et GLU166	H-bonds: TYR619, LYS621, ASP760 vdW: ARG553, SER592, LYS593, MET601, TYR619, PRO620, LYS621, LYS798 et CYS813
2F-DHPM	Elc: HIS41 et MET49 H-bonds: LEU141, GLY116, SER144, CYS145 et GLU166 vdW: LEU141, ASN142, HIS163, HIS164, MET165 et GLU166	H-bonds: GLU23 et SER759 vdW: ASP163, PHE407, GLY446, VAL557, ASP623, THR637, THR680, SER682 et ALA688

Elc : Interactions électrostatiques , **H-bonds** : liaisons hydrogène et **vdW**: van der Waals forces

IV.5. Analyse des résultats du Docking moléculaire.

D'après **Abhijit Chhetri** et al [27], le site actif de la Mpro est entre le domaine I et II (**Figure IV.4**)

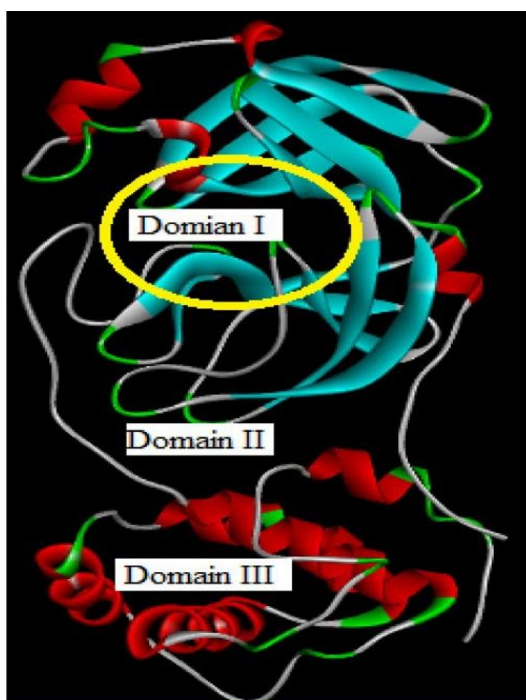


Figure IV. 10 : Structure de M pro du SARS-Cov-2 avec les domaines I, II et III (le cercle jaune représente le site catalytiquement actif). [27]

Il a été rapporté aussi que les résidus d'acides aminés His41, Cys145 et Glu166 sont des résidus importants dans le site de liaison au substrat et que l'implication de ces résidus dans la formation de la liaison hydrogène pourrait être importante pour l'effet inhibiteur de la protéase principale (M pro) [28].

En vérifiant nos résultats dans le **Tableau IV.1**, nous constatons qu'effectivement nos deux DHPMs se lient avec ces résidus d'acides aminés His41, Cys145 et Glu166 entre autres.

La dyade catalytique (**Cys145-His41**) est présente sur le site actif de la protéine et à la fois le domaine contribue un résidu à la dyade catalytique [29,30]. La dyade catalytique Cys-His de M pro montre une activité protéasique et donc l'inhibition de la dyade catalytique de M pro pourrait devenir une cible attrayante pour la conception d'un médicament anti-CoV [31].

Nos résultats illustrés dans le **Tableau IV.1**, montrent que les liaisons des deux DHPMs impliquent les résidus **Cys 145** et **His 41**, donc la dyade catalytique de Mpro est inhibée par nos deux molécules.

Les **Figures IV.8 et IV.9** montrent qu'elles peuvent tenir dans l'intérieur de **la poche de fixation** du substrat à l'aide de toutes les liaisons établies avec les résidus.

En ce qui concerne l'inhibition de l'ARN polymérase ARN-dépendante RdRp, qui est une protéine non structurale, qui marque le coronavirus [32].

Le site actif de RdRP est soigneusement protégé par deux aspartates successifs accessibles en surface dans une structure à tour bêta [33-35].

D'après **J. Ahmad et al** [36], les résidus actifs Tyr618, Cys622, Asn691, Asn695, Met755, Ile756, Leu757, Leu758, Ser759, Asp760, Asp761, Ala762, Val763, Glu811, Phe812, Cys813 et Ser814 sont très importants dans l'inhibition de la polymérase.

Dans leur travail, ils ont donné les résidus de la RdRp du SARS-coV-2 interagissant avec des médicaments déjà existants et utilisés dans des indications différentes. Nous avons rassemblé quelques-uns d'entre eux dans le **Tableau IV.2**. Pour comparer avec nos ligands, les résidus communs avec 4F-DHPM ou avec 2F-DHPM sont soulignés dans le **Tableau IV.2**.

Tableau IV. 2 : Liste des résidus de la RdRp impliqués dans les liaisons avec les ligands selon **J. Ahmed et al [36]**.

Médicament	Résidus en interactions	Usage existant
Ornipressin	<u>ASP760</u> , THR591, ASP865, GLN811, SER814, <u>CYS813</u> , GLU811, <u>TYR619</u>	Vasoconstricteur, Insuffisance rénale pendant la cirrhose du foie décompensée
Atosiban	<u>ASP760</u> , GLU811, SER814, <u>TYR619</u> , ASP833	Inhibiteur de l'ocytocine et vasopressine
Carbetocin	ALA550, <u>ARG553</u> , THR556, <u>ASP618</u> , <u>ASP760</u> , <u>TYR619</u> , TRP617, TRP800	Analogue synthétique Ocytocine, hémorragie post-partum
Polymyxin B1	ARG555, ASN691, ASP618, <u>ASP760</u> , <u>CYS813</u>	Antibiotique utilisé contre les bactéries gram-négatives multirésistantes Aux infections.

Ils sont arrivés à conclure que le Ornipressin, le Atosiban, le Carbetocin sont de très bons candidats vus leurs scores d'amarrage qui sont respectivement -10,376Kcal/mol, -10,096Kcal/mol, et -9,479Kcal/mol. Néanmoins le Polymyxin B1 est déjà en usage contre les problèmes respiratoires dus à l'atteinte au Covid19.

Ces résultats ne peuvent être qu'encourageants, comparés à nos résultats obtenus pour nos deux molécules.

Dans le travail de **Zhang et al [37]**, un modèle structurel 3D de RdRp, NiRAN, nsp7 et nsp8 de SARSCoV-2 a été généré par modélisation à partir des structures homologues du SRAS. Ils ont étudié les poses de liaison de trois inhibiteurs viraux de RdRp : Galidesivir,

Favipiravir et le Penciclovir, qui a récemment été signalé comme ayant une signification clinique pour le SRAS-CoV-2. Les réseaux d'interactions établies par ces molécules médicamenteuses affirment leur efficacité à inhiber la réplication de l'ARN et donnent un aperçu de leur optimisation rationnelle basée sur la structure pour l'inhibition du SARSCoV-2.

Il est important de noter que les trois médicaments ont montré une interaction hydrophobe ou une liaison hydrogène avec le centre catalytique Asp760 ou Asp761 et Arg553 qui a déjà été signalé comme étant important dans la liaison rNTP.

Les contacts multiples établis par les trois molécules médicamenteuses avec ces acides aminés indiquent qu'elles peuvent interférer avec la liaison de rNTP.

Asp623, un acide aminé important dans la reconnaissance du sucre de rNTP a également été mentionné dans le même travail comme important pour établir des contacts avec les 3 molécules médicamenteuses.

L'intérêt de cette comparaison est de démontrer les points communs entre les médicaments utilisés comme antiviraux et nos DHPMs. Il s'est avéré que les trois médicaments font des interactions avec presque les mêmes résidus. Les résidus communs avec 4F-DHPM ou avec 2F-DHPM sont soulignés dans le tableau suivant (résidus soulignés dans le **Tableau IV.3**).

Tableau IV. 3 : Liste des résidus de la RdRp liés à trois médicaments connus [37].

Médicament	Interactions hydrophobes avec la RdRp	Liaisons Hydrogène
Galidesivir	Thr455, <u>Arg553</u> , <u>Lys621</u> , Arg624,	Asp452, Ala554, <u>Asp623</u> , Asn691, <u>Ser759</u> , <u>Asp760</u>
Favipiravir	<u>Arg553</u> , Arg555, <u>Pro620</u> , <u>Lys621</u> , Asp623, <u>Asp760</u> , Asp761	Asp452, Ala554, Asp618, <u>Tyr619</u> , Cys622
Penciclovir	<u>Arg553</u> , Arg555, <u>Pro620</u> , Cys622, Arg624	Thr556, <u>Tyr619</u> , <u>Lys621</u> , <u>Asp623</u> , Asn691, <u>Ser759</u> , <u>Asp760</u>

Nous tenons à souligner que le **4F-DHPM** qui fait une liaison Hydrogène avec le centre catalytique ASP760 et une liaison Van der Waals avec ARG553 ; et le **2F-DHPM** fait spécialement une liaison avec **ASP623**, dont l'importance a été mentionnée ci-dessus.

Nous pouvons dire que le **4F-DHPM** fait des interactions semblables à celles du médicament penciclovir avec la RdRp.

IV.6. Comparaison des énergies de liaison des ligands avec celles de quelques médicaments.

Les valeurs calculées de l'énergie de liaison des DHPMs et de certains médicaments ont été présentées dans le **Tableau IV.4**. En comparant les valeurs obtenues de l'énergie de liaison des DHPMs avec celles de certains médicaments rapportés dans la littérature, nous observons que nos molécules présentent des valeurs de plus faible énergie de flexion dans les interactions moléculaires avec Mpro et RdRp.

En effet , nous pouvons remarquer que les deux DHPMs (**4-FDHPM** et **2-FDHPM**) montrent des énergies de liaison avec la Mpro plus faibles que celles de la Chloroquine, de l'Hydroxychloroquine et du Remdesivir, et que **4-FDHPM** a la meilleure affinité de liaison avec RdRp.

Les complexes RdRp-**4F-DHPM** sont plus stables que ceux formés pour la Chloroquine, l'Hydroxychloroquine et le Remdesivir ce qui indique que les DHPM ont la meilleure affinité de liaison et que les complexes Mpro-**DHPM** et RdRp-**DHPM** sont généralement plus stables que ceux formés avec la Chloroquine, l'Hydroxychloroquine et le Remdesivir.

Tableau IV. 4 : Energies de liaison computationnelles des DHPMs et quelques médicaments avec M^{pro} et RdRp.

Composés	Energie de liaison avec M ^{pro} en Kcal/mol	Energie de liaison avec RdRp en Kcal/mol
4F-DHPM	-6.20	-8.90
2F-DHPM	-6.10	-7.10
Chloroquine [38]	-4.9	-5.4
Hydroxychloroquine [38]	-5.5	-5.6
Remdesivir [32,39]	-4.96	-7.60

IV.7. Conclusion.

En conclusion, les résultats de l'amarrage ou le Docking **in Silico** ont révélé que les DHPMs pourraient agir comme médicaments candidats potentiels pour traiter le COVID-19, car ;

1- Elles présentent des interactions significatives à l'interface entre le domaine I et le domaine II, qui est un site actif de Mpro. En plus, nos ligands présentent une interaction au niveau de la dyade catalytique Cys-His de MPro d'une part et d'autre part, elles peuvent tenir dans l'intérieur de **la poche de fixation** du substrat à l'aide de toutes les liaisons établies avec les résidus.

2- Vis-à-vis de RdRp, nos ligands sont impliqués dans des liaisons H et des liaisons de Van der Waals avec des résidus actifs très importants dont Asp760, Cys 813, Arg533, et Asp623, pouvant ainsi bloquer la synthèse ultérieure d'ARN éventuellement.

3- Les deux DHPMs (**4-FDHPM** et **2-FDHPM**) montrent des énergies de liaison avec la Mpro plus faibles que celles de la Chloroquine, de l'Hydroxychloroquine et du Remdesivir, et **4-FDHPM** a la meilleure affinité de liaison avec RdRP. Ce qui nous conduit à dire que les complexes formés avec nos ligands sont plus stables.

Néanmoins, cette étude reste incomplète et nous recommandons aux chercheurs de synthétiser d'autres dérivés de DHPM et de réaliser des études in vitro et in vivo avec le nouveau corona virus afin de confirmer les résultats d'amarrage obtenus et afin de connaître l'impact exact des composés étudiés.

