

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

**UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF-1**  
**FACULTE DES SCIENCES**

**THESE**

**Présentée Pour l'obtention du diplôme de**

**DOCTORAT EN SCIENCES**

**Filière: Chimie      Option: Chimie Appliquée**

**Par**

**Mme Noudjoud HOUAS**

**THEME**

*Synthèse, caractérisation, calculs quantiques et étude comparative  
de l'activité biologique d'un acide  $\alpha$ -aminophosphonique et une  
base de Schiff*

**Soutenue le 20/01/2022 devant le Jury:**

ISSAADI Saïfi	Univ. Sétif 1	Professeur	Président
CHAFAI Nadjib	Univ. Sétif 1	MCA	Rapporteur
MAOUCHE Naima	Univ. Sétif 1	Professeur	Examinatrice
BAHLOUL Ahmed	Univ. BBA	Professeur	Examineur
FADHEL Amar	Univ. Biskra	MCA	Examineur
TABTI Salima	Univ. BBA	MCA	Examinatrice
CHAFAA Salah	Univ. Sétif 1	Professeur	Invité
BENDAAS Abderrahmane	Univ. Sétif 1	Professeur	Invité

# DEDICACES

---

*Je Dédie ce modeste Travail*

*À ma chère maman, que Dieu la préserve pour nous ;*

*À mes frères et leurs enfants ;*

*À mes sœurs et leurs enfants ;*

*Mes gratitudes émotions à mes chers enfants, OTMANE. SAFIA,*

*ALI et OMAR;*

*À mon mari pour son soutien ;*

*À tous ceux qui sont chers ;*

*À la mémoire de mon cher papa et ma grande chère sœur.*

*HOUAS NOUDJOU*

# DEDICACES

---

## Remerciements

*Tout d'abord, je veux remercier Dieu de m'avoir donné la force et la patience qui m'ont aidé à achever ce travail de thèse*

*Cette thèse de doctorat en sciences a été réalisée au laboratoire d'Electrochimie des Matériaux Moléculaires et Complexes (LEMMC) de l'université Ferhat ABBAS Sétif-1 sous la direction du Dr CHAFAI Nadjib.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse, Docteur CHAFAI Nadjib et mon ex directeur de thèse Professeur CHAFAA Salah. Je les remercie de m'avoir orienté et réalisé ce sujet de doctorat.*

*Cordiaux remerciements au Pr. ISSAADI Saïfi qui a accepté de présider et de jugé mon travail, aux membres du jury Pr. MAOUCHE Naima, Pr. BAHLOUL Ahmed, Dr. FADHEL Amar (MCA), Dr. TABTI Salima (MCA) pour avoir accepté d'examiner le manuscrit en intervenant au contenu des points de vue intéressants qui peuvent soutenir cette thèse. Un grand remerciement aux invités Pr CHAFAA Salah et Pr BEDAAS Abderrahmane.*

*Je désire aussi remercier les professeurs Pr. KHANNOUF et Madame DHAMLA et tous les membres du laboratoire de biochimie (Laboratoire de phytothérapie appliquée aux maladies chroniques) à Sétif Pour m'accueillir dans le laboratoire et me fournir les outils et produits nécessaires à l'étude antioxydante*

*J'adresse mes sincères remerciements à tous les personnes qui intervenants par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches.*

*À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.*

# TABLE DES MATIERES



**TABLE DES MATIERES**

Table des matières .....	i
Liste des figures, schémas et tableaux .....	vi
Abréviations utilisées.....	xiii
<b>Introduction générale</b> .....	01
<b>Références Bibliographiques</b> .....	03
 <b>Chapitre I : Rappels bibliographique et Aperçu</b>	
I. phosphonates.....	07
I.1. Généralité.....	07
I.1.1. Importance du phosphore pour les plantes.....	08
I.2. Propriétés des phosphonates.....	08
I.2.1. Amino phosphonates.....	09
I.2.1.1. Propriétés des dérivés acides $\alpha$ -aminophosphoniques.....	10
I.3. Méthodes de synthèse issues d'un atome de phosphore tricoordiné.....	11
I.3.1 Divers axes de synthèse.....	11
I.3.1.1. Réaction de Michaélis-Arbuzov.....	11
I.3.1.2. Réaction de Michaélis-Becker.....	13
I.3.1.3. Kabachnik-Fields Réaction.....	14
I.3.1.3.1. Voies possibles pour la réaction de Kabachnik – Fields.....	14
I.3.1.3.2. Double Kabachnik–Fields Reactions.....	16
I.4. Utilisation des phosphonates dans la thérapie.....	16
I.4.1. Analogues Anti-HSV.....	17
I.4.2. Analogues Anti-VHB .....	18
I.4.3. Analogues Anti-VHC.....	18
I.4.4. Analogues Anti-VIH.....	18
I.4.5. Thérapeutique de l'ostéoporose.....	19
I.5. Activités biologiques.....	20
I.5.1. Antioxydants.....	20
I.5.2. Différentes familles d'espèce antioxydant.....	21
I.5.2.1. Antioxydants par rupture de chaînes.....	21
I.5.2.1.1. Donneurs d'hydrogène.....	21
I.5.2.1.1.1. Composés phénoliques.....	22
I.5.2.1.2. Amines aromatiques.....	24

I.5.2.1.3. Benzofuranones.....	24
I.5.2.1.4. Tetraterpènes.....	25
I.5.2.2. Antioxydants préventifs.....	26
I.5.2.2.1. Réducteurs d'hydroperoxydes.....	26
I.5.2.2.2. Ions métalliques.....	26
I.5.3. Infections bactériennes et antibiothérapie.....	27
I.5.4. Inflammation.....	28
I.6. Composés Base de Schiff.....	28
I.6.1. Réaction générale d'imine.....	28
I.6.2. Propriétés des imines.....	29
I.7. Etude Bibliographique.....	30
I.7.1. Littérature sur les phosphonates et ses dérivés.....	30
I.7.2. Littérature sur quelques composés base de Schiff.....	35
I.7.3. Evolution de l'axe de recherche au niveau de Laboratoire d'Electrochimie des Matériaux Moléculaires et Complexes (LEMMC).....	37
I.7.3.1. Quelques travaux argumentés au sein de laboratoire LEMMC.....	37
I.7.3.2. Récents articles attestés de l'année 2020 à 2021 issus de LEMMC.....	40
Conclusion.....	41
Référence bibliographiques.....	42

## **Chapitre II : Aperçu de La théorie de la fonctionnelle densité**

II. Généralités.....	58
II.1. Méthode-Hartree-Fock.....	58
II.2. Théorie de la Fonctionnelle Densité (DFT).....	58
II.2.1. Approche de Kohn-Sham.....	59
II.2.2. Approximation de la densité locale (LDA).....	60
II.2.3. Fonctionnelles hybrides (B3LYP).....	60
II.3. DFT pour la réactivité chimique (DFT conceptuelle ; C-DFT).....	61
II.4. Base de fonctions gaussiennes.....	63
II.5. Base du groupe de John Pople.....	63
II.6. Succès de la DFT.....	64
Références bibliographiques.....	64

**Chapitre III : Matériels et méthodes**

III. Matériels et Méthodes utilisés.....	67
III.1. Méthodes de caractérisations physicochimiques.....	67
III.1.1. Méthodes spectroscopiques d'analyse.....	67
III.1.1.1. Définition .....	67
III.1.1.2. Loi d'absorption de la lumière- Loi de BEER-LAMBERT.....	68
III.1.1.3. Spectroscopie de vibration dans l'infrarouge.....	69
III.1.1.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.....	69
III.1.1.4.1. Historique de la résonance magnétique du phosphore <sup>31</sup> P RMN.....	70
III.2. Chromatographie sur couche mince CCM.....	70
III.3. Méthode de mesure de la température de fusion.....	71
III.4. Méthode électrochimique caractéristique par la voltamétrie cyclique.....	71
III.4.1. Notion de potentiel.....	71
III.4.2. Interface de l'électrolyte solide.....	72
III.4.3. Equipement de montage voltammétrique .....	72
III.4.4. Choix d'électrolyte support.....	73
III.4.5. Allure d'un voltampérogramme cyclique.....	73
III.4.6. Décèlement mathématique des étapes réactionnelles.....	74
III.4.7. Critères d'analyse et de discrimination des différents systèmes.....	75
III.4.8. Mode opératoire et conditions de travail .....	75
III.5. Différentes méthodes de mesure de la capacité-antioxydante.....	77
III.5.1. Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).....	77
III.5.1.1. Radical DPPH.....	77
III.5.1.2. Principe de la méthode : réaction entre le radical libre DPPH et l'antioxydant.....	78
III.5.2. Méthode de FRAP (pouvoir réducteur).....	79
III.5.3. Test de blanchissement du β-carotène couplé à l'auto oxydation de l'acide linoléique .....	79
III.5.4. Activité de piégeage du peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> scavenging activity).....	80
III.5.5. Réduction du phosphomolybdate.....	80
III.5.6. Etude de l'aspect électrochimique de l'oxygène sur l'effet antioxydant par la voltamétrie cyclique.....	80
Références bibliographiques .....	81

**Chapitre IV : Résultats et discussion**

IV. Introduction.....	84
IV.1. Matériels et méthodes.....	84
IV.1.1. Réactifs et équipements.....	84
IV.1.2. Procédure générale pour la synthèse de $\alpha$ -aminophosphonate (HMHP) et de l'imine (HIN).....	84
IV.1.2.1. Synthèse de l'acide (2-hydroxynaphtalène-1-yl) méthyl 2-hydroxyphényl amino phosphonique.....	84
IV.1.2.2. Synthèse de l'imine : 2-hydroxyphényl imino naphtalène-2-ol.....	85
IV.1.3. Propriétés physiques de deux produits synthétisés.....	86
IV.1.4. Mécanisme réactionnel proposé.....	86
IV.1.5. Études spectroscopiques.....	88
IV.1.5.1. Récapitulation de la discussion préalable sur les spectres RMN .....	92
IV.2. Tests des activités antioxydantes in vitro.....	92
IV.2.1. Phosphomolybdate essai (totale antioxydante capacité).....	92
IV.2.1.1. Protocole expérimental.....	92
IV.2.2. Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP).....	93
IV.2.2.1. Protocole expérimental.....	93
IV.2.3. Activité de piégeage (DPPH).....	93
IV.2.3.1. Protocole expérimental.....	94
IV.2.4. Activité de piégeage H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	94
IV.2.4.1. Protocole expérimental.....	94
IV.2.5. Blanchissement du $\beta$ -carotène.....	95
IV.2.5.1. Protocole expérimental.....	95
IV.3. Analyse statistique.....	96
IV.4. Détails de calcul (Computational).....	96
IV.5. Etude analytique des spectres FT-IR.....	97
IV.6. Caractérisation des produits synthétisés par la spectrophotométrie UV-Vis.....	99
IV.7. Évaluation de l'activité antioxydante.....	101
IV.7.1. Phosphomolybdate Essai (totale antioxydante capacité).....	101
IV.7.2. Pouvoir réducteur (méthode FRAP).....	104
IV.7.3. Activité de piégeage de radical libre (DPPH).....	107
IV.7.4. Activité de piégeage de l'H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	109
IV.7.5. Test de blanchissement du $\beta$ -carotène.....	112

---

IV.7.6. Étude comparative des activités antioxydantes de produits suggestifs dans la littérature et celles réalisées dans le présent travail.....	114
IV.8. Calcul des paramètres de la chimie quantique.....	116
IV.8.1. Étude des orbitales frontières.....	116
IV.8.2. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP).....	118
IV.8.3. Charges atomiques Mulliken pour HMHP et HIN.....	118
IV.9. Étude électrochimique par la voltamétrie cyclique.....	121
IV.9.1. Technique de la voltampérométrie cyclique.....	121
IV.9.2. Comportement voltammétrique des produits testés.....	122
IV.9.3. Evaluation de l'activité antioxydante par voie électrochimique.....	125
IV.9.3.1. Comportement électrochimique du radical superoxyde.....	126
IV.9.3.2 Détermination des paramètres thermodynamiques.....	130
<i>Conclusion</i> .....	132
<i>Références bibliographiques</i> .....	133
<b>Conclusion générale</b> .....	137

## *Liste des figures*

### *Chapitre I*

<b>Fig. I.1:</b> structure de l'acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP).....	9
<b>Fig.I.2 :</b> structures moléculaires de Glyphosate et Fyrol.....	10
<b>Fig.I.3 :</b> structures moléculaires d'Alafosfalin.....	10
<b>Fig.I.4 :</b> Mécanisme réactionnel générale.....	11
<b>Fig.I.5 :</b> Mécanisme radicalaire de la réaction d'Arbuzov.....	12
<b>Fig.I.6 :</b> Réaction des composés halogénures en présence de catalyseur.....	12
<b>Fig.I.7 :</b> Réaction d'Arbuzov- Perkow.....	13
<b>Fig.I.8 :</b> Réaction de phosphite secondaire.....	13
<b>Fig.I.9 :</b> réaction des phosphites tertiaires.....	14
<b>Fig.I.10 :</b> Concept général de la réaction de Kabachnik-Fields.....	14
<b>Fig.I.11:</b> Structure de HPMPC : (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl methoxypropyl) cytosine Cidofovir”.....	17
<b>Fig.I.12 :</b> Analogues nucléosidiques approuvés comme agents anti-VHB.....	18
<b>Fig.I.13 :</b> Structures d’analogue nucléosidique approuvé comme agent anti-VHC.....	18
<b>Fig.I.14 :</b> Analogues nucléotidiques anti-VIH.....	19
<b>Fig.I.15 :</b> Mécanisme radicalaire de piégeage des radicaux.....	21
<b>Fig.I.16.</b> Stabilisation du radical phénoxy.....	22
<b>Fig.I.17 :</b> Structures moléculaires de BHT (3,5-ditertiobutyl-4-hydroxytoluène) et BHA : (3-tertiobutyl-4-hydroxyanisole).....	22
<b>Fig.I.18 :</b> Structure schématisée de la vitamine E.....	23
<b>Fig.I.19 :</b> Mécanisme réactionnel de l’antiperoxydation lipidique.....	23
<b>Fig.I.20 :</b> Réaction d’antioxydation des radicaux hydroxylés.....	23
<b>Fig.I.21 :</b> Structure moléculaire de quercétine.....	23
<b>Fig.I.22 :</b> Mode d’action des benzofuranones.....	24
<b>Fig.I.23 :</b> Mode d’action de l’acide ascorbique.....	25
<b>Fig.I.24:</b> Structures chimique de deux caroténoïdes.....	25
<b>Fig.I.25 :</b> La réaction de synthèse de la famille des acides phosphoniques à base du phénol.....	37

**Chapitre III**

<b>Fig.III.1</b> : L'ensemble des radiations constitue le spectre électromagnétique.....	67
<b>Fig.III.2</b> : Allure du voltampérogramme cyclique d'un couple redox.....	74
<b>Fig.III.3</b> : Montage de l'étude électrochimique.....	76
<b>Fig.III.4</b> : Structure chimique du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.....	78
<b>Fig.III.5</b> : Réduction du radical DPPH.....	78

**Chapitre IV :**

<b>Fig.IV.1</b> : Spectre RMN de $^1\text{H}$ de l'acide (2-hydroxynaphthalen-1-yl) méthyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonique (HMHP).....	88
<b>Fig.IV.2</b> : Spectre RMN de $^1\text{H}$ de l'imine (HIN).....	89
<b>Fig.IV.3</b> : Spectre RMN de $^{13}\text{C}$ de l'acide phosphonique (HMHP).....	90
<b>Fig.IV.4</b> : Spectre RMN de $^{13}\text{C}$ de l'imine (HIN) .....	90
<b>Fig.IV.5</b> : Spectre RMN de $^{31}\text{P}$ de l'acide (2-hydroxynaphthalen-1-yl) méthyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonique (HMHP).....	91
<b>Fig.IV.6</b> : Spectres IR du composé HMHP: (A) expérimental, (B) théorique.....	97
<b>Fig.IV.7</b> : Spectres IR du composé HIN: (A) expérimental, (B) théorique.....	98
<b>Fig.IV.8</b> : spectroscopie UV <sub>vis</sub> de HMHP et HIN enregistré en DMF; l=1cm.....	100
<b>Fig.IV.9</b> : TAC inhibitions (%) de HMHP, HIN et de l'acide Ascorbique standard à différentes concentrations .....	102
<b>Fig IV.10</b> : Tracés de calibration de l'essai TAC pour HMHP et HIN.....	102
<b>Fig IV.11</b> : Histogrammes d'IC <sub>50</sub> de différents composés et de l'acide ascorbique standard. (n =3).....	103
<b>Fig.IV.12</b> : Capture de photo au cours de l'expérience de FRAP.....	104
<b>Fig.IV.13</b> : Pouvoir réducteur des composés synthétisés en fonction de la concentration.....	104
<b>Fig.IV.14</b> : Tracés de calibration de l'inhibition de l'activité (FRAP).....	105
<b>Fig.IV.15</b> : Histogrammes de la concentration effective des composés synthétisés HMHP et HIN et des standards composés : BHT, Trolox et Quercétine. (n=3).....	106
<b>Fig.IV.16</b> : Coloration graduée des solutions, photographiées lors de l'expérience.....	107
<b>Fig IV.17</b> : Activité de piégeage de radical DPPH effectuée pour HMHP, HIN et BHT.....	107
<b>Fig IV.18</b> : Tracés de calibration de l'activité de piégeage DPPH.....	108
<b>Fig.IV.19</b> : RSA <sub>DPPH</sub> or IC <sub>50</sub> des composés HMHP et HIN et de la référence BHT (n =3).....	108

<b>Fig IV.20</b> : Activité de piégeage de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> des composés HMHP, HIN et les standards (BHT et acide ascorbique).....	109
<b>Fig IV.21</b> : Droites linéaire de calibration de l'activité de piégeage du H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> des composés HMHP et HIN.....	110
<b>Fig.IV.22</b> : Histogrammes de IC <sub>50</sub> de HMHP, HIN, BHT et Acide ascorbique comme standards (n=3).....	108
<b>Fig.IV.23</b> : Activité antioxydante des produits synthétisés par la méthode de blanchissement β-carotène, comparée au BHT comme contrôle positif et à différents solvants comme contrôles négatifs.....	113
<b>Fig.IV.24</b> : Histogrammes du pourcentage d'inhibition AA% après 24h, comparé au BHT comme contrôle positif et aux contrôles négatifs, p≤0,05. (n=3).....	113
<b>Fig.IV.25</b> : Orbitales moléculaires occupées les plus élevées et inoccupées les plus basses de HIN (A) et HMHP (B) calculées au niveau B3LYP/6-311G (d, p).....	117
<b>Fig.IV.26</b> : Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de deux molécules A et B.....	118
<b>Fig.IV.27</b> : Distribution des charges atomiques de Milliken de HIN et HMHP.....	119
<b>Fig.IV.28</b> : Voltamogramme cyclique de l'électrolyte support DMF- Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> , 0.1 M avec une vitesse de balayage, v = 20 mV / s, y compris le domaine d'activité [-1000-1600 mV].....	121
<b>Fig.IV.29</b> : Voltampérogrammes cycliques de HMHP à différentes vitesses de balayage en présence de Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> – DMF (0.1M), domaine d'activité [0-2000 Mv/ECS].....	122
<b>Fig.IV.30</b> : Voltampérogrammes cycliques de HIN à différentes vitesses de balayage en présence de Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> – DMF (0.1M), domaine d'activité [0-2000 Mv/ECS].....	123
<b>Fig.IV.31</b> : Evolution de l'intensité du courant des pics I <sub>ox</sub> lors de la variation de la racine carrée de la vitesse de balayage.....	124
<b>Fig.IV.32</b> : Evolution du potentiel des pics E <sub>ox</sub> lors de la variation du logarithme décimal de la vitesse de balayage (Logv).....	125
<b>Fig.IV.33</b> : Voltampérogramme cyclique de l'oxygène en milieu DMF-Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> enregistré à une vitesse de balayage 100 mV/s en présence des électrodes : Electrode ECS de référence, électrode auxiliaire (plaque de platine), électrode de travail (disque de platine).....	126
<b>Fig.IV.34</b> : Evolution du voltamogrammes cycliques de O <sub>2</sub> <sup>-</sup> enregistrés de HIN à différents volumes.....	127
<b>Fig.IV.35</b> : Evolution du voltamogrammes cycliques de O <sub>2</sub> <sup>-</sup> enregistrés de HMHP à différents volumes.....	127

---

<b>Fig IV.36 :</b> Le tracé linéaire du pourcentage inhibiteur dépendant de la concentration interne des molécules.....	129
<b>Fig IV.37:</b> Histogrammes enregistrés des valeurs $IC_{50}$ .....	129
<b>Fig V.38:</b> Diagrammes de la constante $K_b$ contribuer à l'équation linéaires des composés HIN et HMHP.....	131

## Liste des schémas

### Chapitre I

<b>Schéma.I.1</b> : Quelques structures célèbres des composés organophosphorés.....	07
<b>Schéma.I.2</b> : Le mécanisme «imine» proposé pour une réaction de Kabachnik-Fields.....	15
<b>Schéma.I.3</b> : Deuxième voie proposée pour le mécanisme réactionnel de Kabachnik-Field.....	15
<b>Schéma.I.4</b> : Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates via l'intermédiaire imine.....	16
<b>Schéma.I.5</b> : Schéma général de la double réaction de Kabachnik-Fields.....	16
<b>Schéma.I.6</b> : Métabolisation d'un nucléoside en sa forme triphosphate.....	17

### Chapitre III

<b>Schéma III.1</b> : Dispositif expérimental pour les mesures à potentiel contrôlé.....	73
--	----

### Chapitre IV :

<b>Schéma.IV.1</b> . Synthèse de l'acide (2-hydroxynaphtalène-1-yl) méthyl 2-hydroxyphényl amino phosphonique (HMHP).....	85
<b>Schéma.IV.2</b> : Synthèse du 2-hydroxyphényl imino naphtalène-2-ol (HIN).....	85
<b>Schéma.IV.3</b> : 1 <sup>ère</sup> étape, mécanisme réactionnel de dérivé amine et 2-hydroxynaphtaldéhyde.....	87
<b>Schéma.IV.4</b> : 2 <sup>ème</sup> étape, mécanisme réactionnel de l'addition d'acide phosphoreux.....	87

## *Liste des tableaux*

### *Chapitre IV :*

<b>Tableau.IV.1 :</b> Propriétés physiques de HMHP et HIN.....	86
<b>Tableau.IV.2 :</b> Résultats IR expérimentaux et calculés, avec détermination du coefficient de corrélation.....	99
<b>Tableau.IV.3 :</b> Paramètres caractéristiques des spectres UV-Vis de présents produits enregistrés en DMF.....	101
<b>Tableau.IV.4 :</b> Evolution du pourcentage d'inhibition (%) des composés en fonction de la concentration et des valeurs de l'activité antioxydante totale IC <sub>50</sub> exprimées en moyennes ±SD.....	103
<b>Tableau.IV.5 :</b> Inhibition des produits à différentes concentrations et valeurs efficaces EC <sub>50</sub> du pouvoir réducteur de Fe <sup>+3</sup> à l'absorbance 0,5 en moyenne±SD.....	106
<b>Tableau.IV.6 :</b> Evolution du pourcentage d'inhibition (%) des composés en fonction des concentrations et des valeurs de l'activité de piégeage des radicaux (IC <sub>50</sub> ) exprimées en moyennes ± SD.....	109
<b>Tableau.IV.7 :</b> Evolution du pourcentage d'inhibition (%) des composés en fonction de concentrations et des valeurs d'activité de piégeage de l'H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (IC <sub>50</sub> ) exprimées en moyennes ± SD.....	111
<b>Tableau.IV.8 :</b> Les valeurs d'inhibition des essais totaux DPPH, FRAP, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> et TAC ont été analysées par le programme ANOVA (p ≤ 0,05) par rapport au BHT, Trolox, Quercétine et acide ascorbique en tant que standards.....	112
<b>Tableau.IV.9 :</b> Pourcentage d'inhibition AA% après 24h, estimé comme moyenne ± SD.....	114
<b>Tableau.IV.10 :</b> Comparaison des activités antioxydantes des produits référencés et de celles de nôtres investiguées.....	115
<b>Tableau.IV.11 :</b> Les paramètres quantiques moléculaires calculés des composés HIN et HMHP.....	116
<b>Tableau.IV.12 :</b> Charges atomiques de Mulliken de HIN et HMHP déterminé par DFT en utilisant B3LYP à base 6-311G (d, p).....	120
<b>Tableau.IV.13 :</b> Evaluation d'I <sub>ox</sub> et E <sub>ox</sub> en fonction de la variance de vitesse, v <sup>1/2</sup> et Log(v).....	124

**Tableau.IV.14** : Evaluation de la capacité inhibitrice de HIN et HMHP à différentes concentrations.....128

**Tableau IV.15** : Valeurs de  $K_b$  et  $\Delta G^\circ$  estimées pour HIN et HMHP.....131

***Abréviations utilisées dans la thèse******Abréviation de structures moléculaires***

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Abréviations</b>
2-hydroxynaphtalène-1-yl) méthyl 2-hydroxyphényl amino phosphonique	$C_{17}H_{16}O_5NP$	<b>HMHP</b>
2-hydroxyphényl imino naphtalène-2-ol	$C_{17}H_{13}O_2N$	<b>HIN</b>
Acide Trichloroacétique	$C_2HCl_3O_2$	<b>TCA</b>
Diméthylsulfoxyde	$C_2H_6OS$	<b>DMSO</b>
hydroxytoluène butylé	$C_{15}H_{24}O$	<b>BHT</b>
2,2-diphényl-1-picrylhydrazine	$C_{18}H_{12}N_5O_6$	<b>DPPH</b>
N, N-diméthylformamide	$C_3H_7NO$	<b>DMF</b>
Tetrabutylammonium tetrafluoroborate (Electrolyte support)	$Bu_4NBF_4$	

***Autres abréviations***

Concentration massique inhibitrice à 50%	<b>IC<sub>50</sub></b>
Concentration massique Effective à 0.5	<b>EC<sub>50</sub></b>
Pouvoir antioxydant réducteur ferrique	<b>FRAP</b>
Voltammétrie cyclique	<b>VC</b>
Résonance magnétique nucléaire	<b>RMN</b>
Infra Rouge	<b>IR</b>

# **INTRODUCTION**

## **GENERALE**

## ***Introduction générale***

Les radicaux libres et le peroxyde d'hydrogène non radicalaire ( $H_2O_2$ ) sont des composés hautement réactifs et instables. Ils sont produits en continu lors de l'activité physiologique normale, mais leur surproduction peut affecter et endommager des biomolécules essentielles [1]. Tous les organismes possèdent des défenses antioxydantes, notamment des enzymes antioxydantes et des composants alimentaires (vitamine E, vitamine C et bêta-carotène) qui servent à éliminer ou à réparer les molécules endommagées [2,3]. Si les cellules vivantes restent endommagées, elles peuvent entraîner des maladies graves telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer, l'athérosclérose, le diabète, l'hypertension et le vieillissement [4,5]. Les antioxydants sont définis comme toute substance qui, à faible concentration, retarde ou empêche de manière significative l'oxydation d'un substrat oxydable [6]. Il est connu que les processus de stimulation de l'activité antioxydante luttent contre de nombreuses maladies. En outre, ils sont utilisés comme additifs dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique et cosmétique [7,8]. Les antioxydants synthétisés constituent une alternative intéressante en raison de leur variété de structures et d'interactions chimiques, ainsi que des nombreuses activités biologiques qu'ils peuvent exercer.

Des activités de recherche intensives sont actuellement menées sur les composés  $\alpha$ -aminophosphonates et imines (bases de Schiff). Tandis que les  $\alpha$ -aminophosphonates sont connus par le substrat  $R_2N-CP(O)(OR)_2$  caractérisé par une stable et covalente liaison carbone-phosphore. Leurs structures sont analogues à celles des aminopolycarboxylates bien connus, ils sont utilisés dans de nombreuses techniques biologiques [9]. Ainsi, en médecine, ils peuvent être utilisés pour traiter diverses maladies du métabolisme osseux et calcique [10]. En revanche, les bases de Schiff jouent un rôle particulier en conférant une large exploitation des activités biologiques [11,12]. Ils sont préparés par condensation aisée d'un aldéhyde avec des amines primaires. La formule principale de cette catégorie typique est le substrat  $RN=CR'R''$ , il s'agit d'un site actif qui amplifie le processus de transfert électronique et le développement de la chimie de coordination, ce qui est clairement expliqué par de nombreuses publications montrant les propriétés électrochimiques de ces composés [13,14]. Dans le cadre de ce concept, les produits chimiques de ces bases sont en fait utilisés comme espèces antioxydants, ils permettent aux espèces oxydantes d'être affectées par un processus de réduction qui peut s'exprimer par des sites largement positifs au sein de leur structure [15]. Plusieurs méthodes *in vitro* ont été développées pour mesurer les capacités antioxydantes des composés synthétisés, des extraits ou d'autres matrices biologiques (polyphénols, plantes, fruits...) [16,17]. Les tests de capacité

antioxydante les plus couramment utilisés sont les modèles de piégeage du radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH) et du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [18,19,20], essai de pouvoir réducteur des ions ferrique [21], test de phosphomolybdate (Totale Activité Antioxydante) [22], test de blanchissement du β-carotène [23,24] et le piégeage du peroxyde par voie électrochimique. Ces méthodes diffèrent les unes des autres par leurs principes de mécanismes et leurs conditions de réactions. Un seul test est insuffisant pour caractériser l'évolution de l'activité antioxydante. Bien qu'il soit conseillé d'effectuer plus d'un test et de les combiner, afin de recueillir toute l'activité antioxydante des échantillons [25].

Il existe une multitude de méthodes et de molécules de référence, ce qui complique grandement la comparaison des valeurs de capacité antioxydante trouvées dans la littérature, d'autant plus que ces méthodes reposent sur différents mécanismes chimiques (un transfert d'électron «suivi d'un transfert de proton» ou un transfert d'atome d'hydrogène) [26,27,28].

Diverses méthodes de synthèse des α-aminophosphonates et des bases de Schiff ont été rapportées [29,30,31]. Parmi eux, la réaction de Kabachnik-Fields [32,33,34], est l'une des voies les plus connues visant à la formation de liaison carbone-phosphore par l'addition nucléophile de l'atome de phosphore sur l'entité imine.

Les calculs de chimie quantique par la méthode DFT permettent d'estimer les différentes propriétés énergétiques et électroniques des molécules qui peuvent être largement exploitées dans différents domaines tels que les activités biologiques [35,36] et l'inhibition de la corrosion [37,38].

Ce travail a pour but de synthétiser le (2-hydroxyphényl) imino naphthalène-2-ol (HIN) et une nouvelle molécule le (2-hydroxynaphthalène-1-yl) méthyl 2-hydroxyphényl amino phosphonique (HMHP) et à évaluer l'activité antioxydante in vitro à travers plusieurs méthodes d'analyse réductrice en vue d'étudier leur pouvoir d'inhibition biologique. Les structures de ces composés ont été déterminées par analyse spectroscopique : FT-IR et RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P), le comportement électrochimique de ces produits a été réalisé par la voltammétrie cyclique.

Les méthodes de la densité fonctionnelle ont été de plus en plus utilisées pour modéliser les fréquences vibratoires des propriétés moléculaires avec le spectre FT-IR. En outre, l'analyse HOMO, LUMO a été utilisée pour élucider les informations sur le transfert de charge au sein de la molécule. Les descripteurs de réactivité locale comme l'énergie de Gap, les indices de douceur et l'électrophilie sont exprimés selon le calcul lié à l'énergie des orbitales moléculaires de frontière et les données théoriques sont comparées aux données expérimentales.

## Références Bibliographiques

- [1] T. Ak, I. Gulcin. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem. Biol. Interact.*, 174 (2008) 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.05.003>.
- [2] B. Halliwell, Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am. J. Med.* 91 (1991) S14–S22. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90279-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90279-7)
- [3] T. Stevanovic, N. Diouf, M. Garcia-Perez. Bioactive polyphenols from healthy diets and forest biomass. *Curr. Nutr. Food Sci.*, 5 (2009) 264–295. <https://doi.org/10.2174/157340109790218067>.
- [4] G.M. Cole, G.P. Lim, F. Yang, B. Teter, A. Begum, Q. Ma, M.C. Harris-White. Frautschy, A. Prevention of Alzheimer's disease: omega-3 fatty acid and phenolic antioxidant interventions. *Neurobiol. Aging*, 26 (2005) S133 – S136. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.005>.
- [5] P. Codoñer-Franch, V. Valls-Belles, A. Arilla-Codoñer, E. Alonso-Iglesias. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Res*, 158 (2011) 369-384. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.08.004>.
- [6] E.M. Becker, L.R. Nissen. and L.H. Skibsted. Antioxidant Evaluation Protocols: Food Quality or Health Effects. *European Food Research and Technology*, 219 (2004) 561-571. <https://doi.org/10.1007/s00217-004-1012-4>.
- [7] M.Suhaj. Spice antioxidants isolation and their antiradical activity: a review. *Journal of Food Composition and Analysis* 19 (2006) 531–537. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2004.11.005>.
- [8] J.L. Pousset. Politiques nationales : place des médicaments traditionnels en Afrique. *Méd. Trop*, 66 (2006) 606-609.
- [9] E.A. Decker, B. Welch. Role of ferritin as a lipid oxidation catalyst in muscle food. *J. Agric. Food Chem.* 38 (1990) 674–677. <https://doi.org/10.1021/jf00093a019>.
- [10] H. Fleisch. Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. *Recent Results Cancer Res*; 116 (1989) 1–28. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-83668-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-83668-8_1).
- [11] M.A. Abdelmadjid, D. Haffar, F. Benghanem, S. Ghedhti, L. Toukal, V. Dorcetd, R. Bourzam. Synthesis, Crystal structure, Electrochemical, Theoretical Studies and Antioxidant Activities of New Schiff Base; *Journal of Molecular Structure* 1227 (2020) 129368. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129368>.
- [12] K. Douadi, S. Chafaa, T. Douadi, M. Al-Noaimi, I. Kaabi. Azoimine quinoline derivatives: Synthesis, classical and electrochemical evaluation of antioxidant, anti-inflammatory,

- antimicrobial activities and the DNA / BSA binding. *Journal of Molecular Structure* 1217 (2020) 128305. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128305>.
- [13] W. A. Zoubi, Y. Gun Ko. Organometallic complexes of Schiff bases: Recent progress in oxidation catalysis, *Journal of Organometallic Chemistry* 822 (2016) 173-188  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.08.023>.
- [14] W. A. Zoubi, Y. Gun Ko, Schiff base complexes and their versatile applications as catalysts in oxidation of organic compounds: part I, *Appl. Organometal. Chem.* 31(3) 2016,e3574  
<https://doi.org/10.1002/aoc.3574>.
- [15] W. A. Zoubia, A. A. S. Al-Hamdanib and M. Kaseema. Synthesis and antioxidant activities of Schiff bases and their complexes: a review, *Appl. Organometal. Chem.* 30 (2016) 810–817.  
<https://doi.org/10.1002/aoc.3506>.
- [16] N. Bougandoura, N. Bendimerad. Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha ssp. Nepeta (L.) Briq.* « *Nature & Technologie* ». *B-Sciences Agronomiques et Biologiques*, 09 (2013) 14- 19.
- [17] P. Comuzzo, F. Battistutta, M. Vendrame, M.S. Pérez, G. Luisi, R. Zironi. Antioxidant properties of different products and additives in white wine. *Food Chem.* 168 (2015) 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.028>.
- [18] R. Uddin, M.R. Saha, N. Subhan, H. Hossain, I.A. Jahan, R. Akter, A. Alam. HPLC analysis of polyphenolic compounds in gardenia jasminoides and determination of antioxidant activity by using free radical scavenging assays. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4 (2014) 273-281. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.040>.
- [19] R. Romanet, C. Coelho, Y. Liu, F. Bahut, J. Ballester, M. Nikolantonaki and R.D. Gougeon, The Antioxidant Potential of White Wines Relies on the Chemistry of Sulfur-Containing Compounds: An Optimized DPPH Assay. *Molecules*, 24 (2019) 1353. <https://doi.org/10.3390/molecules24071353>.
- [20] D. Mukhopadhyay, P. Dasgupta, D.S. Roy, S. Palchoudhuri, I. Chatterjee, S. Ali and S.G. Dastidar. A Sensitive *In vitro* Spectrophotometric Hydrogen Peroxide Scavenging Assay using 1,10-Phenanthroline. *Free Radicals and Antioxidants* 6 (2016).  
<https://doi.org/10.5530/fra.2016.1.15>.
- [21] R. Pulido, L. Bravo and 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. <https://doi.org/10.1021/jf9913458>.

- [22] M.K. Aadesariya, V.R. Ram, P.N. Dave. Evaluation of antioxidant activities by use of various extracts from *abutilon pannosum* and *grewia tenax* in the kachchh region. *MOJ Food Processing & Technology*, 5 (2017) 216-230. <https://doi.org/10.15406/mofpt.2017.05.00116>.
- [23] H. Ueno, S.Yamakura, R. Arastoo, T. Oshima and K. Kokubo. Systematic Evaluation and Mechanistic Investigation of Antioxidant Activity of Fullerenols Using  $\beta$ -Carotene Bleaching Assay Hindawi Publishing Corporation *Journal of Nanomaterials* 2014 (2014) 1-7. <https://doi.org/10.1155/2014/802596>.
- [24] S. Saoudi, S. Khennouf, N. Mayouf, S. Amira, S. Dehamna, H. Karim. Phytochemical Screening and *in vivo* and *in vitro* evaluation antioxidant capacity of *Fargaria ananassa*, *Prunus armeniaca* and *Prunus persica* fruits growing in Algeria. *Progress in Nutrition* 22 (2020) 236-252. <https://doi.org/10.23751/pn.v22i1.8011>.
- [25] J. Pérez-Jiménez, S. Arranz, M. Taberero, M.E. Diaz-Rubio, J. Serrano, I. Goni and F. Saura-Calixto. Updated Methodology to Determine Antioxidant Capacity in Plant Foods, Oils and Beverages: Extraction, Measurement and Expression of. *Food Research International*, 41 (2008) 274-285. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.12.004>.
- [26] D. Huang, B. Ou, R.L. Prior, The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assay, *J. Agric. Food Chem*, 53 (2005) 1841-1856. <https://doi.org/10.1021/jf030723c>.
- [27] M. Antolovic, P.D. Prenzler, E. Patsalides, S. McDonald, K. Robards,. Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, 127 (2002)183-198. <https://doi.org/10.1039/B009171P>.
- [28] F. Marc, F. Bri sb arre , A. Davin, M. Baccaunaud, C. Ferrand,. Antioxidant potential evaluation (TEAC) of vegetable extracts for food use. *Sciences des Aliments*, 24 (2004) 399-414. <https://doi.org/10.3166/sda.24.399-414>.
- [29] K. Moedritzer, R.R. Irani . The direct synthesis of  $\alpha$ -aminomethylphosphonic acids. Mannich-type reactions with orthophosphorous acid, *J. Org. Chem*. 31 (1966) 1603-1607. <https://doi.org/10.1021/jo01343a067>.
- [30] M. Mehri, N. Chafai, L. Ouksel, K. Benbougerra, A. Hellal, S. Chafaa. Synthesis, electrochemical and classical evaluation of the antioxidant activity of three  $\alpha$ -aminophosphonic acids: Experimental and theoretical investigation. *J. Mol. Struct*. 1171 (2018) 179-189. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.074>.
- [31] Z Hussain, E Yousif, A Ahmed and A Altaie. Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole . *Organic and Medicinal Chemistry Letters* (2014) 1-4. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-4-1>.
- [32] E.K. Fields. The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids, *J. Am. Chem. Soc*. 74, 6 (1952) 1528–1531. <https://doi.org/10.1021/ja01126a054>.

- [33] G. Keglevich, E. Bálint, The Kabachnik-Fields Reaction: Mechanism and Synthetic Use. *Molecules* 2012, 17, 12821-12835. <https://doi.org/10.3390/molecules171112821>.
- [34] E. Bálint, A. Tripolszky, Á. Tajti, Synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates by the Kabachnik-Fields reaction and by the Pudovik reaction, In: Keglevich, G. (ed.) *Organophosphorus Chemistry – Novel Developments*, Germany: Walter de Gruyter GmbH, 2018. pp. 108-147. <https://doi.org/10.1515/9783110535839-006>.
- [35] R. Damiche and S. Chafaa. Synthesis of new bioactive aminophosphonates and study of their antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activities as well the assessment of their toxicological activity, 1130 (2017) 1009-1017. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.10.054>.
- [36] S. Zaout, S. Chafaa, A. Hellal, O. Boukhemis, L. Khattabi, H. Merazig, N. Chafai, C. Bensouici, L. Bendjeddou. Hydroxyphenylamine phosphonate derivatives: Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and evaluation of their anti-Alzheimer effects and antioxidant activities. *Journal of Molecular Structure* 1225 (2021) 129121. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129121>.
- [37] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbougerra, Dj Daoud, A. Hellal, M. Mehri, Synthesis, characterization and the inhibition activity of a new  $\alpha$ -aminophosphonic derivative on the corrosion of XC48 carbon steel in 0.5 M  $H_2SO_4$ : experimental and theoretical studies, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 70 (2017) 331-344. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2016.10.026>.
- [38] O. Moumeni, S. Chafaa, R. Kerkour, K. Benbougerra, N. Chafai. Synthesis, structural and anticorrosion properties of diethyl (phenylamino) methyl phosphonate derivatives: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure* 1225 (2021) 129-121. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127693>.

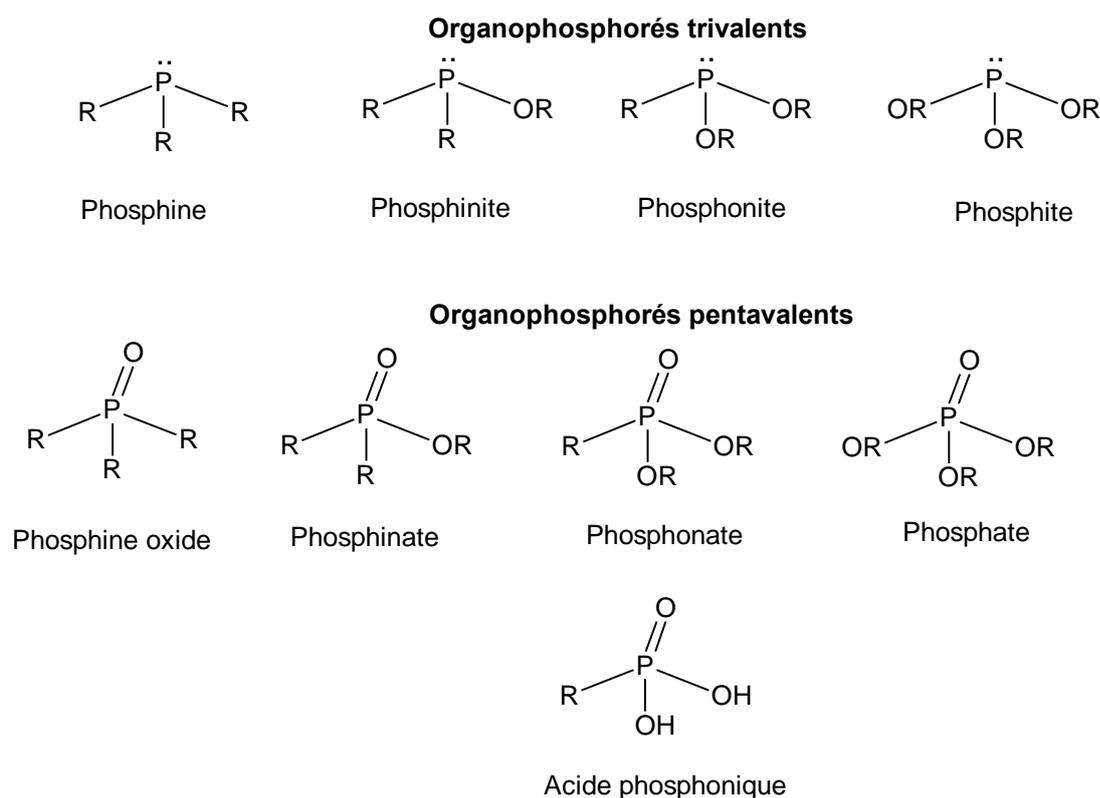
# **CHAPITRE I**

## **Rappel bibliographique et aperçu**

## I) Les phosphonates

### I.1) Généralité

Le phosphore est un élément polyvalent. Il peut former une variété de liaisons covalentes et des composés subséquents, y compris les sels inorganiques (souvent des sels de sodium, d'ammonium, ou de calcium des phosphates), des complexes de métaux de transition, et des importants composés organophosphorés qui sont utiles en processus biologiques et industriels. En brisant la règle de l'octet il peut y avoir l'orbitale «d» d'où l'état d'oxydation de cet élément chimique dépasse de 3 à 5. Bien qu'il est souvent trouvé comme une espèce tri- ou pentavalent dans la nature, le phosphore a haute affinité pour l'oxygène, les plus connus composés organophosphorés sont représentés par schéma.I.1. En outre, les composés phosphorés possèdent une nature diphilique, ils peuvent agir à la fois comme nucléophile et électrophile à différentes étapes dans le même mécanisme de réaction.