Références .

- [1] M. Tahir ul Qamar, A. Maryam, I. Muneer, F. Xing, U.A. Ashfaq, F.A. Khan, F. Anwar, M.H. Geesi, R.R. Khalid, S.A. Rauf, Computational screening of medicinal plant phytochemicals to discover potent pan-serotype inhibitors against dengue virus, *Scientific Reports*. 9 (2019) 1–16.
- [2] X. Xia, Bioinformatics and drug discovery, *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 17 (2017) 1709–1726.
- [3] X. Jin, Zhenming nad Du, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, Zhang B, Li X, Zhang L, Peng C, Duan Y, et al, Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and Discovery of Its Inhibitors. *Nature*. 582 (2020) 289–293.
- [4] S. Zhengli, Team of 10 researchers at the WIV (4 February 2020).“Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro,” *Cell Research*. 30 (n.d.) 269–271.
- [5] A.D. Sharma, I. Kaur, Molecular docking studies on Jensenone from eucalyptus essential oil as a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection, *ArXiv Preprint ArXiv:2004.00217*. (2020).
- [6] A. Ubani, F. Agwom, NY Shehu, P. Luka, A. Umera, U. Umar, S. Omale, NE Nnadi, JC Aguiyi, Molecular Docking Analysis of Some Phytochemicals on Two Sars-Cov-2 Targets. *BioRxiv Preprint*. (2020) 1–14.
- [7] P. Sang, S.-H. Tian, Z.-H. Meng, L.-Q. Yang, Anti-HIV drug repurposing against SARS-CoV-2, *RSC Advances*. 10 (2020) 15775–15783.
- [8] I. Khalifa, W. Zhu, M.S. Nafie, K. Dutta, C. Li, Anti-COVID-19 effects of ten structurally different hydrolysable tannins through binding with the catalytic-closed sites of COVID-19 main protease: An in-silico approach, (2020).
- [9] R.R. Narkhede, R.S. Cheke, J.P. Ambhore, S.D. Shinde, The molecular docking study of potential drug candidates showing anti-COVID-19 activity by exploring of therapeutic targets of SARS-CoV-2, *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*. 4 (2020) 185–195.
- [10] M.H. Sampangi-Ramaiah, R. Vishwakarma, R.U. Shaanker, Molecular docking analysis of selected natural products from plants for inhibition of SARS-CoV-2 main protease, *Curr. Sci*. 118 (2020) 1087–1092.

- [11] P. Singh, A. Sharma, S.P. Nandi, Identification of potent inhibitors of covid-19 main protease enzyme by molecular docking study, (2020).
- [12] J. Lung, Y.-S. Lin, Y.-H. Yang, Y.-L. Chou, L.-H. Shu, Y.-C. Cheng, H.T. Liu, C.-Y. Wu, The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase, *Journal of Medical Virology*. 92 (2020) 693–697.
- [13] N. Muralidharan, R. Sakthivel, D. Velmurugan, M.M. Gromiha, Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 39 (2021) 2673–2678.
- [14] D.C. Hall Jr, H.-F. Ji, A search for medications to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease, *Travel Medicine and Infectious Disease*. 35 (2020) 101646.
- [15] O. Aly, Molecular docking reveals the potential of aliskiren, dipyridamole, mopidamol, rosuvastatin, rolitetracycline and metamizole to inhibit COVID-19 virus main protease, (2020).
- [16] S. Pant, M. Singh, V. Ravichandiran, U.S.N. Murty, H.K. Srivastava, Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. (2020).
- [17] Y.-C. Chang, Y.-A. Tung, K.-H. Lee, T.-F. Chen, Y.-C. Hsiao, H.-C. Chang, T.-T. Hsieh, C.-H. Su, S.-S. Wang, J.-Y. Yu, Potential therapeutic agents for COVID-19 based on the analysis of protease and RNA polymerase docking, (2020).
- [18] T. Sekhar, Virtual Screening based prediction of potential drugs for COVID-19, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 23 (2020).
- [19] D.L. McKee, A. Sternberg, U. Stange, S. Laufer, C. Naujokat, Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19, *Pharmacological Research*. 157 (2020) 104859.
- [20] M. Khan, M. Khan, Z. Khan, T. Ahamad, W. Ansari, Identification of dietary molecules as therapeutic agents to combat COVID-19 using molecular docking studies, (2020).
- [21] I. Aanouz, A. Belhassan, K. El-Khatibi, T. Lakhlifi, M. El-Ldrissi, M. Bouachrine, Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 39 (2021) 2971–2979.

- [22] W. Yin, C. Mao, X. Luan, D.-D. Shen, Q. Shen, H. Su, X. Wang, F. Zhou, W. Zhao, M. Gao, Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir, *Science*. 368 (2020) 1499–1504.
- [23] A.A. Elfiky, Zika virus: novel guanosine derivatives revealed strong binding and possible inhibition of the polymerase, *Future Virology*. 12 (2017) 721–728.
- [24] A.A. Elfiky, W.M. Elshemey, IDX-184 is a superior HCV direct-acting antiviral drug: a QSAR study, *Medicinal Chemistry Research*. 25 (2016) 1005–1008.
- [25] A.A. Elfiky, A. Ismail, Molecular dynamics and docking reveal the potency of novel GTP derivatives against RNA dependent RNA polymerase of genotype 4a HCV, *Life Sciences*. 238 (2019) 116958.
- [26] B. Mercorelli, G. Palù, A. Loregian, Drug repurposing for viral infectious diseases: how far are we?, *Trends in Microbiology*. 26 (2018) 865–876.
- [27] A. Chhetri, S. Chettri, P. Rai, B. Sinha, D. Brahman, Exploration of inhibitory action of Azo imidazole derivatives against COVID-19 main protease (Mpro): A computational study, *Journal of Molecular Structure*. 1224 (2021) 129178.
- [28] C.-W. Lin, C.-H. Tsai, F.-J. Tsai, P.-J. Chen, C.-C. Lai, L. Wan, H.-H. Chiu, K.-H. Lin, Characterization of trans and cis-cleavage activity of the SARS coronavirus 3CLpro protease: basis for the in vitro screening of anti-SARS drugs, *FEBS Letters*. 574 (2004) 131–137.
- [29] H. Yang, W. Xie, X. Xue, K. Yang, J. Ma, W. Liang, Q. Zhao, Z. Zhou, D. Pei, J. Ziebuhr, Correction: Design of Wide-Spectrum Inhibitors Targeting Coronavirus Main Proteases, *PLoS Biology*. 3 (2005) e428.
- [30] M.U. Mirza, M. Froeyen, Structural elucidation of SARS-CoV-2 vital proteins: Computational methods reveal potential drug candidates against main protease, Nsp12 polymerase and Nsp13 helicase, *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 10 (2020) 320–328.
- [31] Y. Shimamoto, Y. Hattori, K. Kobayashi, K. Teruya, A. Sanjoh, A. Nakagawa, E. Yamashita, K. Akaji, Fused-ring structure of decahydroisoquinolin as a novel scaffold for SARS 3CL protease inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 23 (2015) 876–890.
- [32] A.A. Elfiky, Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study, *Life Sciences*. 253 (2020) 117592.

- [33] S. Doublie, T. Ellenberger, The mechanism of action of T7 DNA polymerase, *Current Opinion in Structural Biology*. 8 (1998) 704–712.
- [34] A.A. Elfiky, Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19, *Life Sciences*. 248 (2020) 117477.
- [35] A.A. Elfiky, A.M. Ismail, Molecular docking revealed the binding of nucleotide/side inhibitors to Zika viral polymerase solved structures, SAR and QSAR in *Environmental Research*. 29 (2018) 409–418.
- [36] J. Ahmad, S. Ikram, F. Ahmad, I.U. Rehman, M. Mushtaq, SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA polymerase (RdRp)—A drug repurposing study, *Heliyon*. 6 (2020) e04502.
- [37] W.-F. Zhang, P. Stephen, J.-F. Thériault, R. Wang, S.-X. Lin, Novel coronavirus polymerase and nucleotidyl-transferase structures: potential to target new outbreaks, *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 11 (2020) 4430–4435.
- [38] S. Nallusamy, J. Mannu, C. Ravikumar, K. Angamuthu, B. Nathan, K. Nachimuthu, G. Ramasamy, R. Muthurajan, M. Subbarayalu, K. Neelakandan, Shortlisting phytochemicals exhibiting inhibitory activity against major proteins of SARS-CoV-2 through virtual screening, (2020).
- [39] M. Hagar, H.A. Ahmed, G. Aljohani, O.A. Alhaddad, Investigation of some antiviral N-heterocycles as COVID 19 drug: molecular docking and DFT calculations, *International Journal of Molecular Sciences*. 21 (2020) 3922.

Conclusion

Générale





L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse s'articule autour de deux étapes consécutives :

✚ La première étape consiste en la préparation et la caractérisation de deux dérivés de la 3,4 Dihydropyrimidin(1H)ones), leur caractérisation avec les méthodes spectroscopiques.

✚ La deuxième partie est consacrée à l'étude de l'inhibition de la corrosion de l'acier XC48 par ces composés synthétisés. Cette inhibition a été évaluée en milieux agressifs d'acide sulfurique 0.5 mol.L⁻¹ en utilisant différentes techniques : les courbes de polarisation, la spectroscopie d'impédance électrochimique et le traitement de la surface par microscopie à force atomique. La géométrie des inhibiteurs a été optimisée en utilisant la méthode DFT et quelques indices chimiques quantiques ont été calculés afin de déterminer la relation entre la structure moléculaire de ces composés et leurs efficacités inhibitrices EI (%).

✚ La quatrième partie contient une étude in silico de l'inhibition de la protéine majeure MPro et de la Polymérase ARN dépendante de l'ARN du SARS Covid 2. Le docking moléculaire a comme objectif de prédire la capacité de nos produits à présenter des médicaments potentiels contre cette infection pandémique.

Résumé des Résultats

✚ Les structures des composés synthétisés ont été prouvées en utilisant la spectroscopie IR, UV-Vis, RMN ¹H, RMN ¹³C.

✚ L'étude de l'efficacité inhibitrice de la corrosion de l'acier au carbone XC48 en milieu H₂SO₄ 0.5M en présence des composés synthétisés a montré que ces composés sont d'excellents inhibiteurs pour l'acier XC48 en milieu H₂SO₄.

✚ L'efficacité inhibitrice des inhibiteurs augmente avec la concentration des inhibiteurs d'après les résultats obtenus à partir des courbes de polarisation et les diagrammes de Nyquist. L'efficacité inhibitrice des inhibiteurs évolue de la même façon que R_t, et atteint les valeurs de 91.0208% et 79.7896% pour le 4-FDHPM et 2-FDHPM respectivement, après addition de 10⁻³ M des inhibiteurs étudiés, alors que la capacité de la double couche C_{dl} diminue et cette diminution peut être attribuée à l'adsorption des molécules organiques sur la surface de l'acier. Ces observations mettent clairement en évidence le fait que la corrosion de l'acier au carbone dans H₂SO₄ 0.5 mol. L⁻¹ est contrôlée par un processus de transfert de charge et que l'inhibition de la corrosion se produit par l'adsorption des inhibiteurs sur la surface de l'acier au carbone.



D'après la **DFT**, la négativité de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ indique que le processus d'adsorption est spontané et que la couche adsorbée à la surface du fer est stable. Sa valeur nous donne des informations sur les types d'interactions entre la surface du métal chargé et les molécules chargées des inhibiteurs. Ces interactions peuvent être physiques ($\Delta G^{\circ}_{\text{ads}} < 20 \text{ kJ.mol}^{-1}$), chimiques ($\Delta G^{\circ}_{\text{ads}} < 20 \text{ kJ.mol}^{-1}$), ou physiques et chimiques simultanément ($20 \text{ kJ.mol}^{-1} < \Delta G^{\circ}_{\text{ads}} < 40 \text{ kJ.mol}^{-1}$). Pour notre étude, les valeurs calculées de $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ sont comprises entre -40 et -20 kJmol^{-1} . On peut dire que nos molécules sont adsorbées à la surface de l'acier physiquement et chimiquement.

L'inspection de ces configurations étudiées par **MDS** montre que la molécule de 4-FDHPM s'est déplacée près de la surface Fe (110) avec une orientation presque plate. Ainsi, elle peut être adsorbée à travers les deux cycles, tandis que la 2-FDHPM représente une différence, qui est l'orientation du cycle phényle, et par conséquent, la couverture surfacique de la surface métallique en présence de la molécule de 4-FDHPM est plus grande.

À partir des structures moléculaires étudiées par **MDS** de la 2-FDHPM et de la 4-FDHPM, nous observons que l'adsorption à la surface du fer se produit en partageant les électrons d'oxygène, les électrons du cycle aromatique et les électrons d'azote dans les molécules inhibitrices avec ceux du fer, ce qui indique la formation d'interactions chimiques. De plus, les interactions physiques entre les inhibiteurs étudiés et la surface du fer sont expliquées par les forces de dispersion de van der Waals. D'après les résultats, on constate que les valeurs négatives de l'énergie d'adsorption montrent que le processus d'adsorption est spontané. Généralement, une énergie d'adsorption élevée est associée à de fortes interactions inhibiteur-surface métallique. L'inhibiteur 4-FDHPM a une énergie de liaison élevée, ce qui indique qu'il peut plus facilement s'adsorber sur la surface Fe (110) que l'inhibiteur 2-FDHPM et affiche une efficacité d'inhibition élevée.

L'étude **in Silico** de l'inhibition du covid 19 a révélé en détails les interactions des ligands étudiés avec Mpro et RdRp. Généralement, les DHPMs se lient à Mpro et RdRp au moyen de diverses interactions très significatives de liaison hydrogène et Van der Waals et interactions électrostatiques (la liste des acides aminés impliqués est évoquée dans le chapitre IV). Nos deux DHPMs se lient spécialement à l'interface entre le domaine I et II de Mpro avec les résidus d'acides aminés **His41**, **Cys145** et **Glu166** qui sont d'une très grande importance.



En effet, la dyade catalytique (**Cys145-His41**) est présente sur le site actif de la protéine principale Mpro et montre une activité protéasique. Nos molécules inhibent cette dyade Cys-His. Ceci nous permet de dire que nos DHPMs sont de bons inhibiteurs de Mpro d'une part et d'autre part, nous pouvons dire que cette idée doit être une cible attrayante pour la conception d'un médicament anti-CoV.

Vis-à-vis de RdRp, nos ligands sont impliqués dans des liaisons H et des liaisons de Van der Waals et des liaisons électrostatiques avec des résidus actifs très importants dont Asp760, Cys 813, Arg533, et Asp623, pouvant ainsi bloquer la synthèse ultérieure d'ARN éventuellement.

Nous avons conclu aussi que les valeurs calculées de l'énergie de liaison de la 2-FDHPM et la 4-FDHPM et de certains médicaments. En comparant les valeurs obtenues de l'énergie de liaison des DHPMs avec celles de certains médicaments rapportés dans la littérature, notamment la **Chloroquine**, l'**Hydroxychloroquine** et le **Remdesivir**, nous avons remarqué que nos molécules présentent les valeurs les plus faibles d'énergie de flexion. Ce qui nous conduit à dire que les complexes formés avec nos ligands sont plus stables.

Dans les interactions moléculaires avec Mpro et RdRp, les DHPMs ont la meilleure affinité de liaison et nous avons conclu que particulièrement les complexes **Mpro-4DHPM** et **RdRp-2DHPM** sont plus stables que ceux formés pour la Chloroquine, l'Hydroxychloroquine et le Remdesivir. Ce qui fait des DHPMs de bons candidats contre le SARS-CoV2.

2. Recommandations pour des recherches futures.

- A partir des résultats obtenus un certain nombre de perspectives et de recommandations peuvent être envisagées :
- Pour mieux mettre en valeur les composés 3,4 Dihydropyrimidinones, il faudrait faire la synthèse d'autres nouveaux dérivés et poursuivre leurs applications vis-à-vis de la corrosion d'autres métaux et dans d'autres milieux corrosifs.
- Il est également intéressant de tester in vitro et in vivo leurs activités biologiques, antioxydantes et antibactériennes vis-à-vis des virus, notamment les nouveaux corona virus.
- Par ailleurs, l'utilisation d'autres moyens de calcul plus importants pour étudier d'une manière plus exhaustive ce type de molécules pour pouvoir confirmer les résultats d'amarrage obtenus et afin de connaître leur impact exact.

ملخص:

تتكون الخطوة الأولى من تحضير وتوصيف مشتقين من 4,3 ثنائي هيدروبيريميدين (H1)2 منها FDHPM-2 و FDHPM-4. تأكيد هياكلها بالطرق الطيفية: الأشعة تحت الحمراء UV-Vis، والأشعة فوق البنفسجية IR، و ^1H NMR، و ^{13}C NMR.

الجزء الثاني مخصص لدراسة تثبيط تآكل فولاذ XC48 بواسطة هذه المركبات المركبة. تم تقييم الفعالية التثبيطية في وسط عدواني من 0.5 مول. L^{-1} حامض الكبريتيك باستخدام تقنيات مختلفة: منحنيات الاستقطاب، مطيافية الممانعة الكهروكيميائية ومعالجة السطح بواسطة الفحص المجهرى للقوة الذرية. النتائج التي تم الحصول عليها تجريبيا كانت مرضية جدا وأكدها النتائج النظرية DFT و MDS. كانت الخطوة الثالثة هي دراسة السيليكو لتثبيط MPro protease و RdRp لـ SARS Cov-2 بواسطة الجزيئات المركبة.

الكلمات المفتاحية: ديهيدروبيريميدينون، التركيب، مثبطات التآكل، DFT، MDS، الالتحام الجزيئي Docking.

Résumé :

La première étape consiste en la préparation et la caractérisation de deux dérivés de la 3,4 Dihydropyrimidin-2-(1H)ones), 4-FDHPM et 2-FDHPM. La confirmation de leurs structures par les méthodes spectroscopiques. IR, UV-Vis, RMN ^1H et RMN ^{13}C . La deuxième partie est consacrée à l'étude de l'inhibition de la corrosion de l'acier XC48 par ces composés synthétisés. L'efficacité inhibitrice a été évaluée en milieux agressif d'acide sulfurique 0.5 mol.L $^{-1}$ en utilisant différentes techniques : les courbes de polarisation, la spectroscopie d'impédance électrochimique et le traitement de la surface par microscopie à force atomique. Les résultats obtenus expérimentalement ont été très satisfaisants et ont été confirmés par les résultats théoriques DFT et MDS. La troisième étape a été l'étude in silico de l'inhibition de la protéase MPro et la RdRp du SARS Cov-2 par les molécules synthétisées.

Mots clés : Dihydropyrimidinones, Synthèse, Inhibiteurs de corrosion, DFT, MDS, Docking moléculaire.

Abstract:

The first step of this work consists of the preparation and characterization of two derivatives of 3,4 Dihydropyrimidin-2-(1H) ones), 4-FDHPM and 2-FDHPM. Confirmation of their structures by spectroscopic methods. IR, UV-Vis, ^1H NMR and ^{13}C NMR.

The second part is devoted to the study of the corrosion inhibition of XC48 stainless steel by these synthesized compounds. The inhibitory efficacy was evaluated in aggressive media of 0.5 mol.L $^{-1}$ sulfuric acid using different techniques: polarization curves, electrochemical impedance spectroscopy and surface treatment by atomic force microscopy. The results obtained experimentally were very satisfactory and were confirmed by the theoretical results DFT and MDS.

The third step was the in Silico study of inhibition of SARS Cov-2 Mpro and SARS Cov-2 RdRp using our synthesized molecules.

Keywords: Dihydropyrimidinones, Synthesis, Corrosion inhibitors, DFT, MDS, Molecular docking.



Protection of Steel Against Corrosion in Acid Medium Using Dihydropyrimidinone Derivatives: Experimental and DFT Study

Samia Mammeri^{1,2} · Nadjib Chafai¹ · Hassina Harkat³ · Rachida Kerkour¹ · Salah Chafaa¹

Received: 26 November 2020 / Accepted: 25 April 2021
© Shiraz University 2021

Abstract

Two dihydropyrimidinone derivatives (DHPM) were synthesized via the multi-component reaction, the yield of the synthesis reached 90%, and their structures were proved by IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. The identified molecules were used for studying the corrosion inhibition of XC48 carbon steel in 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ solution. The inhibitory potentials of these compounds were determined by electrochemical methods exploiting the potentiodynamic polarization curves (Tafel method) and electrochemical impedance spectroscopy. Surface phenomena have been illustrated by atomic force microscopy. The results obtained show that the synthesized molecules are effective inhibitors, whose efficiency corrosion inhibition depends on the architecture of their structure, and it is proportional to the concentrations; it exceeds 94% for one of these inhibitors. The adsorption of these compounds on the metal surface approached the Langmuir's adsorption isotherm. Furthermore, the electronic properties obtained using density function theory are in a good consensus with the experimental efficiencies of inhibition. The molecular dynamics simulations have allowed also simulating the interactions between the inhibitors and the metallic surface.

Keywords Synthesis · Dihydropyrimidine derivatives · Corrosion inhibition · AFM · DFT · MDS

1 Introduction

Carbon steel is widely used in various industrial fields. Steel surfaces are exposed to aqueous aggressive environments in industrial processes. Acidic solutions used in the petroleum industry lead to severe damage via corrosion to metal equipment (Zhang et al. 2015; Yüce and Kardas 2012).

To decrease the corrosion rate of metal and consequently increase the equipment lifetime, several methods

have been developed. One of the most effective methods to protect metals is the use of organic compounds as corrosion inhibitors; chemical compounds were added at low concentrations to reduce the corrosion rate (Lopez et al. 2005; Ramesh Babu and Thangavel 2005). Corrosion inhibitors based on N-heterocyclic molecules containing heteroatoms with high electron density, such as nitrogen (N), sulfur (S) and oxygen (O), or molecules including triple bonds, conjugated double bonds or aromatic rings are effective (Chafai et al. 2019; Moumeni et al. 2020; Djenane et al. 2019).

Quantum chemical methods and molecular dynamic simulations have recently proven to be very useful for describing the interactions between metal surfaces and inhibitor molecules as well as the reactivity properties of these inhibitors (Chafai et al. 2017; Bourzami et al. 2019; González-Olvera et al. 2016; Boucherit et al. 2019).

Many reviews have shown that the protective activity of an inhibitor depends on its physicochemical properties, aromaticity, functional groups, steric effects, electronic density of donor atoms, type of corrosive medium and

✉ Nadjib Chafai
n.chafai@univ-setif.dz; nadjib82@gmail.com

¹ Laboratory of Electrochemistry of Molecular Materials and Complex (LEMMC), Department of Process Engineering, Faculty of Technology, University of Ferhat ABBAS Sétif-1, El Maabouda, 19000 Setif, Algeria

² Institute of Hygiene and Industrial Safety, University Mustapha Ben Boulaid, Batna-2, 05000 Fisdis, Batna, Algeria

³ Laboratory of Physio-Toxicology, Cellular and Molecular-Bimolecular Pathology, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Batna-2, 05000 Batna-2, Algeria

nature of the interaction between the orbitals of this inhibitor and the d-orbital of the metal (Belghiti et al. 2017).

The present work aims to study the inhibition of carbon steel corrosion in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ by two 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. They have been synthesized in line with the literature (Biginelli and Gazz 1893; Sweet and Fissekis 1973; Folker and Johnson 1933; Kappe 1997; Ma et al. 2008; Xu et al. 2008). The corrosion inhibition investigation was conducted using polarization measurements, electrochemical impedance spectroscopy, atomic force microscopy (AFM), quantum chemical computations and molecular dynamics simulations (MDS).