**Schéma.I.1** : Quelques structures célèbres des composés organophosphorés

Les phosphonates sont des composés organiques contenant le groupement C-PO(OR)<sub>2</sub>, où R peut représenter un alkyle ou un aryle. Ce sont des dérivés de l'acide phosphonique H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Ils ont souvent une tendance à former des liaisons C-P, ce qui les rend résistant à l'hydrolyse [1, 2].

### **I.1.1) Importance du phosphore pour les plantes**

Le phosphore est un nutriment important pour les plantes et constitue environ 0,2 % de la masse sèche de la plante. Le phosphore est une partie intégrante du métabolisme énergétique, un constituant des acides nucléiques et des membranes cellulaires chez les plantes. Par conséquent les plantes ne peuvent pas se développer sans un bon approvisionnement de ce nutriment [3]. Les phosphates agissent généralement comme des vecteurs d'énergie dans plusieurs processus métaboliques. Les phospholipides jouent un rôle important dans la fonction et la rigidité des membranes. La déficience de phosphore induit une réduction de la croissance et de la productivité des plantes, ainsi sur les processus biochimiques tels que la photosynthèse et la respiration [4].

### **I.2) Propriétés des phosphonates**

Les phosphonates sont des composés organiques du phosphore. Ils possèdent une grande solubilité dans l'eau à cause de leurs polarités relatives. D'autre part ces composés ont une particularité intéressante liée à leurs aptitudes à capter les ions métalliques [5]. Ainsi les phosphonates sont également peu toxiques et biodégradables en libérant des phosphates [6].

En biologie ces systèmes moléculaires sont très actifs et ils jouent des rôles clés dans les cycles énergétiques. Dans les végétaux ces systèmes jouent un rôle physiologique particulier à plusieurs niveaux, Ils favorisent la croissance des plantes et le développement des racines, en plus de la rigidité des tissus.

Les phosphonates occupent une place à part parmi les fongicides systémiques actuellement utilisés [7]. Ils présentent une bonne flexibilité d'utilisation par leur activité fongitoxique élevée, la durée prolongée des protections obtenues, l'absorption rapide après application foliaire ou racinaire et surtout un transport symplastique et/ou apoplastique qui assure une meilleure distribution du produit dans la plante et donc une protection plus efficace.

Ils pourraient être utilisés dans la lutte contre des parasites nuisibles appartenant à d'autres champignons. Les verticillioses, par exemple, sont des maladies fongiques vasculaires (trachéomycoses) causées par des délomycètes du genre *Verticillium* [8, 9]. Ces parasites se rencontrent fréquemment sous les climats tempérés où ils attaquent une large gamme d'espèces cultivées ou ornementales [10].

Dans l'industrie (exploitation non biologique): Les phosphonates sont des agents chélateurs efficaces pour des ions métalliques divalents et trivalents, Ils sont souvent stables dans des conditions difficiles : à haute température, pH bas et élevé et en présence des oxydants. À cet effet, les phosphonates sont largement utilisés dans les systèmes de refroidissement des eaux qui

servent également à contrôler la corrosion du fer et de l'acier et dans les champs de pétrole pour inhiber la formation de tartre [11].

Les phosphonates sont également utilisés dans la production de pâte et papiers et dans l'industrie textile, ils sont utilisés comme stabilisants de blanchiment au peroxyde, agissant comme des agents chélatants pour les métaux qui pourraient inactiver le peroxyde [12]. Dans les détergents, ils sont utilisés comme une combinaison d'agent chélatant, d'inhibiteur de tartre et de stabilisant de blanchiment [13].

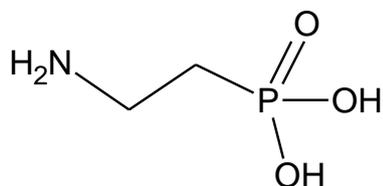
L'acidification de puits de pétrole entraîne une corrosion métallique grave. Pour réduire l'attaque agressive de l'acide sur les tubes et les matériaux de tubage, des inhibiteurs tels que les phosphonates sont ajoutés à la solution acide pendant le processus d'acidification [14].

La formation de tartre dans les puits de gaz et de pétrole est un problème courant et persistant pendant la production, le traitement, le transport et l'élimination de l'eau salée coproduite; l'inhibition de cette formation de tartre est une priorité. Le tartre peut se former à la suite d'une réaction chimique entre l'eau ou une certaine impureté dans l'eau et le tuyau lui-même. Les bactéries réduisent le sulfate et libèrent du sulfure d'hydrogène, qui réagit avec le fer pour former du tartre de sulfure ferreux [15].

Vu leur substantiel structure nucléophilicité et leur capacité à se lier à la surface métallique au moyen d'une interaction  $-\pi$  [16, 17]. Les phosphonates en particulier sont considérées comme des inhibiteurs organiques potentielles de corrosion. Ils peuvent également être utilisés comme des additifs anticorrosion dans les peintures [18].

### *1.2.1) Amino phosphonates :*

L'acide 2-aminoéthylphosphonique, noté AEP et représenté dans la Figure.I.1, est le premier composé naturel contenant une liaison C-P. Il a été isolé d'un rumen de mouton pour la première fois en 1959 [19]. En effet, autre sources d'isolement de AEP analogues ont été découvertes tel que les invertébrés marins (phytoplancton protozoaire) [20]

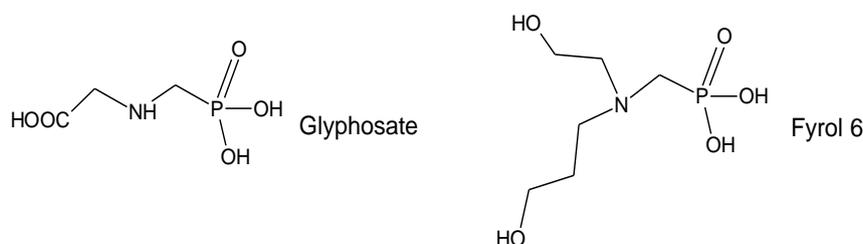


**Fig I.1:** structure de l'acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP)

C'est l'un des phosphonates les plus abondants dans la nature.

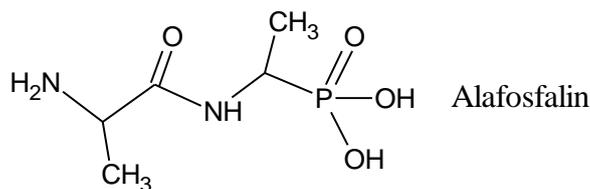
### I.2.1.1) Propriétés des dérivés acides $\alpha$ -aminophosphoniques

De nos jours les  $\alpha$ -aminophosphonates sont utilisés dans plusieurs secteurs d'activités. En agriculture : pesticides [21], insecticides [22] et herbicides [23]. En titre d'exemple, les plus fréquemment utilisés au monde, l'herbicide glyphosate et le Fyrol 6 utilisé comme ignifuge dans différents matériaux.



**Fig I.2** : Structures moléculaires de Glyphosate et Fyrol

Dans la biologie les aminophosphonates sont importantes dans le métabolisme des protéines et des acides aminés tels que l'acide aminoéthylphosphonique (AEP) [24] et l'antibiotique alafosfalin Fig.3 qui bloque la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de l'alanine-racémate. En effet, ces acides ont été utilisés dans la synthèse des inhibiteurs de protéases [25].



**Fig I.3** : Structure moléculaire d'Alafosfalin

Les acides  $\alpha$ -aminophosphoniques, ont attiré beaucoup d'attention dans la recherche de médicaments en raison de leur faible toxicité pour les mammifères. Ils sont des cibles importantes dans le développement des antibiotiques, des antiviraux, des espèces et des antihypertenseurs, des agents anti-tumoraux en fonction de leur effet d'inhibiteurs de la GABA-récepteurs, les inhibiteurs d'enzymes et des anti-métabolites [26]. Les dérivés de diaryl  $\alpha$ -aminophosphonate sont des inhibiteurs sélectifs et très puissants des sérines protéases, et peuvent ainsi médire les processus patho-physiques de la croissance du cancer, des métastases, de l'arthrose ou de l'insuffisance cardiaque [27]. La dialkylglycine décarboxylase [28] et la leucine aminopeptidase [29] sont également inhibées par  $\alpha$ -amino-phosphonates. Le cyanoacrylate [30] et les dérivés amides [31] des  $\alpha$ -aminophosphonates sont des composés antiviraux actifs et des désactivateurs du virus de la mosaïque du tabac.

### I.3) Méthodes de synthèse issues d'un atome de phosphore tricoordiné

Les phosphonates sont des molécules comprenant un atome de phosphore tétracoordiné, possédant une liaison carbone-phosphore. Dans ce contexte nous nous sommes fixés pour but de mettre en exergue les différentes voies de synthèse qui permettent d'accéder à ce type de composés.

Les méthodes synthétiques les plus intéressantes et les plus employées pour préparer les phosphonates consistent à utiliser des composés présentant un atome de phosphore tricoordiné.

#### I.3.1) Divers axes de synthèse :

- la transposition des phosphites tertiaires encore appelée réaction d'Arbuzov ou Michaélis-Arbuzov est l'application la plus courante et la plus ancienne.
- la réaction opérant à partir de phosphites ou réaction de Michaélis-Becker.
- la condensation de trois composants (amine, phosphite, aldéhyde ou cétone) selon la réaction de Kabachnik – Fields qui accède la formation des composés  $\alpha$ -aminophosphonates

##### I.3.1.1) Réaction de Michaélis-Arbuzov

La réaction d'Arbuzov [32,33] est la voie la plus simple pour obtenir la liaison carbone phosphore. Elle a été découverte et décrite à l'origine par Michaélis et Kaehne [34] en 1898.

Cette réaction implique l'action d'un phosphite de trialkyle avec un halogénure d'alkyle ou d'aryle et ce dans des conditions opératoires facilement accessibles : le plus-souvent un simple chauffage des réactifs en absence de solvant et une purification des produits par distillation sous pression suffisamment réduite pour obtenir les produits correspondants.

Cette réaction apparaît comme l'une des plus utilisées et étudiées en ce qui concerne la synthèse des composés organophosphorés et permet l'accès principalement aux phosphonates mais aussi aux esters d'acides phosphiniques.

Cette voie de synthèse comprend deux étapes principales [35] :

- 1) une quaternisation initiale du phosphite de trialkyle par attaque nucléophile sur l'halogénure d'alkyle,
- 2) une déalkylation du cation alkoxyphosphonium par l'anion libéré

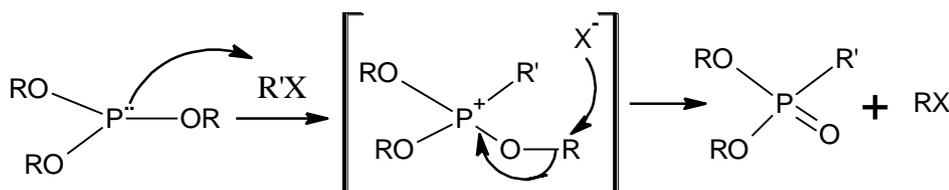


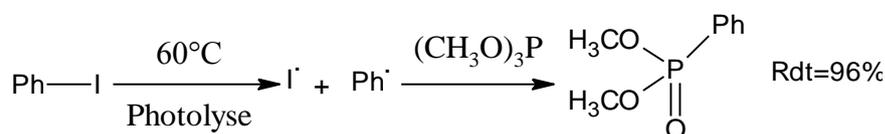
Fig I.4 : Mécanisme réactionnel générale

Cette réaction est conditionnée par la formation de l'ion phosphonium intermédiaire et consiste en une attaque nucléophile du phosphite sur le dérivé halogéné.

Dans certains cas l'utilisation d'un catalyseur de réaction est nécessaire. En ce qui concerne la réactivité des groupements choisis, elle s'effectue selon la séquence suivante:



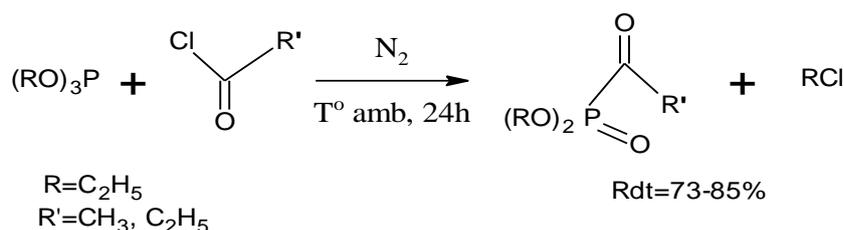
La réaction de l'iodobenzène avec un phosphite de trialkyle ne peut se faire en condition normale mais doit être photocatalysée [36]. Cette photolyse se fait à la température de 60°C avec le phosphite de triméthyle et fournit le phosphonate issu de la réaction d'Arbuzov d'après un mécanisme de type radicalaire avec un très bon rendement.



**Fig I.5** : Mécanisme radicalaire de la réaction d'Arbuzov

Certains halogénures de métaux de transition servent également de catalyseurs tels que le dichlorure de palladium [37]  $\text{PdCl}_2$ . Des sels de nickel et de cobalt [38] tels que  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  et  $\text{CoCl}_2$  peuvent être aussi utilisés. Enfin plus récemment, l'hydroquinone, la phénothiazine [39] ont été utilisées en tant que catalyseurs.

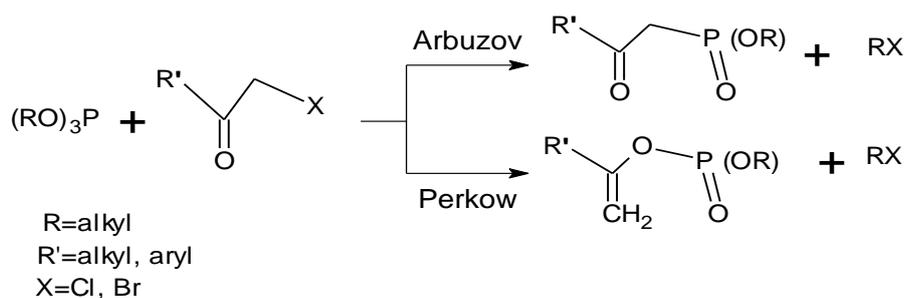
La réaction d'Arbuzov s'effectue également avec des chlorures d'acide [40,41] ou des anhydrides d'acides, donnant lieu à des composés du type :



**Fig I.6** : Réaction des composés halogénés en présence de catalyseur

Par contre dans le cas d'une addition de phosphites de trialkyle sur des cétones  $\alpha$ -halogénées par exemple, on peut obtenir un mélange de deux produits issus de la réaction par attaque du phosphore sur la fonction carbonyle : le phosphonate et le phosphate d'énol.

Il s'agit d'une réaction antagoniste à celle d'Arbuzov connue par la réaction de Perkow [42,43].



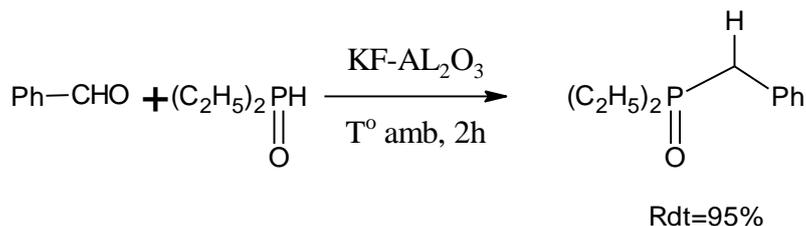
**Fig I.7** : Réaction d'Arbuzov-Perkow

### I.3.1.2) Réaction de Michaélis-Becker [44]

De nombreux types de réactions ont été approuvés par Michaélis-Becker, dans ce contexte on définit en titre d'exemple les réactions typiques suivantes :

#### a) L'addition des phosphites secondaires sur des composés insaturés :

La synthèse des hydroxyalkylphosphonates peut se faire également par les aldéhydes en présence d'alumine [45]. Les bases faibles telles que l'alumine, peuvent former l'anion phosphite et le faire réagir avec le dérivé carbonyle, comme le montre l'exemple ci-dessous :

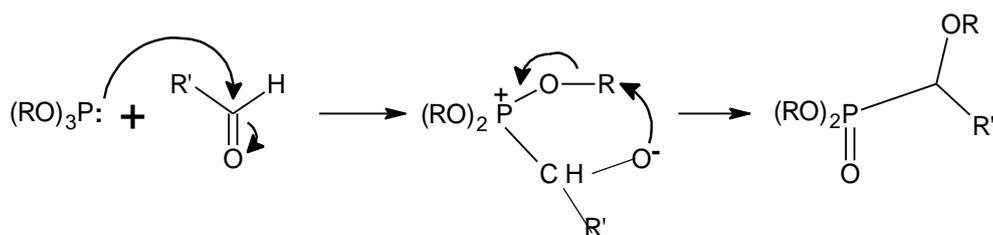


**Fig I.8** : Réaction de phosphite secondaire

#### b) L'addition des phosphites tertiaires sur des composés insaturés :

Les phosphites tertiaires possédant un atome de phosphore porteur d'un doublet libre, jouent normalement le rôle de nucléophile, ils réagissent notamment avec les aldéhydes possédant un actif groupement carbonyle [46].

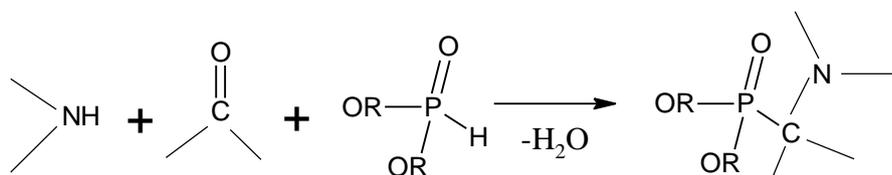
L'addition conduit à la formation d'un ion phosphonium intermédiaire instable qui se stabilise instantanément en phosphonate.



**Fig I.9** : réaction des phosphites tertiaires

### I.3.1.3) Kabachnik-Fields Réaction

La méthode de base pour la préparation des  $\alpha$ -aminophosphonates, des équivalents synthétiques précieux et des substrats biologiquement actifs, implique la condensation d'une amine primaire ou secondaire, d'un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et d'un dialkyl phosphite [47,48].



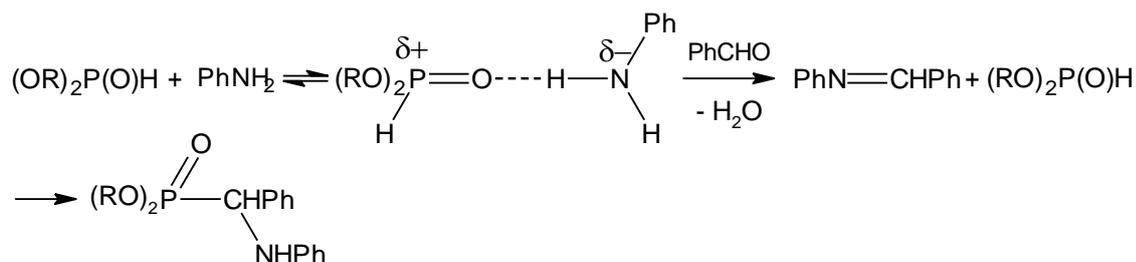
**Fig I.10** : Concept général de la réaction de Kabachnik-Fields

Le phosphite de dialkyle, représente un bon choix pour la synthèse de  $\alpha$ -aminophosphonates qui ont une importance significative en raison de leur activité biologique. En général, ces réactions à trois composants peuvent se produire via une imine ou un intermédiaire.

#### I.3.1.3.1) Voies possibles pour la réaction de Kabachnik – Fields

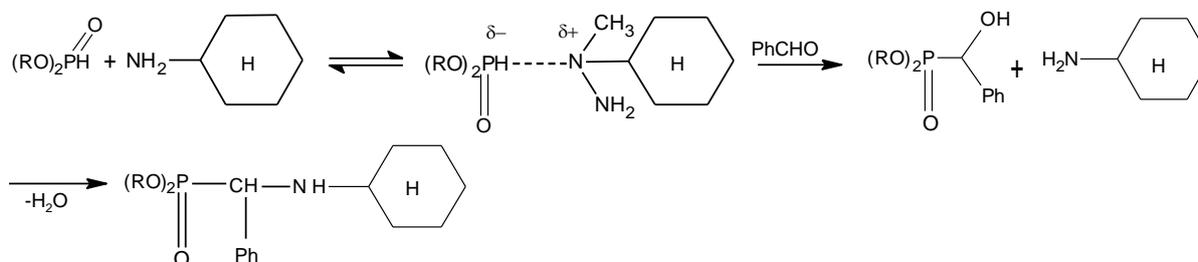
Cherkasov et ses collaborateurs. Ont étudié en détail le mécanisme de la réaction de Kabachnik – Fields. Une possibilité est qu'une imine (une base de Schiff) soit formée à partir du composé carbonyle et de l'amine (primaire), et puis le phosphite de dialkyle est ajouté sur l'unité C=N de l'intermédiaire. L'autre voie assume la formation d'un phosphonate de  $\alpha$ -hydroxy par l'addition du phosphite de dialkyle au groupement carbonyle du composant oxo, puis l'hydroxyphosphonate subit une substitution par l'amine pour fournir le  $\alpha$ -aminophosphonate.

Sur la base d'études cinétiques, il a été conclu que le mécanisme dépend de la nature des réactifs. Par exemple, la condensation de l'aniline, du benzaldéhyde et d'un dialkylphosphite étant supposée selon le mécanisme de «l'imine». Il a été constaté qu'avant la condensation de l'aniline et du benzaldéhyde, une liaison H est formée entre la fonction P=O du phosphite et l'unité HN de l'amine. [Schéma.I.2.](#) [49,50].



**Schéma I.2 :** Mécanisme «imine» proposé pour une réaction de Kabachnik-Fields.

Dans un autre cas, Cherkasov et al [51] ont suggérés que la réaction de la cyclohexylamine plus nucléophile, du benzaldéhyde et d'un dialcylphosphite ait lieu via le «hydroxyphosphonate» route. Là encore, une interaction a été corroborée pour précéder l'addition du dialcylphosphite sur l'unité C=O de composé oxo. Selon cela, une liaison H est formée entre la fraction P(O)H du phosphite et l'atome d'azote de l'amine.



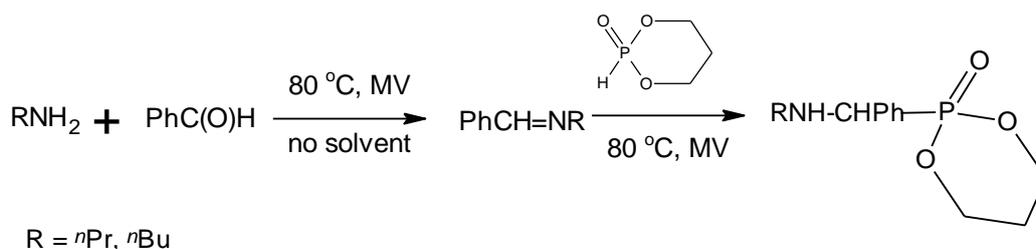
**Schéma I.3 :** Deuxième voie proposée pour le mécanisme réactionnel de Kabachnik-Fields.

Plus tard, cependant, Zefirov et Matveeva ont prouvés que la condensation de cyclohexylamine, benzaldéhyde et dialcylphosphite suit la « route imine », ils ont conclu qu'il n'y a pas de véritable preuve expérimentale de la route hydroxyphosphonate [52]. En effet ils ont mentionnés que la réaction de cyclohexylamine, benzaldéhyde et dibutylphosphine oxide procède la fonction imine [53] à travers l'intermédiaire.

En général, ces réactions à trois composants peuvent se produire via une imine ou un hydroxyphosphonate intermédiaires.

Pour clarifier la situation, le suivi de quelques réactions de Kabachnik-Fields par *in situ* Fourier transform (FT) IR spectroscopy [52] peut indiquer la participation de l'imine intermédiaire qui a également été justifié par des calculs théoriques. L'attribution du bande imine par les spectres IR envers  $1600\text{ cm}^{-1}$  a fait l'objet de savoir précisément la voie qu'il faut suivre pour confirmer le sens du mécanisme.

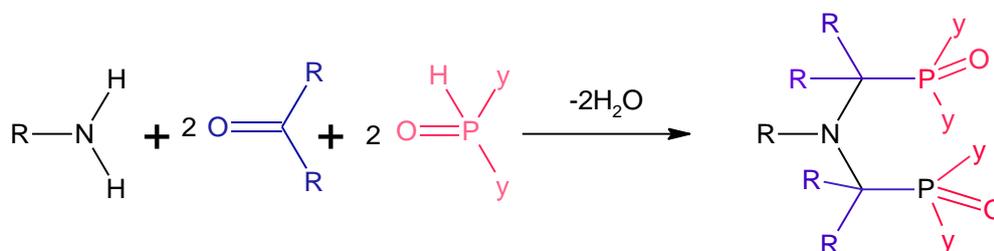
A cet effet, il est possible d'effectuer une condensation de composant phosphoré après avoir passé par la formation d'imine intermédiaire, selon la réaction accordée par [54]



**Schéma I.4:** Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates via l'intermédiaire imine

#### I.3.1.3.2) Double Kabachnik–Fields Réactions

Dans la double Kabachnik–Fields condensation, une amine primaire réagit avec 2 équivalents d'un composé carbonyle (aldéhyde or cétone) et avec 2 équivalents d'un composant phosphoré. Cette réaction est une voie de synthèse élégante pour la préparation des dérivés bis ( $\alpha$ -aminophosphonates). [55]

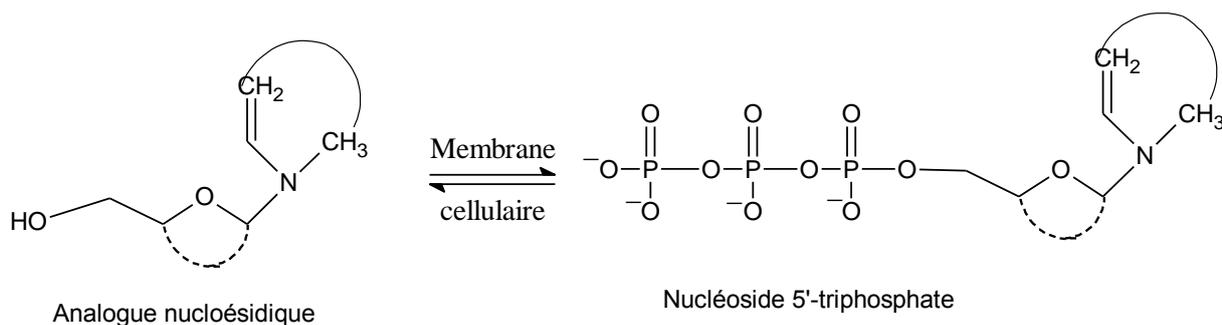


**Schéma I.5:** Schéma général de la double réaction de Kabachnik-Fields

#### I.4) Utilisation des phosphonates dans la thérapie

Les hépatites aiguës ou chroniques posent un grand problème de santé publique dans le monde. On estime que les virus des hépatites B et C sont responsables de 57 % des cas de cirrhose du foie et de 78 % des cancers du foie. Des millions de personnes sont infectées dans le monde par cette contagieuse maladie virale de l'hépatite qui provoque des milliers de morts chaque année.

La compréhension des mécanismes de réplication des virus a permis le traitement de certaines affections d'origine virale par des médicaments synthétiques. Les analogues nucleosidiques sont des agents thérapeutiques qui présentent une efficacité importante pour inhiber ce risque viral. Les analogues nucleosidiques ne sont actifs qu'après leurs transformations en nucléosides triphosphates [56]. Pour cela, ils subissent des phosphorylations intracellulaires successives pour être converti en leurs dérivés 5'-triphosphates correspondants qui représentent la forme active.



**Schéma I.6** : Métabolisation d'un nucléoside en sa forme triphosphate.

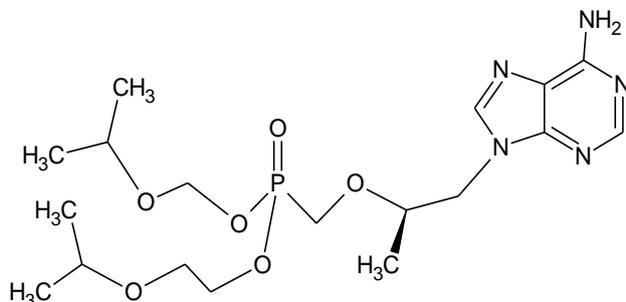
Ces analogues subissent, après pénétration dans la cellule hôte, et par leurs interactions avec des enzymes virales essentielles (principalement des ADN et ARN polymérases) [57] une séquence de phosphorylation menant aux nucléosides 5'-triphosphates. Ces derniers peuvent agir comme inhibiteurs compétitifs de la polymérase virale, ou comme substrats alternatifs [58].

Des dizaines de nucléosides sont développés pour l'utiliser en tant que médicaments antiviraux. Parmi eux les phosphonates qui peuvent également être convertis en leurs formes actives à travers le mécanisme de phosphorylation.

#### 1.4.1) Analogues Anti-HSV

Le premier analogue nucléosidique a été commercialisé dans le traitement d'infection herpétique est l'acyclovir. Il a été découvert en 1977 [59].

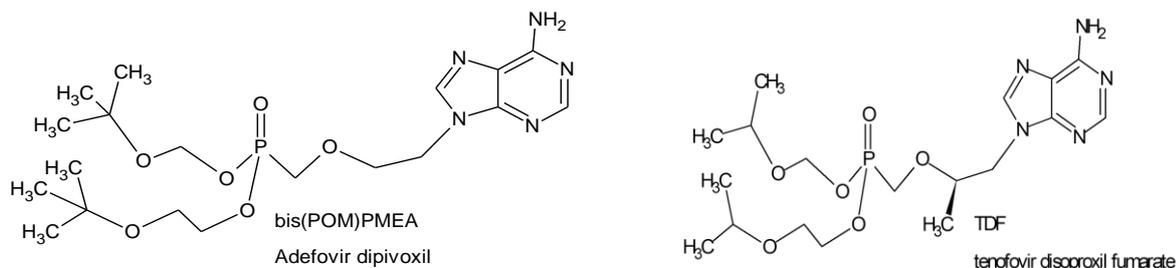
Ce médicament est utilisé dans le traitement de l'herpès simplex (HSV type 1 et 2) et de la varicelle-zona (VZV). [60]. Sa découverte a déclenché le début d'une nouvelle-ère dans la thérapie antivirale et provoquée la recherche de nouveaux nucléosides antiviraux. Le Cidofovir est l'un parmi les analogues nucléosidiques phosphonates qui ont été découverts pour le traitement des infections causées par le virus de l'herpès. [Figure.I.11](#).



**Fig I.11**: Structure de HPMPC : (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl methoxypropyl) cytosine "Cidofovir"

#### I.4.2) Analogues Anti-VHB

L'adefovir dipivoxil (bis(POM)PMEA) et le tenofovir disoproxil fumarate (TDF) sont des prodrogues d'acyclonucleosides phosphonates de l'adénine [61]. Ont été approuvés pour le traitement de l'hépatite virale de type B.

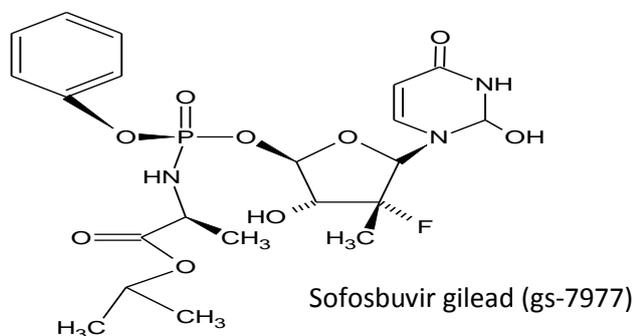


**Fig I.12** : Analogues nucléosidiques approuvés comme agents anti-VHB.

#### I.4.3) Analogues Anti-VHC

Plusieurs classes d'analogues de nucleosides ont été développées ou sont en cours de développement pour le traitement des affections par le virus de l'hépatite C.

Récemment, un nouvel analogue nucléotidique est utilisé en clinique, le sofosbuvir (approuvé en 2013) qui est une prodrogue dérivée de la famille de la 2'- $\alpha$ -F-2'- $\beta$ -C-méthyluridine [62].

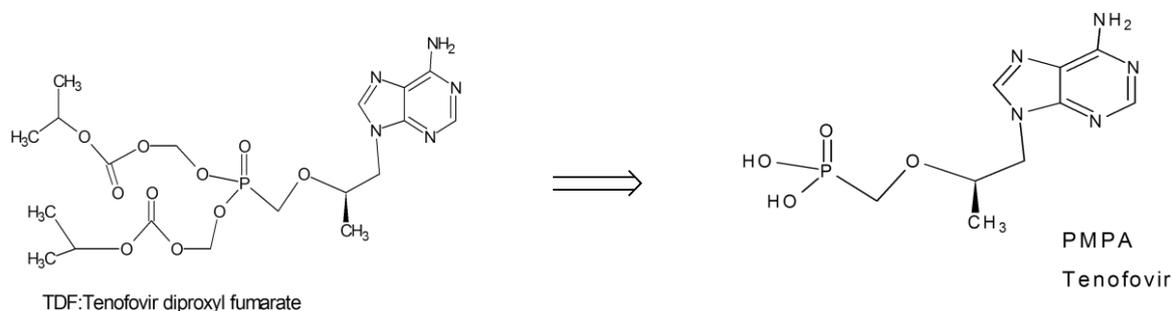


**Figure I.13** : Structure d'analogue nucléosidique approuvé comme agent anti-VHC.

#### I.4.4) Analogues Anti-VIH

Après l'identification du virus de l'immunodéficience humaine (HIV). Le tenofovir [(*R*)-9-(2-phosphonométhoxypropyl) adénine, PMPA] et sa prodrogue TDF (tenofovir disoproxil fumarate) ont été décrits en 1993 pour leurs propriétés anti-VIH [63,64]. Le TDF est commercialisé en 2001 sous le nom Viread® dans le traitement du SIDA et approuvé également en 2008 pour le traitement de l'hépatite chronique de type B. Il est largement utilisé en polythérapie du VIH en combinaison avec un ou plusieurs médicaments. La transformation du

TDF en PMPA est réalisée sous l'effet d'estérases, il subit ensuite deux phosphorylations successives pour être converti en sa forme active [Figure.I.14](#).



**Fig I.14** : Analogues nucléotidiques anti-VIH

Le groupement phosphonate comprenant dans la structure permet à cet inhibiteur d'éviter la 1ère étape de phosphorylation en tenant compte qu'elle s'agit de l'une des étapes limitantes dans la conversion d'un nucléoside en nucléoside 5'-triphosphate.

La plupart des analogues nucléosidiques ont des effets secondaires et/ou limitations pharmacologiques affectant leurs utilisations à long terme pour le traitement des patients infectés par ces types de virus.

#### *1.4.5) Thérapeutique de l'ostéoporose*

L'ostéoporose provoque les fractures de fragilisation. Ces fractures se produisent à la suite d'un traumatisme mineur, mais elles entraînent des conséquences sérieuses telles que la douleur et l'incapacité physique. Les bisphosphonates font partie de la catégorie des médicaments les plus souvent utilisés pour traiter l'ostéoporose comme l'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique, en fait ils réduisent le risque de fracture des os (hanche, colonne et autres parties du corps), ainsi améliorent la solidité des os.

### **I.5) Activités biologiques**

Vue l'exploitation bénéfique de nombreux produits naturels et synthétisés dans l'activité biologique ; diverses applications sont évaluées et optimisées dans l'axe de réduire ou de prévenir les effets nuisibles des espèces oxydantes, virales et inflammatoires.

#### **I.5.1) Antioxydants**

Les antioxydants sont des composés qui peuvent retarder, entraver ou empêcher l'oxydation des composés sensibles par différents mécanismes comme les radicaux libres, les enzymes pro-oxydants ou chélation des ions métalliques actifs en fonction de la nature des agents oxydants [65].

L'oxygène est essentiel à notre survie, cependant son utilisation par les cellules de notre corps n'est pas sans danger. Une partie significative (1-2 %) de l'oxygène que nous respirons est transformée en dérivés toxiques appelés **radicaux libres** [66]. qui sont des dérivés du fonctionnement normal du corps, mais qui sont aussi produits en plus grand nombre lorsque le corps est agressé (cigarette, pollution, infections, etc.). A cause de leur réactivité, en conséquence qu'ils possèdent un ou plusieurs électrons libres, les radicaux libres peuvent réagir et endommager les composantes cellulaires comme les protéines, les lipides et l'ADN [67].

Les principales espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des formes réduites de O<sub>2</sub>: l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), le radical hydroxyl (OH<sup>•</sup>), mais aussi les radicaux oxyl (RO<sup>•</sup>), peroxy (ROO<sup>•</sup>) et le monoxyde d'azote (NO<sup>•</sup>).

Les ERO incluent aussi des espèces non radicalaires, notamment le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), le dioxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), l'acide hypochloreux (HOCl), l'ozone (O<sub>3</sub>) et le peroxydinitrite (ONOO<sup>-</sup>) [68,69]

En fonction de leur mode d'action, les antioxydants peuvent être classés en deux grandes catégories :

- ceux qui limitent la propagation des chaînes d'oxydation, appelés antioxydants par rupture de chaînes ou encore piègeurs de radicaux libres (radical scavengers). Ce sont plus souvent des donneurs d'hydrogène (H-donors) ou des nitroxydes;
- ceux qui empêchent ou limitent les amorçages de chaînes appelés antioxydants préventifs, tels que les désactivants des métaux (Fe et Cu interviennent souvent dans le processus d'amorçage), les décomposeurs de peroxydes.

### ***1.5.2) Différentes familles d'espèce antioxydant***

Les antioxydants ont fait l'objet de nombreuses études [70,71]. La compréhension de l'oxydation des produits organiques par l'oxygène (autooxydation) et sa prévention est en effet d'un grand intérêt aussi bien pour la conservation des produits manufacturés (polymères, produits cosmétiques, produits agroalimentaires...) que pour leurs actions dans les systèmes biologiques (lutte contre les maladies liées à des dégénérescences cellulaires).

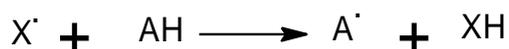
Les antioxydants sont naturellement présents dans toutes les plantes, les micro-organismes, les champignons et même dans les tissus animaux, ils sont aussi pratiquement synthétisés.

#### ***1.5.2.1) Antioxydants par rupture de chaînes***

Les antioxydants par rupture de chaîne représentent une catégorie importante d'antioxydants qui interviennent au niveau des processus d'oxydation dans de nombreux systèmes chimiques et biologiques en piégeant les radicaux responsables de l'oxydation [72]. Différentes catégories d'antioxydants peuvent fonctionner de cette manière.

##### ***1.5.2.1.1) Donneurs d'hydrogène***

Les donneurs d'hydrogène bloquent les réactions d'oxydation en chaîne en fonctionnant comme « pièges » de radicaux. Pour être efficace l'antioxydant AH doit piéger le radical X très réactif en donnant un radical A' moins réactif :



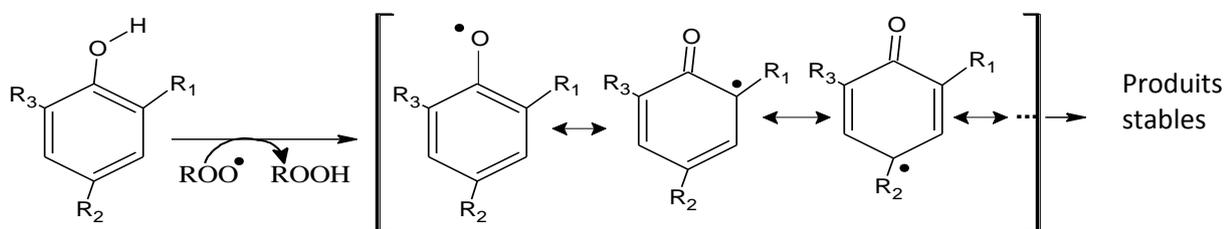
**Fig I.15** : Mécanisme radicalaire de piégeage des radicaux

Le radical formé à partir de « AH » doit être stable et disparaître en donnant des produits peu réactifs.

Plusieurs types de composés peuvent jouer le rôle de donneur d'hydrogène. Les plus fréquemment rencontrés sont les composés phénoliques, les amines aromatiques et les benzofuranones.

## I.5.2.1.1.1) Composés phénoliques

Les antioxydants phénoliques sont parmi les stabilisateurs les plus utilisés dans différents domaines. [Figure.I.16](#)



**Fig I.16.** Stabilisation du radical phénoxy

La stabilité du radical phénoxy formé est fonction de l'encombrement stérique des substituants en position 2 et 6 ( $R_1$  et  $R_3$ ). De plus, les groupements alkyles stabilisent le radical par effet inductif donneur.

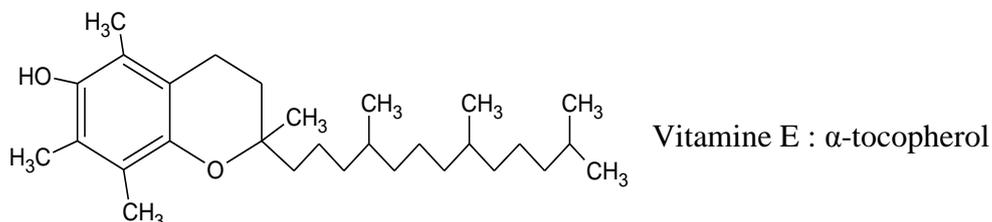
✓ **Le BHA** (ter-Butyl-Hydroxy-Anisole) et **le BHT** (ter-Butyl- Hydroxy-Toluène) : sont des composés phénoliques synthétiques couramment utilisés comme antioxydants dans l'agroalimentaire, cosmétique et pharmaceutique. Mais leur emploi est astreint à des règlements rigoureux à cause des soupçons qui planent sur leur toxicité (troubles hépatiques et cancers) [73].



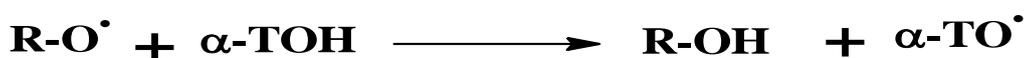
**Fig I.17** : Structures moléculaires de BHT (3,5-ditertiobutyl-4-hydroxytoluène) et BHA : (3-tertiobutyl-4-hydroxyanisole)

✓ **Vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol)** : La vitamine E fait partie de la famille des tocophérols, cette famille comprend 4 substances ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ),  $\alpha$ -tocophérols est la forme la plus active [74]. Elle est connue pour agir en tant qu'antioxydant naturel *in vivo* [75]. Présente dans les cellules vivantes, elle participe activement à l'inhibition des radicaux libres impliqués dans les processus d'oxydation des tissus [76]. Elle est également considérée comme le principal inhibiteur de la peroxydation lipidique [77] et a été utilisée pour stabiliser des polymères [78]. Durant la réaction

antioxydante, le  $\alpha$ -tocophérol est converti en radical  $\alpha$ -tocophérol beaucoup plus stable en perdant un hydrogène arraché par une espèce radicalaire (radical peroxy) [79].



**Fig I.18** : Structure schématisée de la vitamine E



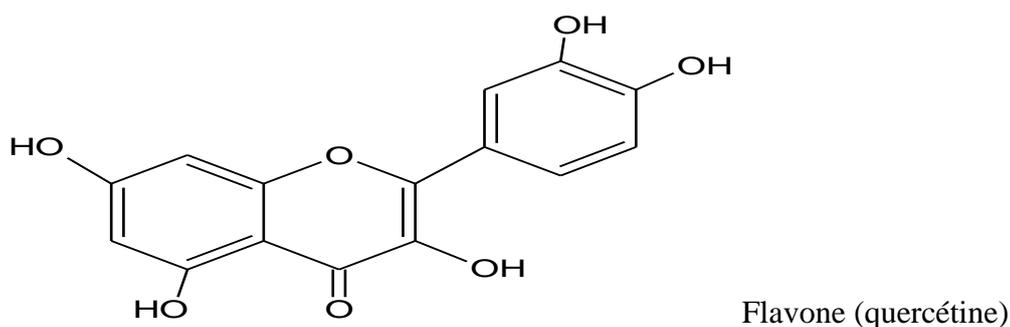
**Fig I.19** : Mécanisme réactionnel de l'antiperoxydation lipidique

✓ **Flavonoïdes** : sont très étudiés comme agents antiviraux, anti-allergènes, anti-inflammatoires ou anticancéreux [80,81]. Les flavonoïdes représentent les constituants importants de la nourriture humaine, décrit par l'étude de **Chevaley** [82].

Les flavonoïdes peuvent se diviser en 6 classes : flavanes, flavanones, flavones, isoflavones, flavanols et anthocyanines. La **quercétine** (flavones) est connue pour leur pouvoir pro-oxydant. Ce comportement est attribuées à leur aptitude à chélater le fer ou d'autres métaux [83]. En revanche La quercétine intervient dans l'insuffisance veineuse par une diminution de la perméabilité et une augmentation de la résistance des capillaires. Ces composés sont des antiradicalaires puissants, ils peuvent piéger les radicaux libres tels que  $OH^{\bullet}$  en s'oxydant selon la réaction suivant: [84].



**Fig I.20** : Réaction d'antioxydation des radicaux hydroxylés



**Fig I.21** : Structure moléculaire de quercétine

## I.5.2.1.2) Amines aromatiques

Ces antioxydants, appartenant à la famille des anilines, sont capables de piéger les radicaux libres. Du fait de leur toxicité, la plupart des dérivés des amines aromatiques ne sont pas autorisés pour des applications en contact avec les aliments, tels que les matériaux d'emballage, ce qui limite largement leur utilisation [85,86].

## I.5.2.1.3) Benzofuranones

Une autre famille de piégeurs de radicaux est constituée par les benzofuranones [87]. Ces composés se comportent comme des donneurs d'hydrogène capable de réagir avec les radicaux pour former des produits inactifs [88,89].

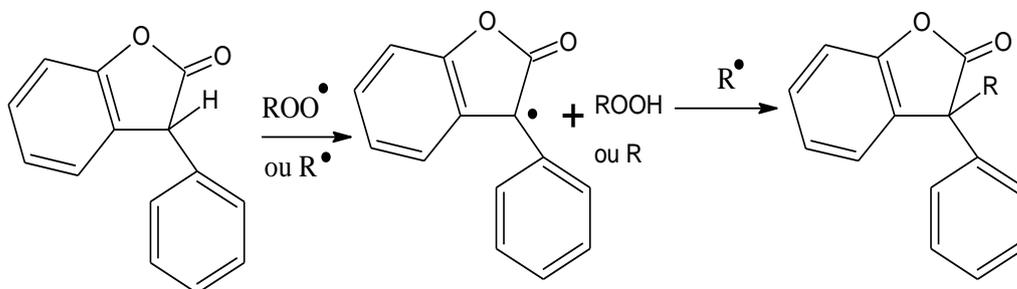
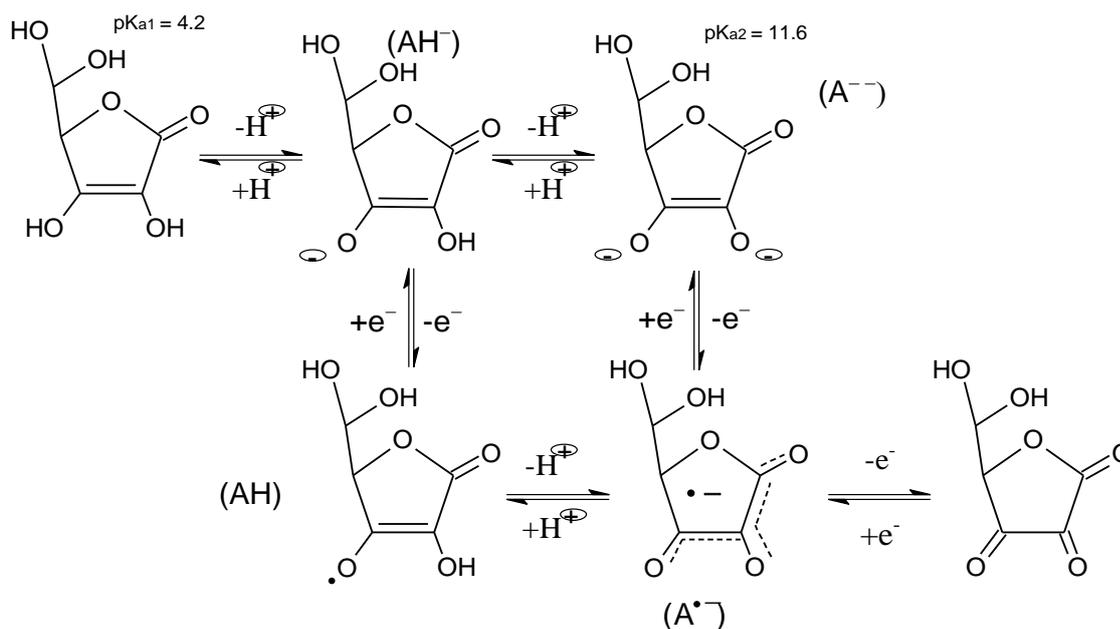


Fig I.22 : Mode d'action des benzofuranones

✓ **Vitamine C (acide ascorbique):** est un antioxydant très efficace présent dans Différentes plantes [90]. C'est un composé organique soluble dans l'eau qui prend part à plusieurs processus biologiques importants [91]. Il peut piéger directement l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ , le radical hydroxyle  $HO^{\bullet}$ , l'oxygène singulet réduit le peroxyde d'hydrogène en eau via l'ascorbate peroxydase [92]. En plus. La vit C a notamment un rôle antioxydant au niveau des tissus oculaires, en particulier la rétine, où elle participe à la dégradation du  $H_2O_2$  [93]. Elle peut recycler le  $\alpha$ -tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides [94]. D'après la littérature [95], l'acide ascorbique ( $AH_2$ ) réagit en tant que donneur d'électron pour produire un radical libre ( $AH^{\bullet}$ ) ou à un radical anion ( $A^{\bullet-}$ ), conduisant par la suite à la formation d'acide déhydroascorbique comme ultime produit de la réaction. La formation du radical anion ( $A^{\bullet-}$ ) est facilitée par la stabilité de ce dernier, liée à son pseudo aromaticité [96,97].

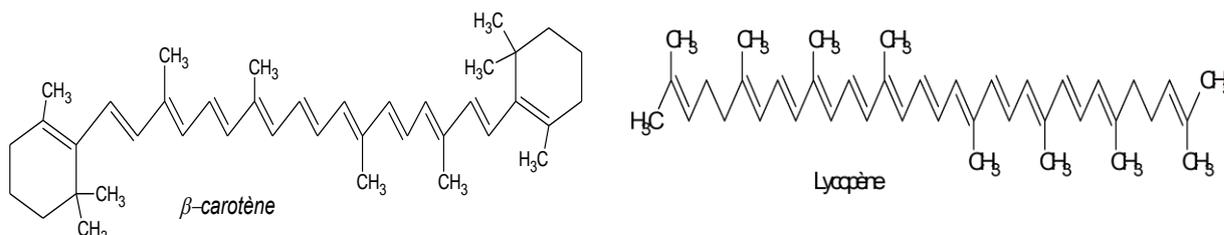


**Fig I.23 :** Mode d'action de l'acide ascorbique

#### 1.5.2.1.4) Tetraterpènes

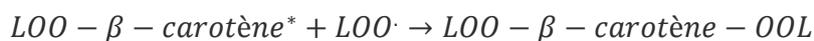
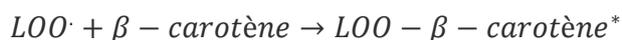
Cette famille de terpènes à 40 carbones, compte en particulier les caroténoïdes; pigments jaunes très répandus chez les animaux et les végétaux dont un pigment photosynthétique majeur, le Bêta-carotène, mais également des pigments aux propriétés antioxydantes comme le lycopène de la tomate. Le **lycopène** et le **β-carotène** sont des exemples des caroténoïdes acycliques et cycliques respectivement. Les caroténoïdes représentent un large groupe de pigments naturels de couleurs jaune, orange et rouge. Ils sont très répandus dans les plantes, les algues, et différents microorganismes. Actuellement environ 750 caroténoïdes ont été identifiés dans la nature [98]. Les caroténoïdes sont des composés biologiquement importants, car ce sont des provitamines, et des agents antioxydants [99].

Le β-carotène est notamment capable de piéger les radicaux hydroxyles HO<sup>•</sup> et peroxydes ROO<sup>•</sup> et ainsi d'inhiber les chaînes de peroxydations lipidiques.



**Fig I.24:** Structures chimique de deux caroténoïdes

Le mécanisme d'action étant illustré ci-dessous [100]

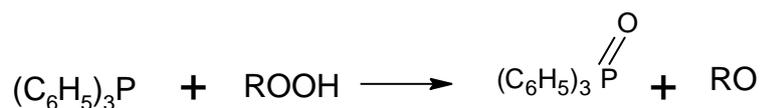


### I.5.2.2) Antioxydants préventifs

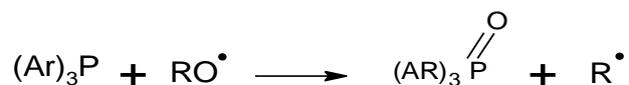
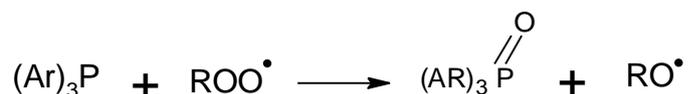
Ces composés agissent en amont des systèmes oxydatifs en évitant la formation d'espèces oxydantes.

#### I.5.2.2.1) Réducteurs d'hydroperoxydes

Ces composés transforment les hydroperoxydes (ROOH) en espèces non radicalaires, non réactives et stables thermiquement. Les composés généralement utilisés sont des phosphites, des sulfures ou des sels métalliques de dithiocarbamates ou de dithiophosphates. Le mode d'action de ces composés consiste à réduire l'hydroperoxyde en alcool, conjointement à l'oxydation du réducteur d'hydroperoxyde [101].



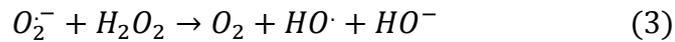
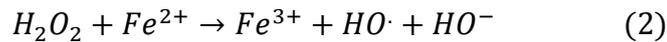
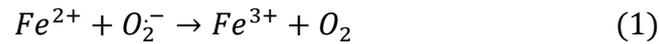
D'autres espèces radicalaires telles que ROO<sup>•</sup> ou RO<sup>•</sup> sont également réduites par les phosphites.



Le radical R peut alors être piégé par un donneur d'hydrogène.

#### I.5.2.2.2) Ions métalliques

La toxicité du peroxyde d'hydrogène réside dans sa capacité à réagir avec le fer ou le cuivre (Fe<sup>2+</sup>/Cu<sup>+</sup>) pour générer l'ion hydroxyle (OH<sup>-</sup>) et le radical hydroxyle (OH<sup>•</sup>). Cette réaction est appelée réaction «d'Haber-Weiss » (réaction (3)) [102]. Elle est décomposée en deux étapes, la première est un cycle catalytique qui implique la réduction de l'ion ferrique en fer (réaction (1)). La seconde étape est la «réaction de Fenton» (réaction (2)) [103, 104].



### ***I.5.3) Infections bactériennes et antibiothérapie***

Le sol, les eaux et les environnements marins sont divers habitats écologiques lesquels ont été rapportés comme sources potentielles de produits naturels très utiles comme les antibactériens et les antifongiques [105]. Depuis l'avènement de ces molécules, une nette amélioration de la qualité et de la durée de vie a été constatée. Cependant, leur utilisation intensive a eu pour conséquence l'adaptation des bactéries à ces remarquables substances.

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes et sont la cause des maladies les plus fatales et des épidémies les plus répandues. De nombreux antibiotiques sont développés pour les traiter, cependant leur utilisation abusive est à l'origine de l'apparition de la multirésistance bactérienne [106].

Un antibiotique est une substance antibactérienne produite par des micro-organismes (champignons et bactéries) ou de synthèse chimique capable d'inhiber la multiplication ou détruire les microorganismes.

**Bactérie :** est un organisme vivant qui se reproduit exponentiellement à ce qu'ils soient si nombreux. Elles sont aussi partout, dans l'air, l'eau, le sol, les plantes, les animaux et les hommes et d'une très grande variété. Le nombre impressionnant de microbes qui nous entourent pourrait susciter l'inquiétude. En réalité, très peu sont capables de provoquer des maladies. Il existe en revanche de nombreuses raisons d'affirmer que ces micro-organismes sont très utiles :

- la transformation de l'azote atmosphérique en azote assimilable par les autres êtres vivants.
- Certaines bactéries sont aussi fort utiles pour lutter contre des pollutions dans le domaine de l'assainissement de notre environnement.
- Autres bactéries qui colonisent notre intestin contribuent par exemple à la digestion des aliments et à la production de certaines vitamines (vitamine K, vitamine B<sub>12</sub>). Elles stimulent aussi notre système immunitaire et lui permettent de réagir contre des microbes pathogènes.

**Virus :** sont infiniment plus petit que les bactéries. Ce sont des entités à la limite du vivant. Leur matériel génétique est enveloppé dans une coque protéique, et parfois dans une membrane.

Contrairement aux bactéries, leur génome ne code pas pour un métabolisme cellulaire qui permet leur multiplication. Ce sont de vrais parasites qui – sans cellules hôtes – ne peuvent se multiplier.

#### ***1.5.4) Inflammation***

L'inflammation chronique est un facteur critique dans la pathogenèse de nombreux états de maladies inflammatoires, notamment les maladies cardiovasculaires, infections, le cancer, le diabète, les maladies articulaires dégénératives et les maladies neurodégénératives [107,108].

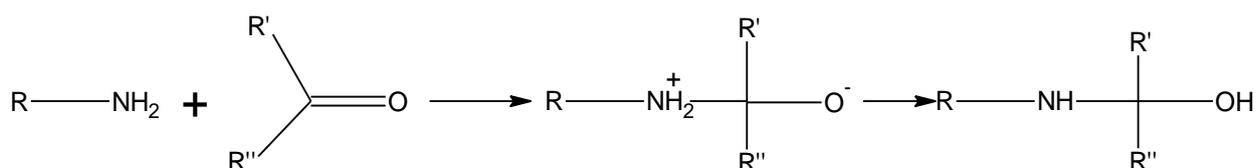
Les états inflammatoires chroniques sont mal connus, mais il est connu que les habitudes alimentaires peuvent provoquer ou atténuer des réponses inflammatoires. Les méthodes populaires pour traiter l'inflammation et ses symptômes associés impliquent l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti-inflammatoires stéroïdiens.

#### ***1.6) Composés Base de Schiff***

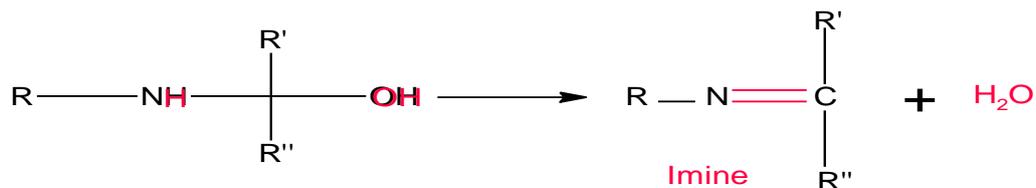
Les bases de Schiff, découvertes par Hugo Schiff (1834-1915) et leurs complexes de métaux de transition continuent d'avoir des propriétés inexploitées même après plus de cent ans d'étude [109,110]. Ces bases ont une structure chélatante et sont des ligands très sollicités grâce à la facilité de leur synthèse et la diversité de leurs structures. Ces ligands sont des donneurs d'électrons modérés avec des effets électroniques et stériques facilement modulables, leur permettant d'être des ligands polyvalents [111,112]. Ils se composent d'un/ou plusieurs groupes fonctionnels de type imine ayant comme structure une double liaison carbone avec l'atome d'azote relié à un groupement aryle ou alkyle. Ils ont la formule générale  $R^1R^2C = NR^3$ , où R est une chaîne latérale organique.

##### ***1.6.1) Réaction générale d'imine***

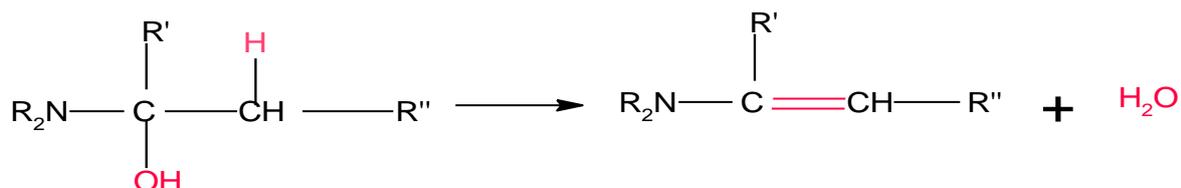
Les amines primaires et secondaires, en raison de leur caractère nucléophile, peuvent s'additionner sur la double liaison C=O des cétones et des aldéhydes pour donner un  $\alpha$ -aminoalcool.



- Si l'amine est primaire, l' $\alpha$ -aminoalcool se déshydrate spontanément et il se forme une imine que l'on appelle « base de Schiff » :



- Si l'amine est secondaire, le  $\alpha$ -aminoalcool ne se déshydrate que s'il existe un H en  $\beta$  de l'alcool sur un des groupements fixé sur le carbonyle et il se forme une énamine.



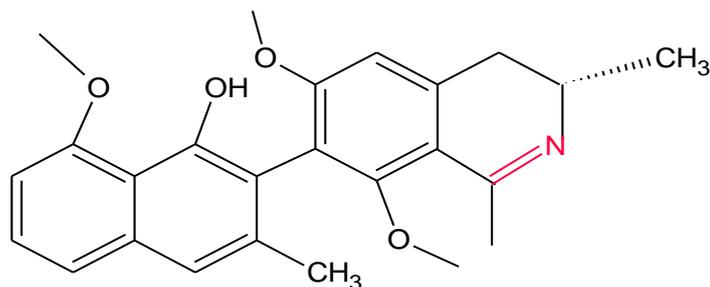
### 1.6.2) Propriétés des imines

Les bases de Schiff, en d'autres termes les imines, présentent une large gamme d'activités biologiques. Ces composés sont très importants dans les domaines médicaux en raison de leur large aspect scientifique de l'activité biologique.

La plupart d'entre eux ont des propriétés antibactériennes, antifongiques et antitumorales activités en tant que molécules biologiquement importantes [113,114].

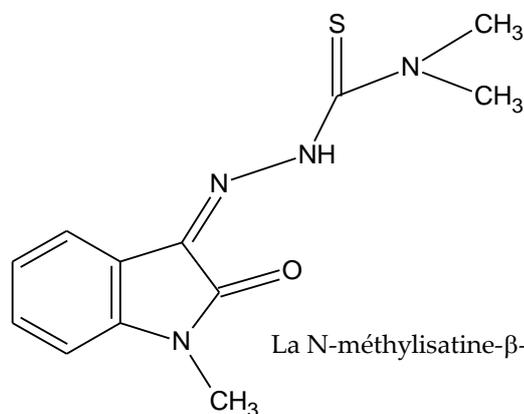
En plus de leurs activités biologiques, ils sont utilisés dans de nombreux domaines tels que les colorants, chimie analytique, pigments, stabilisants polymères, inhibiteurs de corrosion, fongicide, agrochimique, conductivité électrique, magnétisme et échange d'ions [115].

Les bases de Schiff sont des molécules polyvalentes de type bi ou tridenté capables de former des complexes très stables avec des métaux de transition tels que le cobalt, le nickel, le fer et le cuivre, etc. Le complexe métallique formé peut parfois être biologiquement plus actif sur la cellule que le ligand libre ou entraîner une diminution de la toxicité du ligand [116]. L'association d'un complexe à une thérapie peut présenter l'avantage de la rendre plus efficace, en particulier dans le domaine infectieux ou en cancérologie en réduisant significativement la résistance à certains traitements classiques appliqués [117]. Non seulement les bases de Schiff sont obtenues par synthèse, mais sont également extraites de plantes. On peut citer en titre d'exemple les composés antibactériens dérivés de plantes à base de Schiff tel que le composé Ancistrocladine [118] qui possède une activité antimalarique.



Ancistrocladidine (Activité antimalarique)

Concernant les propriétés anti-HIV, le N-méthylisatine- $\beta$ -4',4'-diéthylthiosemicarbazone possède une capacité d'inhiber la croissance du virus de l'immunodéficience humaine ou VIH [119].

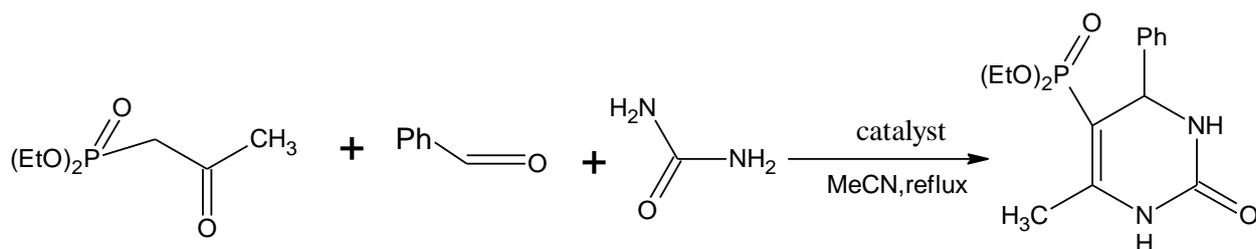
La N-méthylisatine- $\beta$ -4',4'-diéthylthiosemicarbazone

## 1.7) Etude Bibliographique

### 1.7.1) Littérature sur les phosphonates et ses dérivés

La découverte de nombreux phosphonates et phosphonopeptides d'activités antibactériennes et antifongiques prometteuses ont stimulés le développement d'études sur cette classe de composés, en particulier sur leur métabolisme et leur biochimie.

I. Essid et al [120] ont rapportés une synthèse efficace et simple à plusieurs composants dérivés de dihydropyrimidinone phosphorylés, via la réaction de l'acide p-toluène sulfonique de type Biginelli, impliquée par  $\beta$ -cétophosphonates, aldéhydes et urée. Cette méthode offre des avantages significatifs, tels que l'efficacité, les rendements élevés et les conditions de réaction douces. De plus c'est un vert protocole évitant les catalyseurs à base de métaux dangereux.



Les composés Alpha-aminophosphonates (acides  $\alpha$ -aminophosphoniques et leurs dérivés) ont un faible niveau de toxicité, ils présentent donc un grand potentiel d'applications dans les organismes vivants, comme les amino peptidase qui reflètent une efficacité d'inhibition importante [121]

Une série de 12 aminophosphonates (AMPP) a été synthétisée, caractérisée et testée pour leur activité biologique potentielle. L'activité antioxydante est testée expérimentalement par le radical DPPH (1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyle) et le potentiel de fonctionnement comme herbicides, dans des expériences de destruction de la membrane des globules rouges (RBC). A cet effet, **N. ONIJA et coll** [122] ont montré que les capacités antioxydantes de ces espèces se diffèrent d'une molécule à l'autre par leurs structures, au moins de 3 molécules sont meilleurs que le 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol (BHT). Ils sont aussi testés la capacité hémolytique des aminophosphonates agissant comme herbicide.

**M.V.N. Reddy et coll** [123] ont synthétisé une série de composés  $\alpha$ -aminophosphonates à haut rendement par la réaction de Kabachnik-Fields. C'est une réaction simultanée d'indole-3-carboxaldéhyde, d'un phosphite de dialcyle ou de diphenyle. Ces réactifs ont été réagis avec des différentes amines primaires hétérocycliques, cycliques ou autres en présence de tétraméthylguanidine (10% en moles) utilisé comme catalyseur dans le toluène à la température de reflux, ce qui donne lieu à la formation de plusieurs nouveaux composants. Et par suite, les produits synthétisés sont testés pour l'activité antimicrobienne en attestant une efficacité modérément élevée combinée toutes les espèces.

L'étude fongitoxique de l'acide phosphoreux et de la capacité de redéveloppement des souches de *Phytophthora katsurae* [124] a été respectivement réalisée sur milieu Ribeiro modifié, amendé avec les concentrations 15, 20, 25, 30, 40 et 50  $\mu\text{g/ml}$  d'acide phosphoreux. Les croissances mycéliennes sur milieux amendés à l'acide phosphoreux ont été comparées aux croissances des champignons sur milieux Ribeiro ne contenant pas de l'acide phosphoreux. L'activité fongitoxique de l'acide phosphoreux s'est traduite par des taux d'inhibition compris entre 36,45% et 74,64%. Les essais réalisés ont montré également qu'*in vitro*, les souches sont

capables de se redévelopper en absence du fongicide. Cette étude a mis en évidence une activité fongistatique de l'acide phosphoreux, permette l'optimisation de la lutte chimique de ce champignon pathogène.

Onze analogues de  $\alpha$ -sulfonylphosphonates ont été préparés et testés comme inhibiteurs d'enzyme MMP (Matrix métalloproteinases). Ces enzymes sont classées selon leur substrat spécificité dans les collagénases (MMP-1, -8, -13 et -18),gélatinases (MMP-2 et -9), stromélysines (MMP-3, -7, -10, -11,et -26), les MMP à membrane (MMP-14, -15, -16, -17, -24,et -25), et les MMP non classés (MMP-12, -19, -20, -23 et-28) [125]. Les valeurs  $IC_{50}$  de la plupart de ces composés sont dans la gamme nanomolaire vis à vis MMP-2, -8, -13 et-14. Le composé 11 s'est révélé être l'inhibiteur le plus efficace de MMP-2 ( $IC_{50} = 60$  nm), avec une sélectivité intéressante par rapport aux enzymes MMP-3 et MMP-9. Le mode de liaison des nouveaux phosphonates dans le site actif de MMP-2 a été étudié et les variations de l'inhibition ont été expliquées au moyen de la modélisation moléculaire [126].

**L. Bouloua** et ses collaborateurs [127] ont synthétisés plusieurs nouveaux composés 1,1-bisphosphonate, dérivés d'acide 1,1-bisphosphonique et des produits hétérocycliques correspondants à partir de réactifs de base le 5 (4H) –oxazolones. Les mécanismes qui expliquent la formation des nouveaux produits sont discutés et l'activité biologique de ces composés a été également examinés .

La tyrosine et la tyramine sont des substrats naturels privilégiés pour la chimiothérapie du mélanome. Une série des dérivés de dialkylphosphonates de tyramine a été synthétisés afin d'étendre la diversité chimique des substrats de tyrosinase. La réactivité connue entre les alcènephosphonates et les nucléophiles a été exploitée par l'addition de 4- (2-aminoéthyl) phénol (tyramine) à travers la double liaison 2,3 des phosphonates de 1,2-alkadiène, afin de fournir les dérivés bisphosphonates désirés. Les résultats obtenus montrent que le dérivé diethyl 2-[2(4-hydroxyphenyl) éthylamino]-3-méthyl-1-buténephosphonate a bloqué la pigmentation des cheveux anagènes in vivo dans un modèle animal murin. Un autre test en déduit leur capacité à introduire une perturbation à la voie mélanogénique [128].

Dans la raison d'optimiser le rendement des réactions de phosphonilation, Une procédure de 3 composants catalysée par un acide de Lewis, a été suivie par **I. El Sayed** et ses collaborateurs [129], ils sont utilisés le triflate de cuivre (II) comme un catalyseur à la réaction One-pot de pyrazolaldéhyd des aryl-substitués, de méthylcarbamate et de triméthylphosphite ou de triphénylphosphite dans dichlorométhane sec à température ambiante. Un mécanisme de cette

réaction de condensation est proposé. Les structures de tous les nouveaux composés ont été établies par analyse élémentaire, IR,  $^1\text{H}$  RMN et données spectrales de masse.

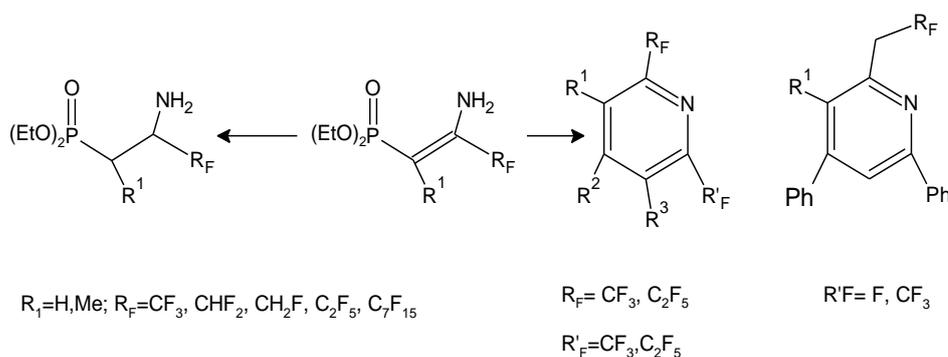
Les  $\alpha$ -hydroxyphosphonates et leurs correspondants acides phosphoniques présentent une grande variété d'activités biologiques, comme inhibiteurs d'enzyme, pesticides, antibiotiques et thérapies anticancéreuses. A ces importantes raisons, **D.M. Cermak** et coll [130], ont été intéressés à réaliser une synthèse de deux familles d'acides  $\alpha$ -hydroxy phosphoniques à base d'acide ricinoléique, une famille qui retient le cis alcène trouvé dans l'acide ricinoléique pour produire un acide  $\alpha$ -hydroxy phosphonique insaturé et une autre dans laquelle l'alcène a subi une hydrogénation pour produire un acide saturé  $\alpha$ -hydroxy phosphonique. Ces composés ont été produits avec des rendements élevés et une grande pureté.

Une synthèse simple et efficace des  $\alpha$ -hydroxy phosphonates, décrite [131] a été réalisée à partir d'aldéhydes hétérocycliques aromatiques et de diéthylphosphite en utilisant  $\text{KHSO}_4$  comme catalyseur dans des conditions sans solvant à température ambiante. Ces composés sont caractérisés par des données spectrales et analytiques, ils sont testés pour leur activité antioxydante par des méthodes de balayage radical telles que 1,1-diphényl-2-picryl hydrazyl (DPPH), pouvoir réducteur et peroxydation lipidique, ce qui montre une activité antioxydante puissante in vitro en fonction de la concentration.

Conformément à l'article [132]. Une méthode facile et efficace a été développée pour la synthèse de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates par la réaction One-pot à trois composants de quantités équimolaires de 4-amino-N-2-thiazolyl-benzènesulfonamide(Sulfathiazole), phosphites de diéthyle / dibutyle et divers aldéhydes dans du toluène sec, réagissant à des conditions de reflux via la réaction de Kabachnik-Fields avec haut rendement (70-80%) en présence de 1, 4-diméthylpipérazine utilisé comme nouveau catalyseur. Leurs structures chimiques ont été établies par IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ -RMN, études spectrales de masse et analyses élémentaires. Tous les composés ont présenté des activités antibactériennes, antifongiques et antioxydants prometteuses.

Il est a signalé que nous avons référés cet article à une partie de synthèse que nous avons réalisés dans ce travail, une modification a été mise en évidence durant la synthèse. Il s'agit surtout d'employer l'acide phosphoreux à la place du phosphite sans l'intervention des catalyseurs, mais aussi on a actuellement séquencés la réaction en deux étapes, y compris l'intermédiaire imine.

Une synthèse stéréosélective simple et efficace de fluor contenant  $\beta$ -aminophosphonates par la réduction de  $\beta$ -enaminophosphonates est décrite [133]. La réduction avec du cyanborohydrure de sodium en présence de chlorure de zinc et l'hydrogénation catalytique des  $\beta$ -enaminophosphonates conduit à la formation des  $\beta$ -aminophosphonates. Les  $\beta$ -enaminophosphonates sont également utilisés comme intermédiaires pour la synthèse régiosélective de pyridines fluoroalkyl substituées.



**S. Fruchon** et coll [134], ont montré que les dendrimères de poly (phosphorhydrazone) (PPH) sont capables de favoriser une réponse anti-inflammatoire efficace dans les monocytes humains et peuvent résoudre les principales caractéristiques physiopathologiques de l'arthrite chronique chez la souris. Ils sont étudiés in vivo de nouvelles perspectives sur le potentiel thérapeutique d'un dendrimère azabisphosphonate (dendrimère ABP), apparant une concurrence des propriétés anti-inflammatoires et celles d'immuno-modulatrices dans un modèle robuste d'uvéite aiguë chez le rat.

La fongitoxicité du phosphonate disodique sur trois isolats P3d, R4p et C285 de *Verticillium dahliae* est beaucoup plus grande sur le milieu naturel de culture Cristomalt que sur le milieu synthétique Ribeiro. La réduction de moitié de la teneur en phosphate du milieu Ribeiro augmente l'efficacité du phosphonate chez l'isolat C285 contrairement à l'isolat P3d [135].

Autre travail a été effectué dans le même axe de recherche accordé par la référence [136]. En raison de l'addition d'un oxydant diphénylamine aux milieux de cultures Ribeiro carencé et Cristomalt, ils en résultent une augmentation significative de l'efficacité de la  $IC_{50}$  évaluée pour les trois isolats.

Une nouvelle stratégie argumentée par **E. Bálint** et col [137]. dans laquelle, ils sont réalisés une nouvelle famille d' $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -aminophosphonates et d'oxydes d' $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -aminophosphine par micro-ondes sans solvant, par l'ajout du phosphites de dialkyle et d'oxyde de diphénylphosphine, respectivement, aux imines déjà préparés par la condensation de benzaldéhyde et de dérivés des

amines primaires. Après optimisation, la réactivité a été mappée et un précis mécanisme a été évalué par des calculs DFT. Les  $\alpha$ -aminophosphonates ont été soumis à une étude aux rayons X révélant une formation de dimère racémique faite par  $N - H \cdots O=P$  intermoléculaire de ponts d'hydrogène.

### ***1.7.2) Littérature sur quelques composés base de Schiff***

La synthèse des bases de Schiff constitue un thème de recherche d'actualité qui ne cesse d'attirer de nombreuses équipes de recherche à travers le monde. Cela peut être associé essentiellement à l'importance et à la diversité des applications de ces types de composés. Les bases de Schiff sont largement utilisées dans le domaine biologique et non biologique. A cet effet on va clarifier brièvement l'intérêt biologique en citant quelques essentielles publications qui mènent à enrichir l'exploitation de certain composés imines.

**M. Dehar** et coll [138] ont synthétisé des bases de Schiff styréniques originales dérivées d'amines hétérocycliques telles que le 2-aminothiazole et le 4-amino-1,2,4-triazole connus pour leurs activités biologiques et pharmacologiques. L'étude comparative de l'hydrolyse des *m* et *p* N-vinylbenzylidène-4-amino-1,2,4-triazole a été étudiée par spectroscopie UV-visible en milieu aqueux homogène tamponné à plusieurs pH à la  $T= 25^{\circ}C$ . Les courbes d'hydrolyse ont été établies, l'ordre 1 est réuni et les constantes de vitesse  $K_{exp}$  ont été déterminées.

La réaction de condensation à température ambiante de l'aminothione sur différents aldéhydes aromatiques commerciaux dans l'éthanol et en présence de la pipéridine conduit aisément à la formation d'imine (70-92%). La structure de tous les composés obtenus a été déterminée par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$ ). L'étude des UV-Vis dans le méthanol montre que certaines molécules présentant le phénomène des électrons délocalisés  $\pi$  sont responsables de l'effet bathochromique [139].

Les composés pyrimidine jouent un rôle impotrant dans la chimie de coordination, ils forment des composés de bases de Schiff avec un carbonyle (aromatique et non aromatique) [140,141]. Les bases de Schiff sont caractérisées structurellement par le fragment imine,  $RHC = NR$ . Les ligands de base de pyrimidinyle Schiff accèdent une meilleure stabilité de complexes métalliques avec des ions de métaux de transition. En raison de leur préparation facile, solubilité dans les solvants communs polaires et non polaires, traitement stéréochimique et chimique et les propriétés électroniques [142], les dérivés de pyrimidinyle ont été associés à

diverses activités biologiques comme antibactériens [143], antitumoraux / anticancéreux [144,145], anti-VIH [146], antioxydants [147], anti-inflammatoires [148] et antifongique [149]

Le ligand base de Schiff, 3 - {[4,6-dihydroxypyrimidin-2-yl) imino] méthyl}Naphtalène-2-ol et ses complexes :  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  et  $Zn^{2+}$  ont été synthétisés et caractérisés par différentes méthodes d'analyse . Ces composés révèlent une activité antibactérienne importante contre les souches cliniques : *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. cereus*, *P. mirabilis* et *K. oxytoca* [150].

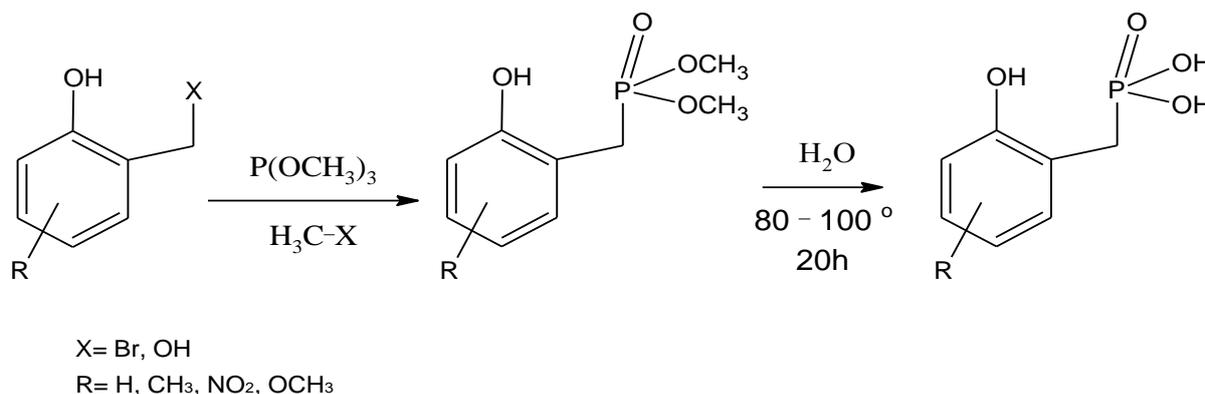
**E. Ay** [151] a rapporté une synthèse de nouvelles molécules bases de Schiff avec un potentiel biologique remarquable et un rendement important. La réaction a pour une implication de 1-amino-4-méthylpipérazine avec les aldéhydes aromatiques de types : 3- nitro-benzaldéhyde, 4-fluoro-benzaldéhyde, 3,4,5- triméthoxybenzaldéhyde, 3,4-dichlorobenzaldéhyde, 4-diéthylaminobenzaldéhyde, 2,5- diméthoxybenzaldéhyde et 5- nitro- 2-furaldéhyde. La structure des composés synthétisés a été élucidée par FTIR, MS et les techniques de  $^1H$  RMN et RMN  $^{13}C$ .

**Ö. Altun** et al [152] ont synthétisé un complexe Pt (II) [Pt ( $L^1$ ) ( $L^2$ )] à l'aide d'une base de Schiff ( $L^1$ ) dérivée de la L-phénylalanine avec du furfuraldéhyde en présence de 8-hydroxyquinoléine ( $L^2$ ). La structure du complexe a été étudiée par spectrométrie de masse à ionisation Electrospray (ESI-MS), spectroscopie UV-visible, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), résonance magnétique nucléaire  $^1H$  (RMN), RMN  $^{13}C$ , poudre-X- diffraction des rayons (XRD), microscopie électronique à balayage (MEB), analyse aux rayons X à dispersion d'énergie (EDX) et analyse thermique thermogravimétrique et différentielle (TG-DTA). Les activités antimicrobiennes de  $L^1$  et du complexe ont montré que les composés ont des propriétés antibactériennes et antifongiques significatives. Ils montrent également des effets cytotoxiques importants contre la croissance des fibroblastes d'embryons de souris (MEF) et des cellules cancéreuses de l'adénocarcinome de la prostate humaine (Du145). Les testes de  $L^1$ ,  $L^2$  et le complexe Pt (II) sur l'activité antioxydante ont montré une activité très efficace.

### I.7.3) Evolution de l'axe de recherche au niveau de Laboratoire d'Electrochimie des Matériaux Moléculaires et Complexes (LEMMC)

La recherche scientifique au niveau de (LEMMC) a débutée avec Le travail de **S. Chafaa** et al en 1993 [153], Ce fut la principale source à partir de laquelle de nombreux articles ont été publiés. OÙ les chercheurs ont par la suite amélioré l'axe de recherche, ils ont fait l'objet après avoir synthétisés de nouveaux produits à des exploitations qui sont orientés vers l'étude des propriétés biologiques et inhibitrices à la corrosion.

En bref, **S. Chafaa** et al [153] ont synthétisé une nouvelle classe d'acides phosphoniques dérivées de phénol en se basant sur la réaction de Michaelis-Arbuzov. La réaction séquencée a pour obtenir les composés ciblés consistant en premier lieu une implication d'une série des dérivés phénoliques avec le triméthyle phosphite. La séquence qui suit opère une hydrolyse sur les esters phosphoniques obtenus en présence de l'eau à 80°C.



**Fig I.25** : La réaction de synthèse de la famille des acides phosphoniques à base du phénol.

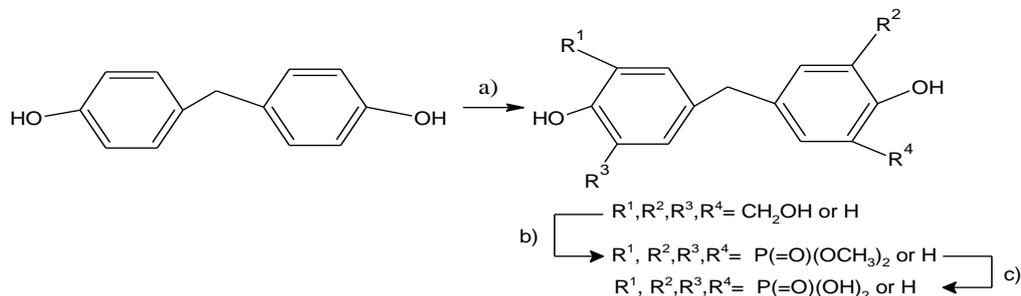
#### I.7.3.1) Quelques travaux argumentés au sein de laboratoire LEMMC

Énormes travaux ont été publiés par les sacrés efforts de chercheurs. Comme il est signalé auparavant, les composés phosphonates et les imines synthétisés font la cible vers deux modes d'exploitation, la biologie et la protection des aciers contre la corrosion. En effet ces études ont été effectuées sous la direction de M<sup>er</sup> **CHAFAA S.**

Commençant par l'argument décrit par **N. Aliouane** [154]. Elle a synthétisée avec succès quatre nouveaux ligands dérivés des phosphonates:

- l'acide {Méthylènebis [(2-hydroxy-5,1,3-phenylène) bisméthylène]} tétraphosphonique
- l'acide {5[4-hydroxy-3,5bis (phosphonométhyl) benzyl]-2-hydroxybenzyl} phosphonique
- l'acide {[2-hydroxy-5(4-hydroxybenzyl)-1,3-énylène] bis (méthylène)} bisphosphonique
- l'acide {Méthylènebis [(2-hydroxy-5, 1-phénylène) méthylène]} bisphosphonique.

Ces nouveaux composés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , IR...etc.



**R. Damiche** et coll [155] a étudiée dans son travail (thèse de doctorat) la synthèse des séries de 7 nouvelles molécules  $\alpha$ -aminophosphonate : 4 molécules dérivées propylamine, et 3 molécules dérivés de p-aminopyridine), ces produits stimulent une activité biologique très importante en raison de leurs éventuels structures bioactive. L'exploitation de ces produits a été accédée à travers deux voies essentielles :

- Par Voie biologique : elle a testée l'activité antioxydante de ces nouveaux produits synthétisés par la méthode DPPH et la méthode de réduction du fer. De même elle a évaluée leurs activités anti-inflammatoire et antibactérienne.
- Par voie électrochimique : elle a étudiée le déplacement des pics d'oxydo-réduction établi par la voltammétrie cyclique et l'évolution du pic de l'anion superoxyde lors la réaction de piégeage.

Suite à ces recherches, **A. HELLAL et al** [156] ont réussi de synthétiser trois dérivés d'acides  $\alpha$ -aminophosphoniques : ([4-Hydroxyphényl] phosphonométhyl-amino] -méthyl) -acide phosphonique (S1), ([3-Hydroxyphényl] phosphonométhyl-amino] -méthyl) -acide phosphonique (S2) et ([L'acide (2-hydroxyphényl) phosphonométhyl-amino] -méthyl) -phosphonique (S3). En caractérisant leurs propriétés structurales par les méthodes d'analyse IR, spectroscopie de proton, de  $\text{C}^{13}$  et de  $\text{P}^{31}$ , les composés synthétisés ont été testés in vitro contre certaines bactéries pathogènes Gram-positives et Gram-négatives et certains champignons pathogènes, ces molécules résultent une fiabilité remarquable luttée contre les infections microbien et fongique en comparant à l'antibiotique standard chloramphénicol. Ils ont des propriétés antibactérienne et antifongique de haut potentiel, en particulier en médecine.

En outre, les phosphonates documentés par **M. Mehri et al** [157] tels que : le N-éthylimino diméthylènediphosphonique (N-EDMPA), N-propyliminodiméthylène diphosphonique acide (N-PDMPA) et éthylén-diamine-tetrakis (acide méthylène phosphonique) (EDTMP) ont été réalisés

selon la stratégie décrite par Moedritzer-Irani [158], ces composés ont but pour établir les tests d'activité antioxydante au moyen du piégeage des radicaux libres en utilisant les méthodes 1,1-diphényl-2-picryl hydrazyle (DPPH) et voltampérométrie cyclique (CV). Les valeurs obtenues de la concentration inhibitrice de 50% (IC<sub>50</sub>) accordent la séquences suivante: EDTMP < NEDMPA < N-PDMPA, et que le meilleur antioxydant est le N-PDMPA. L'identification des paramètres thermodynamiques des orbitales énergétique par le calcul théorique (DFT) est en bonne corrélation avec l'activité biologique.