2 Experiments and Methods

2.1 Sample Metal Studied

Corrosion tests were realized on a carbon steel XC48 specimen with the following composition: C = 0.418%, Mn = 0.730%, Mo = 0.012%, P = 0.016%, S = 0.019%, Si = 0.245%, Ni = 0.079%, F = 0.777%, Fe = 98.09873%. A disk with a surface area of 0.1963 cm^2 served as the working electrode. This specimen was polished with a series of emery papers (400, 600, 1000 and 2000 grades), degreased with acetone and thoroughly washed with distilled water. All experiments were performed at room temperature. A corrosive solution of $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ was prepared by diluting analytical grade 98% H_2SO_4 (Sigma-Aldrich) and distilled water.

2.2 Inhibitor Solutions

The studied molecules of inhibitors are not soluble in aqueous media. Therefore, dimethyl sulfoxide (DMSO) was used as a cosolvent to ensure their solubility. Solutions of $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ containing 2% (v/v) DMSO were prepared. However, it was imperative to eliminate the effects of DMSO on corrosion inhibition, so a solution of $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ 2% (v/v) DMSO was taken as a blank solution. The rate of carbon steel corrosion is first determined in this blank solution. In all corrosion experiments, analytical grade chemicals from Sigma-Aldrich without additional purification and distilled water were used.

2.3 Methods

2.3.1 Synthesis Route

The inhibitors 4-(4-fluorophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (4-FDHPM) and 4-(2-fluorophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (2-FDHPM) were synthesized by

Biginelli condensation. A composition of aldehyde (1 mmol), ethyl acetoacetate (1.5 mmol), urea (1 mmol) and (0.1 mmol) of $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ was heated for 2 h at $80 \text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was followed by TLC. At the end of the reactions, we proceeded to cool the mixture to room temperature so iced water was added to precipitate DHPM. The crude products were purified via ethanol recrystallization.

2.3.2 Characterization Techniques

The melting points were determined using an electrothermal capillary microcontroller without temperature correction. IR spectra were determined on a Shimadzu FT IR 8201 PC spectrophotometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE AV400 system in DMSO-*d*₆ with TMS as an internal standard. The chemical shifts (δ) are expressed in parts per million, and J values are expressed in Hz. All chemical reagents were used as purchased without further purification.

2.3.3 Electrochemical Measurements

Electrochemical corrosion assays were carried out in a conventional one-compartment cell with three electrodes. XC48 carbon steel was used as the working electrode (WE) with an exposed area of 0.1963 cm^2 . A carbon-glass electrode of 2.0809 cm^2 was used for data fitting, and a saturated calomel electrode (SCE) was the reference electrode. First, the carbon steel electrode was immersed for 30 min in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ at room temperature in the absence and presence of various concentrations of inhibitors. Electrochemical measurements were carried out using a Dell 8284 machine monitored electrochemical workstation (PGZ 310 Voltalab 40). The open-circuit potential (OCP) was evaluated from the potential-time curve when the potential became virtually constant.

Electrochemical impedance spectroscopy (EIS) measurements were conducted under potentiostatic conditions in the frequency range from 100 kHz to 10 MHz with an amplitude of 5 mV using an alternative-current signal at OCP. The diameter of the semicircle of the Nyquist plot corresponds to the charge transfer resistance (R_{ct}). The inhibition efficiency obtained from electrochemical impedance spectroscopy (EIS) was calculated by Eq. (1):

$$IE_{EIS} (\%) = \frac{(R_{ct} - R_{ct}^{\circ})}{R_{ct}} \times 100 \quad (1)$$

where R_{ct} and R_{ct}° are the charge transfer resistance values of steel with and without the inhibitor, respectively.

After this, Tafel plots were obtained by scanning the electrode potential from -800 to -200 mV/SCE at a scan rate of 0.5 mV s^{-1} . Equation (2) was used to

calculate the inhibition efficiency IE_p from the polarization curves.

$$IE_p\% = \left(\frac{I_{\text{corr}} - I_{\text{corr}}^{\circ}}{I_{\text{corr}}} \right) \times 100 \quad (2)$$

where I_{corr} and I_{corr}° are the corrosion current densities for inhibited and uninhibited solutions, respectively.

The values for surface coverage (θ) were calculated using Eq. (3):

$$\theta = \frac{I_{\text{corr}} - I_{\text{corr}}^{\circ}}{I_{\text{corr}}} \quad (3)$$

2.3.4 Surface Characterization Study

The surfaces of the carbon steel specimens were immersed in 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ in the absence of the inhibitor and the presence of 10⁻³ mol L⁻¹ of the tested inhibitors, and they were analyzed by atomic force microscopy (AFM) using an Asylum Research MFP-3D Classic AFM apparatus. The immersion duration was 24 h at 298 K.

3 Theoretical Studies

3.1 Quantum Chemical Details

Theoretical computations were executed using the density functional theory method (DFT) with Beck's three-parameter exchange functional along with the Lee–Yang–Parr nonlocal correlation functional (RB3LYP) with a basis set of 6-31G(d,p) (Becke 1993; Parr and Yang 1989). The quantum chemical calculations were performed using Gaussian 09 w parcel software (Frisch et al. 2009) and Gauss View 5.0.8 computer software (Dennington et al. 2009). Many theoretical parameters were evaluated using E_{HOMO} and E_{LUMO} in Eqs. (4)–(8); these parameters include energy deviation ΔE_{gap} ($E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$), global hardness (η), global softness (σ), absolute electronegativity (χ), electrophile index (ω), fraction (ΔN) of transferring electrons and the back donation of corresponding molecules (Kohn and Sham 1965; Masoud et al. 2012).

$$\eta = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2} \quad (4)$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad (5)$$

$$\chi = \frac{-(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})}{2} \quad (6)$$

$$\omega = \left(\frac{\chi^2}{2\eta} \right) \quad (7)$$

$$\Delta N = \frac{\chi_{\text{Fe}} - \chi_{\text{inh}}}{2(\eta_{\text{Fe}} + \eta_{\text{inh}})} \quad (8)$$

where χ_{Fe} and χ_{inh} are the absolute electronegativity of the metal and inhibitor molecules, respectively, while η_{Fe} and η_{inh} are the absolute hardness of the metal and inhibitor molecules, respectively.

We use the theoretical values of $\chi_{\text{Fe}} = 7.0$ eV and $\chi_{\text{inh}} = 0$ eV for the ΔN calculation (Sastri and Perumareddi 1997).

3.2 Molecular Dynamics Simulations Details

To perform molecular dynamics simulations, we used Materials Studio 7.0 software (2013). For the simulations of our compound interaction modes on the Fe interface, we selected the Fe (110) surface, and we chose a simulation box of 17.20 Å × 22.93 Å × 22.93 Å. The periodic boundary conditions were used in all three directions, and the equations of motion were integrated into the canonical ensemble NVT. The simulations were carried out at 25 °C controlled by the nose method using the compass force field. We determined, by Eq. (9), the interaction energy ($E_{\text{interaction}}$) between the Fe (110) interface and inhibitors:

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{total}} - E_{\text{Fe+H}_2\text{O}} - E_{\text{inhibitor}} \quad (9)$$

where E_{total} is the total energy of the simulation system, $E_{\text{Fe+H}_2\text{O}}$ is the energy of the Fe surface with water molecules, and $E_{\text{inhibitor}}$ is the energy of the inhibitor molecule alone. We can also deduce the binding energy (E_{binding}) from the $E_{\text{interaction}}$ value:

$$E_{\text{binding}} = -E_{\text{interaction}} \quad (10)$$

4 Results and Discussion

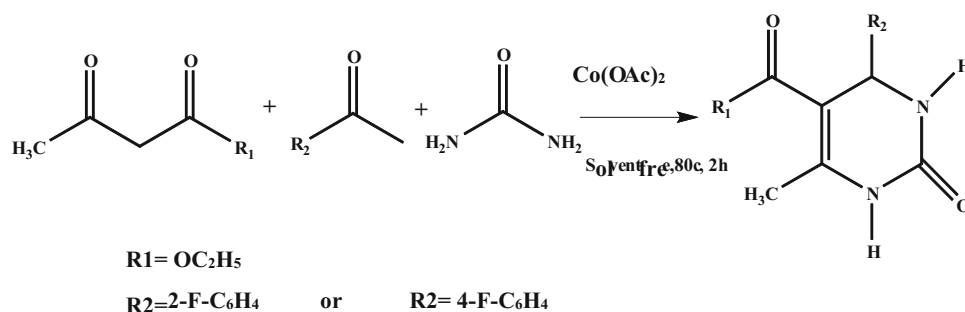
4.1 Synthesized Molecules Properties

The synthesis route of the inhibitors is represented in Fig. 1; all compounds were characterized by melting point (mp), infrared IR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy.

4.1.1 4-(4-Fluorophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4-FDHPM)

Yield: 90% yellow powder, melting point 177 °C, IR [ATR JASCO 4000 (FT/IR-4200) cm⁻¹]: $\nu_{\text{N-H}}$ 3238, $\nu_{\text{N-H}}$ 3117, $\nu_{\text{C-H}}$ 2980, $\nu_{\text{C=O}}$ (ester) 1703, $\nu_{\text{C=O}}$ (amide) 1647, $\nu_{\text{C=C}}$ (aromatic) 1595, $\nu_{\text{C-O}}$ 1221, $\nu_{\text{N-C}}$ (aliphatic) 1084; ¹H NMR (400 MHz Bruker DMSO d₆, TMS), δ (ppm): 1.07 ppm (3H, t, $J = 6.0$ Hz, COCH₂CH₃); 2.24 ppm (3H, s, CH₃); 3.97 ppm (2H, q, $J = 6.0$ Hz, COCH₂CH₃);

Fig. 1 Synthesis route of 4-(4-fluorophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4-FDHPM) and 4-(2-fluorophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (2-FDHPM)



5.14 ppm (1H, s, C₄H); 7.1–7.3 ppm (4H, m, CH_{Ar}); 7.72 ppm (1H, s, NH); 9.2 ppm (1H, s, NH); ¹³C NMR (100 MHz Bruker, DMSO d₆ and TMS), δ (ppm): 14.0 ppm (COCH₂CH₃), 17.7 ppm (CH₃), 53.3 ppm (COCH₂CH₃), 59.2 ppm (C₄), 99.1 ppm (C₅), 115.1 ppm (CH_{Ar}), 128.2 ppm (CH_{Ar}), 141.1 ppm (C_{Ar}), 148.5 ppm (C₈), 151.9 ppm (C_{Ar}), 159.7 ppm (CONH), 165.2 ppm (COCH₂CH₃).

4.1.2 4-(2-Fluorophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (2-FDHPM)

Yield: 83% yellow powder, melting point 238 °C, IR[ATR JASCO 4000 (FT/IR-4200) cm⁻¹]: ν_{N-H} 3352, ν_{N-H} 3105, ν_{C-H} 2972, ν_{C=O} (ester) 1696, ν_{C=O} (amide) 1637, ν_{C=C}(aromatic) 1557, ν_{C-O} 1229, ν_{N-C}(aliphatic) 1103, ¹H NMR(400 MHz Bruker DMSO d₆,TMS), δ (ppm): 1.02 ppm (3H, t, *J* = 7.0, COCH₂CH₃), 2.22 ppm (3H, s, CH₃), 3.91 ppm (2H, q, *J* = 7.0, COCH₂CH₃), 5.41 ppm (1H, s, C₄H), 7.13–7.29 ppm (4H, m, CH_{Ar}), 7.68 ppm (1H, s, NH), 9.22 ppm (1H, s, NH); ¹³C NMR (100 MHz Bruker, DMSO d₆ and TMS), δ (ppm): 14.3 ppm (COCH₂CH₃), 18.1 ppm (CH₃), 52.0 ppm (COCH₂CH₃), 59.4 ppm (C₄), 97.9 ppm (C₅), 116.1 ppm(CH_{Ar}), 125.3 ppm (CH_{Ar}), 129.9 ppm (CH_{Ar}), 132.0 ppm (CH_{Ar}), 149.1 ppm (C₈), 152.0 ppm (CH_{Ar}), 157.9 ppm (C_{Ar}) 160.8 ppm (CONH), 165.6 ppm (COCH₂CH₃).

The results established by different analytical methods agree with one another and the expected theoretical results.