Pour la mise en évidence dans l'application anti-corrosion. Le dérivé  $\alpha$ -aminophosphonique nommé acide 4- (2- {[éthoxy (hydroxy) phosphonyl] (3-nitrophényl) méthyl} hydrazinyl) benzoïque synthétisé par **N. Chafai** et coll [159], selon la condensation impliquée par le 3-nitrobenzaldéhyde, l'acide 4-hydrazinylbenzoïque et le diéthylphosphite respectivement dans le solvant THF et le FeCl<sub>3</sub> utilisé en tant qu'un catalyseur de Lewis et identifié par différent méthodes spectroscopiques, a également assuré l'action inhibitrice sur la corrosion de l'acier au carbone dans une solution de 0,5 M d'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les résultats ont été attribués aux courbes de polarisation et de la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS). De ce fait, une simulation de l'activité anticorrosion a été établie par l'étude théorique la DFT.

D'autres travaux de même objectif ont été réalisés au niveau de laboratoire de recherche : **K. Benbouguerra et al** [160] ont accordé une synthèse de deux nouveaux produits, l'un à base phosphonate, l'autre à base de schiff. Après avoir confirmé leurs propres structures par des méthodes spectroscopiques telles que : RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>31</sup>P, IR et UV<sub>vis</sub>, l'étude a été visée sur la capacité inhibitrice de ces composés contre la corrosion de l'acier au carbone XC48 dans une solution acide de 0,5 mol/l. l'interprétation des résultats retirés à partir de Tafel polarisation, spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) et microscope à force atomique (AFM), montrent une efficacité anticorrosive importante et que l'adsorption inhibitrices de molécules à la surface de l'acier au carbone obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir. Les propriétés quantiques calculées théoriquement par DFT ont été corrélés avec les données expérimentales.

L'ester diéthyl [hydroxy (phényl) méthyl] phosphonate (DHPMP) et l'acide [hydroxy (phényl) méthyl] phosphonique (HPMPA) ont été synthétisés et leurs structures ont été définis par spectroscopies RMN IR, UV<sub>vis</sub>, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>31</sup>P, sont effectivement rapportés par **R. Bourzami et coll** [161]. Où il a déterminé en conséquence les capacités inhibitrices de ces composés sur la surface de l'acier XC48 effectuant par des méthodes de mesures chimiques et électrochimiques. La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) a été utilisée pour calculer certains paramètres

thermodynamiques en combinant à l'effet d'inhibition de la corrosion. De plus, les simulations de dynamique moléculaire (MDS) ont été effectuées pour simuler la configuration d'interface entre la molécule inhibitrice et le Fe (100) / H<sub>2</sub>O ou Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (110) / H<sub>2</sub>O.

Dans le même contexte **M. Djenane et al [162]** ont préparé deux nouveaux acides  $\alpha$ -aminophosphoniques : éthyle d'hydrogène [(2-méthoxyphényl) (méthylamino) méthyl] phosphonate (2-EHMAP) et éthyle d'hydrogène [(3-méthoxyphényl) (méthylamino) méthyl] phosphonate (3-EHMAP) par la réaction entre la méthylamine, 2- ou 3-méthoxybenzaldéhyde et diéthylphosphite en solution THF avec FeCl<sub>3</sub>. Les résultats de la corrosion de l'acier XC38 montrent que le **2-EHMAP** exhibe une meilleure efficacité inhibitrice. Une bonne corrélation a été apparue entre les données expérimentales et théoriques étant calculé par la DFT.

**R. Kerkour et al [163]** ont étudié la capacité inhibitrice de l'acide dihydroxy benzyl phosphonique, en élaborant leur processus électrochimique en corrosion sur l'acier N304 dans l'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

#### **1.7.3.2) Récents Articles attestés de l'année 2020 à 2021 issus de LEMMC**

Abordant le travail décrit par **L. Ouksel et al [164]**, où ils ont synthétisé deux nouveaux produits acides bis-phosphonique réalisés en adoptant à la réaction one-pot de 2,6-bis (hydroxyméthyl)-4-méthoxyphénol or 4-chloro-2,6-bis (hydroxyméthyl) phénol par trialkyl phosphite. Après l'identification de leurs propres structures, une étude électrochimique et chimique a été établie sur les propriétés d'inhibition de ces composés luttant contre la corrosion de l'acier XC48 ayant accordés à l'étude théorique de la densité fonctionnelle (DFT).

Nouveau acide  $\alpha$ -Hydrazinophosphonique (HDZPA) a été synthétisé et assigné par l'article [165], la structure moléculaire a été déterminée par les méthodes spectroscopiques. La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) à base B3LYP/6-31 G (d,p) a été utilisée pour déterminer les propriétés électroniques, vibrationnelles et les sites actifs du molécule étudié. L'activité inhibitrice de ce produit pour SARS-CoV-2 principalement l'enzyme protéase (M<sup>pro</sup>) et RNA dépendant RNA polymérase (RdRp) résultant a été théoriquement déterminée.

Deux dérivés dihydropyrimidinone (DHPM) ont été synthétisés via la réaction multi-composante, avec un important rendement [166]. Après avoir élucidé leurs structures moléculaires, les composés identifiés ont été exploités pour l'étude d'inhibition de la corrosion du l'acier de carbone XC48 dans une solution 0.5 mol L<sup>-1</sup> d'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le potentiel

d'inhibition est déterminé par méthode de Tafel et spectroscopie d'impédance électrochimique. Les simulations de dynamique moléculaire simulent les interactions entre les inhibiteurs et la surface métallique.

En effet quatre composés dérivés azoimine quinoline dénommés (1Z)-N'-(4-fluorophenyl)-2-oxo-N-quinolin-8-ylpropanehydrazonamide (H<sub>2</sub>L-F), (1Z) - 2-oxo - N0 - phenyl - N - quinolin-8-ylpropane hydrazonamide (H<sub>2</sub>L-H), (1Z)-N'-(4-nitrophenyl)-2-oxo-N-quinolin-8-ylpropane hydrazonamide (H<sub>2</sub>L-NO<sub>2</sub>) et (1Z)-N'-(4-bromophenyl)-2-oxo-N-quinolin-8-ylpropane hydrazonamide (H<sub>2</sub>L-Br) ont été synthétisés pour évaluer leurs activités biologiques, ces composés ont exhibé une capacité significative antioxydante devant l'acide ascorbique; d'autres activités antimicrobienne et antifongique ont été utilisées dans les tests effectués sur les espèces étudiées. L'ensemble de résultats est attesté par **K. Douadi** et al [167]

**O. Moumni** et coll [168] ont testé l'effet inhibiteur de corrosion de trois produits dérivés phosphonates synthétisés : diéthyl (phenyl(phenylamino) méthyl) phosphonate (DEPAMP), diéthyl (((2-methoxyphenyl (phenylamino) méthyl) phosphonate (*o*-DEPAMP), diéthyl (((4-méthoxy phényl(phenylamino) méthyl) phosphonate (*p*-DEPAMP) sur l'acier de carbone XC48. ils ont déduit expérimentalement leurs propriétés électrochimiques et chimiques en les comparant à la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) et aux déformations d'adsorption en surface par le modèle d'adsorption isotherme de Langmuir.

Deux nouvelles molécules phosphonates de structure mono cristalline, ont été synthétisées par **S. Zaout** et al [169], faisant examiner in vitro leurs pouvoirs antioxydants à travers plusieurs tests tels que : ABTS<sup>+</sup>, DPPH<sup>·</sup>, GOR, Blanchissement du β-carotène/linoléique acide, CUPRAC, O-phénanthroline, le pouvoir réducteur ainsi l'activité anti-Alzheimer.

Finalement, nous achevons la discussion bibliographique par le dernier article de **N. Chafai** et coll [170]. Où il a accordé un traitement théorique par le calcul DFT de Chloroquine (CQ) et son dérivé Hydroxychloroquine (HCQ). Ces médicaments sont approuvés cliniquement pendant la pandémie comme remède préliminaire au coronavirus (COVID-19)

## Conclusion

L'analyse bibliographique des travaux réalisés sur les composés phosphonates et les imines ont montré qu'ils peuvent réagir sur un large domaine biologique et industriel, leurs structures polydentate favorisent la chélation avec des agents corrosifs, virales, microbiens....etc. En plus, la plus part de ces molécules libèrent facilement un hydrogène et un électron en contact à une molécule oxydante, ce sont des antioxydants qui inhibent l'effet indésirable impliqué par le stress nuisiblement provoquant des maladies aiguë ou chronique. Pour ces raisons, la thématique du travail que nous allons opter porte sur la préparation de nouveaux produits stables qui ne réponds pas au problématique de la nature, mais qui sert a optimisés la vie des êtres humains.

## Références bibliographiques

- [1] S. Abi Najm, S. Lysitsa, J.-P. Carrel, P. Lesclous, T. Lombardi, J. Samson, Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *La Presse Médicale*, 34, 15 (2005) 1073-1077. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(05\)84119-3](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(05)84119-3).
- [2] M. J. Rogers, From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Springer Nature*, 75 (2004) 451-461.
- [3] D.P. Schachtman, R.J. Reid, S.M. Ayling, Phosphorus uptake by plants: From soil to cell, *Plant Physiology*, 116 (1998) 447-453. <https://doi.org/10.1104/pp.116.2.447>.
- [4] K.G. Raghothama, A.S. Karthikeyan, Phosphate acquisition, *Plant and Soil*, 274 (2005) 37-49. <https://doi.org/10.1007/s11104-004-2005-6>.
- [5] X. Wang, T. Zhang, G. Dao, Z. Xu, Y. Wu, H. Hu, Assessment and mechanisms of microalgae growth inhibition by phosphonates: Effects of intrinsic toxicity and complexation, *Water Research*, 186 (2020) 116333. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116333>.
- [6] E. Rott, H. Steinmetz, J. W.Metzger, Organophosphonates: A review on environmental relevance, biodegradability and removal in wastewater treatment plants, *Science of The Total Environment*, 615 (2018) 1176-1191. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.223>.
- [7] P.Langcake, Alternative chemical agents for controlling plant disease. *Phil. Trans.Royal. Soc, London, B*, 295 (1981) 83-101.
- [8] D.J. Barbara, A. Morton, N.J. Miller, Isolation of microsatellite markers from an interspecific hybrid isolate of the fungal plant pathogen *Verticillium dahlia*, *Molecular Ecology Notes*, 5,4 (2005) 854-856. <https://doi.org/10.1111/j.1471-8286.2005.01087.x>.

- [9] A. Collins, J. Mercado-Blanco, R.M. Jiménez-Díaz, C. Olivares, E. Clewes, D.J. Barbara, Correlation of molecular markers and biological properties in *Verticillium dahliae* and the possible origins of some isolates, *Plant Pathology*, 54, 4 (2005) 549-557. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2005.01240.x>.
- [10] M. Koike, M. Watanabe, H. Nagao, S. Ohshima, Molecular analysis of Japanese isolates of *Verticillium dahliae* and *V. alboatrum*, *Journal of Applied Microbiology*, 21,2 (1995) 75-78. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.1995.tb01010.x>.
- [11] Z. Amjad, Scale Inhibition in Desalination Applications, The NACE International Annual Conference and Exposition, (1996) 230.
- [12] B. Nowack, Environmental chemistry of phosphonates, *Journal of Water Research*, 37, 11 (2003) 2533-2546, [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(03\)00079-4](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(03)00079-4).
- [13] G. Müller and U. Förstner, Experimental mobilization of copper and zinc from aquatic sediments by some polyphosphate substitutes in detergents. *Z. f. Wasser- und Abwasser-Forschung* 9 (1976) 150.
- [14] M. Yadav, D. Behera, U. Sharma, Corrosion protection of N80 steel in hydrochloric acid by substituted amino acids, *Corrosion Engineering, Science and Technology*, 48 (2013) 19-27. <https://doi.org/10.1179/1743278212Y.0000000047>.
- [15] M. B. Tomson, G. Fu, M. A. Watson and A. T. Kan, Rice U, Mechanisms of mineral scale inhibition, *International Symposium on oilfield scale*, (2002). <https://doi.org/10.2118/74656-MS>.
- [16] J. Cruz, R. Martinez, J. Genesca, E. Garcia-Ochoa, Experimental and theoretical study of 1-(2-ethylamino)-2-methylimidazoline as an inhibitor of carbon steel corrosion in acid media, *Journal of Electroanalytical Chemistry* 566,1 (2004) 111-121. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2003.11.018>.
- [17] R.M. Hudson, T.J. Bulter, C.J. Warning, The effect of pyrrole-halide mixtures in inhibiting the dissolution of low-carbon steel in sulphuric acid, *Corrosion Science*, 17,7 (1977) 571-581. [https://doi.org/10.1016/S0010-938X\(77\)80003-6](https://doi.org/10.1016/S0010-938X(77)80003-6).
- [18] A. Sylvain et B. Gérard. Anticorrosion et durabilité dans le bâtiment, le génie civil et les ouvrages industriels. PPUR Presses polytechniques, 2010.
- [19] M. Horiguchi and M.Kandatsu, Ciliatine: A New Aminophosphonic Acid Contained in Rumen *Ciliate Protozoa*: Studies on the Reticulo-rumen Digestion. Part XVII, *Bulletin of the Agricultural Chemical Society of Japan*, 24, 6 (1960) 565-570. <https://doi.org/10.1080/03758397.1960.10857719>.

- [20] E. Roberts, D.G. Simonsen, M. Horiguchiand, J.S. Kittredge, Transamination of Aminoalkylphosphonic Acids with Alpha Ketoglutarate, *Science*, 159, 3817 (1968) 886-888, <https://doi.org/10.1126/science.159.3817.886>.
- [21] (a) J. Perronnet , L. Taliani (Roussel-UCLAF) Fr , 2 (1976) 310 ; (b) B. Boehner , R. G. Hall, Ger.Offen.DE 4 (1992) 139, 849, Chem. Abstr. (1992) 117, 131386n; (c) Y. Ashani, H. Leader, N. Rothschild, C. Dosoretz, *Biochemical Pharmacology*, 55 (1998)159.
- [22] M.B. Colovic, D.Z. Krstic, G.S. Ušć'umlic', V. M. Vasic', *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 100 (2011) 16.
- [23] (a) G. Tomlin, "in the pesticides Manual" 10th, Edn, British Crop Protection Pub. Surrey, (1991); (b) P.M. Boshi, F. Gazzo, A. Longonim (Montedison. S. P. A), Ger, Offen 2 (1979), 855-256.
- [24] A. Mucha, P. Kafarski, and Ł. Berlicki, Remarkable Potential of the  $\alpha$ -Aminophosphonate/ Phosphinate Structural Motif in Medicinal Chemistry, *J. Med. Chem.*, 54, 17 (2011) 5955–5980. <https://doi.org/10.1021/jm200587f>.
- [25] P.P. Giannousis et P.A. Bartlett, Phosphorus amino acid analogs as inhibitors of leucine aminopeptidase. *Journal of medicinal chemistry*, 30, 9 (1987) 1603-1609. <https://doi.org/10.1021/jm00392a014>.
- [26] N.S. Zefirov, E.D. Matveeva, Catalytic Kabachnik-Fields reaction: New horizons for old reaction. ARKAT USA, Inc , (2008) 1–17.
- [27] A. Mucha, P. Kafarski, L. Berlicki, Remarkable potential of the  $\alpha$ -aminophosphonate / phosphinate structural motif in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 54,17 (2011) 5955–5980. <https://doi.org/10.1021/jm200587f>.
- [28] M. Sienczyk, J. Oleksyszyn, Irreversible inhibition of serine proteases—Design and *in vivo* activity of diaryl alpha-aminophosphonate derivatives. *Curr. Med. Chem.* 16 (2009)1673–1687. <https://doi.org/10.2174/092986709788186246>.
- [29] J. Grembecka, A. Mucha, T. Cierpicki, P. Kafarski, The most potent organophosphorus inhibitors of leucine aminopeptidase. Structure-based design, chemistry, and activity. *J. Med. Chem.* 46 (2003) 2641–2655. <https://doi.org/10.1021/jm030795v>.
- [30] N. Long, X.J. Cai, B.A. Song, S. Yang, Z. Chen, P.S. Bhadury, D.Y. Hu, L.H. Jin, W. Xue, Synthesis and antiviral activities of cyanoacrylate derivatives containing an alpha-aminophosphonate moiety. *J. Agric. Food Chem.* 56 (2008) 5242–5246. <https://doi.org/10.1021/jf800405m>.
- [31] D.Y. Hu, Q.Q. Wan, S. Yang, B.A. Song, P.S. Bhadury, L.H. Jin, K. Yan, F.Liu, Z. Chen, Xue, W. Synthesis and antiviral activities of amide derivatives containing the alpha-

- aminophosphonate moiety. *J. Agric. Food Chem.* 56 (2008) 998–1001. <https://doi.org/10.1021/jf072394k>.
- [32] G.M. Kosolapoff, *The Synthesis of Phosphonic and Phosphonic acids*, Organic reactions. (1951). <https://doi.org/10.1002/0471264180.or006.06>.
- [33] R. Engel «Synthesis of carbon-phosphorus bonds »,7-136, CRC press (1988)
- [34] A. Michaelis, R. Kaehne *Chem. Ber.*, 31 (1898) 1048. <https://doi.org/10.1002/cber.189803101190>.
- [35] A. K. Bhattacharya, G. Thyagaraja, Michaelis-Arbuzov rearrangement, *Chem. Rev.*, 81, 4, (1981) 415–430. <https://doi.org/10.1021/cr00044a004>.
- [36] J. J. L. Fu, W. G. Bentrude, C. E. Griffin, Free-radical chemistry of organophosphorus compounds. II. Reactivity of phenyl radical toward trimethyl phosphite and the mechanism of the corresponding photo-Arbuzov reaction with phenyl iodide, *J. Am. Chem.Soc*, 94 (1972) 7717-7722. <https://doi.org/10.1021/ja00777a018>.
- [37] M. Engelman, J. Pikl, U.S.Patent 2, 304,156 (1942); C.A. 37, (1943) 3262.
- [38] M. L. Honig, D. J. Martin, *Phosphorus*, 4, 63 (1974); C.A.82, (1975) 42876p.
- [39] G. Arend, H. Schaffner, I. Pascik. *Ger .Offen.*2,442,427 (1976) ;C.A.85 (1976) 21613x.
- [40] K. Darrel-Berlin, D. M. Hellwege, M. Nagabhushanam, Dialkyl Esters of Acylphosphonic Acids, *J. Org. Chem*,30,4 (1965) 1265–1267. <https://doi.org/10.1021/jo01015a519>.
- [41] K. Darrel-Berlin, H. A. Taylor. *The Reactions of Aroyl Halides with Phosphites. Esters of Aroylphosphonic Acids*, *J. Am. Chem.Soc*, 86, 18 (1964) 3862–3866 <https://doi.org/10.1021/ja01072a053>.
- [42] F. W. Lichtenthaler. *The Chemistry and Properties of Enol Phosphates*, *Chem. Rev.* 61, 6 (1961) 607–649. <https://doi.org/10.1021/cr60214a004>.
- [43] I. J. Borowitz, S. Firstenberg, G. B. Borowitz, D. Schuessler, *Organophosphorus chemistry. XVII. Kinetics and mechanism of the Perkow reaction*, *J. Am. Chem.Soc.* 94, 5 (1972) 1623–1628. <https://doi.org/10.1021/ja00760a032>.
- [44] H. Cristol ; H-J.Cristau, *Composés organiques du phosphore*, Colloques nationaux du Centre National de la Recherche Scientifique, (1966)117-133.
- [45] F. Texier-Boullet, A. Foucaud . *Reactions en milieu heterogene liquide-solide : Reactions de wittig-horner et addition du phosphite de diethyle sur les composees carbonyles en presence de KF, 2H<sub>2</sub>O*, *Tetrahedron Letters*, 21, 22 (1980) 2161-2164, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78986-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78986-6).
- [46] V. A. Ginsburg, A.Y.Yakubovitch, *Zh.O. Khim*, 30,3979 (1960), C.A. 55,22099c(1961)
- [47] Kabachnik, M.I.; Medved, T.Y. *New synthesis of aminophosphonic acids*. *Dokl. Akad.*

Nauk SSSR 83 (1952) 689–692.

[48] E.K. Fields, The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids. *J. Am. Chem. Soc.* 74, 6 (1952) 1528–1531. <https://doi.org/10.1021/ja01126a054>.

[49] R.A. Cherkasov, V.I. Galkin, The Kabachnik–Fields reaction: synthetic potential and the problem of the mechanism. *Russ. Chem. Rev.* 67 (1998) 857–882. <https://doi.org/10.1070/RC1998v067n10ABEH000421>.

[50] V.I. Galkin, E.R. Zvereva, A.A. Sobanov, I.V. Galkina, R.A. Cherkasov, Kinetics and mechanism of Kabachnik–Fields reaction in dialkylphosphite-benzaldehyde-aniline system. *Zhur. Obsch. Khim.* 63 (1993) 2224–2227.

[51] I.V. Galkina, A.A. Sobanov, V.I. Galkin, R.A. Cherkasov, Kinetics and mechanism of the Kabachnik–Fields reaction: IV. Salicylaldehyde in the Kabachnik–Fields reaction. *Russ. J. Gen. Chem.* 68 (1998) 1398–1401.

[52] E.D. Matveeva, N.S. Zefirov, On the mechanism of the Kabachnik–Fields reaction: Does a mechanism of nucleophilic amination of alpha-hydroxyphosphonates exist, *Doklady Chem.* 420 (2008) 137–140.

[53] I.V. Galkina, V.I. Galkin, R.A. Cherkasov, Kinetics and the mechanism of Kabachnik–Fields reaction—V. Effect of the nature of hydrophosphoryl compound on the mechanism of Kabachnik–Fields reaction. *Zhur. Obsch. Khim.* 68 (1998) 1469–1475.

[54] G. Keglevich, N.Z. Kiss, D. Menyhárd, A. Fehérvári, I. Csontos, A study on the Kabachnik–Fields reaction of benzaldehyde, cyclohexylamine and dialkyl phosphites. *Heteroatom Chem.* 23 (2012) 171–178.

[55] G. Keglevich, A. Szekrényi, M. Sipos, K. Ludányi, I. Greiner, Synthesis of cyclic Aminomethyl phosphonates and aminomethyl-arylphosphinic acids by an efficient microwave mediated phospha-Mannich approach. *Heteroatom Chem.* 19 (2008) 207–210.

[56] N. Souiri, P. Tian, C. Platas-Iglesias, K. L. Wong, A. Nonat, L. J. Charbonniere, Upconverted Photosensitization of Tb Visible Emission by NIR Yb Excitation in Discrete Supramolecular Heteropolynuclear Complexes, *J. Am. Chem. Soc.* 139, 4 (2017) 1456–1459 <https://doi.org/10.1021/jacs.6b12940>.

[57] Y.H. Koh, J.H. Shim, J.Z. Wu, W.D. Zhong, Z. Hong, J.L. Girardet, Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Adenosine 5′-Phosphonate Analogues as Chain Terminators against Hepatitis C Virus, *J. Med. Chem.* 48, 8 (2005) 2867–2875. <https://doi.org/10.1021/jm049029u>.

[58] L.P. Jordheim, D. Durantel, F. Zoulim, C. Dumontet, Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases, *Nat. Rev. Drug Discov.* 12 (2013) 447–464. <https://doi.org/10.1038/nrd4010>.

- [59] F. Pertusati, M. Serpi, C. McGuigan, Medicinal chemistry of nucleoside phosphonate prodrugs for antiviral therapy, *Antiviral chemistry & Chemotherapy*, 22 (2012) 181-203. <https://doi.org/10.3851/IMP2012>.
- [60] G.B. Elion, P.A. Furman, J.A. Fyfe, P. De Miranda, L. Beauchamp, H.J. Schaeffer, Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74 (1977) 5716-5720. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5716>.
- [61] D. Derse, Y-C. Cheng, P.A. Furman, M.H.S. Clair and G.B. Elion, Inhibition of Purified Human and Herpes Simplex Virus-induced DNA Polymerases by 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanine Triphosphate, *J. Biol. Chem.*, 265 (1981) 11447-51.
- [62] E. De Clercq, G. Ferir, S. Kaptein, J. Neyts, Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infections<sup>†</sup>, *Viruses*. 2 (2010) 1279-1305. <https://doi.org/10.3390/v2061279>.
- [63] E. De Clercq, Highlights in antiviral drug research: antivirals at the horizon. *Medicinal Research Reviews*, 33 (2012) 1215-1248. <https://doi.org/10.1002/med.21256>.
- [64] J. Balzarini, A. Holy, J. Jindrich, L. Naesens, R. Snoeck, D. Schols and E. De Clercq, Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2,6-diaminopurine, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37 (1993) 332–338. <https://doi.org/10.1128/aac.37.2.332>.
- [65] L. Naesens, N. Bischofberger, P. Augustijns, P. Annaert, G.V.D. Mooter, N. M. Arimilli, C. U. Kim and E. De Clercq, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42 (1998) 1568–1573.
- [66] J. Nordberg, E.S.J. Arner. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31 (2001) 1287-1312. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00724-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00724-9)
- [67] A. Boveris, B. Chance, The mitochondrial generation of hydrogen peroxide: General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem. J*, 134 (1973) 707-716. <https://doi.org/10.1042/bj1340707>.
- [68] P. Evans, B. Halliwell. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann.N. Y. Acad. Sci.*, 28 (1999) 19-40. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08633.x>.
- [69] B. Baudin, Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires, *MT Cardio*. 2 (2006) 43-52.
- [70] H. Zweifel, Stabilization of Polymeric Materials. Department of Materials, Institute of Polymers, ETHZ, Zurich, Switzerland. (1997). <https://doi.org/10.1007/978-3-642-80305-5>.
- [71] A. Scott, P.R. Vojvodic, N.H. Anderson, B.J. Clark, Enantiomeric separation of ciprofibrate and analogs using a cellulose-based chiral stationary phase. *Analytical Proceedings*, 30,9 (1993) 365-6.

- [72] W.H. Starnes, Some antioxidant chemistry revisited. *Chemistry and Technology of Polymer Additives*, (1999) 62-70.
- [73] G. Schmidt, G.H. Kunert, Role of oxygen in brewing beer. *Plant Physiol.* 82 (1986) 700 - 703.
- [74] I. Gulçin, Z.B. Huyut, M. Elmastas, Y. Hassan, D. ET Aboul-Eein, Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of chemistry.* 3 (2010) 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2009.12.008>.
- [75] C. Cuvelier, O. Dotreppe & L. Istasse, Chimie, sources alimentaires et dosage de la vitamine E, *Ann.Méd .Véte*, 147 (2003) 315 – 324.
- [76] T. Yokozawa, E.J. Cho, T. Nakagawa, K. Terasawa and S. Takeuchi, Inhibitory effect of green tea tannin on free radical-induced injury to the renal epithelial cell line, LLC-PK1. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 6, 12 (2000) 521-526.
- [77] A. Khalil, Mécanisme moléculaire de l'effet protecteur de la vitamine E dans l'athérosclérose, *Physiol. Pharmacol*, 80 (2002) 662-669. <https://doi.org/10.1139/y02-076>.
- [78] S. Al-Malaika, Vitamin E: an effective biological antioxidant for polymer stabilisation. *Polymers & Polymer Composites*, 8 (2000) 537-542.
- [79] W.A. Pryor, Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials, Radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem*, 266 (2000) 37–56.
- [80] M. Valko, C.I. Rhodes, I. Moncol, M. Izakovic, M. Mazur, Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 160 (2006) 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>.
- [81] P.G Pietta, Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 63, 7 (2000) 1035-1042. <https://doi.org/10.1021/np9904509>.
- [82] I. Chevale, Contribution à l'étude des phytochimiques des Saxifragacées, isolement d'antioxydants à partir de *Saxifraga stelleris L. et Saxifraga cuneifolia L* et d'un composé antifongique de *Ribes rubrum L*. Thèse de doctorat, Lausanne, (2000) 175 p.
- [83] P. Sestili, A. Guidarelli, M. Dachà, O. Cantoni, Quercetin prevents DNA single strand breakage and cytotoxicity caused by tert-butylhydroperoxide: free radical scavenging versus iron chelating mechanism. *Free Rad Biol Med.* 25, 2 (1998)196-200. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00040-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00040-9).
- [84] M. Kebièche, Z. Lakroun, Z. Mraïhi, R. Soulimani, Effet antidiabéto-gène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens L.* et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique, *Phytothérapie*, 9 (2011) 274-282. <https://doi.org/10.1007/s10298-011-0651-4>.

- [85] H. Uehleke, Relations between structure, velocity of biological N-hydroxylation and toxicity of aromatic amines. Proc. Intern. Pharmacol. Meeting, 6 (1962) 31-7.
- [86] R.J. Brennan and R.H. Schiestl, The aromatic amine carcinogens o-toluidine and o-anisidine induce free radicals and intrachromosomal recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutation Research, 430 (1) (1999) 37-45. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(99\)00118-9](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(99)00118-9).
- [87] J.R. Pauquet, Breakthrough chemistry for processing stabilization of polypropylene. J. Macromol. Science, Pure and Applied Chemistry, 36, 11 (1999) 1717- 1730. <https://doi.org/10.1081/MA-100101622>.
- [88] V.A. Roginsky, T. K. Barsukova, G. Bruchelt, and H. B. Stergmann, Kinetics of redox interaction between substituted 1,4-benzoquinones and ascorbate under aerobic conditions: Critical phenomena, Free Radic. Res. 29 (1998) 115-125. <https://doi.org/10.1080/10715769800300131>.
- [89] T.E. Stites, A.E. Mitchell, R.B. Rucker, Physiological importance of quinoenzymes and the O-quinone family of cofactors, J. Nutr, 130 (2000) 719-727. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.719>.
- [90] J.G. Scandalios, Response of plant antioxidant defense genes to environmental stress, Adv. Genet. 28 (1990) 1-41. [https://doi.org/10.1016/s0065-2660\(08\)60522-2](https://doi.org/10.1016/s0065-2660(08)60522-2).
- [91] P. Navas and C. Gomez-Diaz, Ascorbate free radical and its role in growth control. Protoplasma. 184 (1995) 8-13.
- [92] J.B. Raoof, H. Ghafourian, R. Ojani and A. Kiani, Destruction of aflatoxin and fungi decontamination study by ultraviolet and microwave irradiation. J. Electroanal. Chem, 515 (2001) 45.
- [93] S.E. Ohla, C.A. Opere & A.M. Leday. Pharmacological consequences of oxidative stress in ocular tissues, Mutation Research, 579 (2005) 22–36. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.03.025>.
- [94] C.K. Sen, M. Atalay & O. Hanninen, Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. Journal of Applied Physiology, **77** (5), (1994) 2177 – 2187. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.5.2177>.
- [95] D. Mazor, L. Greenberg, D. Shamir, D. Meyerstein, N. Meyerstein, Antioxidant properties of buccillamine : Possible mode of action, Biochem. Biophys. Res, Co, 349 (2006)1171–1175. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.08.155>.
- [96] D. Fdjus and P.M. Kelley, Vitamins C and E donate single hydrogen atoms in vivo. FEBS Letters, 284 (2) (1991)147-51.

- [97] L. Komsiyiska and V. Tsakova, Ascorbic acid oxidation at Nonmodified and Coppermodified Polyaniline and Polyortho-methoxyaniline coatell Electrodes. *Electroanalysis*. 18, 8 (2006) 807-813.
- [98] G. Britton. Structure and properties of carotenoids in relation to function, *FASEB Journal*, 9 (1995)1551–1558. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.15.8529834>.
- [99] F. Khachik, G.R. Beecher, J.C. Smith Jr, Lutein, lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer. *J. Cell. Biochem*. 22 (1995) 236–246. <https://doi.org/10.1002/jcb.240590830>.
- [100] M. Lagerre, L.J López-Giraldo, M. Pina & P. Villeneuve, Outils d'évaluation in vitro de la capacité antioxydante. *OCL*, 14 (5) (2007) 278-292. <https://doi.org/10.1051/ocl.2007.0140>.
- [101] T. Haruna, Aspects of stabilization with phosphorus antioxidants in polymers, *Angewandte Makromolekulare Chemie*, 232 (1995)119-31. <https://doi.org/10.1002/apmc.1995.052320108>.
- [102] F. Haber, J. Weiss, The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts *Proc. R. Soc. London, Ser. A*. 147 (1934) 332-351. <https://doi.org/10.1098/rspa.1934.0221>.
- [103] R.R. Crichton , S. Wilmet, R. Legssyer, R.J. Ward, Molecular and cellular mechanisms of ironhomeostasis and toxicity in mammalian cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 91, 1 (2002) 9-18. [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(02\)00461-0](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(02)00461-0).
- [104] H.B. Dunford, Oxidations of iron (II)/ (III) by hydrogen peroxide: fromaquo to enzyme *Biophysical Chemistry, Chemistry Reviews*, (2002) 233-234. [https://doi.org/10.1016/s0010-8545\(02\)00024-3](https://doi.org/10.1016/s0010-8545(02)00024-3).
- [105] J.F. Desnottes, Recherche de nouveaux antibactériens, évolution des méthodes d'évaluation microbiologique. *Bull.Soc.Fr. Microbial* (1995).
- [106] C. Leif, E. Larson, Bounty from deep: aninvestigation of the antimicrobial propriétés of two species from phylum porifera: A thesis submitted in partial fulfilment of the Honours thesis, University of Winning, (2005).
- [107] D. Yala, A.S. Merad, D. Mohamedi and M.N. Ouar Korich, Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, n°91. (2001).
- [108] L.M. Coussens, Z. Werb, Inflammation and cancer, *Nature*, 420, 6917 (2002) 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>.
- [109] M. Karin, T. Lawrence, V. Nizet, Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer, *Cell*, 124, 4 (2006) 823-835. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.016>.
- [110] H. Schiff, *Ann Chem*, 131(1864) 118-119. <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18641310113>.
- [111] H. Schiff, *Ann chem*, 150 (1869)193–200. <https://doi.org/10.1002/jlac.18691500206>.

- [112] P.G. Cozzi, Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects, *Chem. Soc. Rev.*, 33 (2004) 410–421. <https://doi.org/10.1039/B307853C>.
- [113] A.D. Garnovskii, A.L. Nivorozhkin, V.I. Minkin, Ligand environment and the structure of schiff base adducts and tetracoordinated metal-chelates, *Coord. Chem. Rev.* 126 (1993)1–69. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(93\)85032-Y](https://doi.org/10.1016/0010-8545(93)85032-Y).
- [114] W.A. Zoubi, Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works, *International Journal of Organic Chemistry*, 3 (2013) 73-95. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2013.33A008>.
- [115] S. Arulmurugan, H.P. Kavitha and B.R. Venkatraman, Biological Activities of Schiff Base and its Complexes: A Review, *Rasayan J.Chem*, 3, 3 (2010) 385-410.
- [116] M. Shabbir, Z. Akhter, I. Ahmad, S. Ahmed, H. Ismail, M. Bushra, V.McKeec, M. Bolted, Synthesis, characterization, biological and electrochemical evaluation of novel ether based on donor bidentate Schiff bases, *Journal of Molecular Structure*, 1116 (2016) 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.03.008>.
- [117] D. X. West, A.E. Liberta, S.B. Padhye, R.C. Chikate, P.B. Sonawane, A.S. Kumbhar, R.G. Yerande, Thiosemicarbazone complexes of copper(II): Structural and biological studies, *Coordination Chemistry Reviews*, 123 (1993) 49–71. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(93\)85052-6](https://doi.org/10.1016/0010-8545(93)85052-6).
- [118] C.M. da Silva, D.L. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M. A. de Resende, C.V.B. Martins, A. de Fátima, Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, *Journal of Advanced Research*, 2 (2011) 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.05.004>.
- [119] Y. Teitz, D. Ronen, A. Vansover, T. Stematsky and J.L. Riggs, Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylisatin-beta 4':4'-diethylthiosemicarbazone and N-allylisatin-beta-4':4'-diallylthiosemicarbazone, *Antiviral Res.*, 24 (1994) 305–314. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(94\)90077-9](https://doi.org/10.1016/0166-3542(94)90077-9).
- [120] I. Essid and S. Touil,  $\beta$ -Ketophosphonates as substrates in the Biginelli multicomponent reaction: an efficient and straightforward synthesis of phosphorylated dihydropyrimidinones. ARKAT-USA, Inc. ARKIVOC (2013) 98-106.
- [121] B. Lejczak, P. Kafarski, J. Zygmunt, Inhibition of aminopeptidases by aminophosphonates, *Biochemistry*, 28 (1989) 3549-3555. <https://doi.org/10.1021/bi00434a060>.
- [122] N. Onita, I. Şisu, M. Penescu, V.L. Purcarea , L. Kurunczi, Synthesis, Characterisation and Biological Activity of some  $\alpha$ -Aminophosphonates, *FARMACIA*, 58 (2010) 531-41.

- [123] M.V.N. Reddy, B.S. Kumar, A. Balakrishna, C.S. Reddy, S.K. Nayak and C.D. Reddy, One-pot synthesis of novel  $\alpha$ -amino phosphonates using tetramethylguanidine as a catalyst. ARKIVOC (2007) 246-254.
- [124] B. N’Goran, K. Allou, N. Yao, J. Konan, J. M’Pika, T.T. Lekadou, A.E. Issali et S. Ake Action de l’acide phosphoreux *in vitro* sur *Phytophthora katsurae* (Pythiaceae), parasite du cocotier en Côte d’Ivoire, Int. J. Biol. Chem. Sci. 4, 6 (2010)1976-1987. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v4i6.64948>.
- [125] J. W. Skiles, N. C. Gonnella, A. Y. Jeng, The Design, Structure, and Clinical Update of Small Molecular Weight Matrix Metalloproteinase Inhibitors, Curr. Med. Chem, 11 (2004) 2911–2977. <https://doi.org/10.2174/0929867043364018>.
- [126] M.T. Rubino, M. Agamennone, C. Campestre, G. Fracchiolla, A. Laghezza, F. Loiodice, A. Nuti E Rossello and P. Tortorella, Synthesis, SAR, and Biological Evaluation of  $\alpha$ -Sulfonylphosphonic Acids as Selective Matrix Metalloproteinase Inhibitors, ChemMedChem, 4 (2009) 35 –362. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200800324>.
- [127] L.S. Boulos, E.F. Ewies and A.F.M. Fahmy, Synthesis of New Bisphosphonate and Bisphosphonic Acid Derivatives and Heterocyclic and Dialkylcarbamoyl Oxazolone Derivatives with Anticancer and Antischistosomal Activity, Z. Naturforsch, 66b (2011) 1056-1068. <https://doi.org/10.1515/znb-2011-1011>.
- [128] D. Mazzuca, C. Angelov, L.I. Wiebe, Synthesis of dialkylaminoaryl phosphonate bioisosteres of tyrosine and tyramine: a novel application of allene phosphonate chemistry for the synthesis of false substrates of tyrosinase. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 5, 11 (2015) 001-009. <https://doi.org/10.1515/znb-2011-1011>.
- [129] I. El Sayed, S. El Kosy, M.F. Abdel Magied, M.A. Hamed, A.A.A. El Gokha and M.M. Abd El-Sattar, One-pot Synthesis of Novel  $\alpha$ -Aminophosphonate Derivatives Containing a Pyrazole Moiety. Journal of American Science, (2011) 7(X).
- [130] D. Cermak, S.C. Cermak, A.B. Deppe, A.L. Durham, Novel  $\alpha$ -hydroxy phosphonic acids via castor oil. Industrial Crops and Products 37 (2012) 394–400. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.12.018>.
- [131] U.M. R. Kunda, C.S. Sundar, S. Siva, C.R. Rani and C.S. Reddy, Neat Synthesis and Anti-oxidant Activity of  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates. Bull. Korean Chem. Soc., Vol. 32, No. 9 (2011) 3343-3347. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.9.3343>.
- [132] C. Sampath, K. Veena Vani, Y. Kotaiah, N. H. Krishna, C. N. Raju and C.V. Rao, A facile and efficient One-pot Three Component Reaction (Kabachnik-Fields Reaction) for the Synthesis

of Novel  $\alpha$ -Aminophosphonates by 1, 4-Dimethylpiperazine as a new catalyst, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 4, 2 (2012) 1375-1382.

[133] F. Palacios, A.M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal, S. Pascual and G.F. de Trocóniz . Synthesis of Fluoroalkylated  $\beta$  -Aminophosphonates and Pyridines from Primary  $\beta$  – Enaminophosphonates, J. Org. Chem, 73 (2008) 4568–4574. <https://doi.org/10.1021/jo8005667>.

[134] S. Fruchon, A. C. Marie, C. Abadie, J.L. Davignon, J.M. Combette, C.O. Turrin and R. Poupot, An Azabisphosphonate-Capped Poly(phosphorhydrazone) Dendrimer for the Treatment of Endotoxin-Induced Uveitis, Molecules, 18 (2013) 9305-9316. <https://doi.org/10.3390/molecules18089305>.

[135] N. Boukhartz, R. Benkirane, E.H. Boussalwa, A.O. Touhami, A. Badoc, A. Douira, Effet in vitro du phosphonate disodique sur trois isolats de *Verticillium Dahliae*, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 147 (2008) 19-28.

[136] H.E. Djibo, N.A. Boukhrt, R. Benkirane, E. H. Boussalwa, A.O. Touhami, A. Badoc, A. Douira, Potentialisation du Phosphonate Disodique par la Diphenylamine in vitro sur *verticillium Dahliae*, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 151 (2012) 57-66.

[137] E. Bálint, Á. Tajti, A. Ádám, I. Csontos, K. Karaghiosoff, M. Czugler, P. Ábrányi-Balogh and G. Keglevich, The synthesis of  $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -aminophosphonates and  $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -aminophosphine oxides by the microwave-assisted Pudovik reaction, Beilstein J. Org. Chem, , 13 (2017) 76–86. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.10>.

[138] M. Dehar, Y. Mederbel-Bouzaghti, F. Benachenhou, R. Kaid Slimane, G. Gosselin, Synthèse et caractérisation des *m* et *p* N-Vinylbenzylidènes du Thiazole et du 1,2,4-Triazole à Activités biologiques variées ; Hydrolyse des dérivés Triazoliques, Journal de la Société Chimique de Tunisie 12 (2010) 21-29.

[139] S. Kasmi-Mir, M. ElKebich, Z. Dembahri, A. Haouzi and G. Kirsch, Synthesis of New Schiff Bases as materials for the design of Photovoltaics cells, J Fundam Appl Sci, 8(2) (2016) 569-583. <http://dx.doi.org/10.4314/jfas.v8i2.26>.

[140] E.M. Ahmed, N.A. Marzouk, S.A. Hessien, and A.M. Ali, Synthesis, reactions and anti-microbial activity of some new thienopyridine and thienopyrimidine derivatives, World Journal of Chemistry, 6 (2011) 25-31.

[141] A.A. Osowole, R. Kempe, R. Schobert and S.A. Balogun, Synthesis, characterization and in-vitro biological activities of some metal(II) complexes of 3-(1-(4-methyl-6-chloro)-2-pyrimidinylimino) methyl-2-naphthol. Candian Journal Pure & Applied Science, 4, 2 (2010) 1169-1178.

- [142] J. Saranya and S.L. Sundaramurthy, *In vitro* antioxidant, antimicrobial and larvicidal studies of Schiff base transition metal complexes, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (2015) 180-186.
- [143] J.S. N'dri, A. Timoutou, D. Zon, D. Ballo, A.L.C. Kablan, N. Guessand, C.G. Kodjo, Evaluation of the antibacterial activities of two new Schiff bases derived from dapsone, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* 20, 3 (2021) 38-49. <https://doi.org/10.48369/IMIST.PRSM/jmch-v20i3.27196>.
- [144] H.N. Hafez and A.B.A. El-Gazza, Synthesis and antitumor activity of substituted triazolo [4,3-a] pyrimidin-6-sulfonamide with an incorporated thiazolidinone moiety. *Bioorg. Med. Chem Lett*, 19 (2009) 4143-4147. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.126>.
- [145] F.Ibrahim, S. Nassar and A.ElAssaly, Synthesis, reactivity and antitumor activity of some new pyrazolo[3,4-d] pyrimidine and their triazole derivatives, *Der Pharma Chemica*, 3, 1 (2011) 229-238.
- [146] D.K. Olaf, G.B. Richard, D. Monica, K.M. Courtney, M. Ester and P.Silvia, 3-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-2-carboxylates—fast access to a heterocyclic scaffold for HIV-1 integrase inhibitors, *Tetrahedron letters*, 49, 46 (2008) 6556-6558. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.09.010>.
- [147] T. Samuel, K.D. David, A. Regina, and T. Isaac, Spectroscopic characterization, *In Vitro* cytotoxicity, and antioxidant activity of mixed ligand Palladium(II) Chloride Complexes Bearing Nucleobases. *Journal of Inorganic Chemistry*, (2014) 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/586131>.
- [148] B.A. Olga, S. Silvia, R. Angelo, B. Francesco, F. Walter and F. Giuseppe, Antiinflammatory agents: new series of *N*-substituted amino acids with complex pyrimidine structures endowed with antiphlogistic activity, *Farmaco*, 54 (1999) 95-100. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(98\)00109-8](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(98)00109-8).
- [149] J.D. Webb, H.A. Darwish, H. Zhang, S.L. Wheaton, F.J Baerlocher, C.M. Vogels, A. Decken, and S.A. Westcott, Salicylaldimine dimers derived from 2-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Bpin (pin = 1,2-O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>Me<sub>4</sub>), *Canadian Journal of Chemistry*, 83, 8 (2005) 1158-1163. <https://doi.org/10.1139/v05-124>.
- [150] A.A. Osowole and C. Festus. Synthesis, spectral, magnetic and antibacterial studies of some divalent metal complexes of 3-[[[4,6-dihydroxy pyrimidin-2-yl] Imino] methyl] Naphtalen-2-ol, *J. Chem. Bio. Phy. Sci*, 6, 1 (2016) 210-219.
- [151] A. Emriye, Synthesis and Characterization of Schiff Base 1-Amino-4-methylpiperazine Derivatives, *CBU J. of Sci*, 12(3) (2016) 375-392. <https://doi.org/10.18466/cbayarfbe.280600>.

- [152] A. Özlen, Ö.K. zge, Complexe Pt (II) de base de Schiff dérivé de la L-phénylalanine et du furfural en présence de 8-hydroxyquinoléine: analyse structurale, composition du complexe et activité biologique, *Comptes Rendus. Chimie*, 23, 2 (2020) 127-142. <https://doi.org/10.5802/crchim.9>.
- [153] S. Chafaa, J. Meullemeestre, M.J. Schwing, F. Vierling, V. Bohmer and W. Vogt (o-Hydroxyphenyl) methylphosphonic acids: spectrophotometric determination of their pKa values and of the deprotonation sequence, *Helv. Chim. Acta* 76 (1993) 1425 - 1434. <https://doi.org/10.1002/hlca.19930760403>.
- [154] N. Aliouane, J.J. Helsesbeux, T. Douadi, M.A. KHAN, G. BOUET, S. CHAFAA, O. Duval, Synthesis of New Benzylic Di, Tri, and Tetrphosphic Acids Potential Chelating Agents. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 186, 2 (2011) 354-364. <https://doi.org/10.1080/10426507.2010.502161>.
- [155] R. Damiche (thèse de doctorat): Synthèse d'une nouvelle génération d'aminophosphonates à base de pyridine substitué et étude de leur activité antioxydante et antimicrobienne, (2017).
- [156] A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai, Synthesis, Antibacterial and Antifungal Screening of Three new of Alpha-aminophosphonic acids. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 6, 8 (2015) 2229-5518.
- [157] M. Mehri, N. Chafai, L. Ouksel, K. Benbougerra, A. Hellal, S. Chafaa, Synthesis, electrochemical and classical evaluation of the antioxidant activity of three  $\alpha$ -aminophosphonic acids: Experimental and theoretical investigation, *Journal of Molecular Structure* 1171 (2018) 179-189. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.074>.
- [158] K. Moedritzer, R.R. Irani, The direct synthesis of  $\alpha$ -aminomethylphosphonic acids. Mannich-type reactions with orthophosphorous acid, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 1603-1607. <https://doi.org/10.1021/jo01343a067>.
- [159] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbougerra, D. Daoud, A. Hellal, M. Mehri, Synthesis, characterization and the inhibition activity of a new  $\alpha$ -aminophosphonic derivative on the corrosion of XC48 carbon steel in 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: Experimental and theoretical studies. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* (2016) 1–14.
- [160] K. Benbougerra, S. Chafaa, N. Chafai, M. Mehri, O. Moumeni, A. Hellal, Synthesis, spectroscopic characterization and a comparative study of the corrosion inhibitive efficiency of an  $\alpha$ -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>.

- [161] R. Bourzami, L. Ouksel, N. Chafai, Synthesis, spectral analysis, theoretical studies, molecular dynamic simulation and comparison of anticorrosive activity of an ester and an acid  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates, *Journal of Molecular Structure* 1195 (2019) 839-849. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.06.012>.
- [162] M. Djenane, S. Chafaa, N. Chafai, R. Kerkour, A. Hellal, Synthesis, spectral properties and corrosion inhibition efficiency of new ethyl hydrogen [(methoxyphenyl) (methylamino) methyl] phosphonate derivatives: Experimental and theoretical investigation. *Journal of Molecular Structure* (2018) 1-47. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.07.087>.
- [163] R. Kerkour, S. Chafaa, N. Maouche, O. Moumeni et N. Chafai, corrosion inhibition of stainless steel N304 by dihydroxy benzyl phosphonic acid in 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:Experimental and theoretical studies, *Indian journal of chemical thechnology*, 26 (2019) 69-75.
- [164] O. Louiza, R. Bourzami, S. Chafaa, N. Chafai, Solvent and catalyst-free synthesis, corrosion protection, thermodynamic, MDS and DFT calculation of two environmentally friendly inhibitors: Bis-phosphonic acids, *Journal of Molecular Structure* 1222 (2020) 128813 <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128813>.
- [165] K. Benbougerra, N. Chafai, S. Chafaa, I.Y. Touahria, H. Tlidjane, New  $\alpha$ -Hydrazinophosphonic acid: Synthesis, characterization, DFT study and in silico prediction of its potential inhibition of SARS-CoV-2 main protease, *Journal of molecular structure*, 1239 (2021) 130480. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130480G>.
- [166] S. Mammeri, N. Chafai, H. Harkat, R. Kerkour & S. Chafaa, Protection of Steel Against Corrosion in Acid Medium Using Dihydropyrimidinone Derivatives: Experimental and DFT Study. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 45 (2021) 1607-1619.
- [167] K. Douadi, S. Chafaa, T. Douadi, M. Al-Noaimi, Ilhem Kaabi, Azoimine quinoline derivatives: Synthesis, classical and electrochemical evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial activities and the DNA / BSA binding, *Journal of Molecular Structure* 1217 (2020) 128305. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128305>.
- [168] O. Moumeni, S. Chafaa, R. Kerkour, K. Benbougerra, N. Chafai, Synthesis, structural and anticorrosion properties of diethyl (phenylamino) methyl) phosphonate derivatives: Experimental and theoretical study, *Journal of Molecular Structure* 1206 (2020) 127693, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127693>.
- [169] S. Zaout, S. Chafaa, A. Hellal, O. Boukhemis, L. Khattabi, H. Merazig, N. Chafai, C. Bensouici, L. Bendjeddou, Hydroxyphenylamine phosphonate derivatives: Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and evaluation of theirs anti-Alzheimer effects and antioxidant

activities, Journal of Molecular Structure 1225 (2021) 129121, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129121>.

[170] N. Chafai, K. Benbouguerra, Salah Chafaa, Quantum chemical study of Hydroxychloroquine and Chloroquine drugs used as a treatment of COVID-19, Iranian journal of chemistry and chemical engineering. <https://doi.org/10.30492/ijcce.2020.127740.4132>.

# CHAPITRE II

Aperçu de La théorie de la  
fonctionnelle densité

## II) Généralités

La chimie théorique est une discipline neuve qui a vu ses premières fondations naître au début du XXème siècle avec les premiers postulats de la mécanique quantique. Cependant, ce domaine de la chimie a subi une incroyable expansion vers la fin du XXème siècle avec le développement d'ordinateurs toujours plus puissants permettant de mettre en pratique les calculs de structures électroniques sur des systèmes étendus. On parle maintenant de chimie théorique moderne ou de chimie computationnelle.

La simulation numérique est un outil informatique à très haute efficacité. Son utilisation est devenue de plus en plus courante, voire nécessaire dans divers domaines de la science. En chimie, le développement des programmes informatiques a permis de mettre au point des techniques de calcul de plus en plus poussées permettant de rendre possible une étude rigoureuse de systèmes très complexes. L'équation proposée par Schrödinger en 1926, est à la base de la chimie quantique. Cette équation est cependant trop compliquée à résoudre pour des systèmes comportant un nombre d'électrons supérieur à un, d'où l'utilisation de méthodes approchées se basant sur plusieurs approximations qui ont été développés en deux cadres différents : La première repose sur un formalisme de la fonction d'onde : l'approximation de Hartree-Fock et ses corrections, les méthodes dites post-Hartree-Fock (HF). La seconde est basée sur la densité électronique : La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) en anglais (Density Functional Theory). Durant ce travail de thèse, la méthode principale utilisée pour une simulation théorique accorder aux résultats pratique est la théorie de la fonctionnelle de la densité.

### II.1) Méthode-Hartree-Fock

En chimie quantique, de nombreux calculs sont basés sur la méthode *Hartree-Fock* [1]. En effet, l'idée sous-jacente de Hartree est de considérer une approximation qui ne permet pas de tenir compte de la corrélation dynamique issue de l'influence du mouvement des électrons voisins par rapport à l'électron de référence.

### II.2) Théorie de la Fonctionnelle Densité (DFT)

Les méthodes de type Hartree-Fock ne traitent que partiellement le problème poly-électronique et l'ajout de la corrélation électronique rend ces méthodes coûteuses d'un point de vue numérique.

La théorie de la fonctionnelle densité (DFT) est un formalisme alternatif à l'approximation de Hartree-Fock (HF) utilisée afin d'évaluer l'énergie ainsi que d'autres propriétés du système poly-

électronique. La base de cette théorie repose sur deux théorèmes mathématiques publiés par Pierre Hohenberg et Walter Kohn [2] en 1964.

Dans cette théorie, l'énergie est exprimée comme étant une fonctionnelle de la densité électronique  $\rho(r)$ . Elle est pour objectif :

1) la densité électronique est une observable, des comparaisons directes peuvent donc être faites avec des expériences afin de la calculer approximativement, notamment en utilisant la diffraction des rayons X ou la diffraction de neutrons polarisés [3].

2) la densité électronique dépend uniquement de 3 coordonnées séparément, du nombre d'électrons, tandis qu'une fonction d'onde pour un système à N électrons contient 3N coordonnées, trois pour chaque électron. Des interprétations directes basées sur la densité électronique peuvent ainsi être envisagées, alors qu'elles restent plutôt improbables en se basant sur les fonctions d'onde.

La DFT est reconnue comme une méthode alternative connue des physiciens et a acquis sa notoriété chez les chimistes dans les années 1980 avec l'approximation de la densité locale. Puis elle connut un franc succès avec l'arrivée des fonctionnels hybrides dans les années 1990. On décerna le prix Nobel de chimie à Walter Kohn pour son travail sur la théorie de la fonctionnelle de la densité en 1998, environ quarante ans après l'énoncé de son premier théorème.

Aujourd'hui, la DFT a fait ses preuves, elle est connue par tout chimiste théoricien et on retrouve cette méthode dans un grand nombre de publications scientifiques. On utilise la DFT pour optimiser les géométries des molécules, pour étudier la réactivité, pour déterminer des constantes spectroscopiques, pour simuler des spectres, etc.

### II.2.1) L'approche de Kohn-Sham

L'idée de Kohn et Sham [2] est de réaliser que si on n'est pas capable de déterminer assez précisément l'énergie cinétique par une fonctionnelle de la densité, il serait plus judicieux de se concentrer sur le calcul de la contribution majoritaire à cette énergie cinétique de manière exacte. Aucune approximation n'étant introduite dans le formalisme de Kohn-Sham, cette approche est en principe exacte. L'approximation se fait au niveau de la forme explicite de l'énergie d'échange-corrélation  $E_{XC}$  et du potentiel  $V_{XC}$  correspondant.

La méthode DFT réside un succès dans la possibilité de trouver des approximations de la fonctionnelle d'échange- corrélation. Certaines méthodes ont été développées afin de trouver des approximations de la fonctionnelle d'échange corrélation et décrites dans la section suivante.

### II.2.2) Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation la plus simple pour calculer le terme d'échange et corrélation est de supposer que la densité peut être traitée localement comme un gaz d'électrons uniforme [4-5].

Dans la pratique, la méthode **LDA** présente certaines défaillances. En effet, elle a tendance à raccourcir les longueurs de liaison dans les molécules et, par conséquent, à surestimer les énergies de liaison. De plus, il est très fréquent que les barrières d'activation des réactions chimiques soient largement sous-estimées. Les fréquences de vibration sont par contre généralement en bon accord avec l'expérience.

Une amélioration à ceci afin de tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique, peut être faite en considérant le gradient de la densité  $\nabla\rho$ ; ainsi se pose ce que l'on appelle l'approximation de gradient généralisé GGA (pour Gradient Generalized Approximation en anglais). En fait, la fonctionnelle GGA améliore les résultats sur les longueurs des liaisons par rapport à la LDA et que les GGA ont tendance à systématiquement surestimer les longueurs des liaisons.

L'une des fonctionnelles d'échange GGA les plus anciennes et les plus populaires a été proposée par A.D. Becke (B ou B88) comme une correction de l'énergie d'échange [6]. D'autres fonctionnelles ont été introduites par Perdew et Wang en 1986 (PW86 ou PWx86) [7] et 1991 (PWx91) [8]. Des exemples de fonctionnelles de corrélation GGA sont les fonctionnelles LYP (Lee, Yang et Parr) [9-10] et P86 (Perdew 1986) [11] et PW91 [8].

### II.2.3) Fonctionnelles hybrides (B3LYP)

L'approximation du potentiel d'échange-corrélation est atteinte par la combinaison de méthodes GGA avec un pourcentage d'échange tel que décrit par la théorie HF. De telles fonctionnelles sont appelées Hybrid-GGA (ou H-GGA). Un exemple de fonctionnelles H-GGA est la fonctionnelle B3LYP la plus populaire en DFT (combinaison des fonctionnelles B88 et LYP), qui contient trois paramètres (a, b et c) (Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr) qui ont été prises à un ensemble d'énergies d'atomisation, de potentiels d'ionisation, d'affinités de protons et d'énergies atomiques totales.

La fonction B3LYP est jusqu'à présent l'une des fonctionnelles les plus utilisées dans les calculs DFT en raison de sa solidité dans la description de nombreuses propriétés chimiques.

Bien que l'évolution des fonctionnelles nous amène à des résultats de plus en plus précis. Les modèles DFT nécessitent d'importants temps de calcul. Cependant, la DFT permet de traiter des

systèmes de grande taille ce qui lui permet toujours de rivaliser avec les approches de type Hartree-Fock.

### II.3) DFT pour la réactivité chimique (DFT conceptuelle ; C-DFT)

La corrélation entre la densité électronique et la réactivité chimique, a été introduite par la théorie conceptuelle de la fonctionnelle de la densité **C-DFT** [12-13] par R.G. Parr and R.G. Pearson. L'idée de base de cette théorie consiste au fait, que tous les concepts déjà connus à l'époque en chimie (potentiel chimique, électronégativité ...) peuvent être mathématiquement définis par la théorie de la fonctionnelle de la densité. En **C-DFT**, on s'intéresse en effet à la description des propriétés d'un système donné, en utilisant des descripteurs chimiques basés sur la densité électronique  $\rho(r)$  obtenue à partir des calculs DFT et qui contient toutes les informations sur le système. Le premier signalé est le potentiel chimique  $\mu$ , déjà mentionné dans le papier original de Hohenberg et Kohn [14], il est défini comme étant la dérivée première d'énergie par rapport au nombre d'électrons dans le système.

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)}$$

Physiquement, ce descripteur traduit la stabilisation ou la déstabilisation d'une molécule lorsque le nombre d'électrons varie à une géométrie fixe, donnant ainsi une description réelle de la manière dont la densité électronique s'adapte sous une telle variation du nombre d'électrons.  $\mu$  est alors étroitement lié au concept d'électronégativité  $\chi$  (représentent la propension du système à attirer les électrons vers lui), en utilisant un ensemble d'arguments très simple, **Parr** a montré que  $\mu$  est en réalité l'opposé de  $\chi$  [15]. Depuis l'introduction de ce descripteur en chimie, il était possible de définir sans équivoque l'électronégativité pour les molécules ou fragments de molécules et pas seulement pour les atomes et les ions.

En effet, la seconde dérivée de E par rapport à N, qui est égale à la dérivée première du potentiel chimique, on introduit alors un autre descripteur notée  $\eta$ . Ce descripteur note les variations de l'énergie de stabilisation dues au changement du nombre d'électrons; plus  $\eta$  est grande, plus vite  $\mu$  varie avec N (N : nombre d'électrons). Ce descripteur définit la dureté dans le cadre de la théorie HSAB (Pearson's Hards and Soft Acids and Bases theory) [16]. Les espèces dures présenteront une valeur élevée de  $\eta$ , et subiront de fortes variations de  $\mu$  lors de la variation de N, étant donné qu'elles ne sont pas enclines à partager des électrons et préfèrent créer des interactions ioniques plutôt que covalentes. D'autre part, de faibles valeurs de  $\eta$  caractériseront

des systèmes pouvant accepter une variation assez importante de leur nombre d'électrons, donc des espèces molles.

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)}$$

La densité électronique  $\rho(r)$  est la dérivée de  $E$  par rapport à une variable naturelle (potentiel externe)  $v(r)$

$$\rho(r) = \left( \frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_N$$

La dérivée de  $\rho(r)$  par rapport à  $N$  conduit à :

$$f(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right)_N$$

Ceci traduit la réponse de la densité électronique suite à l'ajout ou le retrait d'un électron. il s'en suit qu'il est nécessaire de différencier le cas d'un gain d'électron et celui d'une perte d'électron. De ce fait, deux fonctions de Fukui [17] ont été définies ;

$$f(r)^+ = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ \quad \text{Électrophile}$$

$$f(r)^- = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^- \quad \text{Nucléophile}$$

Lorsque l'espèce subit une diminution du nombre d'électrons d'une unité, on modélise une attaque par un nucléophile.

Dans le cadre de la théorie des orbitales Frontières, ce descripteur est directement lié aux densités des orbitales HOMO et LUMO

$$f(r)^+ = |\Phi_{LUMO}(r)|^2$$

$$f(r)^- = |\Phi_{HOMO}(r)|^2$$

La dérivée seconde de la densité électronique, définit ce que l'on appelle descripteur dual **DD** développé par Morell *et al* [18]

$$\Delta f(r) = \left( \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial N^2} \right)_{v(r)}$$

Il peut être décrit aussi comme étant la différence arithmétique entre les fonctions

de Fukui  $f^+$  et  $f^-$ , et dans le cadre de la théorie des orbitales frontières, il est assimilé à la différence entre les densités HOMO et LUMO

$$\Delta f(r) \approx f^+(r) - f^-(r) \approx \rho_{LUMO}(r) - \rho_{HOMO}(r)$$

A partir de cette dernière expression, il devient trivial que le DD est à la fois un descripteur de réactivité et de sélectivité ; Il peut donc avoir des valeurs positives et négatives. Un site avec une valeur positive du **DD** correspond à un site où  $f^+(r) > f^-(r)$ , ce site est plus apte à recevoir de la densité électronique qu'a en céder, il serait plus électrophile que nucléophile. Inversement, un site ayant un descripteur dual d'un signe négatif, doit correspondre à un site plus nucléophile qu'électrophile (plus apte à céder de la densité électronique). Une valeur proche de zéro de ce descripteur correspondra à un site réagissant de manière équivalente aux attaques électrophiles et nucléophiles.

#### II.4) Base de fonctions gaussiennes

Bien que les fonctions analytiques utilisées dans la représentation des orbitales atomiques ou moléculaires, il est dispensable que la base représentative du système soit relativement peu étendue pour avoir un temps de calcul et une précision des résultats acceptables. Le fait de contracter les fonctions gaussiennes, ceci, relève d'un compromis entre le coût en temps de calcul et la précision recherchée pour les résultats.

#### II.5) Base du groupe de John Pople

L'écriture générale de ces bases est X-YZG, avec X le nombre de gaussiennes primitives comprenant chaque fonction de base d'orbitale atomique de cœur, Y et Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions. La première est composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes primitives. Les fonctions de polarisation possédant un moment angulaire plus élevé sont des orbitales *p*, *d* et *f*

Les fonctions de polarisation sont libellées par le symbole étoile (\*). Par exemple, la base 6-31G\* (ou 6-31G(d)) contient une fonction de polarisation pour les atomes autres que l'hydrogène, alors que la notation 6-31G\*\* (ou 6-31G (d,p)) indique une orbitale rajoutée sur tous les atomes, y compris l'hydrogène.

## II.6) Succès de la DFT

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, ce que les calculs post-Hartree-Fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisée pour étudier les propriétés de systèmes moléculaires complexes ou même biologiques. Les nombreux travaux effectués ces dernières années montrent que les calculs DFT donnent de bons résultats pour les états fondamentaux de systèmes très divers (métalliques, ioniques, organométalliques, métaux de transition...) pour de nombreuses propriétés (structures moléculaires, fréquences de vibration, potentiels d'ionisation...) et en particulier la fonctionnelle hybride B3LYP.

En utilisant la linéarisation aux différences finies :

$$-\mu = \chi = \frac{1}{2}(I + A) \approx \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO})$$

$\mu$  : Potentiel chimique

$\chi$  : Electronégativité

Energie d'ionisation:  $I = -E_{HOMO}$

Affinité électronique :  $A = -E_{LUMO}$

$$E_{GAP} = (E_{LUMO} - E_{HOMO})$$

$E_{GAP}$  : L'écart d'énergie (energy gap en anglais) entre l'orbite moléculaire inoccupée la plus basse et la plus haute orbite moléculaire occupée

$$\eta = E_{GAP}/2$$

$\eta$  : Dureté chimique

### Références bibliographiques

- [1] D.R. Hartree, The Wave Mechanics of an Atom with a non-Coulomb Central Field. Part III. Term Values and Intensities in Series in Optical Spectra, *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc*, 24 (1928) 426-437. <https://doi.org/10.1017/S0305004100015954>.
- [2] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects *Phys. Rev.*, 140 (4A) (1965)1133–1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.

- [3] D. Schwarzenbach, G. Chapuis, *Cristallographie*, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, (2006).
- [4] L.H. Thomas, The calculation of atomic fields, *Proc. Camb. Philos. Soc.*, 23 (1927) 542–548. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011683>.
- [5] P.A.M. Dirac, *Math. Proc. Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom*, Cambridge Philos. Soc., 26, 3 (1930) 376–385. <https://doi.org/10.1017/S0305004100016108>.
- [6] A.D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A*, 38 (6) (1988) 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- [7] J.P. Perdew, W. Yue, Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation, *Phys. Rev. B*, 33, 12 (1986) 8800–8802. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8800>.
- [8] J. Perdew, J. Chevary, S. Vosko, K. Jackson, M. Pederson, D. Singh, C. Fiolhais, Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation, *Phys. Rev. B*, 46, 11 (1992) 6671–6687. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.46.6671>.
- [9] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, Results obtained with the correlation energy density functionals of becke and Lee, Yang and Parr, *Chem. Phys. Lett.*, 157, 3 (1989) 200–206. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(89\)87234-3](https://doi.org/10.1016/0009-2614(89)87234-3).
- [10] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*, 37, 2 (1988) 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [11] J.P. Perdew, Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B*, 33, 12 (1986) 8822–8824. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>.
- [12] H. Chermette, Chemical reactivity indexes in density functional theory, *J. Comput. Chem.*, 20 (1999) 129–154. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A).
- [13] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual Density Functional Theory, *Chem. Rev.*, 103, 5 (2003) 1793–1874. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
- [14] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, 136 (1964) B864–B871.
- [15] R.P. Iczkowski, J. L. Margrave, Electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (17) (1961) 3547–3551. <https://doi.org/10.1021/ja01478a001>.

[16] R.G. Parr, R.G Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, J. Am. Chem. Soc., 105, 26 (1983) 7512–7516.

<https://doi.org/10.1021/ja00364a005>.

[17] R.G. Parr, W. Yang, Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity, J. Am. Chem. Soc., 106, 14 (1984) 4049–4050. <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>.

[18] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, New Dual Descriptor for Chemical Reactivity, J. Phys. Chem. A, 109, 1 (2005) 205–212. <https://doi.org/10.1021/jp046577a>.

# CHAPITRE III

## Matériels et méthodes

### III) Matériels et méthodes utilisés

Notre travail a été réalisé au sein du laboratoire LEMMC et de Laboratoire de phytothérapie appliquée aux maladies chroniques. Faculté des sciences naturelles et de la vie biologique de l'université de SETIF, dans le but de synthétiser et d'évaluer l'activité antioxydante de nos produits.

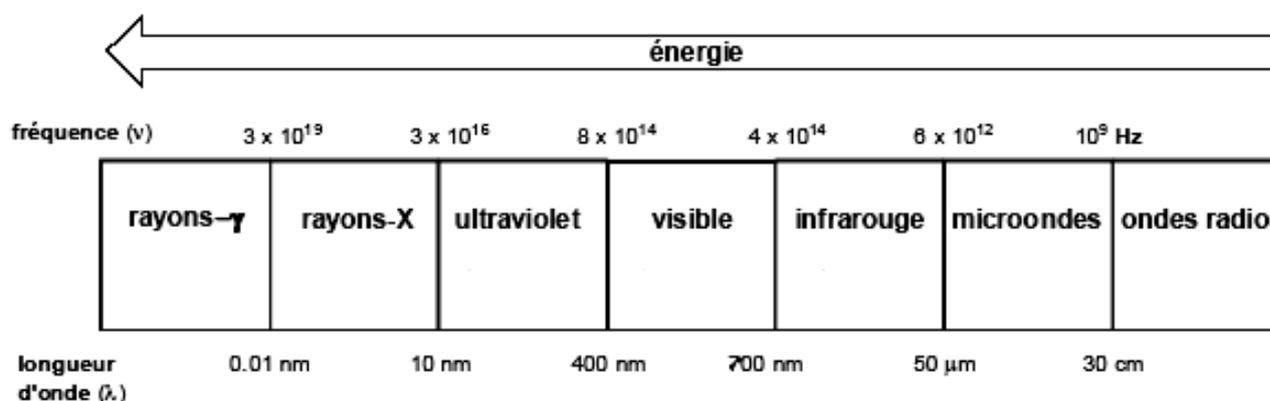
#### III.1) Méthodes de caractérisations physicochimiques

L'étude du comportement physicochimique des différentes molécules est détectée par plusieurs méthodes qui sont collectés entre elles pour mieux encadrer les propriétés constitutives de la molécule.

##### III.1.1) Méthodes spectroscopiques d'analyse

###### III.1.1.1) Définition

La spectroscopie est l'étude du rayonnement électromagnétique émis, absorbé ou diffusé par les atomes ou les molécules. Elle fournit des informations sur l'identité, la structure et les niveaux énergétiques des atomes et des molécules grâce à l'analyse de l'interaction des rayonnements électromagnétiques avec la matière.



**Fig III.1** : L'ensemble des radiations constitue le spectre électromagnétique.

### III.1.1.2) Loi d'absorption de la lumière- Loi de BEER-LAMBERT

L'énergie absorbée dans la région UV de la radiation électromagnétique, produit des variations dans l'énergie électronique de la molécule conduit à la transition d'électrons de valence de l'état fondamentale à l'état excité d'une orbitale moléculaire liante  $\sigma$ ,  $\pi$  ou non liante  $n$  (niveau d'énergie bas ou état stable), vers l'orbitale antiliante,  $\pi^*$  ou  $\sigma^*$  (niveau d'énergie plus élevée ou état excité) [1]. Les diverses transitions possibles sont:

❖ *Transition  $\sigma \rightarrow \sigma^*$* : cette transition demande beaucoup d'énergie : elle est située dans le lointain UV. C'est pourquoi les hydrocarbures saturés, qui ne présentent que des liaisons de ce type, sont transparents dans la région de l'UV proche.

❖ *Transition  $n \rightarrow \sigma^*$* : elle se produit habituellement à des longueurs d'onde voisines de 200 nm et sont observables dans de nombreux composés présentant des hétéroatomes simplement liés, comme O-H, N-H, P-O, ...etc.

❖ *Transition  $n \rightarrow \pi^*$* : ce type de transition se rencontre dans le cas des molécules comportant un hétéroatome appartenant à un système insaturé. La plus connue est celle qui correspond à la bande carbonyle.

❖ *Transition  $\pi \rightarrow \pi^*$* : les composés qui possèdent une double liaison éthylénique isolée, conduisent à une forte bande d'absorption vers 170 nm dont la position dépend de la présence des substituants [2].

L'absorption moléculaire dans le spectre ultraviolet et visible dépend de la structure électronique de la molécule. La région ultraviolette visible des radiations électromagnétique exploitable, est comprise entre 200 et 800 nm. Les absorptions énergétiques sont exprimées par la loi de Beer-Lambert :

$$A = \log(I_0/I) = \epsilon \ell C.$$

**A** : absorbance autrefois appelée densité optique (D.O.),  **$\ell$**  : épaisseur de la cuve exprimée en centimètres,  **$\epsilon$**  : coefficient d'extinction, c'est une grandeur caractéristique du composé.

**$I_0$ , I** : intensité de la lumière incidente et transmise.

Cette loi est utilisée pour de nombreux dosages d'espèces chimiques. Elle n'est valable que pour les faibles concentrations est en général pour des absorbances inférieures à 1.

### III.1.1.3) Spectroscopie de vibration dans l'infrarouge

Les vibrations moléculaires sont à l'origine de l'absorption du rayonnement infrarouge (IR) par la matière, car les niveaux d'énergie moléculaires vibrationnels sont séparés par des énergies qui tombent dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique. La partie infrarouge du rayonnement électromagnétique est partagée en trois domaines : le proche infrarouge (le plus énergétique) qui s'étend de 14 000 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ ; l'infrarouge moyen qui va de 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$  et enfin l'infrarouge lointain, qui couvre le domaine spectral de 400 à 10  $\text{cm}^{-1}$ .

La spectroscopie infrarouge est l'un des outils spectroscopiques les plus utilisés pour la caractérisation des molécules.

Lors de l'interaction créée de certaines liaisons et l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice correspondante. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré. Elle permet par interprétation des spectres obtenus, de déceler les groupements fonctionnels contenus dans une molécule: alcool, aldéhyde, cétone, acide..., ainsi que les liaisons entre les carbones d'une chaîne (chaîne saturée, insaturée, caractère aromatique d'une molécule)....

### III.1.1.4) Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique spectroscopique qui repose sur le magnétisme du noyau. Elle est fondée sur la mesure de l'absorption d'une radiation dans le domaine des fréquences radio par un noyau atomique dans un champ magnétique fort. Elle constitue l'une des plus puissantes méthodes de détermination de la structure des espèces aussi bien organiques qu'inorganiques.

Cette technique est basée sur l'effet de spin du noyau en générant un dipôle magnétique fourni par la charge du noyau. Le déplacement chimique des différentes raies du spectre RMN est déterminé en ppm par rapport à une référence interne le tétraméthylsilane  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  (noté TMS). La multiplicité des signaux est rapportée à l'aide des abréviations: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m).

Pour la mise en évidence d'une interprétation rigoureuse, différents spectres RMN d'atomes isotopiques,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{P}$  et  $^{31}\text{P}$  qui diffèrent par leur processus de rayonnement, sont utilisés pour détecter de nombreuses structures moléculaires appropriées aux espèces chimiques.

#### III.1.1.4.1) Historique de la résonance magnétique du phosphore $^{31}\text{P}$ RMN

En bref, Le premier signal en RMN fut détecté en 1945. En RMN  $^{31}\text{P}$ , les premiers signaux concernant des composés phosphorés, ont été reportés par Dickinson [3] en 1951 ainsi que Gutowsky et ses collaborateurs [4,5] ont grandement contribué au développement de théories permettant une estimation des constantes de couplage ou du déplacement chimique en phosphore. Avec l'introduction en 1970 de la transformée de Fourier (FT), ainsi que des Spectromètres de RMN à haut champ et aimant supraconducteur, la RMN  $^{31}\text{P}$  a permis alors l'étude de composés phosphorés organiques, inorganiques ainsi que biologiques. D'autre part, de nombreuses applications biologiques et médicales en RMN  $^{31}\text{P}$  ont vu le jour durant les années soixant.

Des progrès relatifs à l'interprétation du déplacement chimique en RMN  $^{31}\text{P}$  ont été rapportés dans la littérature [6] ces résultats ont été obtenus grâce à l'utilisation de programmes informatiques très complexes font appel à la mécanique quantique et à la chimie-physique. Une théorie basée sur l'influence que certains facteurs exercent sur le phosphore tout en référant les formules traduisant le  $\delta^{31}\text{P}$ .

#### III.2) La chromatographie sur couche mince CCM

La chromatographie est une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants; elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile :

- phase stationnaire : est une couche mince de matériel adsorbant (usuellement du gel de silice, de l'oxyde d'aluminium ).
- phase mobile ou éluant : un solvant ou un mélange de solvants qui va entraîner les composés à se séparer le long de la phase stationnaire par capillarité.

Le rapport frontal ( $R_f$ ) d'un composé est le rapport de la distance ligne de dépôt-composé **d** (tache) sur la distance ligne de dépôt-front de solvant **D** (là où l'éluant s'est arrêté de migrer).  $R_f = d/D$ . Il est compris entre 0 et 1, et est caractéristique du composé, du matériau de la plaque et du système d'éluant.

Pour visualiser les différentes taches, on expose la plaque sous une lampe UV à 254 nm. La plaque apparaît en vert fluorescent et les produits qui absorbent les UV apparaissent sous forme de taches sombres. On utilise cette méthode de détection en priorité car elle n'endommage pas la plaque.

### **III.3) Méthode de mesure de la température de fusion**

Le point de fusion est la température qui nécessite la transformation de l'état physique d'un corps d'un état solide à un état liquide. Récents appareils de mesure déterminent en capillaire permettant d'estimer la température de fusion d'une matière, à partir d'un gradient de température, variant de 40°C à 500 °C. Mais comme cet appareil n'est pas disponible dans notre laboratoire, nous avons pris les mesures à l'aide d'un banc chauffant KOFLER.

### **III.4) Méthode électrochimique caractéristique par la voltamétrie cyclique**

L'électrochimie est la discipline qui a en charge l'étude des interfaces entre un conducteur électronique et un conducteur ionique. Le conducteur électronique peut être un métal, du carbone, un polymère conducteur, etc., capable d'assurer le transport de charge par le déplacement d'électrons. Des conducteurs tels que les électrolytes ou les sels fondus peuvent constituer le conducteur ionique. Ce dernier permet le transport de charges par le mouvement des ions. L'interface, surface entre les deux conducteurs, est appelée électrode.

Cette partie a pour objectif d'évaluer les pics caractéristiques d'oxydoréduction des molécules à travers trois électrodes en faisant varier la vitesse de balayage pour l'étude du processus de transfert de charge et les concentrations en considération de l'application antioxydante.

#### **III.4.1) Notion de potentiel**

Lorsqu'un conducteur électronique est plongé dans un électrolyte, la répartition des charges à l'interface est différente de la répartition au sein de chaque phase, il apparaît alors une différence de potentiel entre les deux phases, cependant les potentiels sont souvent mesurés par rapport à d'autre **électrodes de référence**, plus simple à mettre en place expérimentalement.

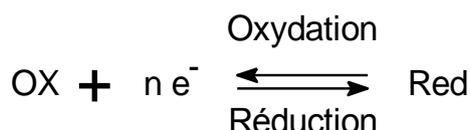
➤ **Electrode auxiliaire** : est choisie pour que ces propriétés électrochimiques n'affectent pas le comportement de l'électrode de travail. En analyse, ce montage à trois électrodes comporte généralement une électrode auxiliaire de grande taille par rapport à l'électrode de travail de façon de ne pas limiter le courant traversant le circuit, l'électrode auxiliaire assurant le passage du courant engendré par les réactions étudiées à l'électrode de travail.

➤ **Electrode de travail** sur laquelle on examine les différents processus électrochimiques à explorer. Les plus usuelles sont : Pt et CV (carbone vitreux)

➤ **Electrodes de référence** : est le calomel saturé (KCl)

### III.4.2) Interface de l'électrolyte solide

Dans tous processus électrochimiques, on relève plusieurs types de phénomènes associés à un transfert de charge électrique aux interfaces formées par la mise en contact d'électrodes (conduction électronique) et d'un électrolyte (conduction ionique). Lors de ce transfert de charge, on assiste à une transformation chimique : l'oxydo-réduction. Ces réactions d'oxydation et de réduction obéissent au schéma réactionnel suivant :



Le potentiel d'équilibre de la solution est défini par la loi de Nernst :

$$E_{eq} = E^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_{Ox}^{sol}}{C_{Red}^{sol}}$$

Avec  $E^{\circ}$  constante appelée potentiel standard apparent (thermodynamique) caractéristique du système considéré,  $F$  constante de Faraday (96.485 C/mol),  $n$  nombre d'électron,  $R$  constante des gaz parfaits (8,31 J/K.mol),  $T$  température absolue,  $C_{Ox}^{sol}$  et  $C_{Red}^{sol}$  concentrations des espèces **Ox** et **Red** en solution.

### III.4.3) Equipement de montage voltammétrique

#### a) Potentiostat

Un potentiostat est un appareil dont le rôle est d'imposer une différence de potentiel constante entre l'électrode de travail (ET) et l'électrode de référence (ER) tout en fournissant la puissance nécessaire à la cellule. Il mesure le courant traversant l'électrode auxiliaire (EA) et l'électrode de travail [7].

#### b) La cellule électrochimique

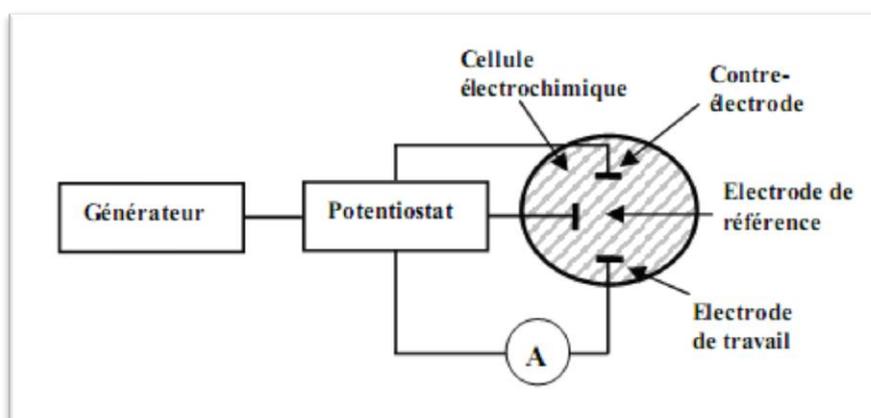
La cellule usagée est en verre PYREX, d'une capacité de 75 ml, volume suffisant pour que la concentration en espèce électroactive reste constante pendant la manipulation. Cette dernière est munie d'une double paroi et d'un couvercle à 4 orifices pour faire passer les trois électrodes et le tube de dégazage.

#### III.4.4) Choix d'électrolyte support

En général, l'électrolyte support utilisé dans l'étude voltampérométrie cyclique doit assumer les propriétés particulières suivantes :

- Une grande solubilité dans les solvants d'étude, pour assurer une bonne conductibilité à une concentration de 50 à 100 fois plus grande que celle de l'espèce électroactive.
- Pouvoir servir comme un agent neutre, ne doit pas réagir avec les espèces chimiques.
- Comporte un large domaine d'électroactivité.

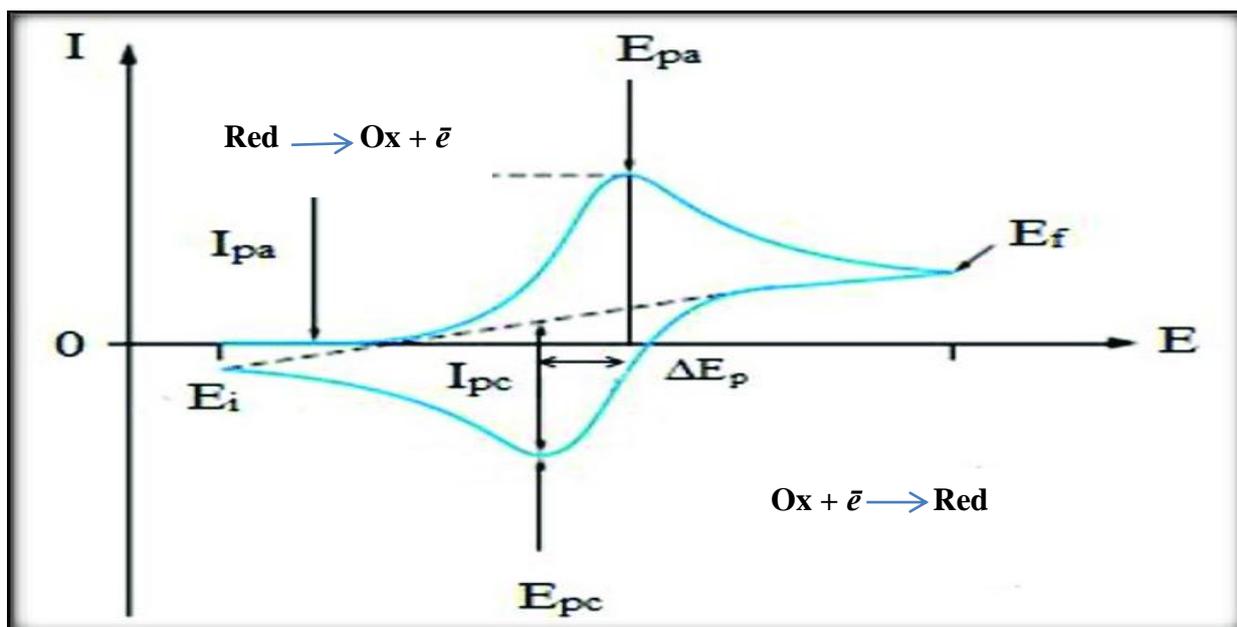
Le schéma en dessous montre la disposition d'un montage expérimentale couramment utilisé dans toutes expériences électrochimiques.



**Schéma III.1** : Dispositif expérimental pour les mesures à potentiel contrôlé.

#### III.4.5) Allure d'un voltampérogramme cyclique

La voltampérométrie cyclique (CV) est une des méthodes électrochimiques les plus efficaces pour caractériser les réactions de transfert de charges. Elle consiste à effectuer un balayage aller-retour complet du potentiel appliqué. L'allure du voltampérogramme cyclique est donnée par la [Figure.III.2](#).



D'où  $E_{pa}$  et  $E_{pc}$  sont les potentiels d'oxydations et de réductions.

**Fig III.2 :** Allure du voltampérogramme cyclique d'un couple redox

#### III.4.6) Décèlement mathématique des étapes réactionnelles

Cette méthode permet de déceler rapidement l'existence de différentes étapes réactionnelles en jouant seulement sur la vitesse de balayage [8]. Ainsi, les caractéristiques des pics et des paliers obtenus fournissent des informations sur la nature des réactions et sur les mécanismes réactionnels.

Cas d'un système réversible l'équation qui correspond à l'intensité du courant de pic dans le cas d'un système dit "rapide" ou encore réversible est donnée par l'équation de *Randles* et de *Sevcik*: [9]

$$I_p = 2.68 \cdot 10^5 n^{3/2} A D^{1/2} v^{1/2} C$$

où  $I_p$  : courant de pic ( $\mu A$ )

$n$  : nombre d'électrons impliqués dans la réaction électrochimique

$A$  : surface de l'électrode ( $cm^2$ )

$D$  : coefficient de diffusion de l'espèce électroactive ( $cm^2 \cdot s^{-1}$ )

$C$  : concentration en espèce électroactive (mM)

$v$  : vitesse de balayage en potentiel ( $V \cdot s^{-1}$ )

Dans les conditions de diffusion linéaire, le potentiel du pic peut être relié au potentiel de demi-vague pour un transfert électronique réversible [10] selon :

$$E_p = E_{1/2} \pm 0,029/n$$

La position relative des potentiels  $E_{pa}$  et  $E_{pc}$  constitue un diagnostic en faveur d'un système réversible [11]:

$$\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc} = 0,057/n \quad \text{À } 25^\circ \text{ C}$$

Lorsque la vitesse de transfert de charge devient plus faible comparée à la vitesse de transfert de matière, le système est dit irréversible. Le courant reste proportionnel à la concentration et à la racine carrée de la vitesse de balayage, mais il est plus faible en raison de la teneur de la cinétique du transfert électronique. Cette cinétique est exprimée par le coefficient de transfert ( $\alpha$ ) et apparaît dans l'équation régissant l'intensité du pic [12] :

$$I_p = 2.99 \cdot 10^5 n (\alpha n)^{1/2} A D^{1/2} v^{1/2} C$$

#### III.4.7) Critères d'analyse et de discrimination des différents systèmes

L'étude des variations du courant et du potentiel en fonction de la vitesse de balayage ( $I_p=f(v^{1/2})$ ) et  $E_p=f(\log v)$  peut nous informer sur la nature de l'étape limitante du courant mesuré et sur le mécanisme de l'électrode.

- ✓ Si  $I_p=f(v^{1/2})$  est une droite, la réaction est régie par la diffusion pure.
- ✓ Si  $I_p=f(v^{1/2})$  est une courbe de concavité tournée vers l'axe des courants, le processus à l'électrode comporte un transfert de charge accompagné d'une adsorption, et dans le cas où la concavité est tournée vers l'axe des vitesses de balayage, le processus à l'électrode est associé à une réaction chimique.