4.2 Electrochemical Measurements

4.2.1 Potentiodynamic Polarization Measurements

Tafel polarization curves of the carbon steel immersed in 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ + 2% DMSO at 25 °C without and with the addition of the studied inhibitors at various concentrations are shown in Fig. 2. Table 1 shows the principal electrochemical parameters needed in the kinetics study, such as the corrosion potential (*E*_{corr}), corrosion current density (*I*_{corr}), polarization resistance (*R*_p) and Tafel slope (β_a, β_c).

From Table 1, it is observed that *I*_{corr} decreases and *I*_{E_p} increases with increasing inhibitor concentration. It can be seen from the curves presented in Fig. 2 that the cathodic Tafel slope and anodic Tafel slope change with the addition of the studied inhibitors, and the corrosion potential is slightly displaced towards potentials that are more negative. We infer that the blocked fraction of the electrode surface is increased by adsorption (Li et al. 2014) through the unbound electrons of nitrogen, atoms of oxygen and π electrons (Ghailane et al. 2013). If the displacement in *E*_{corr} values is greater than 85 mV in the inhibited system with respect to the blank, the inhibitor may be recognized as an anodic or cathodic type, and if this displacement in *E*_{corr} is less than 85 mV, it could be considered a mixed type (Ferreira et al. 2004; Li et al. 2008). For the studied inhibitors, the maximum displacement value was 68.9 mV for 2-FDHPM and 44.4 mV for 4-FDHPM towards the cathodic region, which indicates that the studied compounds act as mixed-type inhibitors (Sorkhabi et al. 2005).

4.2.2 Electrochemical Impedance Spectroscopy (EIS)

Nyquist plots of the carbon steel electrode in 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ in the absence and presence of the studied inhibitors at various concentrations are shown in Fig. 3. We observe that the Nyquist diagrams present a single capacitive buckle in the absence and presence of 2-FDHPM and 4-FDHPM. This result shows that the oxidation of iron in the acidic middle is generally controlled by the charge transfer procedure (Tang et al. 2010; Bentiss et al. 2009).

The principal impedance parameters that can be extracted from Nyquist plots such as *R*_{ct}, *R*_s, *C*_{dl} and *I**E*_{EIS} (%) are listed in Table 2. We can see from Fig. 3 that the Nyquist plots are not perfect semicircles, as predicted from EIS theory. This deviation from the ideal semicircle is due to the frequency dispersion of the interfacial impedance, which is attributed to the surface heterogeneity of the electrode surface and mass transport resistances (Verma et al. 2015; Lgaz et al. 2016). Additionally, we observe that the capacitive buckle diameters increase with increasing concentrations of 2-FDHPM and 4-FDHPM, and this phenomenon may be related to the increase in the covered

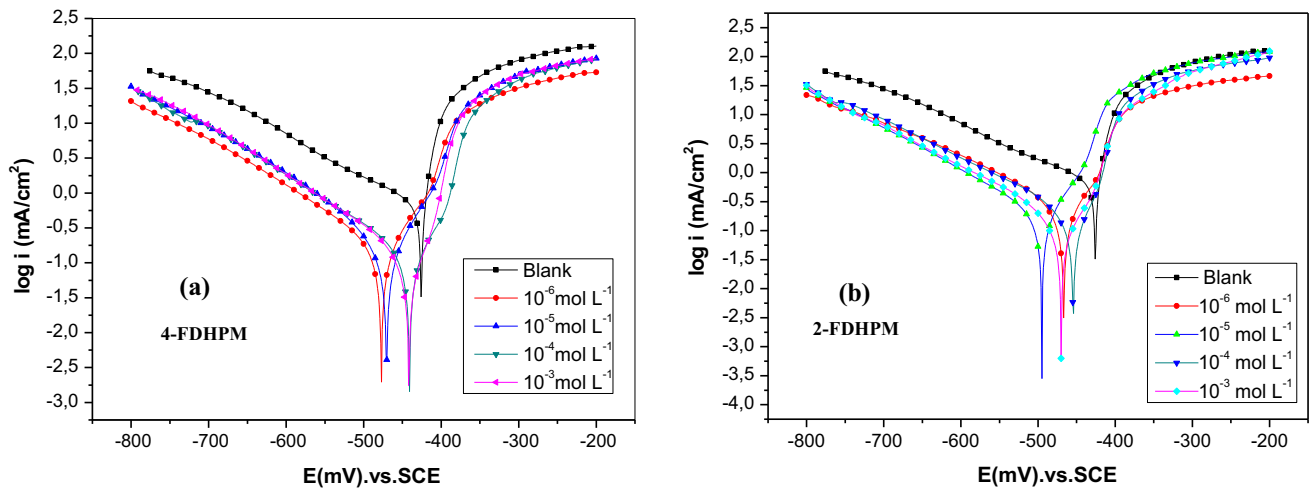


Fig. 2 Polarization diagrams of carbon steel in 0.5 M H₂SO₄ + 2% DMSO including various concentrations of **a** 4-FDHPM and **b** 2-FDHPM inhibitors at 25 °C

Table 1 Tafel polarization parameters for carbon steel corrosion in 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ with different concentrations of 4-FDHPM and 2-FDHPM inhibitors at room temperature

Inhibitor	C_{inh} (mol L ⁻¹)	E_{corr} (mV/SCE)	I_{corr} (mA cm ⁻²)	R_p (Ω cm ²)	Ba (mV/dec)	$-\beta_c$ (mV/dec)	C (mm/Y)	IEp%	θ (%)
4-FDHPM	Blank	-426.1	0.6602	15.71	19.9	170.8	7.722	-	-
	10 ⁻⁶	-443.5	0.1270	123.63	73.4	112.9	1.483	80.76	0.8076
	10 ⁻⁵	-470.5	0.1027	116.98	57.4	78.0	1.201	84.44	0.8444
	10 ⁻⁴	-432.5	0.0902	133.21	24.9	85.4	1.055	86.33	0.8633
	10 ⁻³	-441.7	0.0375	159.44	33.4	39.9	0.438	94.31	0.9431
2-FDHPM	10 ⁻⁶	-466.8	0.1823	79.17	70.9	103.7	2.130	72.387	0.72387
	10 ⁻⁵	-495.0	0.1522	90.59	62.7	107.8	1.778	76.946	0.76946
	10 ⁻⁴	-471.7	0.1289	103.28	54.2	96.3	1.506	80.475	0.80475
	10 ⁻³	-470.0	0.0908	143.89	65.2	84.6	1.062	86.246	0.86246

surface of iron by the inhibitive molecules (Moradi et al. 2013).

4.2.3 Adsorption Isotherm

Organic inhibitors of corrosion are often used to protect metal surfaces. Inhibitor molecules have the ability to adsorb on metal surfaces, which determines the inhibition efficiency. The adsorption isotherm is very important to obtain more information about the adsorption mode. It offers insights into the inhibition mechanism of corrosion and describes the interactions between the inhibitors and the active sites in the metal surface (Emregul and Hayvali 2006). At various inhibitor concentrations, we tested several models of adsorption isotherms to fit the surface coverage θ . The Freundlich, Frumkin, Temkin and

Langmuir models are known. In the Langmuir isotherm model, the relationship between surface coverage θ and the inhibitor concentration is given by Eq. (11):

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K_{ads}} + C \quad (11)$$

where C is the concentration of inhibitor (mol L⁻¹) and K_{ads} is the equilibrium constant ((mol L⁻¹)⁻¹). Figure 4 illustrates that the values of R^2 are close to unity for both molecules undertaken in our study, which suggests that the inhibitor adsorption on the steel surface follows the Langmuir isotherm. Figure 4 helps us to calculate the K_{ads} values. These values are used to evaluate the standard Gibbs free energy of adsorption ($-\Delta G_{ads}^\circ$), as shown in Eq. (12).

$$\Delta G_{ads}^\circ = -RT \ln(55.5K_{ads}) \quad (12)$$

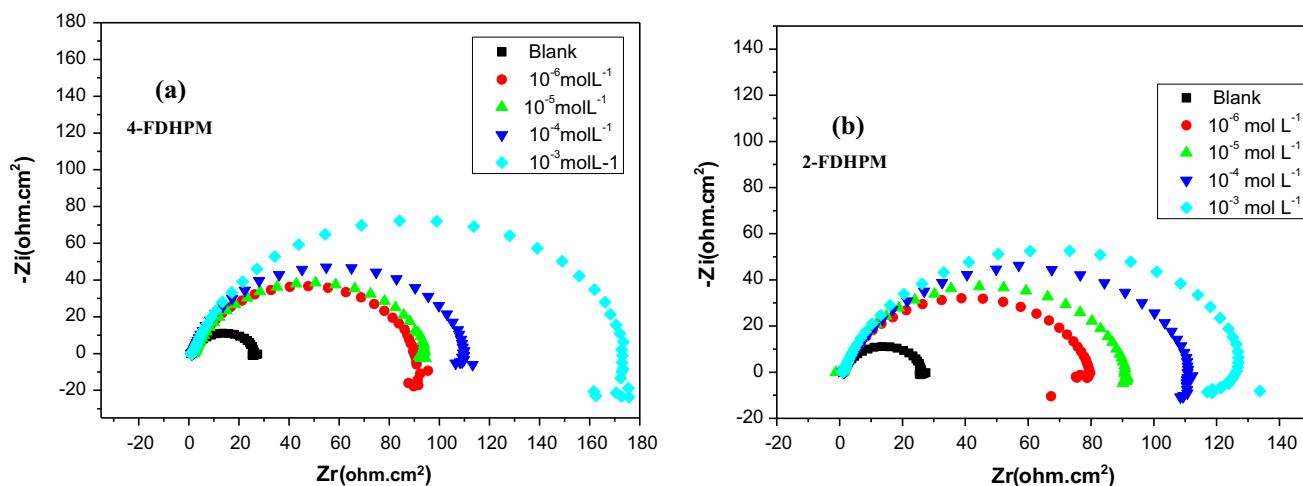


Fig. 3 Nyquist diagrams of carbon steel corrosion in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$ in the absence and presence of different concentrations of **a** 4-FDHPM and **b** 2-FDHPM at 25°C

Table 2 Electrochemical parameters obtained from EIS measurements on XC48 carbon steel in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ solutions in the absence and presence of various concentrations of 4F and 2F DHPM inhibitors at room temperature

Inhibitor	C_{inh} (mol L^{-1})	R_s ($\Omega \text{ cm}^2$)	R_{ct} ($\Omega \text{ cm}^2$)	C_{dl} ($\mu\text{F/cm}^{-2}$)	IE_{EIS} (%)	Surface coverage θ (%)
4-FDHPM	Blank	1.266	24.98	2012	–	–
	10^{-6}	2.116	88.54	898.6	71.7867	0.717867
	10^{-5}	1.799	109.0	461.2	77.0825	0.770825
	10^{-4}	1.971	133.1	298.0	81.2321	0.812321
	10^{-3}	4.008	278.2	143.0	91.0208	0.910208
2-FDHPM	10^{-6}	2.027	76.78	654.9	67.4654	0.674654
	10^{-5}	1.061	89.92	559.2	72.2197	0.722197
	10^{-4}	2.047	108.6	366.1	76.9981	0.769981
	10^{-3}	1.304	123.6	257.5	79.7896	0.797896

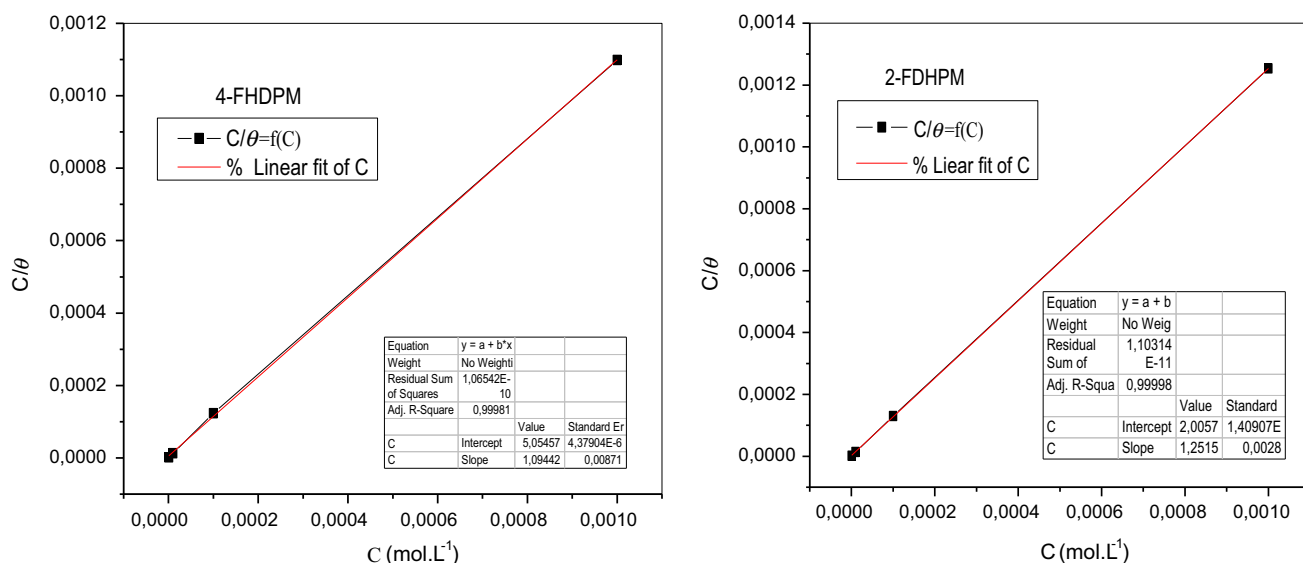


Fig. 4 Langmuir isotherm plots of carbon steel in $0.5 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ solution comprising various concentrations of 4-FDHPM and 2-FDHPM

where R is the gas constant ($8.314 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), T is the absolute temperature, and 55.5 is the concentration of water in acid solution (mol L^{-1}) (Flis and Zakroczymski 1996).