- ✓ Si  $E_p=f(\log v)$  est une droite :
  - De pente nulle, la réaction à l'électrode est rapide.
  - De pente différente de zéro, il s'agit d'un transfert de charge lent.
- ✓ Si  $E_p=f(\log v)$  est une courbe et  $I_p=f(v^{1/2})$  est une droite, on a affaire à des processus semi rapides.

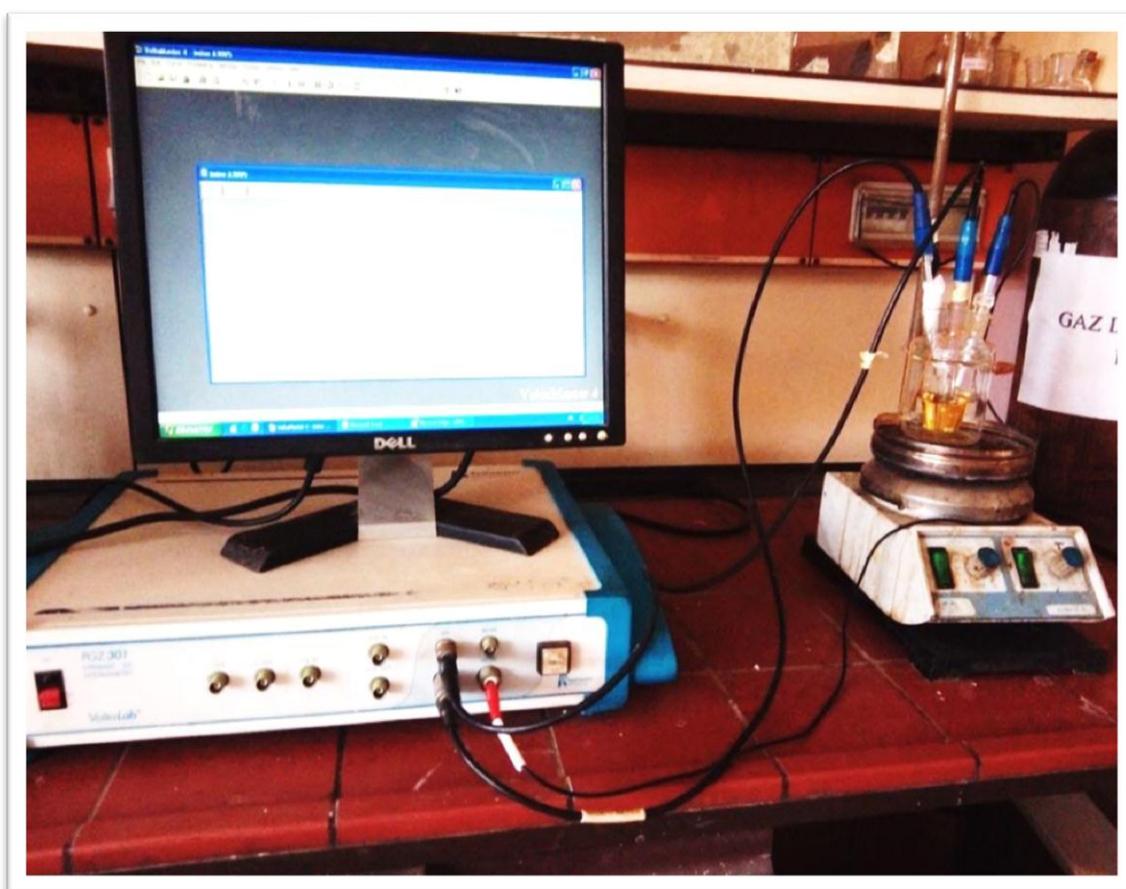
#### III.4.8) Mode opératoire et conditions de travail

L'analyse VC a été réalisée à l'aide d'un Voltalab 40 modèle PGZ301 (Radiometer Analytical) potentiostat / galvanostat piloté par un micro-ordinateur installé par le logiciel voltmaster 4. Toutes les expériences ont été réalisées dans une cellule électrochimique à double paroi constituée de trois électrodes immergées dans une solution contenant l'analyte et un excès

d'électrolyte support ( $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ) de concentration molaire 0.1 M. Une plaque de platine utilisée comme contre-électrode, une électrode de référence au calomel saturée (ECS) et une électrode de travail. Fig.III.3.

L'électrolyte support doit comporter une allure distincte sans pics pour être sûr que cette solution transporte uniquement le courant et n'exerce aucun effet sur les solutions des échantillons

Récemment, beaucoup de chercheurs ont adopté cette technique pour la mesure de l'activité antioxydante des produits naturels et synthétisés [13], y compris en particulier une partie de ce travail concernant l'activité de piégeage de superoxyde qui nécessite un barbotage abondamment de l'oxygène gazeux ( $\text{O}_2$ ).



**Fig III.3** : Montage de l'étude électrochimique

### III.5) Différentes méthodes de mesure de la capacité-antioxydante

Plusieurs méthodes ont été développées pour estimer la capacité antioxydante, il n'existe aucune méthode universelle par laquelle la capacité antioxydante (CA) peut être exprimée d'une façon précise à cause de la complexité des processus d'oxydo-réduction impliqués et la nature diversifiée des antioxydants. Leur principe de fonctionnement se base sur la réaction fondamentale suivant les réactions d'oxydo-réduction impliquées, la majorité des méthodes d'évaluation de la CA peut être divisée en deux catégories. La première est SET (Single Electron Transfer) : basée sur le transfert d'électron, en mesurant la capacité d'un antioxydant à transférer un électron non accompagné d'un atome d'hydrogène pour réduire les radicaux libres. La seconde est HAT (Hydrogen atom transfer): basée sur le transfert d'un atome hydrogène [14]. Il est intéressant de mentionner qu'un antioxydant individuel peut agir par différents mécanismes ou par un unique mécanisme, cela en fonction du système de réaction [15]

Les antioxydants synthétiques tels que l'hydroxytoluène butylé (BHT) et la vitamine C (acide ascorbique) sont souvent utilisés dans l'industrie alimentaire, ils sont également connus comme composés de référence standard dans l'ensemble des tests antioxydants.

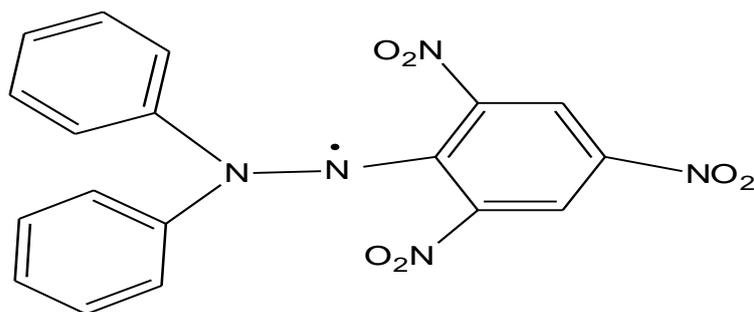
La réalisation d'une telle méthode nécessite beaucoup de rigueur au moment de la manipulation. En fait, nous avons mené une étude pratique de l'aspect réducteur d'éventuels composés in vivo en estimant la puissance inhibitrice par cinq protocoles biologiques différents et une analyse électrochimique par la voltamétrie cyclique de l'activité antioxydante.

#### III.5.1) Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Cette technique est définie par la réaction du radical DPPH en tant qu'un agent oxydant.

##### III.5.1.1) Radical DPPH

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle est un radical libre de couleur violacée qui absorbe dans l'UV-visible à la longueur d'onde de 517 nm [16]. Il fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité antioxydante des différents composés. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote [Figure.III.4](#). Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères. Le radical DPPH reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire [17]

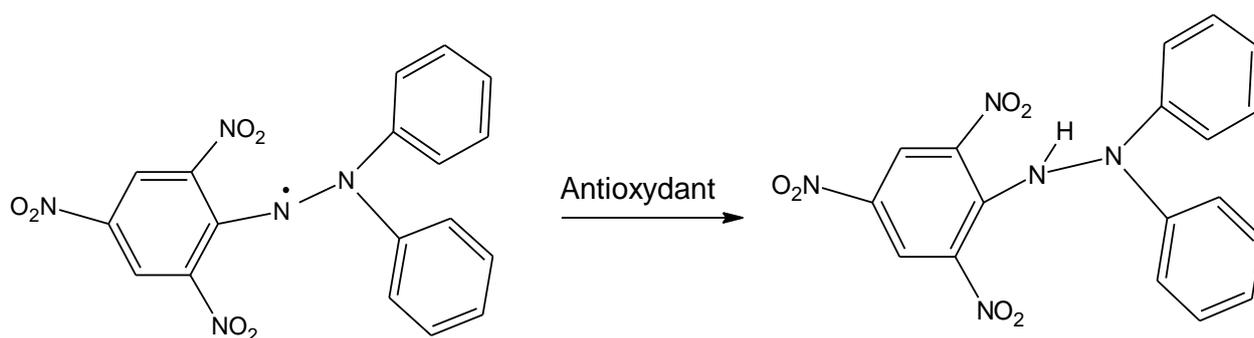


**Fig III.4 :** Structure chimique du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle).

### III.5.1.2) Principe de la méthode : réaction entre le radical libre DPPH et l'antioxydant

La réduction du radical libre DPPH par un antioxydant peut être suivie par spectrophotométrie UV-visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm provoquée par la présence des produits synthétisés. Le DPPH est initialement violé, se décolore lorsque l'électron célibataire s'apparie. Cette décoloration est représentative de la capacité des produits à piéger ces radicaux libres indépendamment de toutes activités enzymatiques [18].

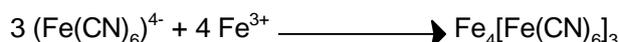
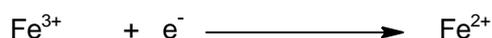
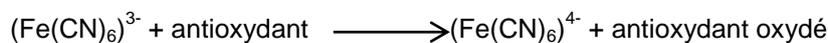
Dans ce test, le substrat est un radical stable, qui peut en fait être neutralisés soit par réduction directe via des transferts d'électrons ou par des transferts d'atome d'hydrogène [19]. En formant le DPPH-H (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine) avec perte de son ultime absorbance. Une faible absorbance indique une meilleure activité antioxydante [20]. Les réactions ont lieu à température ambiante et en milieu DMSO, dans lequel les produits sont soluble à travers. Il est à noter que ce test est couramment utilisé car il est rapide et facile.



**Fig III.5 :** Réduction du radical DPPH

### III.5.2) Méthode de FRAP (pouvoir réducteur)

C'est une méthode de dosage colorimétrique du transfert d'électrons, basée sur la capacité des produits testés à réduire le fer (le passage de la forme ferrique à la forme ferreux) selon la séquence suivante :



le fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) présent dans le complexe  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  subi une réaction de réduction en fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en contact avec un antioxydant accordant au protocole expérimental décrit par OYAIZU (1986) [21]. En bref, il s'agit d'une réaction très rapide de 20 mn d'incubation à 50 C° dans un bain mari. L'ajout de TCA au mélange sert pour stopper cette réaction. En terminant par l'addition de  $\text{FeCl}_3$  pour avoir le complexe ( $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ ) localisé visuellement par la couleur bleue de l'ion  $\text{Fe}^{2+}$  provenant de cet complexe [22], fut révélé colorimétriquement.

En effet, l'absorbance du milieu réactionnel est déterminée à 700 nm. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des substrats testés [23].

### III.5.3) Test de blanchissement du $\beta$ -carotène couplé à l'auto oxydation de l'acide linoléique

La méthode de blanchissement du système  $\beta$ -carotène /acide linoléique est basée sur la capacité des molécules antioxydantes à réduire l'oxydation de l'acide linoléique et à inhiber les radicaux libres générés de ce système d'émulsion aqueux (les diènes conjugués, les hydroperoxydes) sous des conditions thermiques. Ces produits formés lors de l'oxydation de l'acide linoléique attaquent les double liaisons du  $\beta$ -carotène (11 paires de double liaisons) provoquant la disparitions de la couleur orange (la décoloration du  $\beta$ -carotène ou blanchissement). Cette méthode consiste à mesurer par spectrophotomètre l'émulsion du système  $\beta$ -carotène /acide linoléique :



### III.5.4) Activité de piégeage du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ scavenging activity)

Une des méthodes les plus courantes rapportées pour la détermination spectrophotométrique de  $H_2O_2$ , implique des réactions basées sur l'oxydation de  $Fe^{2+}$  et l'évolution de tri-phénanthroline complexe (II) en raison d'évaluer la capacité de piégeage du peroxyde d'hydrogène.

### III.5.5) Réduction du phosphomolybdate

L'essai est basé sur la réduction des ions Mo (VI) en ions Mo (V) par l'extrait phénolique suivi de la formation subséquente du complexe phosphomolybdate de couleur verte (phosphate/Mo (V)) à pH acide. Les réactions de réduction possibles sont illustrées ci-dessous [24]



### III.5.6) Etude de l'aspect électrochimique de l'oxygène sur l'effet antioxydant par la voltamétrie cyclique

L'oxygène peut être considéré comme un biradical, toutefois, compte tenu de la règle de conservation de spin total au cours d'une réaction, sa réactivité reste faible. Cependant, *in vitro* l'oxygène peut être facilement réduit et plusieurs espèces très réactives peuvent se former au cours de ce processus de réduction :  $O_2^-$  radical anion superoxyde, radical hydroperoxyde  $HO-O\cdot$  et radical hydroxyle  $HO\cdot$  [25,26].

Les radicaux oxygénés ont en général une très grande réactivité, ce qui leur confère une durée de vie très brève dans les tissus ou les milieux biologiques [27].

**Références bibliographiques**

- [1] M. Chavanne, A. Jullien, E. Flamand, Chimie organique expérimentale. Beaudoi, 2<sup>ème</sup> edit, (1998).
- [2] R.M. Silverstein, G.C. Basler, T.C. Morill, Identification spectrométrique de composés organique, Paris Bruxelles (1998).
- [3] W.C. Dickinson, The Time Average Magnetic Field at the Nucleus in Nuclear Magnetic Resonance Experiments, Phys. Rev,81(1951) 717. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.81.717>.
- [4] H.S. Gutowsky, D.W. McCall, Nuclear Magnetic Resonance Fine Structure in Liquids Phys. Rev, 82 (1951) 748. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.82.748>.
- [5] H.S. Gutowsky, D.W. McCall, C.P. Slichter, Coupling among Nuclear Magnetic Dipoles in Molecules, Phys. Rev. 84 (1951)589. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.84.589.2>.
- [6] L.D. Quin, D.B. Chesnut, Main Group Chemistry News, 3 (2) (1995)10.
- [7] C. Lamy, Conséquences de la dégénérescence des corps cellulaires dopaminergiques de la substance noire sur la neurotransmission dopaminergique dans le noyau caudé : Approches méthodologiques en microdialyse et voltamétrie. Mémoire .Ecole pratique des hautes études-LYON (2007).
- [8] R. Greef, R. Peat, D.Pletcher. Instrumental Methods in Electrochemistry. Southampton Electrochemistry Group, Ellis Horwood Limited.New Yourk (1985).
- [9] B. S. Tovrog, D. J. Kitko, and R. S Dragom, J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 5144.
- [10] M.A. Ashraf, K. Mahmood, A. Wajid, Synthesi, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases, International Conference on Chemistry and Chemical Process. IACSIT Press, Singapore 10 (2011) 1-7.
- [11] H. Reffas, T. Benabdallah, M. Youcef and H. Ilikti, Extraction of Copper (II) from Sulphate Aqueous Medium with N,N - bis( 2-hydroxy-1-naphthalideneaminoethylamine Polydentate Schiff Base in Aqueous Two phase Micellar Non Ionic Tenside Surfactant, J.Tenside Surfactants Detergents, 5 (2013). <https://doi.org/10.3139/113.110043>.
- [12] M. H. Youcef, T. Benabdallah, H. Ilikti, and H. Reffas, Equilibrium Studies on the Synergic Liquid-Liquid Extraction Process of Copper(II) from Sulphate Media with Mixtures of some Bidentate Mono-Schiff Bases and Acyclic Polyether Non-ionic Surfactant in Chloroform, J. Solvent Extraction and Ion Exchange, 26, 5 (2008) 534-555. <https://doi.org/10.1080/07366290802301408>.
- [13] C. H.V. Hoyle & J.H. Santos, Cyclic voltammetric analysis of antioxidant activity in citrus fruits from Southeast Asia. International Food Research Journal, 17 (2010) 937-946.

- [14] D. Huang, B. Ou, R.L. Prior, The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays, *J. Agric. Food Chem*, 53 (2005) 1841-1856. <https://doi.org/10.1021/jf030723c>.
- [15] K. Ishige, D. Schubert, Y. Sagara,. Flavonoids prote ct neuronal cells from oxidant stress by three distinct mechanisms, *Free Radical Biol. Med*, 30 (2001) 433-446. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00498-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00498-6).
- [16] P.C. Wootton-Beard, A. Moran & L. Ryan, Stability of the total antioxidant capacity and total polyphenol content of 23 commercially available vegetable juices before and after in vitro digestion measured by FRAP, DPPH, ABTS and Folin–Ciocalteu methods, *Food Research International* 44 (2011) 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.033>.
- [17] C. Popovici, I. Saykova & B. Tylkowski,. Evaluation de l'activité antioxydante des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH, *Revue de Génie Industriel*, 4 (2009) 25-39.
- [18] Z. Hadbaoui, Evaluation de l'activité antioxydante des fractions lipidiques, protéiques et phénoliques de sorgho et de mil locaux, Thèse de Doctorat : Université de Kasdi Merbah Ouargla-Algérie. (2012).
- [19] R.L. Prior, X. Wu, K. Schaich, Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolic in foods and dietary supplements, *J. Agric. Food. Chem*, 53 (2005) 4290-302. <https://doi.org/10.1021/jf0502698>.
- [20] P. Molyneux, The use of the stable free radical diphenyl picrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxydant activity, *Son KlamaKarin J.Sci, Technol*, 26 (2) (2004) 211-219.
- [21] M. Oyaizu, Studies on products of browning reactions: antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine, *Jpn. J. Nutr* 44 (1986) 307–315.
- [22] Y.C. Chung, C.T. Chang, W.W. Chao, C.F. Lin, S.T. Chou, Antioxidative activity and safety of the 50% ethanolic extract from red bean fermented by *Bacillus subtilis* IMR-NK1, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50 (2002) 2454–2458.
- [23] J. Hubert, Caractérisation biochimique et propriétés biologiques des micronutriments du germe de soja. Etude des voies de sa valorisation en nutrition et santé humaines, école doctorale des Sciences Ecologiques, Vétérinaires, Agronomiques et Bioingénieries, spécialité: Qualité et sécurité des aliments, (2006) 174.
- [24] C.C. Garber & R.C. Miller, Revisions of the 1963 Semidine HCl Standard Method for Inorganic Phosphorus. *Clinical Chemistry*, 29 (1983)184-168.
- [25] I. Fridovich, The Biology of Oxygen Radicals: The superoxide radical is an agent of oxygen toxicity; superoxide dismutases provide an important defense. *Science*, 201 (1978) 875-880. <https://doi.org/10.1126/science.210504>.

[26] D.T. Sawyer, Oxygen Chemistry, Oxford University Press: New York Oxford, (1991) 150-151.

[27] W.A. Pryor, Oxy-Radicals and Related Species: Their Formation, Lifetimes, and Reactions Ann. Rev. Physiol., 48 (1986) 657-667. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.48.030186.003301>

# CHAPITRE IV

## Résultats et discussions

## **IV) Introduction**

Les  $\alpha$ -aminophosphonates et les imines ont été conceptualisés comme cibles dans large exploitation telle que la biologie et la corrosion. À cette fin, nous nous sommes intéressés à la capacité inhibitrice des antioxydants qui nous a incités à synthétiser deux produits, HIN et le nouveau dérivé HMHP en tenant compte de leurs propriétés caractéristiques : électrochimiques, spectroscopiques, physiques et thermiques

### **IV.1) Matériels et méthodes**

#### *IV.1.1) Réactifs et équipements*

Les réactifs utilisés dans la synthèse sont : 2-hydroxy naphthaldéhyde (98%), 2-amino phénol (99%) et acide phosphoreux (99%), tous les composés chimiques ont été achetés chez Sigma-Aldrich et Fluka et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

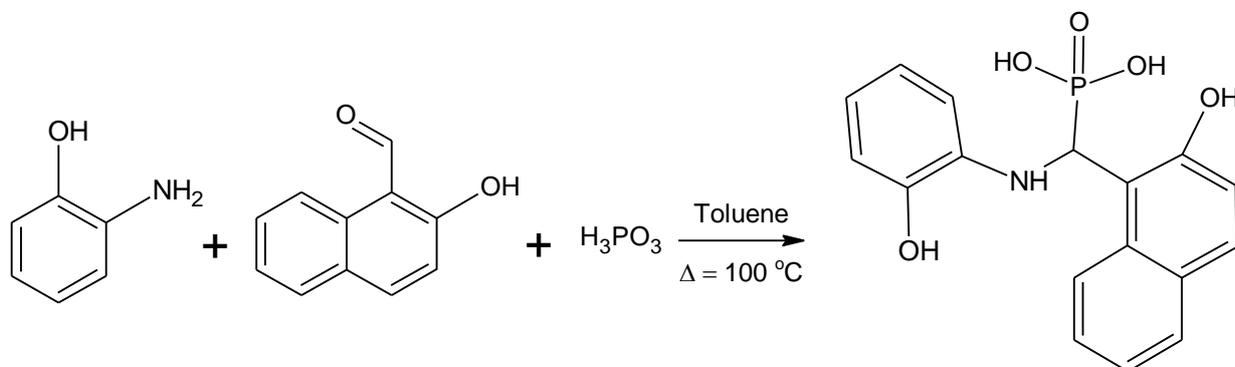
Les réactions ont été suivies par chromatographie en couche mince (CCM) réalisées sur des plaques de gel de silice E Merck de 0,25 mm, les taches ont été visualisées par lampe UV. Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil numérique Koeffler Banc. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur FT/IR JASCO 300 E (4000-600  $\text{cm}^{-1}$ ). La lecture de l'absorbance a été illustrée par le spectrophotomètre UV-Vis (V- 680 JASCO spectromètre à double faisceau).

#### **IV.1.2) Procédure générale pour la synthèse de $\alpha$ -aminophosphonate (HMHP) et de l'imine (HIN)**

##### *IV.1.2.1) Synthèse de l'acide (2-hydroxynaphtalèn-1-yl) méthyl 2-hydroxyphényl amino phosphonique*

Par modification de la procédure décrite [1]. A une solution agitée de 2-hydroxy naphthaldéhyde (0.001 mol, 0.172 g) dans le toluène (10 ml) on a ajoutés 2-amino phénol (0.001 mol, 0.109 g). Le mélange a été progressivement chauffé à 100°C et maintenu à cette température pendant 1 heure. L'acide phosphoreux ( $10^{-3}$  mol) est ensuite ajouté à la solution goutte à goutte en conservant à température ambiante sous agitation jusqu'à 24 heures. L'achèvement de la réaction a été détecté par les plaques de la chromatographie sur couche mince analytique (CCM). Enfin, le solvant a été évaporé et le résidu solide a été lavés avec de l'éther diéthylique plusieurs fois en donnant l'acide  $\alpha$ -aminophosphonate avec un bon rendement. **Schéma.IV.1.** Le rendement étant calculé par l'expression suivante :

$$R\% = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100$$

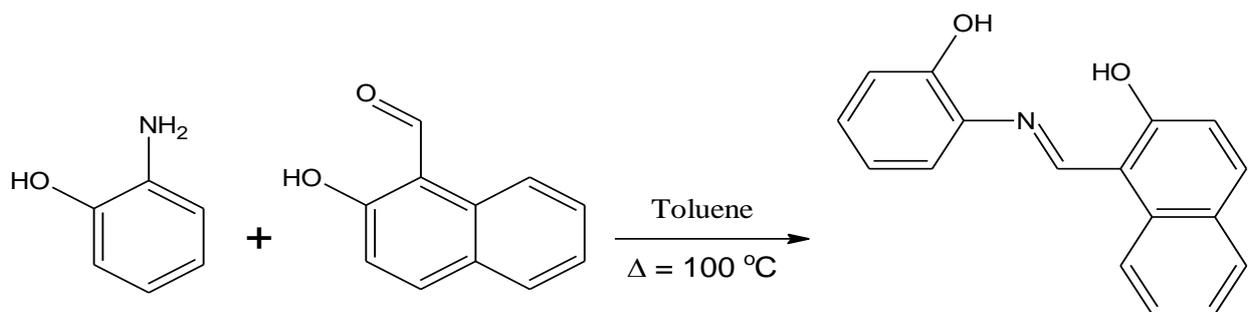


**Schéma IV.1.** Synthèse de l'acide (2-hydroxynaphtalèn-1-yl) méthyl 2-hydroxyphényl amino phosphonique (HMHP)

#### IV.1.2.2) Synthèse de l'imine : 2-hydroxyphényl imino naphtalèn-2-ol

Il est intéressant de mentionner que le produit imine est déjà documenté [2]. Cependant, dans ce travail, nous nous sommes inspirés de l'article précédent [1] la formation d'un imine intermédiaire. En fait, une procédure simple a été pratiquement mise en œuvre par un mélange équimolaire de  $10^{-3}$  mol de dérivé aniline (2-amino phénol) et de 2-hydroxy naphaldéhyde, mis en réaction dans du toluène à reflux, fournissant le produit (HIN) avec un rendement important à courte durée. [Schéma.IV.2.](#)

En effet, nous avons isolés l'imine de l'étape intermédiaire séquencée pour la formation de l'acide phosphonique sous pression réduite en décelant une seule tache parcourue à travers la plaque chromatographique CCM est qui nous a prédit à un nouveau composé produit avant l'ultime étape de phosphonilation éprouvé ultérieurement par l'apparition d'une bande de fréquence de l'imine détectée envers  $1600\text{ cm}^{-1}$ .



**Schéma IV.2 :** Synthèse du 2-hydroxyphényl imino naphtalèn-2-ol (HIN)

**IV.1.3) Propriétés physiques de deux produits synthétisés**

Les indices préliminaires des propriétés physiques de chacun des produits synthétisés sont réunis dans ce tableau. Mettant en évidence la variabilité de leurs propriétés physiques qui est due à la variation de la composition chimique de ces produits.

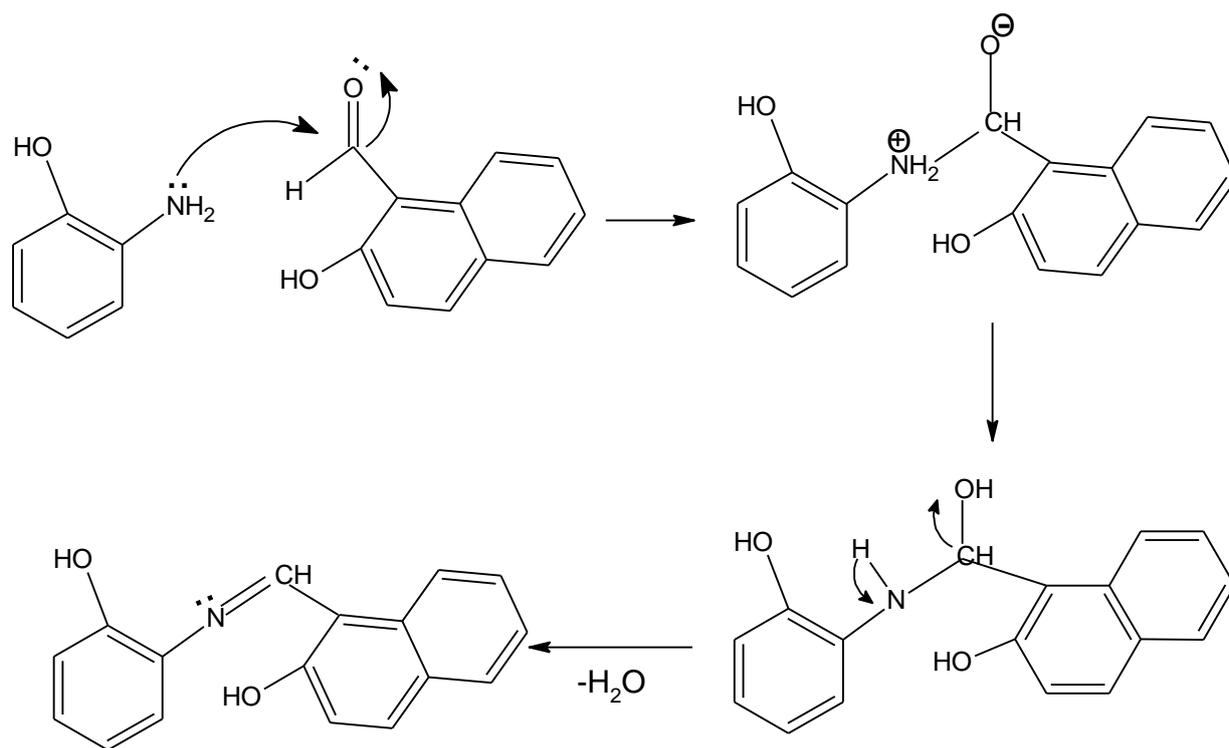
	<b>Structure moléculaire</b>	<b>Etat</b>	<b>couleur</b>	<b>Point de fusion (°C)</b>	<b>Rendement (%)</b>
<b>HMHP</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> NP	solide	jaune	228	98,2
<b>HIN</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	solide	Jaune sombre	262	99,6

**Tableau.IV.1** : Propriétés physiques de HMHP et HIN

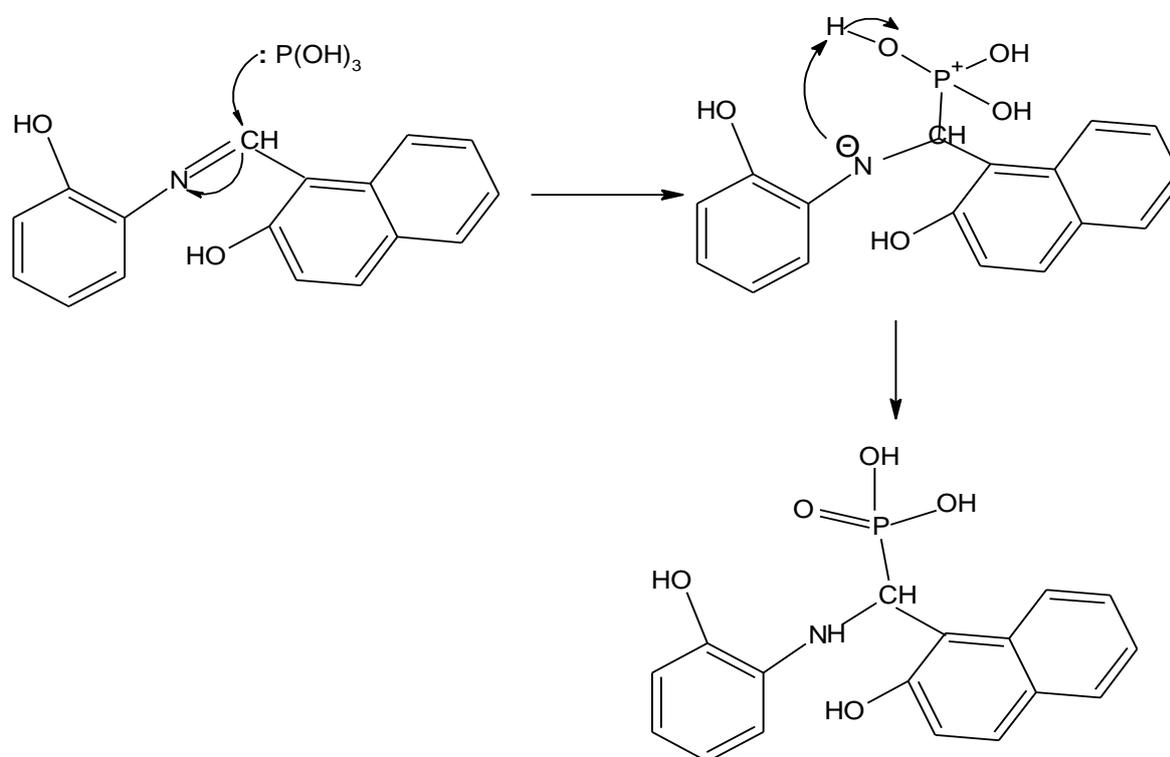
**IV.1.4) Mécanisme réactionnel proposé**

A des conditions optimale, la formation des dérivés : imine et  $\alpha$ -amino-phosphonate étant effectuées en proposant un mécanisme réactionnel en deux étapes :

- attaque nucléophile du groupement amine sur la fraction hydroxyle du composé aldéhyde forme une double liaison entre deux atomes N et C suivi par un dégagement de la molécule d'eau
- attachement de l'entité phosphoreux sur la fonction imine par l'effet nucléophile de l'atome de phosphore sur le site électrophile de l'atome de carbone C=N.



**Schéma IV.3 :** 1<sup>ère</sup> étape, mécanisme réactionnel de dérivé amine et 2-hydroxynaphtaldéhyde



**Schéma IV.4 :** 2<sup>ème</sup> étape, mécanisme réactionnel de l'addition d'acide phosphoreux

### IV.1.5) Études spectroscopiques

Le traitement de 2-amino phénol et le 2-hydroxy naphthaldéhyde a été effectué en deux étapes séquentielles, et comme la première est facilement réalisable, cependant l'ajout de l'acide phosphoreux au mélange produit un nouveau composé phosphonaté comprenant la deuxième étape qui est couteuse en temps. Les structures des composés  $\alpha$ -aminophosphonate et imine ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques : FT-IR et ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) RMN.

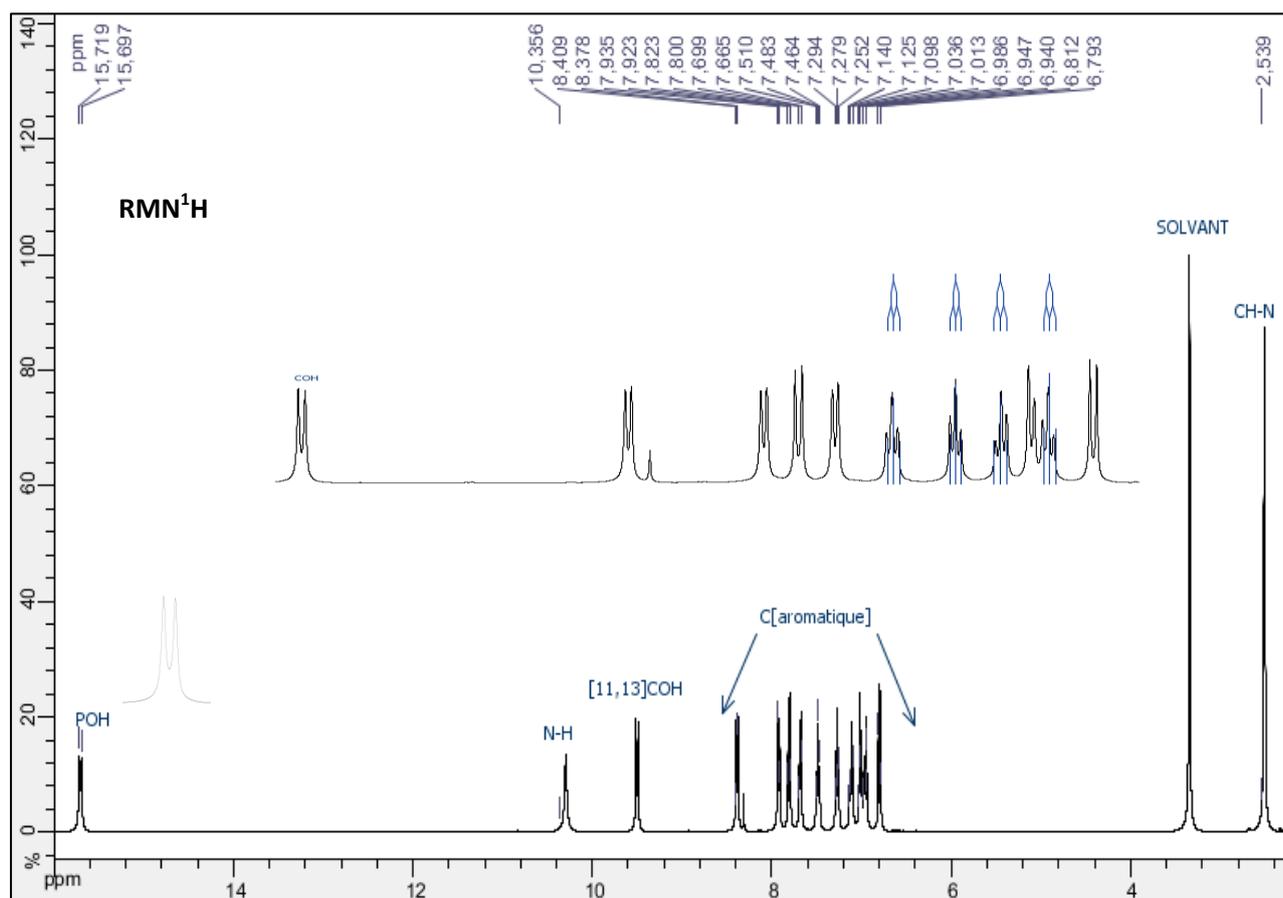
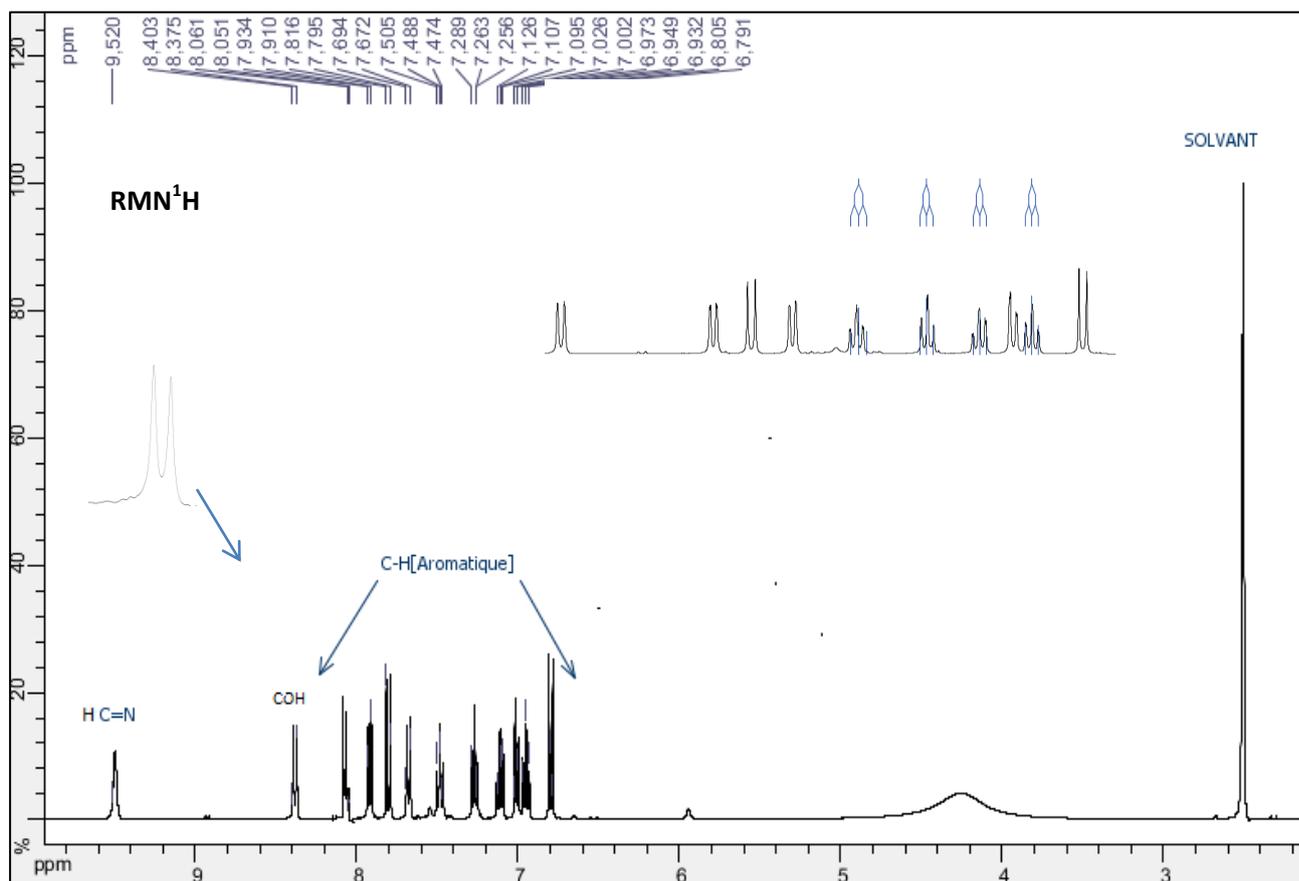


Fig.IV.1 : Spectre RMN de  $^1\text{H}$  de l'acide  $\alpha$ -aminophosphonique (HMHP)



**Fig IV.2 :** Spectre RMN de  $^1\text{H}$  de l'imine (HIN)

En comparant les résultats des spectres RMN  $^1\text{H}$  de deux molécules, on constate que les hydrogènes des cycles aromatiques sont couplés aux atomes voisins sous la forme d'une multiplicité de pics (doublet ou parfois triplet). Ces spectres affichent deux pics très collés correspondant au CO-H détectés en vers 8,4 et 8,38 ppm pour chaque produits avec une différence très subtile de déplacement chimique. La fonction N-H de HMHP est observée de manière inattendue à 10.35 ppm, ce qui diffère largement de l'approximation référée de la littérature de 4 ppm, ce grand décalage de valeur est probablement évoqué par les effets stériques des atomes notamment ceux du groupement  $\text{PO}_3\text{H}_2$ , mais pour la liaison insaturée C=N elle est adéquatement trouvée à 9.52 ppm, tandis que les deux pics de POH sont attribués à l'extrémité du spectre pour un déplacement chimique vers 15.72 ppm.

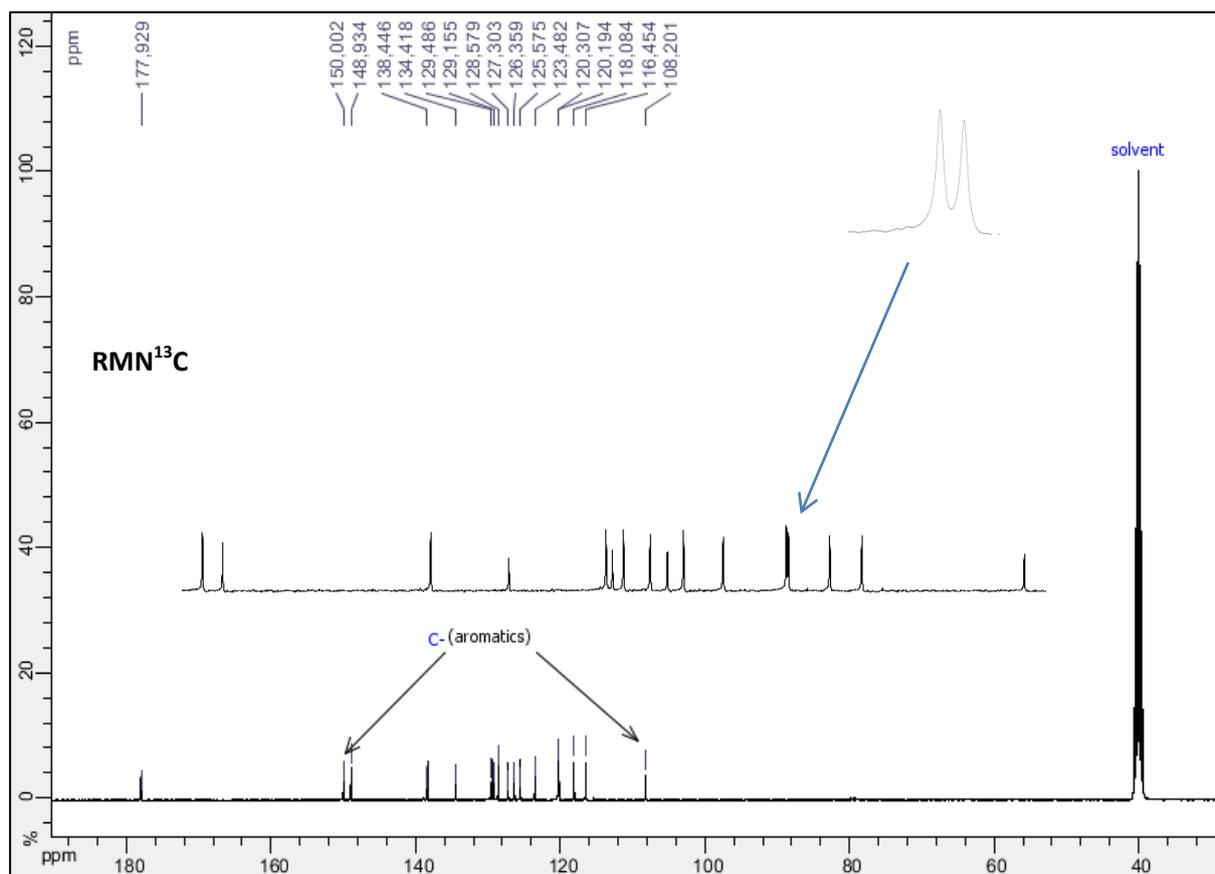


Fig IV.3 : Spectre RMN de <sup>13</sup>C de l'acide phosphonique (HMHP)

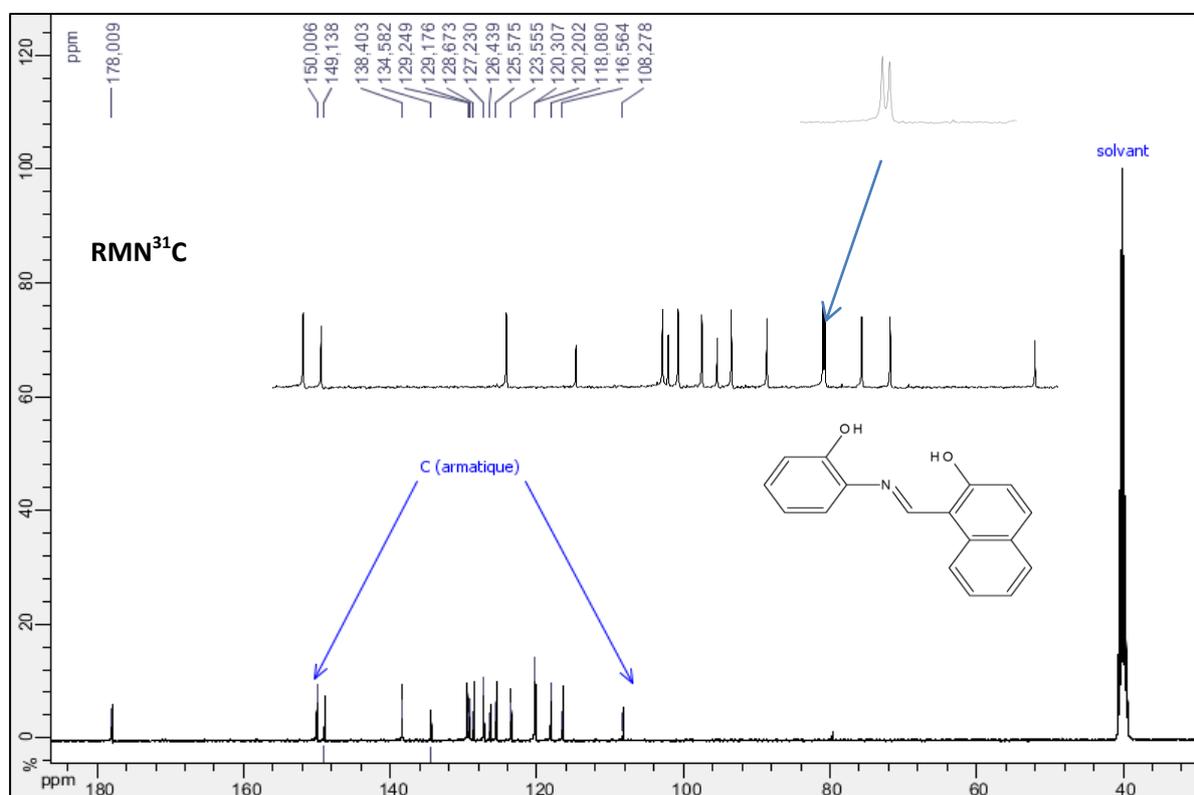
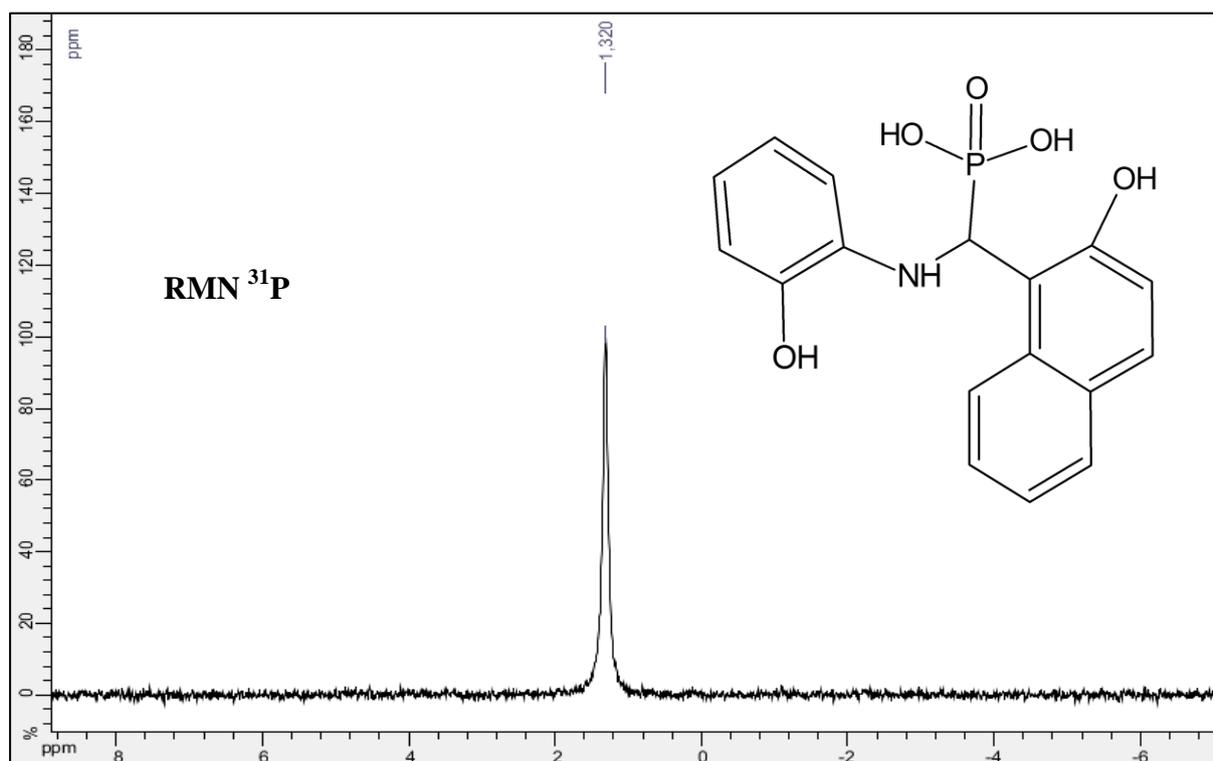


Fig IV.4 : Spectre RMN de <sup>13</sup>C de l'imine (HIN)

D'après la comparaison spectrale de la RMN  $^{13}\text{C}$  de ces deux produits, on peut dire qu'aucun des atomes de carbone n'est couplé avec les atomes adjacents contrairement aux spectres précédents (RMN  $^1\text{H}$ ) ni intégré par symétrie, il s'agit donc d'un recensement de 16 pics de carbones aromatiques singuliers effectifs de la structure et d'un dernier pic de C-N et de C=N affecté de chaque molécule vers 180 ppm. En réalité les deux fragments sont loin placés selon les arguments antérieurs, mais dans les présents spectres ils sont presque similaires en interprétation avec une légère différence, éventuellement due à l'encombrement stérique de la fraction phosphonique.

Considérant à la complexité structurale de ces actuels produits qui sont riches en cycles aromatiques, il est difficile d'interpréter les pics expérimentaux issus de quel cycle ils sont (naphthalène ou benzène), sauf si en faisant appel aux programmes de simulation qui vont assistés à apprécier les pics des cycles aromatiques.



**Fig IV.5 :** Spectre RMN de  $^{31}\text{P}$  de l'acide (2-hydroxynaphthalen-1-yl) méthyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonique (HMHP)

Le spectre de RMN  $^{31}\text{P}$  de l'acide phosphonique n'affiche qu'un unique pic significatif détecté à 1.32 ppm.

#### IV.1.5.1) Récapitulation de la discussion préalable sur les spectres RMN

L'analyse spectrale d'acide  $\alpha$ -aminophosphonique (HMHP) illustre:

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO), le déplacement chimique ( $\delta$ ) **ppm**: 2.50 (s, CH-N), 6.78-8.40 (m, 10 H, protons aromatiques); 8,4 et 8,38 (s, 2H, OH), 10.35 (s, N-H), 15.69-15.72 (s, 2H, P-OH). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz, DMSO), ( $\delta$ ) **ppm**: 108.2-150 (m, 16 C, carbones aromatiques), 177.93 (N-C-P). **RMN  $^{31}\text{P}$**  (400 MHz, DMSO), ( $\delta$ ): 1.32 ppm (s, 1P)

L'analyse spectrale de l'amine (HIN) illustre :

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO), ( $\delta$ ) **ppm**: 6.98-7.94 (m, 10 H, protons des noyaux aromatiques); 8.37, 8.39 (s, 2H, OH), 9.52 (s, H, N=CH). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz, DMSO), ( $\delta$ ): 108.2-150 (m, 16 C, carbones aromatiques), 178.06. (CH=N).

#### IV.2) Tests des activités antioxydantes in vitro

En termes d'élaborer la capacité antioxydante des espèces synthétisées, nous avons rassemblés plusieurs méthodes pour chaque molécule en étudiant leurs pourcentages d'inhibition sur les différents cations et radicaux actifs désirés nuisibles.

##### IV.2.1) Phosphomolybdate essai (totale antioxydante capacité)

La capacité antioxydante des échantillons désignée par la méthode du phosphomolybdène a été mesurée par la spectrophotométrie, en raison dans laquelle est basée par la réduction de l'ion Mo (VI) en ion Mo (V) [3].

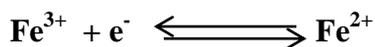
Cette méthode d'analyse est quantitative pour déterminer l'activité antioxydante en termes de réduction des ions molybdate, la formation subséquente du complexe phosphate/Mo (V) a été détectée par la dégradation de la couleur verte avec une absorption maximale à 765 nm.

##### IV.2.1.1) Protocole expérimental

A différentes concentrations, une aliquote de 0,1 ml de la solution d'échantillon a été agitée avec 1 ml de la solution réactive (acide sulfurique 0,6 M, phosphate de sodium 28 mM et molybdate d'ammonium 4 mM). Les mélanges ont été incubés dans le bain-marie à 95°C pendant 90 minutes. Une fois les mélanges refroidis à température ambiante, les absorbances misent en mesure à 765 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme standard.

#### IV.2.2) Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP)

Le pouvoir réducteur de  $\alpha$ -aminophosphonate et de l'imine est estimé selon la méthode décrite par Ebrahimzadeh [4]. Cette technique a été développée pour mesurer la capacité des composés à réduire l'ion ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) présent dans le complexe  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (couleur rouge) en ion ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) qui vire au bleu ou vert, le changement de couleur est proportionnel à l'activité antioxydante.



##### IV.2.2.1) Protocole expérimental

Un volume de 100  $\mu\text{l}$  de composés dissous dans le diméthylsulfoxyde DMSO à différentes concentrations a été mélangé avec 100  $\mu\text{l}$  d'une solution tampon de phosphate (0,2 M, pH 6,6) et 100  $\mu\text{l}$  de ferricyanure de potassium 1% [ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ], puis le contenu dans les épindovs a été incubé à 50°C au bain-marie pendant 20 min, la réaction est arrêtée une fois que 250  $\mu\text{l}$  d'acide trichloracétique (TCA) à 10 % sont ajoutés à la solution. Après le mélange a été centrifugé pendant 10 min (3000 rpm). Enfin, des volumes de 250  $\mu\text{l}$  de la solution surnageante ont été mélangés avec 250  $\mu\text{l}$  d'eau distillée et 500  $\mu\text{l}$  de  $\text{FeCl}_3$  (0,1%) fraîchement préparé dans l'eau. Un blanc sans ion ferricyanure est préparé dans les mêmes conditions. L'absorbance a été enregistrée à 700 nm. Les résultats ont été exprimés en  $\text{EC}_{50}$ , qui signifie la concentration efficace à laquelle l'absorbance est de 0,5. L'hydroxytoluène butyle BHT et la quercétine ont été utilisés comme standards.

##### IV.2.3) Activité de piégeage (DPPH)

Le test DPPH est une méthode simple et efficace; c'est un radical libre stable qui se réduit par les molécules antioxydantes, par acceptation d'un électron ou d'un hydrogène [5,6]. Dans sa forme radicalaire initiale, le DPPH a une couleur pourpre foncé, qui vire au jaune sous la forme réduite, ce qui entraîne une diminution de la concentration du radical libre. Plus cette couleur change, plus le DPPH est réduit et plus l'activité antioxydante de l'échantillon est élevée. Le DPPH présente une bande d'absorption importante à 517 nm; un simpl spectrophotométrie sert à mesurer l'absorbance des espèces analysées. La capacité antioxydante est communément exprimée comme la concentration efficace ( $\text{IC}_{50}$ ), qui correspond à la quantité d'échantillon nécessaire pour abaisser la concentration initiale du radical libre DPPH à 50%.

#### IV.2.3.1) Protocole expérimental

Des mélanges de 250  $\mu$ l de chaque produit dissous dans DMSO à différentes concentrations et de 500  $\mu$ l de la solution méthanolique de DPPH (4 mg/100 ml), ont été répartis dans des tubes à essais et homogénéisés; ensuite, les tubes ont été conservés à l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes en raison d'éviter la dégradation du DPPH au contact de la lumière. La lecture a été effectuée en mesurant l'absorbance à 517 nm. L'activité de piégeage des radicaux ( $RS_{DPPH}$ ) en anglais (the radical scavenging activity) où la capacité inhibitrice des composés testés a été calculée à l'aide de l'équation suivante: [7]

$$RS_{DPPH}\% = \frac{A_{control} - A_{sample}}{A_{control}} \times 100 \quad (1)$$

$A_{contrôle}$  est l'absorbance du DPPH, nommé contrôle,  $A_{échantillon}$  est la différence entre l'absorbance de l'échantillon et l'absorbance du blanc correspondant de chaque valeur de concentration.

#### IV.2.4) Activité de piégeage $H_2O_2$

Ce test est basé sur la réaction de l'ion ferreux ( $Fe^{+2}$ ) dans le sulfate de fer ammoniacal avec la 1,10-phénanthroline. L'ion ferreux forme spécifiquement un complexe rouge-orange de tri-phénanthroline qui absorbe au maximum à 510 nm. Il est connu que  $H_2O_2$  oxydera tous les ions ferreux en ions ferriques s'il est ajouté avant la 1,10-phénanthroline, alors qu'il devient incapable de former un complexe rouge-orange [8]. Ce concept a été exploité pour la détermination de  $H_2O_2$  dans les échantillons [9,10]. L'avantage de ce test est qu'après avoir ajouté l'ion ferreux, l'échantillon piègeur est ajouté suivant une quantité connue de  $H_2O_2$  pendant quelques minutes, aucune conversion en ion ferrique ne survient, ce qui est également détectée colorimétriquement par l'addition de 1,10-phénanthroline qui peut y être complexée en présence de l'ion ferreux.

#### IV.2.4.1) Protocole expérimental

Le modèle  $H_2O_2$  mis en œuvre par des solutions d'essais contenant le sulfate d'ammonium ferreux (1 mM) et le peroxyde d'hydrogène (5 mM) à différentes concentrations d'échantillons testés, après incubation dans l'obscurité pendant 5 minutes, 1,10-phénanthroline (1mM) a été ajouté au mélange réactionnel et pris à nouveau dans l'obscurité durant 10 minutes, puis la lecture à  $\lambda_{510}$ . L'expression de l'activité de piégeage a été calculée proportionnellement à la concentration des échantillons à l'aide de la formule suivante:

$$\% H_2O_2 \text{ scavenging activity} = \frac{A_{test} - A_{blank}}{A_{control}} \times 100$$

$A_{\text{test}}$  est l'absorbance de la solution contenant du sulfate d'ammonium ferreux, du peroxyde d'hydrogène et de la 1,10-phénanthroline, tandis que  $A_{\text{contrôle}}$  est l'absorbance de la solution contenant uniquement que du sulfate d'ammonium ferreux et de la 1,10-phénanthroline sans échantillon. Tous les essais ont été effectués en triple et les données ont été présentées dans le graphique en tant que moyenne  $\pm$  SD.

#### IV.2.5) Blanchissement du $\beta$ -carotène

Le test de blanchissement  $\beta$ -carotène est l'un des protocoles couramment utilisés pour estimer l'activité antioxydante des composés dans le domaine de la chimie alimentaire [11]. Le principe de la méthode repose sur la décoloration de la couleur jaunâtre d'une solution de  $\beta$ -carotène due à la rupture de la  $\pi$ -conjugaison par réaction d'addition d'un lipide ou d'un radical peroxyde lipidique à une double liaison C=C du  $\beta$ -carotène.

L'évaluation de la réaction du  $\beta$ -carotène dans les systèmes examinés a été réalisée par la méthode [12] légèrement modifiée. L'émulsion  $\beta$ -carotène/acide linoléique dans l'eau génère les radicaux peroxydes qui sont les composants principaux équivalents du milieu réactionnel.

Les changements de la concentration en  $\beta$ -carotène dans un échantillon de contrôle et dans un échantillon contenant un antioxydant examiné sont surveillés pendant l'essai. L'activité antioxydante des substances testées est évaluée par la mesure spectrophotométrique à 490 nm.

##### IV.2.5.1) Protocole expérimental

La solution mère d'émulsion  $\beta$ -carotène/acide linoléique dans l'eau a été préparée par la dissolution de 0,5 mg de  $\beta$ -carotène dans 1ml de chloroforme, ensuite 25  $\mu$ l de l'acide linoléique et 200 mg de Tween 40 ont été ajoutés au mélange. Le chloroforme a été évaporé à 40°C à l'aide d'un rotavapor, puis 100 ml d'eau distillée saturée en oxygène ont été ajoutés pour ajuster la réaction. Après, un volume de 350  $\mu$ l de chaque produit (2 mg/ml) dissous dans le DMSO et le standard BHT qui est soluble dans le méthanol, ont été mélangés avec 2,5 ml de l'émulsion et transvasés dans des tubes à essais. Dans les mêmes conditions, le processus négatif (méthanol, H<sub>2</sub>O et DMSO) est effectué uniquement par l'émulsion sans échantillons, tandis que le blanc ne comprend que les échantillons. À la fin, le système d'émulsion a été incubé à l'abri de la lumière à température ambiante. Aux temps réguliers (t) de 0h, 1h, 2h, 4h, 6h, et 24h, dont l'absorbance est mesurée à 490 nm. Le taux de blanchissement du  $\beta$ -carotène a été calculé en tant qu'une activité antioxydante (AA) en utilisant l'équation :

$$AA (\%) = (A_e / A_c) \times 100$$

Où  $A_e$  : absorbance du  $\beta$ -carotène en présence des échantillons et  $A_c$  : absorbance du témoin BHT.

### ***IV.3) Analyse statistique***

Toutes les mesures ont été effectuées en triplet, et les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type (SD). Les données du test biologique de traitement, lorsqu'une différence significative est observée entre les moyennes des pourcentages d'inhibition des composés standards et des produits synthétisés, ont été étudiées par ANOVA, ce test permet d'identifier les produits qui diffèrent significativement des produits standards. La plus petite différence significative entre les activités des produits a été fixée à  $p \leq 0,05$ . Si  $p \leq 0,05$ , nous concluons que la différence est significative entre les moyennes des activités; en revanche, lorsque  $p \geq 0,05$ , nous concluons que la différence entre la moyenne des activités n'est pas significative.

Les résultats ont été analysés en utilisant le calcul ANOVA suivi par Dunnet test. Ces analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Graph Pad Prism (version 5.01 pour Windows). Les figures ont été tracées à l'aide des logiciels GRAPH et Origin 6.0.

### ***IV.4) Détails de calcul (Computational)***

L'ensemble de calculs des paramètres énergétiques, l'optimisation de la géométrie, les fréquences vibrationnelles des nouveaux composés étudiés ont été réalisés aux niveaux B3LYP inclus dans le programme du package Gaussian 09 [13] avec la base 6-311G (d, p). Nous avons utilisé la théorie de la fonctionnelle densité corrigée par le gradient fonctionnel hybride à trois paramètres (B3) [14] pour la partie échange et la fonction de corrélation de Lee-Yang-Parr (LYP), pour le but d'étudier l'effet des changements de structures moléculaires et électroniques sur l'activité antioxydante des présents échantillons.

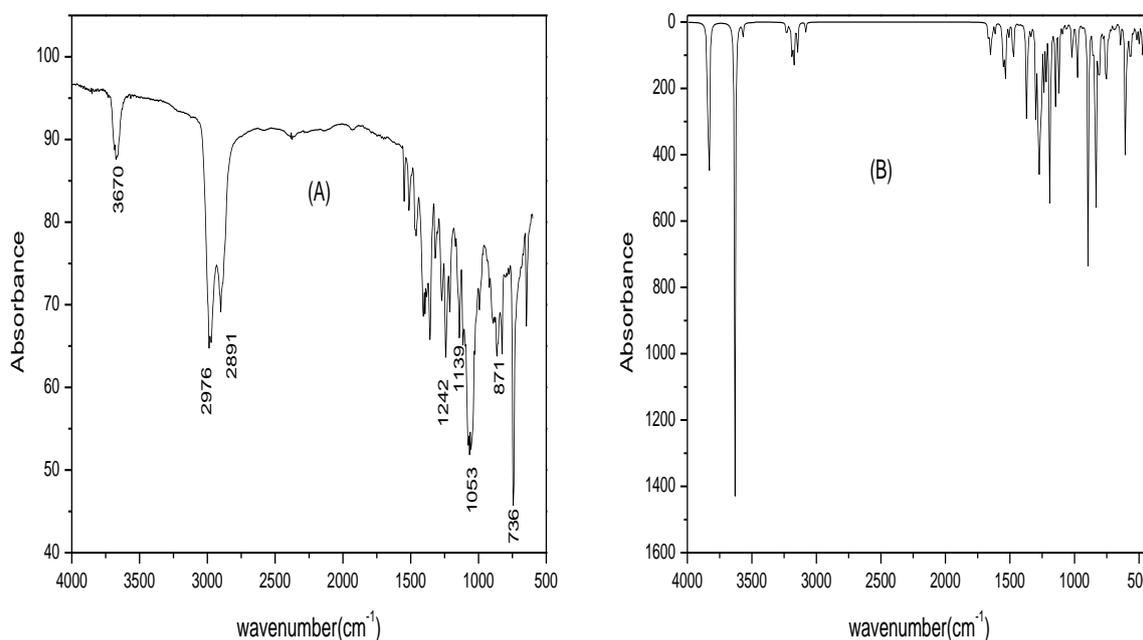
Pour une approche idéale aux résultats réels de fréquences vibrationnelles, nous avons utilisé le facteur d'échelle (0,9614) pour le calcul des données relatives des valeurs de nombres d'ondes [15].

#### IV.5) Etude analytique des spectres FT-IR

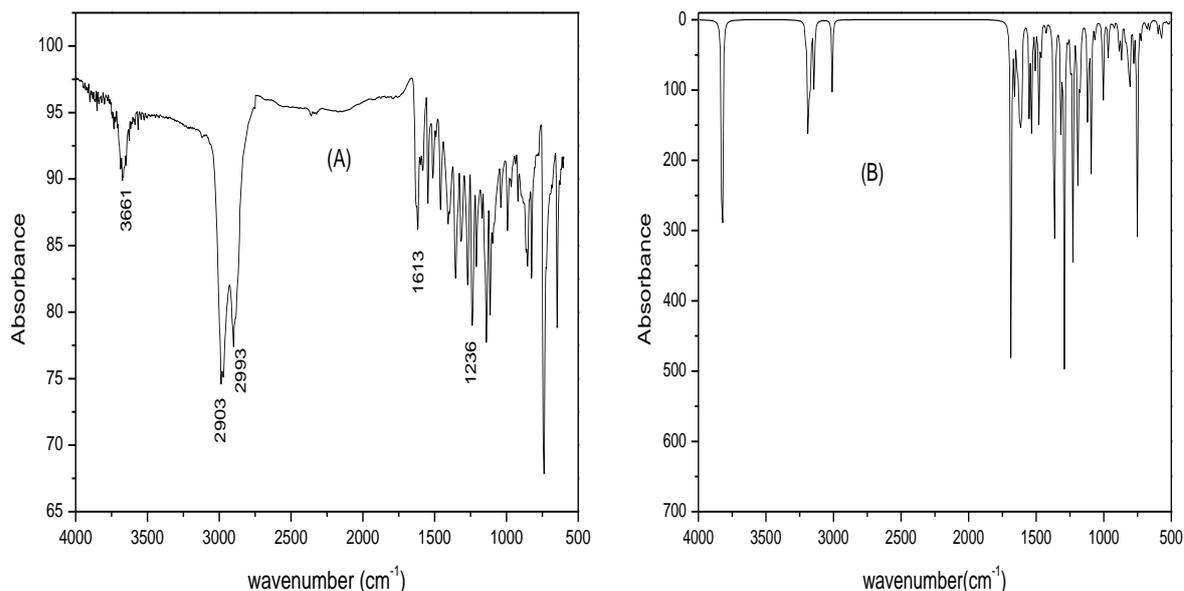
Les spectres FT-IR de présents composés ont été caractérisés par les bandes d'absorption suivantes : Les bandes associées au mode vibratoire du  $\text{PO}_3\text{H}_2$  distinguent un pic situé à  $870,9 \text{ cm}^{-1}$  due à la vibration d'élongation du groupement P-O, le mode stretching de P=O à  $1242 \text{ cm}^{-1}$ , suivie par une bande de C-P détectée à  $736 \text{ cm}^{-1}$ .

Les  $\text{CH}_{\text{aromatique/aliphatique}}$  sont observées à  $2976$  et  $2891 \text{ cm}^{-1}$  successivement, tandis que les bandes des entités OH/CN sont situées à  $3670,66$  et  $1052,7 \text{ cm}^{-1}$ , le pic à  $1139,73 \text{ cm}^{-1}$  est attribué à la déformation du fragment phénolique [ $\delta$  (O-H)] [16], ce sont les fréquences des liaisons caractéristiques du composé  $\alpha$ -aminophosphonate.

De l'autre part le spectre IR de la base de Schiff montre une forte bande apparue à  $1612,91 \text{ cm}^{-1}$  assignée à  $\nu$  (C=N), cette bande donne lieu à une importance fixation de l'acide phosphoreux effectuée sur le carbone de la fonction. Les deux pics caractéristiques de  $\text{CH}_{\text{aromatique}}$  sont attribués à  $2903$ - $2993 \text{ cm}^{-1}$ . Enfin,  $\nu$  (OH) et  $\delta$  (OH) sont détectés à  $3661,58$  et  $1236,42 \text{ cm}^{-1}$  respectivement. Fig.IV(6,7).



**Fig IV.6 :** Spectres IR du composé HMHP: (A) expérimental, (B) théorique



**Fig IV.7 :** Spectres IR du composé HIN: (A) expérimental, (B) théorique

L'ensemble des données théoriques et expérimentales des nombres d'onde de principales fonctions étudiées sont résumées dans le [Tableau.IV.2](#). Une nouvelle vibration d'élongation de l'entité OH phénolique a été calculée à  $3831,63 \text{ cm}^{-1}$  du HMHP, tandis que le pic NH (théorique) apparaît à  $3570,27 \text{ cm}^{-1}$  avec une légère intensité, mais il est complètement absent du spectre expérimental. Ces différences de comparaison entre l'aspect expérimental et théorique peuvent être expliquées en considérant que les calculs théoriques sont attribués à la phase gazeuse par contre les résultats observés sont valables pour la phase solide de la molécule. De plus, les résultats expérimentaux sont en accord avec ceux calculés. La valeur du coefficient de corrélation linéaire ( $R^2$ ) s'est établie à 0,9945, 0,9981 pour chaque composé.

Le tableau en dessous récapitule l'évaluation des pics caractéristique des spectres de chaque ultime structure résultant à partir des data expérimentales et théorique exposées par le traitement spectrale IR et une corrélation bénéfique y déterminée.

	HMHP		HIN	
	Expérimental	Computation	Expérimental	Computation
$\nu_{(\text{OH})}$	-	3831.63		
$\nu_{(\text{OH})}$	3670.66	3630.56	3661.58	3820.84
	2976	3156.48	2993	3187.63
$\nu_{(\text{C-H})\text{aromatic}}$			2903.74	3142.41
$\nu_{\text{C-H}}$	2891	3081.7		
$\nu_{\text{C-N}}$	1052.7	1021.6		
$\nu_{\text{P-O}}$	870.9	894.17		
$\nu_{\text{P=O}}$	1242	1259.8		
$\nu_{\text{P-C}}$	736	799.6		
$\nu_{\text{C=N}}$			1612.91	1685.76
$\delta_{\text{OH}}$	1139.73	1119.29	1236.42	1290.23
$\nu_{\text{N-H}}$	-	3570.27		
Correlation coefficient $R^2$	<b>0.9945</b>		<b>0.9981</b>	

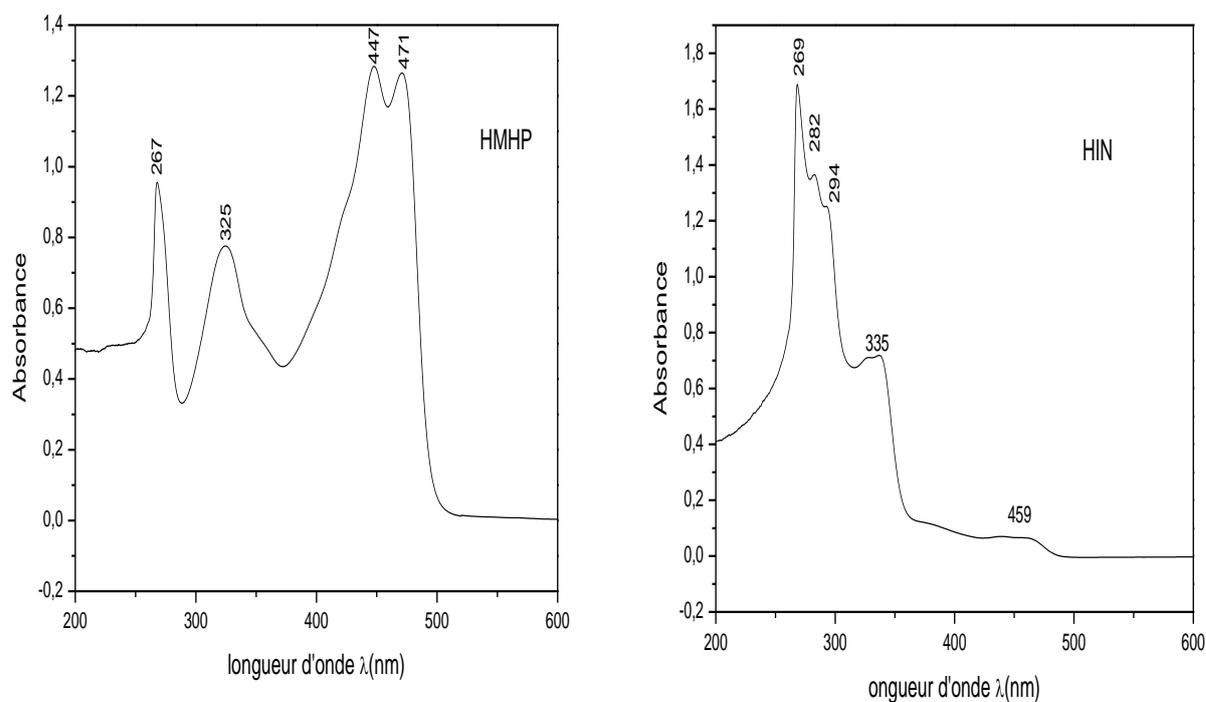
Scaling factor: 0.961 for B3LYP/6-311G (d, p)

**Tableau IV.2** : Résultats IR expérimentaux et calculés, avec détermination du coefficient de corrélation.

#### IV.6) Caractérisation des produits synthétisés par la spectrophotométrie UV-Vis

La spectrophotométrie UV- $\nu_{\text{vis}}$  a mise en évidence l'identification de l'absorbance des différents espèces chimiques incorporés dans le solvant DMF, à la rigueur de l'interprétation des spectres prélevés sur les molécules par l'absorption de radiation de la lumière ne permet pas d'examiner en précision les bandes d'absorbances correspondants mais on peut en quelque sorte comparer le déplacement bathochromes de molécules insaturés. Nos résultats montrent un ensemble de pics caractéristiques illustrés pour le produit HMHP, les quatre absorbances sont étalés dans le domaine de l'UV $\nu_{\text{vis}}$  allant de 200 à 600 nm. Le pic 267 nm et probablement indiqué par la transition électronique  $n \rightarrow \sigma^*$  des hétéroatomes de simple liaison, le deuxième situé à 325 nm et les deux dernières bandes d'absorbance sont joignables à 447 nm et à 471 nm. Pour HIN, il est clairement observé que le spectre a initialisé par une absorbance maximale à 269 nm suivi par une large bande bien définie détectée envers 335 nm, les autre bandes de 282 nm et 294 nm sont quasiment collés à l'absorbance initiale. Cependant le dernier est largement compris autour de la valeur 459 nm avec une très faible intensité d'absorbance.

En effet, la spectrophotométrie est très utile pour l'activité antioxydant en termes de révéler l'évolution de l'absorption des espèces oxydants, cette nécessité a pour l'évaluation de nos actuels produits en comparant leur pouvoir inhibiteur par rapport aux produits standards.



**Fig IV.8** : Spectroscopie UV<sub>vis</sub> de HMHP et HIN enregistré en DMF; l=1 cm

Les spectres UV<sub>vis</sub> ont été exploités selon la loi de Beer-Lambert visés par les caractères spécifiques tels que : les coefficients d'extinction ( $\epsilon$ ) et les longueurs d'ondes ( $\lambda_{\max}$ ) des molécules, sont répertoriés dans le [Tableau.IV.3](#).

composés	Concentration (mol/l)	$\lambda_{\max}$ (nm)	Absorbance	$\epsilon$ (l/cm.mol)
<b>HMHP</b>	$3.10^{-5}$	448	1.29	$43.10^3$
<b>HIN</b>	$3.10^{-5}$	268	1.71	$57.10^3$

**Tableau IV.3 :** Paramètres caractéristiques des spectres UV<sub>vis</sub> de présents produits enregistrés en DMF.

On constate d'après ce tableau que les  $\lambda_{\max}$  et les coefficients ( $\epsilon$ ) caractéristiques de deux composés sont significativement différents même à concentration fixe, due à la large différence structurelle de deux molécules.

#### IV.7) *Évaluation de l'activité antioxydante*

Il n'y a pas de méthode universelle par laquelle la capacité antioxydante (CA) peut être estimée d'une façon précise. Plutôt, il existe une multitude de méthodes *in vitro* telles que : les activités de piégeage du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et du radical DPPH, la méthode de FRAP, le modèle de TAC et l'essai de blanchissement du  $\beta$ -carotène. Les résultats des valeurs IC<sub>50</sub> et EC<sub>50</sub> ont été déterminés graphiquement par calibration linéaire, sont considérés corrects lorsque le coefficient  $R^2$  égale au moins 0,9. À partir d'un même échantillon, on y mesurés trois fois pour tester la reproductibilité des tests.

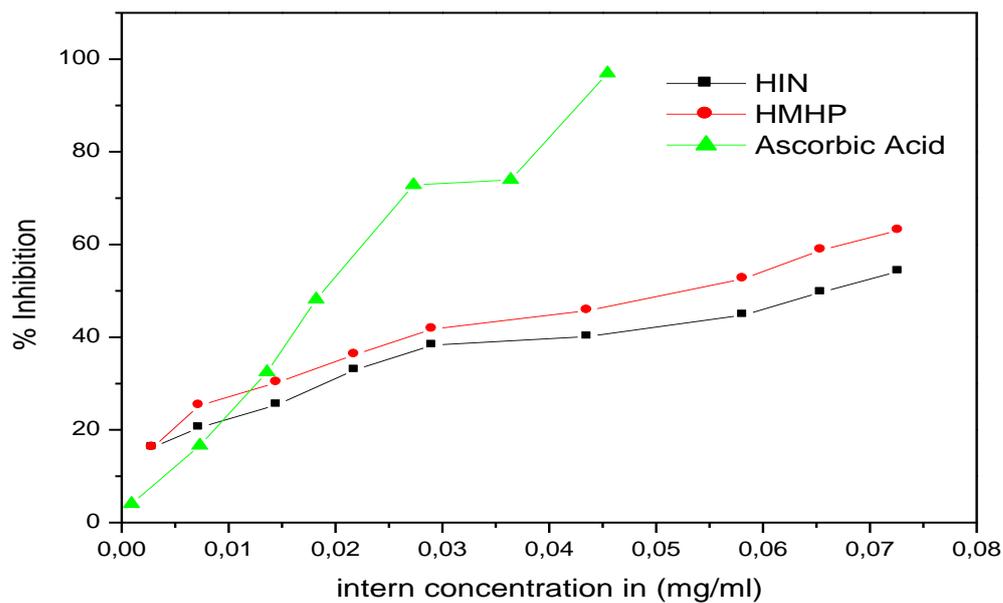
En termes d'évaluation des capacités antioxydantes des produits actuels. Les résultats d'absorbance en fonction de la concentration affichés par l'appareil spectrophotométrique lors des réactions de réduction, ont révélé que les deux composés HMHP et HIN reflètent un pouvoir réducteur important, visuellement observé par la dégradation de couleur.

L'élaboration du pourcentage d'inhibition est partagée sur différents protocoles afin de traiter le maximum d'effet nuisible de cations et de radicaux libérés au cours de l'activité physiologique.

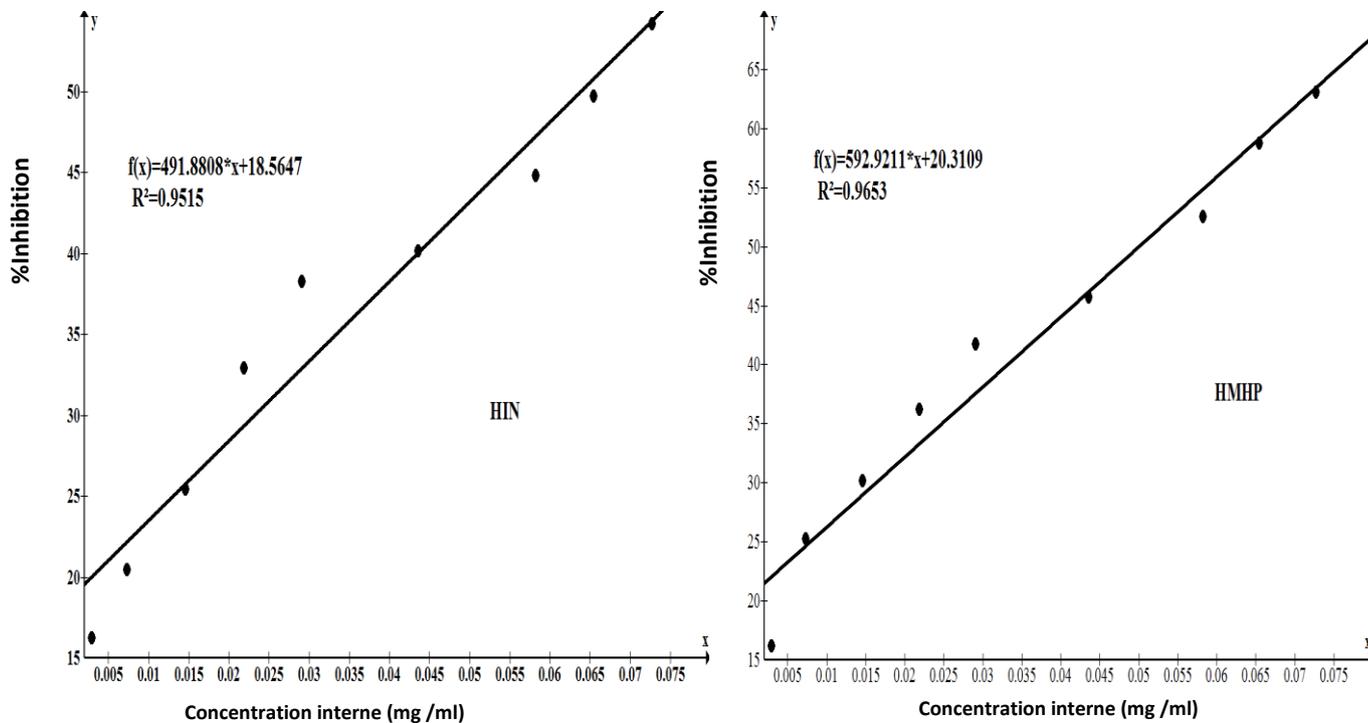
##### IV.7.1) *Phosphomolybdate Essai (totale antioxydante capacité)*

Ce test est basé sur la réduction de l'ion phosphomolybdate (IV) en présence d'un antioxydant, ce qui forme un complexe vert phosphate/Mo(V) qui est mesuré par la spectrophotométrie.

Les résultats obtenus sont présentés dans [Fig.IV \(9, 10\)](#).

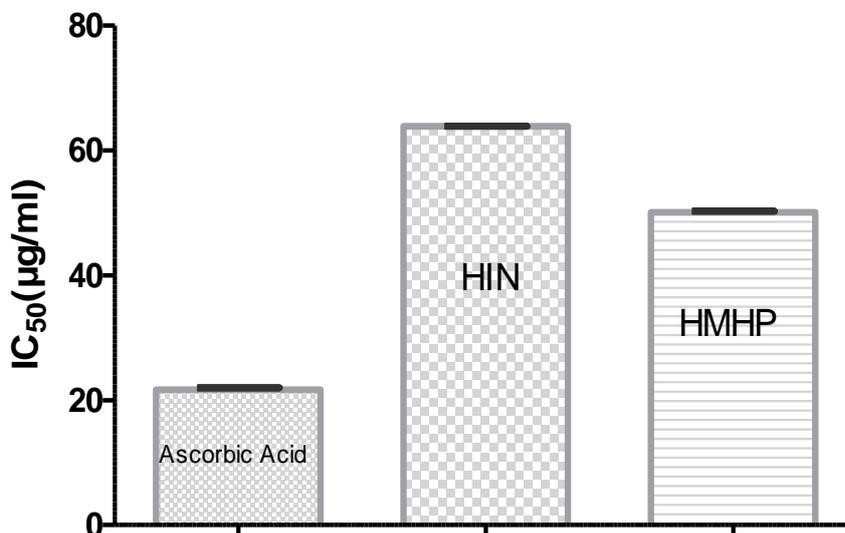


**Fig IV.9:** TAC inhibitions (%) de HMHP, HIN et de l'acide Ascorbique standard à différentes concentrations



**Fig IV.10:** Tracés de calibration de l'essai TAC pour HMHP et HIN.

Nous suggérons un calcul du pourcentage d'inhibition à 50% pour estimer la concentration des échantillons à ce point, en utilisant l'équation linéaire de calibration et que  $R^2$  soit supérieur à 0.9.



**Fig IV.11:** Histogrammes d'IC<sub>50</sub> de deux composés et de l'acide ascorbique standard. (n =3)

L'activité antioxydante de l'acide ascorbique utilisé comme produit standard, est comparativement plus efficace que celle des produits HMHP et HIN successivement [Fig IV.11](#). Les résultats du % d'inhibition sont évalués et collectés dans le [Tableau.IV.4](#).

concentrations de HMHP, HIN et l'acide Ascorbique (mg/ml)	HIN %	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	HMHP %	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	acide Ascorbique %	IC <sub>50</sub> (µg/ml)
0.80	54.20		63.05		-	
0.72	49.70		58.80		-	
0.64	44.80		52.60		-	
0.48	40.15		45.75		93.2	
0.32	38.30		41.75		73.6	
0.24	32.95		36.25		68.6	
0.16	25.45		30.20		48.6	
0.08	20.50		25.30		31.5	
0.03	16.25		16.20		16.6	
0.01	-		-		3.70	
		63.908 ± 0.0408		50.07 ± 0.3889		21.6477 ± 0.5845

**Tableau IV.4 :** Evolution du pourcentage d'inhibition (%) des composés en fonction de la concentration et de valeurs IC<sub>50</sub> exprimées en moyennes ± SD

## IV.7.2) Pouvoir réducteur (méthode FRAP)

La réduction du complexe de cyanure ferrique à la forme ferreux en donnant un électron, a été indiquée par l'apparition d'une couleur bleue à la fin de la réaction. La quantité de  $Fe^{2+}$  augmente avec l'augmentation de la concentration à 700 nm.