The values of K_{ads} and $\Delta G_{\text{ads}}^{\circ}$ are given in Table 3. Many researchers on this subject have reported that the high values of K_{ads} suggest that molecule adsorption on the iron surface is strong and facile (Popova and Christov 2008; Şafak et al. 2012). The negativity of $\Delta G_{\text{ads}}^{\circ}$ indicates that the adsorption process is spontaneous and that the adsorbed layer on the iron surface is stable (Avci 2008). Its value gives us information about the kinds of interactions between the charged metal surface and charged molecules of inhibitors. These interactions can be physical ($-\Delta G_{\text{ads}}^{\circ} < 20 \text{ kJ mol}^{-1}$), chemical ($-\Delta G_{\text{ads}}^{\circ} < 20 \text{ kJ mol}^{-1}$), or physical and chemical simultaneously ($20 \text{ kJ mol}^{-1} < \Delta G_{\text{ads}}^{\circ} < 40 \text{ kJ mol}^{-1}$) (Bahrami et al. 2010; Behpour et al. 2010). For our study, the calculated values of $\Delta G_{\text{ads}}^{\circ}$ are between -40 and -20 kJ mol^{-1} . We can say that our molecules are adsorbed on the surface of steel physically and chemically.

4.2.4 Atomic Force Microscopy (AFM)

The study of the surface morphology of metal at the nano-level and micro-level is very significant and is realized with atomic force microscopy. This is a powerful technique for examining the performance of corrosion inhibitors on the steel interface/solution.

AFM images of the carbon steel surface before and after 24 h of immersion in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ solutions in the absence and in the presence of inhibitors are presented in Fig. 5, which show the influence of the presence of inhibitors on the surface morphology of XC48 steel. Image (b) of Fig. 5 illustrates the surface morphology of steel immersed in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$ solution for 24 h without inhibitor. It appears to be corroded, and its medium roughness is calculated to be 378.643 nm , while that of the carbon steel not immersed is 15 nm . However, in the presence of $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ of 4-FDHPM and 2-FDHPM, the average roughnesses were 194.558 and 232.565 nm , respectively. Therefore, our findings

demonstrate that 4-FDHPM protects XC48 steel against corrosion better than 2-FDHPM.

4.3 Theoretical Study

4.3.1 Quantum Chemical Computations

The optimized molecular structures of our molecules are shown in Fig. 6. Common quantum chemical factors were evaluated and are listed in Table 4. The energies of the highest occupied molecular orbital (E_{HOMO}) and the lowest unoccupied molecular orbital (E_{LUMO}) are very important parameters that always come back in the literature. The HOMO is linked to the electron contributing ability of a corrosion inhibitor; if the E_{HOMO} is elevated, then the inhibitor has a capacity to donate electrons to the unoccupied d-orbits of the iron atom, while the E_{LUMO} is associated with the ability of the inhibitors to accept electrons. On the other hand, the difference in HOMO and LUMO energies (ΔE_{Gap}) is considered a good parameter to compare compound efficiencies in inhibition. The low value of ΔE_{Gap} gives the elevated inhibition efficiency of the compound (Herrag et al. 2010; Khaled 2010).

As shown in Table 4, the highest value of E_{HOMO} , the lowest value of E_{LUMO} and the lowest value of energy gap ΔE_{Gap} for 4-FDHPM explain its increasing inhibition efficiency in comparison with 2-FDHPM. According to the theoretical study, 4-FDHPM has the lowest ΔE_{Gap} , which indicates that 4-FDHPM has a better performance as a corrosion inhibitor than 2-FDHPM. This finding is in perfect accord with the experimental results.

Other properties were investigated to compare the molecular stability and reactivity: the softness (σ) and the hardness (η). The hardness represents the resistance of the molecules to deform the electron cloud during a chemical reaction. A large energy gap signifies a hard molecule, and a small energy gap signifies a soft molecule (Obi-Egbedi et al. 2011). In these experiments, 4-FDHPM has a lower hardness than 2-FDHPM and thus, a higher inhibition efficiency (Ebenso et al. 2010). The electronegativity χ describes the ability of a molecule to attract electrons in a covalent bond. The molecule, which has a high

Table 3 Thermodynamic parameters of the straight lines of adsorption for carbon steel in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ from the Langmuir adsorption isotherm

Inhibitors	Methods	Slope	R^2	$K_{\text{ads}} (\text{M}^{-1})$	$\Delta G_{\text{ads}}^{\circ} (\text{kJ mol}^{-1})$
4-FDHPM	Potentiodynamic polarization	1.09442	0.99981	1.978410^5	-34.444
	Electrochemical impedance spectroscopy	1.05731	0.99989	2.743210^5	-35.253
2-FDHPM	Potentiodynamic polarization	1.25155	0.99998	4.985710^5	-36.732
	Electrochemical impedance spectroscopy	1.15674	0.99993	3.083910^5	-35.543

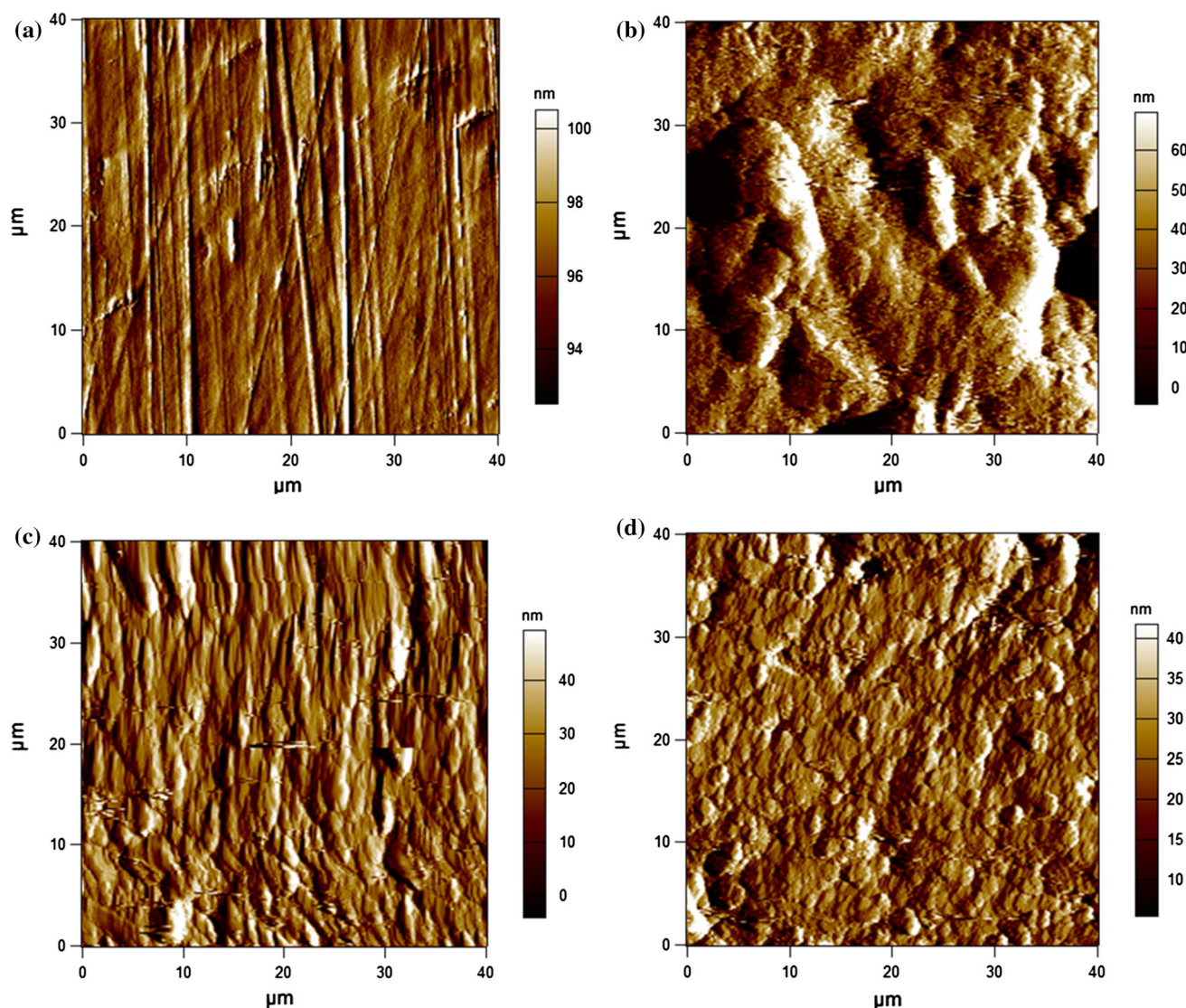


Fig. 5 AFM images of the carbon steel surface **a** before immersion, **b** after immersion of 24 h in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$, **c** after 24 h immersion in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$ in the

presence of $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ 4-FDHPM, **d** after 24 h immersion in $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4 + 2\% \text{ DMSO}$ in the presence of $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ 2-FDHPM

electronegativity, quickly reaches equilibrium, and its reactivity decreases. According to Table 4, the difference in electronegativity between the inhibitor molecule and the metal increases in the following order: 4-FDHPM > 2-FDHPM (Geerlings and Proft 2010).

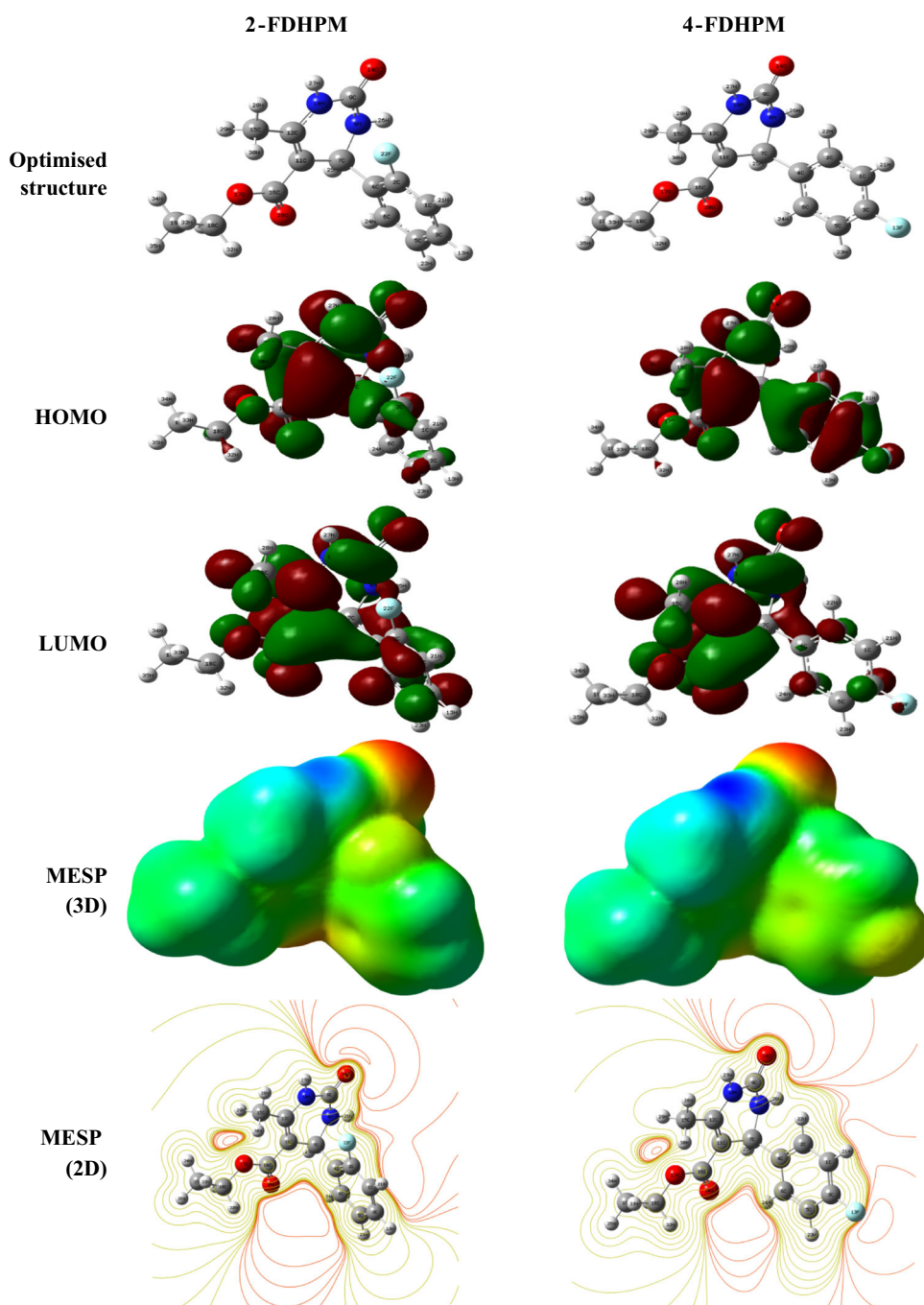
The values of the fraction of electrons moved from inhibitors to the metal (ΔN) were calculated. Earlier studies reported that if $\Delta N < 3.6$, the inhibition efficiency increases with increasing inhibitor capacity to donate electrons to the metal surface (Lukovits et al. 2001). The values of the fractions show that 4-FDHPM > 2-FDHPM, which agrees with the experimental results.

The Mulliken charges of inhibitor atoms provide information about charge transfer in molecular systems. The calculated Mulliken charges of the studied inhibitors show

that the more negatively charged atoms are N18, O19, N20, O26 and O27 for 4-FDHPM and N15, O16, N17 and O24 for 2-FDHPM. These atoms are probably the active adsorptive sites (Table 5).

Molecular electrostatic potential maps (MEPs) are another descriptor to indicate active nucleophilic and electrophilic sites. MEPs of 4-FDHPM and 2-FDHPM are computed for optimized structures and presented in Fig. 6. The red and yellow colors are around oxygen, nitrogen and fluorine atoms. These zones are negative sites and susceptible to electrophilic attack. The blue zones are related to the atoms with strongly positive charges susceptible to nucleophilic attack. The green tint in the MEPs illustrates the potential halfway between red and blue and is the predominant color. The coexistence of the red and blue

Fig. 6 Optimized structures of molecules, molecular orbital density distributions and MEP maps of 4-FDHPM and 2-FDHPM



colors indicates that the same molecule can donate electrons for unoccupied *d*-orbitals of iron atoms and accept back donation of electrons with its anti-bonding orbital.

4.3.2 Molecular dynamic simulations

Molecular dynamic simulations (MDSs) have become an important tool in the adsorption behavior study of inhibitors on steel surfaces. It provides the most favorable configuration of adsorbed molecules on metallic surface. The

equilibrium configurations of our inhibitors are represented in Fig. 7. Inspection of these configurations shows that the 4-FDHPM molecule moved near the Fe (110) surface with an almost flat orientation. Thus, it can be adsorbed through the two cycles, while 2-FDHPM represents a difference, which is the orientation of the phenyl ring, and consequently, the surface coverage of the metal surface in the presence of the 4-FDHPM molecule is larger. From the molecular structures of 2-FDHPM and 4-FDHPM, we observe that adsorption on the iron surface occurs by

Table 4 Quantum chemical parameters of the tested inhibitors computed by DFT method

Quantum parameters	2-FDHPM	4-FDHPM
E_{HOMO} (eV)	- 6.2461	- 6.2025
E_{LUMO} (eV)	- 1.0974	- 1.1777
$\Delta E_{\text{gap}}(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	- 5.1487	- 5.0248
μ (debye)	2.3799	4.0258
E_{tot} (eV)	- 26,601.36268	- 26,601.78923
η	2.5743	2.5124
σ	0.3884	0.3980
(χ)	3.6717	3.6901
(ω)	2.6185	2.7099
ΔN	0.6464	0.6587

sharing oxygen electrons, aromatic ring electrons and nitrogen electrons in inhibitor molecules with those of iron, which indicates the formation of chemical interactions. In addition, the physical interactions between the studied inhibitors and the surface of iron are explained by van der Waals dispersion forces (Benbouguerra et al. 2018).

From the results presented in Table 6, it is noted that the negative values of the adsorption energy show that the adsorption process is spontaneous. Generally, an elevated adsorption energy is associated with strong inhibitor-metallic surface interactions (John et al. 2011). We observe from Table 6 that the inhibitor 4-FDHPM has a high binding energy, which indicates that it can more easily adsorb on the Fe (110) surface than the inhibitor 2-FDHPM and displays high inhibition effectiveness.

5 Conclusion

Two 3,4-dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives were synthesized and tested as corrosion inhibitors for XC48 carbon steel in 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ solution by electrochemical, microscopic and theoretical methods. The obtained results demonstrate that these compounds have high inhibition efficiencies and that there is reasonable agreement between the inhibition efficiencies determined by the EIS and Tafel polarization techniques. The polarization curves showed that the studied products act as mixed-type inhibitors, while EIS revealed that these DHPMs increased the R_{ct} values and decreased the C_{dl} values. Furthermore, the adsorption phenomenon of the compounds under study is a typical chemical and physical mechanism and follows the Langmuir adsorption isotherm. The values of K_{ads} and ΔG_{ads} specify strong interactions between the inhibitors and the metal surface. Moreover, the negativity of ΔG_{ads} clarified the spontaneity of the

Table 5 Determined Mulliken atomic charges of the 4-FDHPM and 2-FDHPM inhibitors

4-FDHPM		2-FDHPM	
Atom	Mulliken charges	Atom	Mulliken charges
C1	- 0.0279810	C1	- 0.0797790
C2	- 0.0633260	C2	- 0.0477980
C3	0.7159130	C3	0.7231800
C4	0.3172050	C4	0.3233200
H5	0.2763510	H5	0.2792390
H6	0.2760480	H6	0.2754910
C7	0.1291830	C7	0.0948110
C8	- 0.1327640	C8	0.3161260
C9	- 0.1248100	C9	- 0.1100100
C10	- 0.1445650	C10	- 0.1292450
H11	0.1009310	C11	- 0.0871290
C12	- 0.1432860	C12	- 0.0868250
H13	0.1255290	H13	0.1040840
C14	0.3525570	H14	0.0887820
H15	0.1023400	N15	- 0.5315570
H16	0.1021280	O16	- 0.5142060
F17	- 0.2992070	N17	- 0.6008370
N18	- 0.5314000	C18	- 0.3561440
O19	- 0.5227240	H19	0.1525020
N20	- 0.6004780	H20	0.1529660
C21	- 0.3532090	H21	0.1031700
H22	0.1517790	C22	0.6141890
H23	0.1553330	O23	- 0.5126860
H24	0.1009170	O24	- 0.5071990
C25	0.6202370	C25	0.0431810
O26	- 0.5241190	H26	0.1320470
O27	- 0.5061480	C27	- 0.3344280
C28	0.0432760	H28	0.1129950
H29	0.1317530	H29	0.1089930
C30	- 0.3347470	H30	0.1041770
H31	0.1132420	H31	0.1392970
H32	0.1101770	H32	0.1526510
H33	0.1067450	H33	0.0947480
H34	0.1380550	H34	0.0873130
H35	0.1390620	F35	- 0.3054190

adsorption process. The AFM micrographs confirm the formation of a protective film on the carbon steel surface. Finally, the quantum chemical calculations demonstrated that the calculated theoretical parameters were consistent with our experimental findings. Indeed, in the theoretical calculations, it was found that the inhibition efficiency increased with a higher value of E_{HOMO} and a lower value of ΔE_{gap} . We can conclude that the 4-FDHPM molecule has greater corrosion inhibition efficiency. Molecular

Fig. 7 Equilibrium configurations for the adsorption of 2-FDHPM and 4-FDHPM on the Fe (110) surface: **a** Side view. **b** Top view

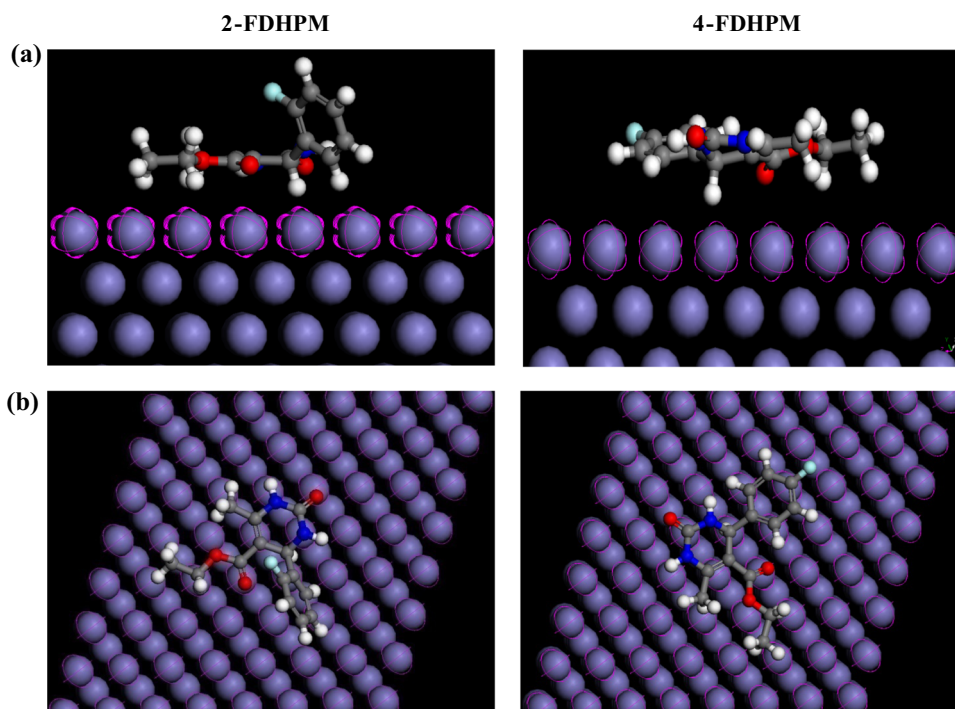


Table 6 Calculated energies for the adsorption of 2-FDHPM and 4-FDHPM molecules on the Fe (110) surface

Calculated energies (kcal mol ⁻¹)	Adsorption energy	Rigid adsorption energy	Deformation energy	Binding energy
2-FDHPM	- 135.83852692	- 155.52142746	19.68290054	135.83852692
4-FDHPM	- 137.12008476	- 142.44818998	5.32810522	137.12008476

dynamics simulations also prove that 4-FDHPM adsorbs on the carbon steel surface in a parallel direction, while 2-FDHPM exhibits a difference in the orientation of the phenyl ring.

Acknowledgements This research was supported by the General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DGRSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Laboratory of Electrochemistry of Molecular Materials and Complex (LEMMC), Ferhat ABBAS University of Setif.

Authors' Contributions SM (PhD student) contributed to writing, project administration, data curation, formal analysis, methodology and resources; HH (Professor) contributed to synthesis route and preparation of the studied inhibitors, project administration, resources and investigation; NC (Doctor) contributed to project administration, theoretical studies and review, resources and investigation; RK (PhD student) was involved in electrochemical Measurements; and SC (Professor) contributed to project administration, review & editing, investigation, funding acquisition and validation.

Funding This research was supported by the General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DGRSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Laboratory of Electrochemistry of Molecular Materials and Complex (LEMMC), Ferhat ABBAS University of Sétif.

Availability of Data and Materials Not applicable.

Code Availability Not applicable.

Declarations

Conflict of interest Authors declare that there is no conflict of interest concerning this work, financial or scientific.

References

- Avci G (2008) Inhibitor effect of N, N'-methylenediacryl amide on corrosion behavior of mild steel in 0.5mol L⁻¹HCl. *Mater Chem Phys* 112:234–238
- Bahrami MJ, Hosseini SMA, Pilvar P (2010) Experimental and theoretical investigation of organic compounds as inhibitors for mild steel corrosion in sulfuric acid medium. *Corros Sci* 52:2793–2803
- Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98:5648–5652
- Behpour M, Ghoreishi SM, Mohammadi N, Soltani N, Salavati-Niasari M (2010) Investigation of some Schiff base compounds containing disulfide bond as HClcorrosion inhibitors for mild steel. *Corros Sci* 52:4046–4057

- Belghiti ME, Nahlé A, Ansari A, Karzazi Y, Tighadouini S, El Ouadi Y, Dafali A, Hammouti B, Radi S (2017) Inhibition effect of E and Z conformations of 2-pyridinealdazine on mild steel corrosion in phosphoric acid. *Anti-Corros Methods Mater* 64:23–35
- Benbouguerra K, Chafaa S, Chafai N, Mehri M, Moumeni O, Hellal A (2018) Synthetic, spectroscopic, characterization and a comparative study of the corrosion efficiency of an α -aminophosphonate and Schiff base derivatives: experimental and theoretical investigations. *J Mol Struct* 1157:165–176
- Bentiss F, Jama C, Mernari B, El Attari H, El Kadi L, Lebrini M, Traisnel M, Lagrenée M (2009) Corrosion control of mild steel using 3,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-amino-1,2,4-triazole in normal hydrochloric acid medium. *Corros Sci* 51:1628–1635
- Biginelli P, Gazz P (1893) Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Chim Ital* 23:360–416
- Boucherit L, Al-Noaimi M, Daoud D, Douadi T, Chafai N, Chafaa S (2019) Synthesis, characterization and the inhibition activity of 3-(4-cyanophenylazo)-2,4-pentanedione (L) on the corrosion of carbon steel, synergistic effect with other halide ions in 0.5 M H_2SO_4 . *J Mol Struct* 1177:371–380
- Bourzami R, Ouksel L, Chafai N (2019) Synthesis, spectral analysis, theoretical studies, molecular dynamic simulation and comparison of anticorrosive activity of an ester and an acid α -Hydroxyphosphonates. *J Mol Struct* 1195:839–849
- Chafai N, Chafaa S, Benbouguerra K, Daoud D, Hellal A, Mehri M (2017) Synthesis, characterization and the inhibition activity of a new α -aminophosphonic derivative on the corrosion of XC48 carbon steel in 0.5 mol $L^{-1} H_2SO_4$: experimental and theoretical studies. *J Taiwan Inst Chem Eng* 70:331–344
- Chafai N, Chafaa S, Benbouguerra K, Hellal A, Mehri M (2019) Synthesis, spectral analysis, anti-corrosive activity and theoretical study of an aromatic hydrazone derivative. *J Mol Struct* 1181:83–92
- Dennington R, Keith TA, Millam JM (2009) GaussView 5.0.8. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- Djenane M, Chafaa S, Chafai N, Kerkour R, Hellal A (2019) Synthesis, spectral properties and corrosion inhibition efficiency of new ethylhydrogen [(methoxyphenyl) (methylamino) methyl] phosphonate derivatives: experimental and theoretical investigation. *J Mol Struct* 1175:398–413
- Ebenso EE, Isabirye DA, Eddy NO (2010) Adsorption and quantum chemical studies on the inhibition potentials of some thiosemicarbazides for the corrosion of mild steel in acidic medium. *Int J Mol Sci* 11:2473–2498
- Emregul KC, Hayvalı M (2006) Studies on the effect of a newly synthesized Schiff base compound from phenazone and vanillin on the corrosion of steel in 2 M HCl. *Corros Sci* 48:797–812
- Ferreira ES, Giancomelli C, Giacomelli FC, Spinelli A (2004) Evaluation of the inhibitor effect of l-ascorbic acid on the corrosion of mild steel. *Mater Chem Phys* 83:129–134
- Flis J, Zakroczyński T (1996) Impedance study of reinforcing steel in simulated pore solution with tannin. *J Electrochem Soc* 143:2458–2464
- Folker K, Johnson TB (1933) Researches on pyrimidines. CXXXVI. The mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the Biginelli reaction¹. *J Am Chem Soc* 55:3784–3791
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V MB, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA Jr, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) Gaussian 09, Revision A.02. CT Gaussian, Inc, Wallingford
- Geerlings P, De Proft F (2010) Chemical reactivity as described by quantum chemical methods. *Int J Mol Sci* 3:276–309
- Ghailane T, Balkhmima RA, Ghailane R, Souizi A, Touir R, Ebn Touhami M, Marakchi K, Komihani N (2013) Experimental and theoretical studies for mild steel corrosion inhibition in 1 M HCl by two new benzothiazine derivatives. *Corros Sci* 76:317–324
- González-Olvera R, Román-Rodríguez V, Negrón-Silva GE, Espinoza-Vázquez A, Rodríguez-Gómez FJ, Santillan R (2016) Multicomponent synthesis and evaluation of new 1,2,3-triazole derivatives of dihydropyrimidinones as acidic corrosion inhibitors for steel. *Molecules* 250:1–13
- Herrag L, Hammouti B, Elkadiri S, Aouniti A, Jama C, Vezin H, Bentiss F (2010) Adsorption properties and inhibition of mild steel corrosion in hydrochloric solution by some newly synthesized diamine derivatives: experimental and theoretical investigations. *Corros Sci* 52:3042–3051
- Materials studio 7.0 (2013) San Diego, CA: Accelrys Inc.
- John S, Joy J, Prajila M, Joseph A (2011) Electrochemical, quantum chemical and molecular dynamics studies on the interaction of 4-amino-4H,3,5-di(methoxy)-1,2,4-triazole (ATD), BATD, and DBATD on copper metal in 1N H_2SO_4 . *Mater Corros* 62:1031–1041
- Kappe CO (1997) A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-acyliminium ion intermediate. *J Org Chem* 62:7201–7204
- Khaled KF (2010) Studies of iron corrosion inhibition using chemical, electrochemical and computer simulation techniques. *Electrochim Acta* 55:6523–6532
- Kohn W, Sham LJ (1965) Quantum density oscillations in an inhomogeneous electron gas. *Phys Rev* 137:1697–1705
- Lgaz H, Benali O, Salghi R, Jodeh S, Larouj M, Hamed O, Messali M, Samhan S, Zougagh M, Oudda H (2016) Pyridinium derivatives as corrosion inhibitors for mild steel in 1M HCl: electrochemical, surface and quantum chemical studies. *PharmaChem* 8:172–190
- Li WH, He Q, Pei CL, Hou BR (2008) Some new triazole derivatives as inhibitors for mild steel corrosion in acidic medium. *J Appl Electrochem* 38:289–295
- Li X, Deng S, Xie X (2014) Experimental and theoretical study on corrosion inhibition of oxime compounds for aluminium in HCl solution. *Corros Sci* 81:162–175
- Lopez DA, Simison SN, De Sanchez SR (2005) Inhibitors performance in CO_2 corrosion EIS studies on the interaction between their molecular structure and steel microstructure. *Corros Sci* 47:735–755
- Lukovits I, Kalman E, Zucchi F (2001) Corrosion inhibitors—correlation between electronic structure and efficiency. *Corrosion* 57:3–8
- Ma JG, Zhang JM, Jiang HH, Ma WY, Zhou JH (2008) DFT study on mechanism of the classical Biginelli reaction. *Chin Chem Lett* 19:375–378
- Masoud MS, Ali AE, Shaker MA, Elsalala GS (2012) Synthesis, computational, spectroscopic, thermal and antimicrobial activity studies on some metal-urate complexes. *Spectrochim Acta Part A* 90:93–108
- Moradi M, Duan J, Du X (2013) Investigation of the effect of 4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one inhibition on the corrosion of carbon steel in *Bacillus* sp. Inoculated artificial seawater. *Corros Sci* 69:338–345

- Moumeni O, Chafaa S, Kerkour R, Benbouguerra K, Chafai N (2020) Synthesis, structural and anticorrosion properties of diethyl(phenylamino)methyl phosphonate derivatives: experimental and theoretical study. *J Mol Struct* 1206:127693
- Obi-Egbedi NO, Obot IB, El-Khaiary MI, Umoren SA, Ebenso EE (2011) Computational simulation and statistical analysis on the relationship between corrosion inhibition efficiency and molecular structure of some phenanthroline derivatives on mild steel surface. *Int J Electrochem Sci* 6:5649–5675
- Parr RG, Yang W (1989) Density functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York
- Popova A, Christov M (2008) Inhibitive properties of quaternary ammonium bromides of n-containing heterocycles on acid mild steel corrosion. *J Univ Chem Technol Metall* 43:37–47
- Ramesh Babu B, Thangavel K (2005) The effect of isomers of some organic compounds as inhibitors for the corrosion of carbon steel in sulfuric acid. *Anti-Corros Methods Mater* 52:219–225
- Şafak S, Duran B, Yurt A, Türkoğlu G (2012) Schiff bases as corrosion inhibitor for aluminium in HCl solution. *Corros Sci* 54:251–259
- Sastri VS, Perumareddi JR (1997) Molecular orbital theoretical studies of some organic corrosion inhibitors. *Corrosion* 53:617–629
- Sorkhabi HA, Shaabani B, Seifzadeh D (2005) Corrosion inhibition of mild steel by some schiff base compounds in hydrochloric acid. *Appl Surf Sci* 239:154–164
- Sweet F, Fissekis JD (1973) Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. *J Am Chem Soc* 95:8741–8749
- Tang Y, Yang X, Yang W, Wan R, Chen Y, Yin X (2010) A preliminary investigation of corrosion inhibition of mild steel in $0.5\text{mol L}^{-1}\text{H}_2\text{SO}_4$ by 2-amino-5-(n-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole: polarization, EIS and molecular dynamics simulations. *Corros Sci* 52:1801–1808
- Verma C, Quraishi MA, Singh A (2015) 2-Amino-5-nitro-4,6-diarylcyclohex-1-ene-1,3,3-tricarbonitriles as new and effective corrosion inhibitors for mild steel in 1 M HCl: experimental and theoretical studies. *J Mol Liq* 212:804–812
- Xu F, Wang J, Tian Y (2008) New procedure for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones by Biginelli reaction. *Synth Commun* 38:1299–1310
- Yüce AO, Kardas G (2012) Adsorption and inhibition effect of 2-thiohydantoin on mild steel corrosion in 0.1 M HCl. *Corros Sci* 58:86–94
- Zhang L, He Y, Zhou Y, Yang R, Yang Q, Qing D, Niu Q (2015) A novel imidazoline derivative as corrosion inhibitor for P110 carbon steel in hydrochloric acid environment. *Petroleum* 1:237–243