Fig IV.12 : Capture de photo au cours de l'expérience de FRAP

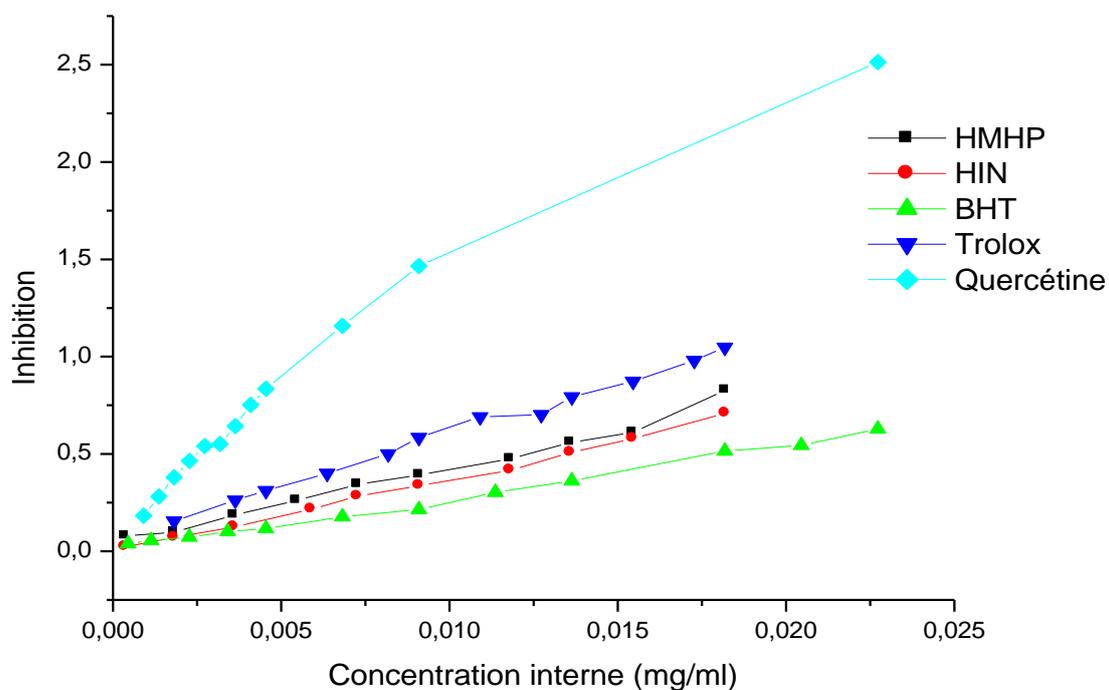
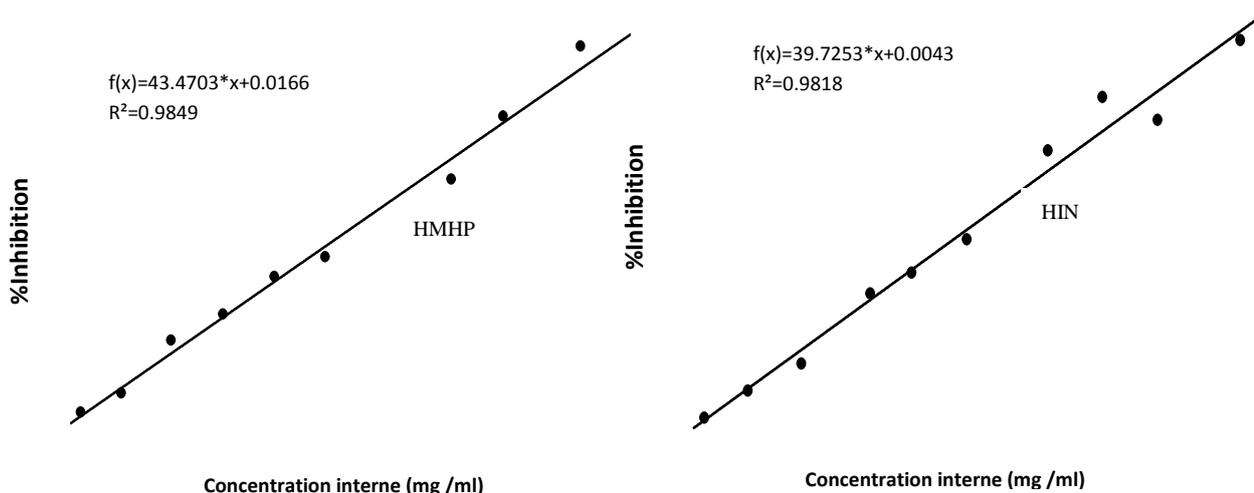


Fig IV.13 : Pouvoir réducteur des composés synthétisés en fonction de la concentration

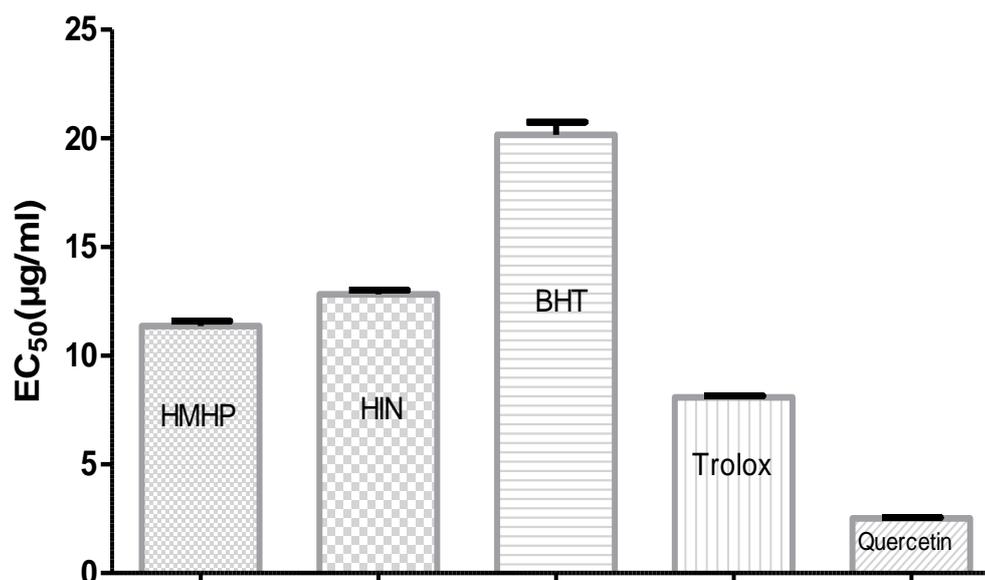


**Fig IV.14** : Tracés de calibration de l'inhibition de l'activité (FRAP).

D'après les résultats graphiques, nous constatons que les courbes des composés correspondants sont toutes tracées en dessus de la courbe standard du BHT. En première vue, nous pouvons prédire la séquence des produits analysés et des produits de référence dans l'ordre d'efficacité de réduction des ions  $Fe^{+3}$  à partir de ce graphique. Lors de l'estimation d' $EC_{50}$ , nos résultats illustrent un écart important de BHT devant les composés analysés et les standards, tandis que le HMHP est relativement plus actif par rapport à l'échantillon HIN.

Finalement, nous pouvons classer les résultats de la capacité d'inhibition à l'absorbance 0.5 sous l'ordre d'une séquence suivante :

$$EC_{50}(\text{Quercétine}) > EC_{50}(\text{Trolox}) > EC_{50}(\text{HMHP}) > EC_{50}(\text{HIN}) > EC_{50}(\text{BHT}).$$



**Fig.IV.15:** Histogrammes de la concentration effective des composés synthétisés HMHP et HIN et des composés standards : BHT, Trolox et Quercétine. (n=3)

HIN		HMHP		BHT		Trolox		Quercétine	
Inh/con	EC <sub>50</sub> (µg/ml)	Inh/con	EC <sub>50</sub> (µg/ml)						
0.71		0.83		0.63		0.87		0.83	
0.58		0.61		0.54		0.79		0.75	
0.51		0.56		0.51		0.70		0.64	
0.50		0.47		0.36		0.69		0.55	
0.34		0.39		0.30		0.58		0.54	
0.28		0.34		0.21		0.50		0.46	
0.43		0.26		0.18		0.40		0.38	
0.12		0.18		0.12		0.31		0.28	
0.07		0.10		0.10		0.26		0.18	
	12.818 ± 0.351		11.365 ± 0.389		20.518 ± 1.281		8.092 ± 0.112		2.509 ± 0.064

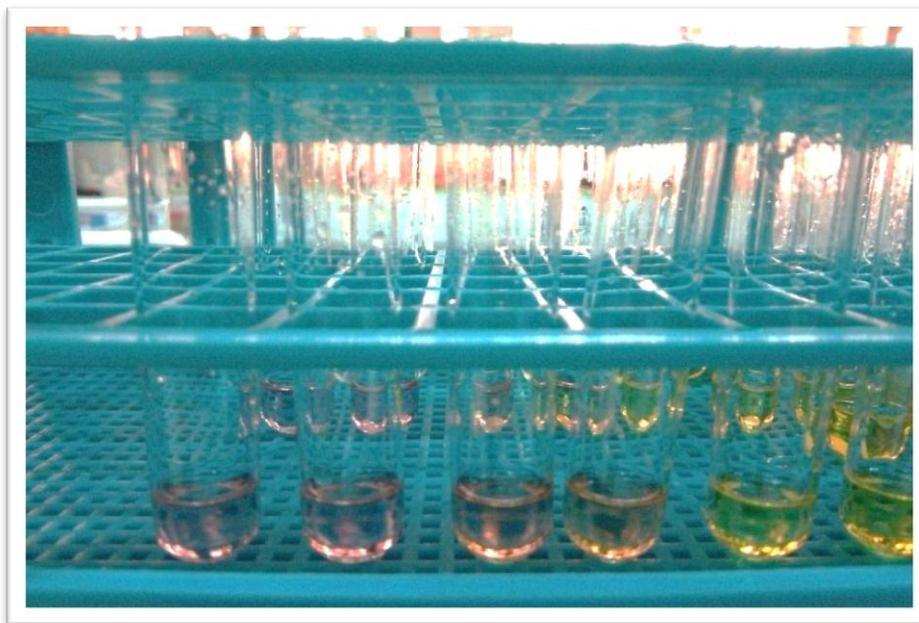
Inh/con: inhibition à différentes concentrations

**Tableau IV.5 :** Inhibition des produits à différentes concentrations et effectives valeurs EC<sub>50</sub> du pouvoir réducteur de Fe<sup>+3</sup>, en moyenne ± SD

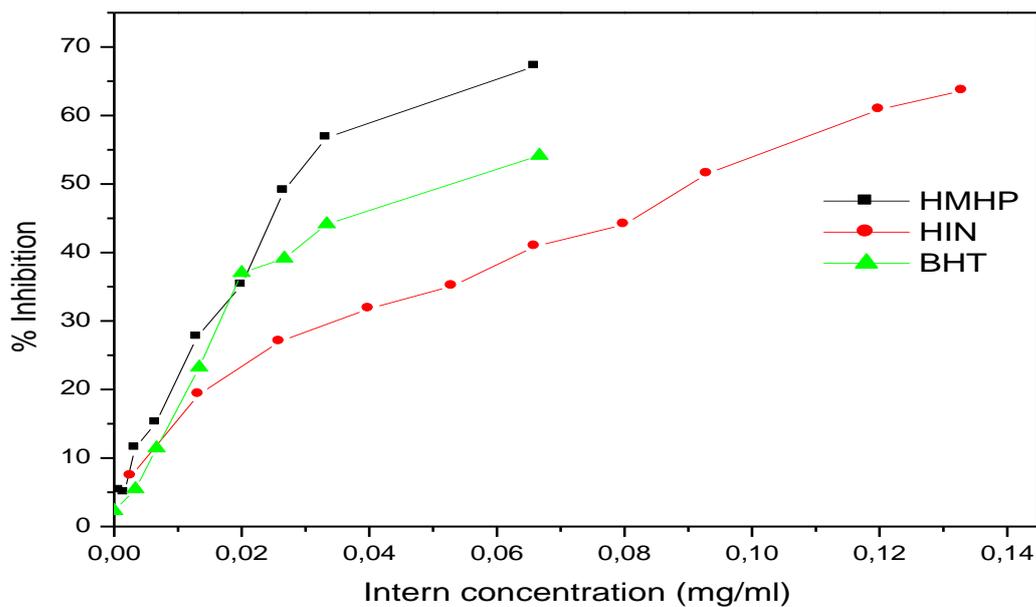
### IV.7.3) Activité de piégeage de radical libre (DPPH)

Le DPPH est largement utilisé pour évaluer l'activité de piégeage des radicaux de différents composés antioxydants. Les résultats des valeurs  $IC_{50}$  déterminées à partir de la ligne de calibration sont illustrés sous forme d'histogrammes dans la [Figure.IV.19](#).

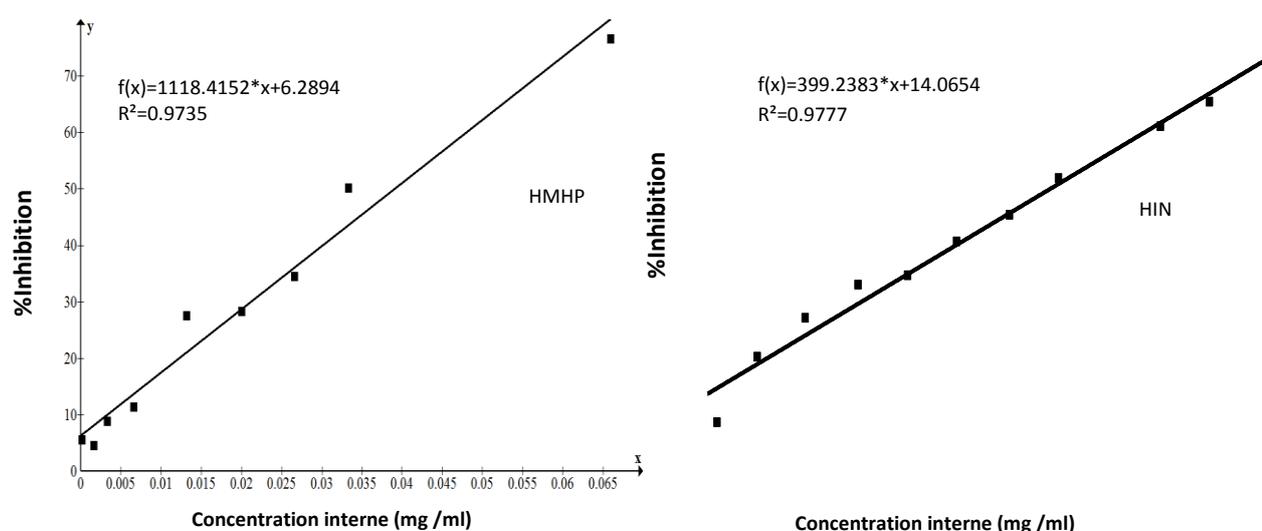
La dégradation de la couleur capturée lors de la réaction ultime est illustrée dans la [figure.IV.16](#).



**Fig IV.16:** Coloration graduée des solutions, photographiées lors de l'expérience

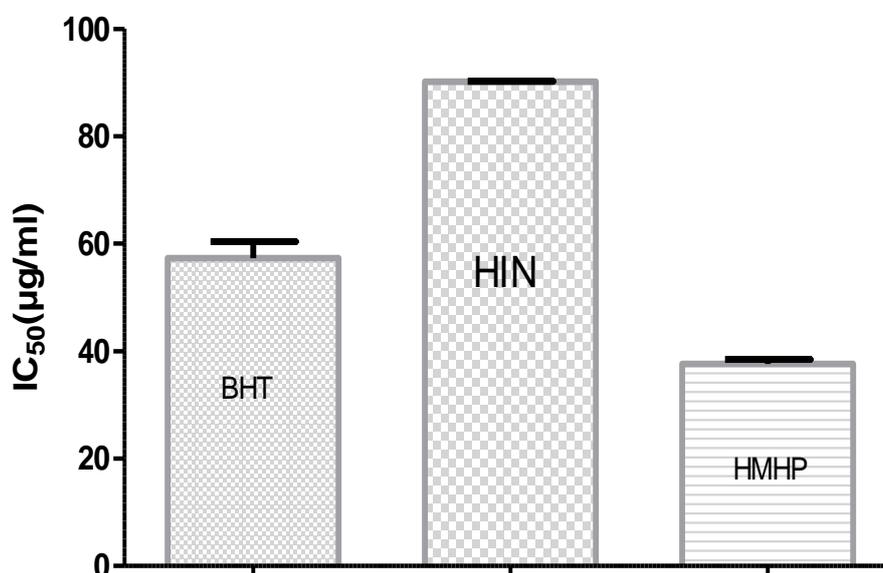


**Fig IV.17 :** Activité de piégeage du radical DPPH effectuée pour HMHP, HIN et BHT.



**Fig IV.18** : Tracés de calibration de l'activité de piégeage DPPH

Dans l'ordre d'établir un meilleur classement d'inhibition anti radicalaire DPPH, L'échantillon de  $\alpha$ -aminophosphonate (HMHP) a exhibé une excellente activité de piégeage que celle de l'imine HIN et devant le standard BHT, dû à sa composition chimique plus riche en groupement hydroxyle. Le classement est montré par les histogrammes de la Fig.IV.19.



**Fig.IV.19:**  $RSA_{DPPH}$  or  $IC_{50}$  des composés HMHP et HIN et de la référence BHT (n =3)

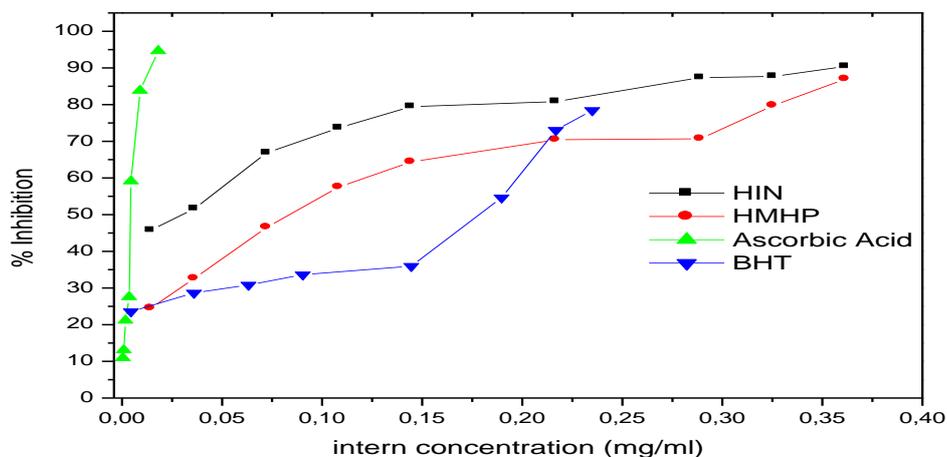
Le tableau ci-dessous rassemble les % d'inhibition y compris les valeurs IC<sub>50</sub> des échantillons et de standard BHT.

concentrations de HMHP et BHT (mg/ml)	HMHP (%)	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	BHT %	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	Concentration de HIN (mg/ml)	HIN (%)	IC <sub>50</sub> (µg/ml)
0.2	67,20		54,14		0.40	63,63	
0.1	56,77		44,13		0.36	60,88	
0.08	49,03	37,64 ± 1,43	39,13	57,31 ± 5,36	0.28	51,5	90,13 ± 0,15
0.06	35,28		37,02		0.24	44,1	
0.04	27,68		23,23		0.2	40,9	
0.02	15,18		11,43		0.16	35,1	
0.01	11,50		5,47		0.12	31,8	

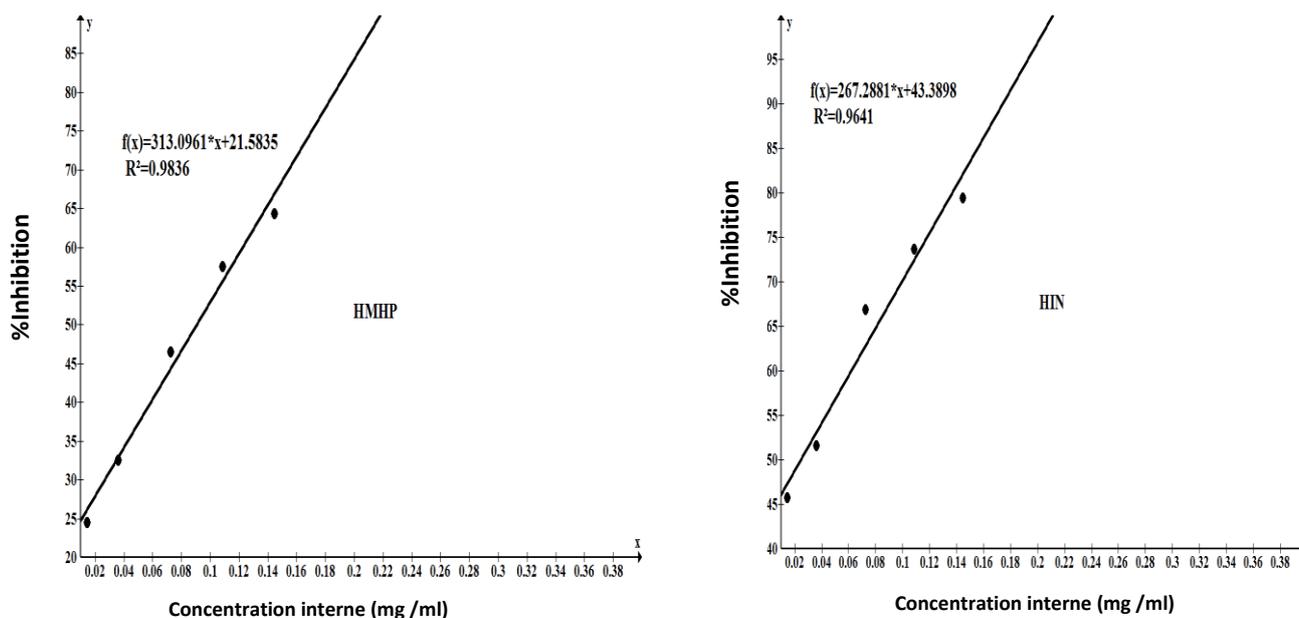
**Tableau IV.6 :** Evolution du pourcentage d'inhibition (%) des composés en fonction des concentrations et des valeurs de l'activité de piégeage des radicaux (IC<sub>50</sub>) exprimées en moyennes ± SD

#### IV.7.4) Activité de piégeage de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

L'efficacité antioxydante de deux produits se fait colorimétriquement par la dégradation de la couleur rouge brique à travers une série de concentration.

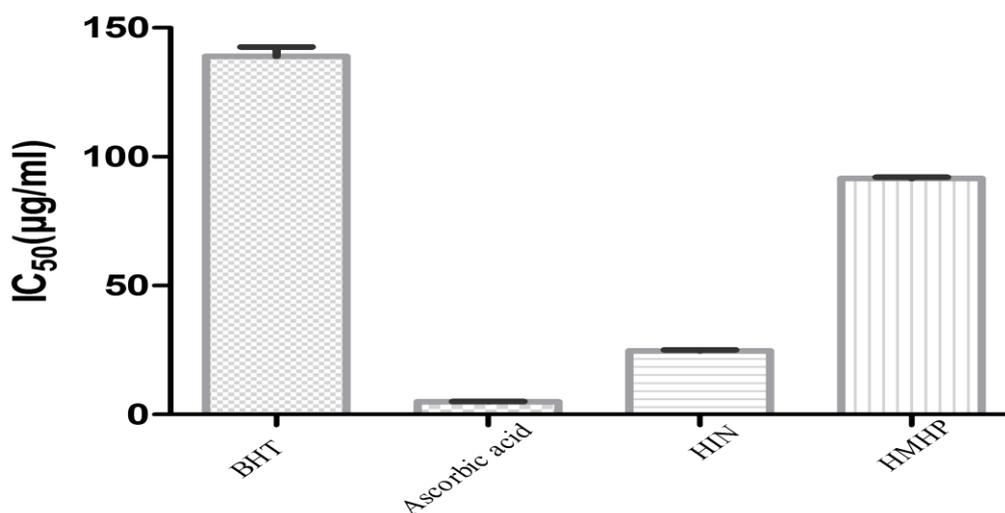


**Fig IV.20 :** Activité de piégeage du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> des composés HMHP, HIN et les standards (BHT et l'acide ascorbique).



**Fig IV.21** : Droites linéaire de calibration de l'activité de piégeage du  $H_2O_2$  des composés HMHP et HIN.

Compte tenu des résultats obtenus lors des essais d'activité de piégeage de  $H_2O_2$ , [Fig.IV \(20,21\)](#). Dans ce modèle, l'imine est le plus avantageux sur le plan de la capacité réductrice assignée à  $IC_{50}$  ( $24,73 \pm 0,7$ ). En comparant aux résultats des standards l'acide ascorbique devient le meilleur des meilleurs à ce modèle d'activité. Les  $IC_{50}$  correspondants sont classées dans l'ordre suivant :  $IC_{50}$  (acide Ascorbique) >  $IC_{50}$  (HIN) >  $IC_{50}$  (HMHP) >  $IC_{50}$  (BHT), où le standard BHT a montré le plus faible pouvoir antioxydant à cette activité. [Fig.IV.22](#).



**Fig.IV.22** : Histogrammes d' $IC_{50}$  de HMHP, HIN et des standards BHT et Acide ascorbique (n=3)

Le tableau en dessous rassemble les données de pourcentages d'inhibition des espèces étudiées à différentes concentrations en plus de celles de l'IC<sub>50</sub>.

Concentrations de HMHP,HIN et BHT(mg/ml)	HIN (%)	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	HMHP (%)	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	BHT (%)	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	Concentration de l'acide Ascorbique	acide Ascorbique (%)	IC <sub>50</sub> (µg/ml)
0.80	90.41		86.98		-		0.040	94.625	
0.72	87.67		79.72		-		0.020	83.806	
0.64	87.38		70.68		96.623		0.010	59.106	
0.48	80.82		70.41		73.037		0.008	27.536	
0.42	-		-		54.642		0.004	21.120	
0.32	79.45		64.38		35.949		0.002	13.059	
0.24	73.69		57.53		33.628		0.001	10.895	
0.16	66.85		46.57		30.844				
0.08	51.64		32.60		28.646				
0.01	-		-		23.586				
0.032	45.75		24.48						

**Tableau IV.7 :** Evolution du pourcentage d'inhibition (%) des composés en fonction de concentrations et des valeurs d'activité de piégeage de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (IC<sub>50</sub>) exprimées en moyennes ± SD

Suite à l'analyse théorique par le programme ANOVA, réalisé par le test de Dunnet des valeurs d'EC<sub>50</sub> et IC<sub>50</sub>, on constate que les deux composés illustrent le même niveau significatif par rapport aux produits standards pour un écart de l'erreur  $p \leq 0.05$ . [Tableau IV.8.](#)

Les indices (\*) ajustent le degré approximatif de convergence de trois répétitions des IC<sub>50</sub> et EC<sub>50</sub> aux valeurs des standards, tandis que le quasiment proche possède uniquement qu'une étoile significatif.

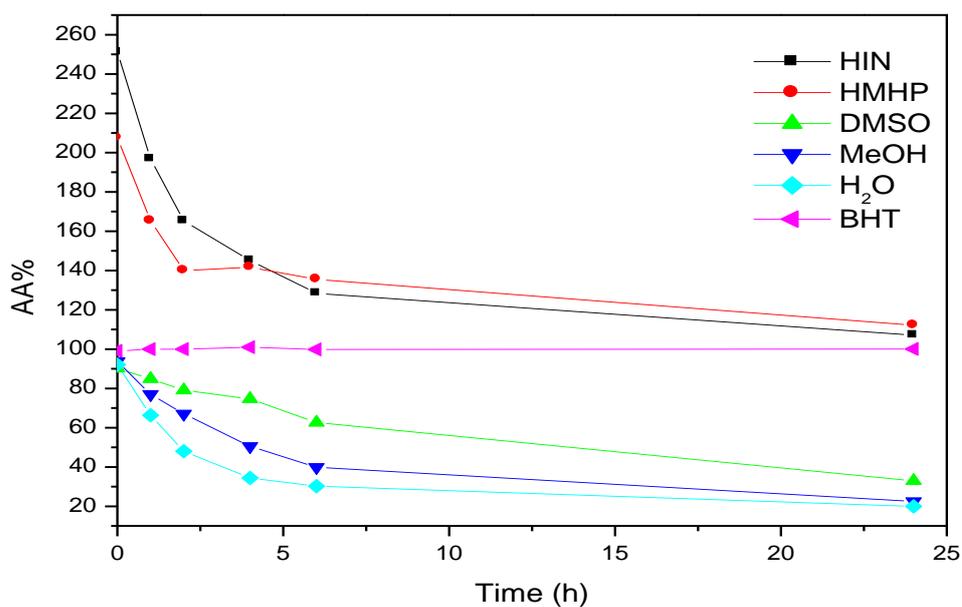
		HMHP	HIN
<b>DPPH test</b>	Significant $p \leq 0.05/\text{BHT}$	***	***
<b>FRAP test</b>	significant $p \leq 0.05/\text{BHT}$	***	***
	significant $p \leq 0.05/\text{Quercetin}$	***	***
	significant $p \leq 0.05/\text{Trolox}$	***	***
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> test</b>	Significant $p \leq 0.05/\text{BHT}$	***	***
	Significant $p \leq 0.05/\text{Vit C}$	***	***
<b>TAC test</b>	Significant $p \leq 0.05/\text{Vit C}$	***	***

**Tableau IV.8** : Les valeurs d'inhibition collectées lors des tests : DPPH, FRAP, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et TAC étant analysées par le programme ANOVA ( $p \leq 0,05$ ) par rapport au BHT, Trolox, Quercétine et acide ascorbique en tant que standards.

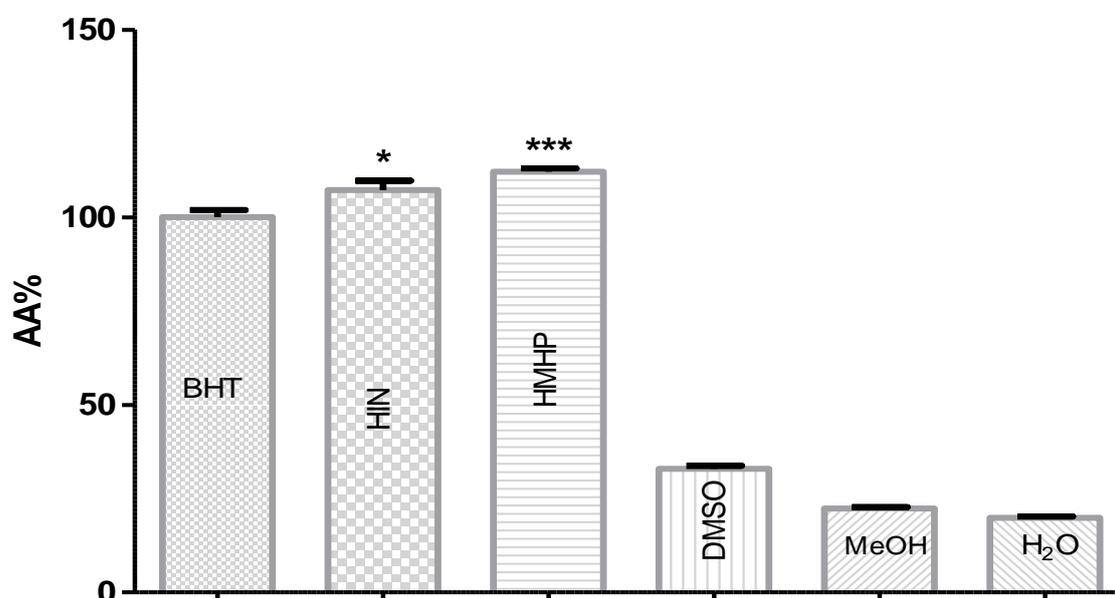
#### IV.7.5) Test de blanchissement du $\beta$ -carotène

En termes d'extension de l'exploitation des produits actuels, une autre stratégie d'activité antioxydante a été mise en œuvre dans l'analyse biologique telle que le test de blanchissement du  $\beta$ -carotène. L'émulsion  $\beta$ -carotène/acide linoléique forme des radicaux libres d'hydroperoxydes pendant l'incubation [17]; ces hydroperoxydes changent la couleur du  $\beta$ -carotène par une réaction d'oxydation. Les contrôles négatifs comme DMSO, MeOH et H<sub>2</sub>O sans échantillons activent l'oxydation du  $\beta$ -carotène. Par conséquent, le traitement des données obtenues montre que le solvant aqueux H<sub>2</sub>O a présenté un faible pouvoir d'inhibition par rapport aux solvants organiques MeOH et DMSO qui sont utilisés pour la dissolution des produits étudiés. Les solvants uniques se trouvent souvent en dessous du BHT positif, alors que ce dernier affiche un pourcentage d'inhibition fixé à 100% tout au long du traitement biologique.

Après 24 heures de conservation dans l'obscurité. L'ensemble des résultats du pourcentage d'inhibition traités par des courbes graphiques et des histogrammes Fig.IV (23,24), montre que l'efficacité antioxydante de l'acide  $\alpha$ -aminophosphonate est plus significative que celle du BHT de référence et relativement important devant le produit imine.



**Fig IV.23:** Activité antioxydante des produits synthésisés par la méthode de blanchissement  $\beta$ -carotène, comparée au BHT comme contrôle positif et à différents solvants En tant que contrôles négatifs.



**Fig IV.24 :** Histogrammes du pourcentage d'inhibition AA% après 24 h, comparés au contrôle positif BHT et aux contrôles négatifs,  $p \leq 0,05$ . (n=3)

	HIN	HMHP	BHT	DMSO	MeOH	H <sub>2</sub> O
AA% à 24 h	107.2 ± 4.94	112.13 ± 1.55	100 ± 3.37	32.93 ± 1.45	22.362 ± 0.63	19.84 ± 0.68

**Tableau IV.9 :** Pourcentage d'inhibition AA% après 24 h, estimé comme moyenne ± SD

Les résultats obtenus de pourcentage d'inhibition des espèces analysées par ce type d'activité collectés dans le [tableau IV.9](#) tracés sous forme des histogrammes ont accordé la séquence suivante : H<sub>2</sub>O < MeOH < DMSO < BHT < HIN < HMHP.

#### *IV.7.6) Étude comparative des activités antioxydantes de produits suggestifs dans la littérature et celles réalisées dans le présent travail.*

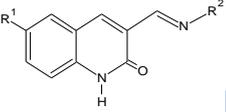
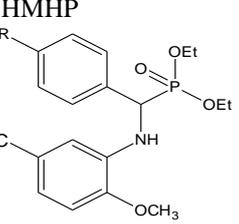
Peu de travaux sur les activités antioxydantes des produits chimiques en particulier les  $\alpha$ -aminophosphonates sont argumentés. La comparaison de ces activités a pour but d'enrichir et de donner plus d'originalité et de valeur à ce travail.

Le tableau suivant montre que tous les composés contenant au moins une entité hydroxyle et alkoxy sont actifs en DPPH. Même en l'absence de ces groupes actifs comme le cas de L4 qui a montré une activité envers le DPPH, il est également noté que L5 présente un effet le moins puissant et que le meilleur d'entre eux est L<sub>8</sub>1. En revanche, les composés : L<sub>2</sub>3, L<sub>2</sub>4, L<sub>6</sub>1, L<sub>6</sub>2 et L<sub>6</sub>3 non aucune activité antioxydante dans DPPH essai. Probablement, c'est à cause de la non-disponibilité de l'hydrogène dans ces bases qui peut facilement être donné comme radical H au DPPH en raison auquel ce dernier agit par le mécanisme HAT (transfert d'atome d'hydrogène) et non par le ET (transfert d'électron).

Selon le paramètre EC<sub>50</sub> ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), donné dans le [tableau.IV.10](#), le test de FRAP montre que les L4, L<sub>8</sub>1 et L<sub>8</sub>2 présentent un excellent pouvoir de réduction de l'ion ferrique (Fe<sup>3+</sup>), suivis par le HMHP et le HIN, par contre L3 a le comportement le plus faible pour céder des électrons. De plus, dans l'essai de blanchissement du  $\beta$ -carotène, HMHP et HIN sont les plus proches de la référence BHT; ils possèdent une activité plus élevée que L5 et L3 successivement.

Dans le modèle TAC, les L<sub>6</sub>1, L<sub>6</sub>2 et L<sub>6</sub>3 sont comparables à nos produits étudiés avec un petit écart entre eux. En ce qui concerne le piégeage du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HIN montre une capacité de réduction plus importante que les  $\alpha$ -aminophosphonates : L<sub>7</sub>1, HMHP, L<sub>7</sub>3 et L<sub>7</sub>2 dans l'ordre respectif.

**Tableau IV.10 :** Comparaison des activités antioxydantes des produits référencés et celles de nos propres produits investigués

Molecular structures	DPPH $\mu\text{g/ml}$	FRAP $\mu\text{g/ml}$	$\beta$ -carotene bleaching	TAC $\mu\text{g/ml}$	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> scavenging	
HIN	90.13 $\pm$ 0.15	12.82 $\pm$ 0.35	107.2 $\pm$ 4.94	63.9 $\pm$ 0.04	24.73 $\pm$ 0.72	
-) 4-[(1E)-N-{2-[(Z)-benzylideneamino]ethyl}ethanimidoyl]-benzene-1,3-diol (L1) [18]	500 $\pm$ 1.57	-	-	-	-	
	[19]					
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>					
H	OH (L <sub>2</sub> 1)	117.67 $\pm$ 0.58	-	-	-	
CH <sub>3</sub>	OH (L <sub>2</sub> 2)	159.83 $\pm$ 0.72	-	-	-	
H	CH <sub>2</sub> Ph (L <sub>2</sub> 3)	none	-	-	-	
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph (L <sub>2</sub> 4)	none	-	-	-	
-) 2, 2'-((1E,1'E)-((4-methyl-1, 3-phenylene) bis (benzylidene)) bis (methylethylidene)) bis (4-methoxyphenol) (L3) [11]	210.477 $\pm$ 31.6	73.24 $\pm$ 3.36	50.184	-	-	
-) 4-(1H-Indol-3-ylmethyleneamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one (L4) [20]	48.49 $\pm$ 0.13	4.084 $\pm$ 0.015	-	-	-	
-) 2,2'-(((azanediylbis(propane-3,1-diyl)) bis(azanylylidene)) bis(methanylylidene))diphenol (L5) [21]	3.38 $\pm$ 0.01 mg/ml	-	69.72 $\pm$ 1.00	-	-	
Schiff Bases	-) N-(1-phenylethylidene)aniline (L <sub>6</sub> 1) [22]	None	24.11 $\pm$ 0.01	-	46.50 $\pm$ 0.02	-
	-) 2-Chloro-N-(1-phenylethylidene)aniline (L <sub>6</sub> 2)	None	25.26 $\pm$ 0.02	-	49.40 $\pm$ 0.03	-
	-) 2,4-dichloro-N-(1-phenylethylidene) aniline (L <sub>6</sub> 3)	None	25.26 $\pm$ 0.02	-	55.25 $\pm$ 0.01	-
HMHP	37.64 $\pm$ 1.43	11.365 $\pm$ 0.39	112.13 $\pm$ 1.5	50.07 $\pm$ 0.4	90.76 $\pm$ 0.83	
						
$\alpha$ -aminophosphonates	R-NO <sub>2</sub> (L <sub>7</sub> 1)	31.88	-	-	-	38.63
	R-Br (L <sub>7</sub> 2)	151.2	-	-	-	206
	R-H (L <sub>7</sub> 3) [23]	205.93	-	-	-	155.27
	-) ((2-Hydroxy-5-methyl-phenylamino)-phenyl-methyl)-phosphonic acid diethyl ester (L <sub>8</sub> 1)	2.06 $\pm$ 0.01	4.84 $\pm$ 0.75	-	-	-
	-) ((2-Hydroxy-5-nitro-phenylamino)-phenyl-methyl)-phosphonic acid diethyl ester (L <sub>8</sub> 2) [36]	26.72 $\pm$ 0.08	7.78 $\pm$ 1.30	-	-	-

#### IV.8) Calcul des paramètres de la chimie quantique

On a introduit à la partie pratique une étude théorique par le théorème « DFT » à base de calcul B3LYP/6-311G (d, p), en raison de déterminer quelques paramètres quantiques tels que: la charge partielle des atomes, l'énergie des orbitales moléculaires (HOMO et LUMO), le potentiel ionique....etc. En révélant éventuellement les sites positifs qui peuvent exercés à la réaction de réduction de l'activité antioxydante.

##### IV.8.1) Étude des orbitales frontières

L'énergie de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) a défini le processus de transfert d'électrons comme l'unité de donneur ou d'accepteur d'électrons, HOMO et LUMO sont liés au potentiel d'ionisation et à l'affinité électronique, l'énergie d'écart  $\Delta E$  est la différence absolue d'énergie entre les orbitales moléculaires de frontière qui exprime la réactivité des composés. Cette activité devient importante aux faibles gaps énergétiques [24].

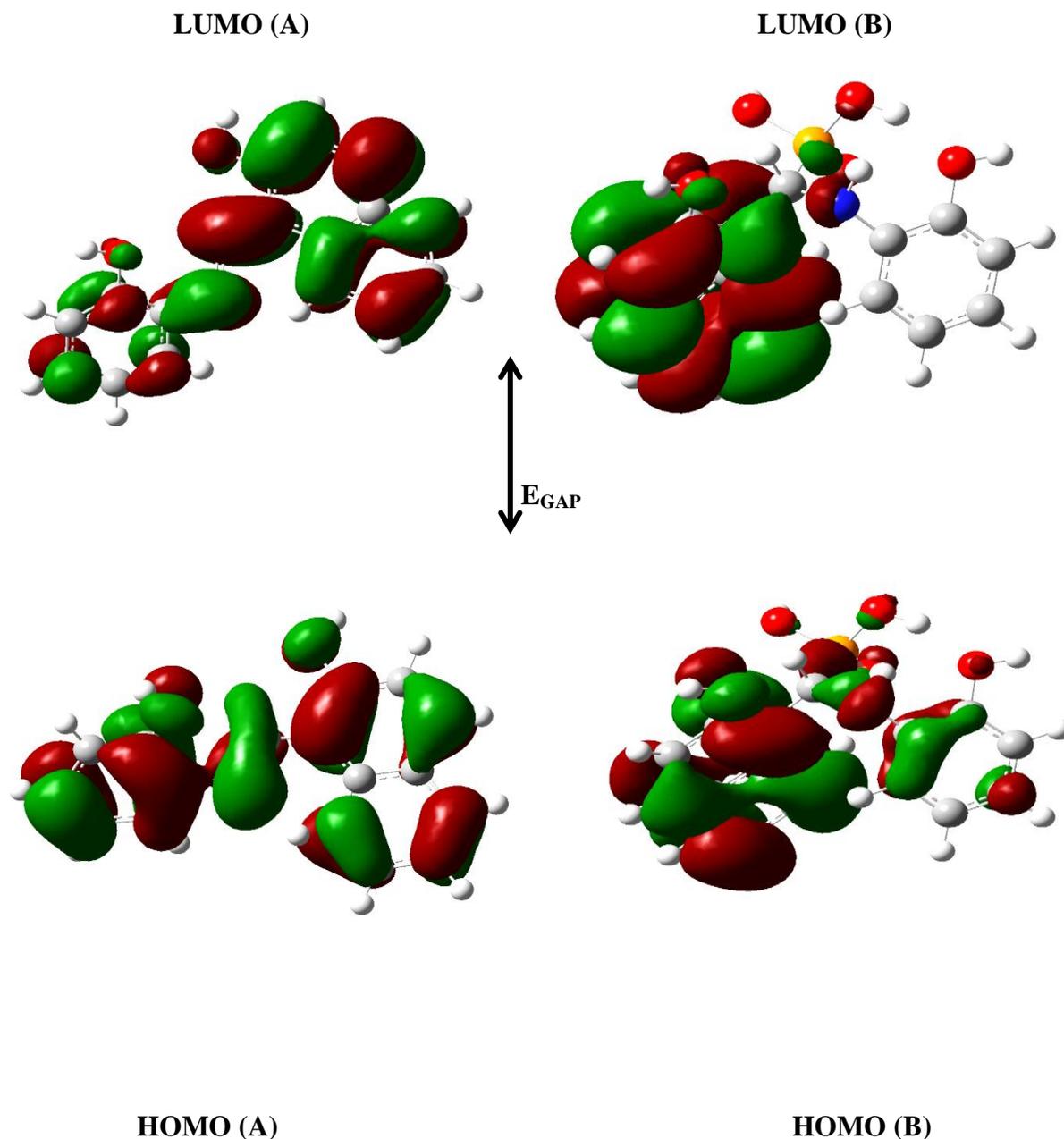
Grâce à l'énergie estimée de HOMO et LUMO par les méthodes DFT/6-311G (d, p), nous pouvons déterminer les valeurs de l'électrophilie globale  $\omega = \mu^2 / (2\eta)$ , à partir du calcul du potentiel chimique  $\mu = (E_{HOMO} + E_{LUMO}) / 2$ , qui est une valeur négative, et de la dureté chimique  $\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2$  pour ces molécules [25].

La distribution de la densité de charge des niveaux HOMO et LUMO pour les molécules étudiées est illustrée par la figure.IV.21. Les HOMOs couvrent entièrement chaque molécule, dont les LUMOs étant principalement localisés dans toute la structure moléculaire de HIN et HMHP à l'exception du groupement hydroxy phényle et le fragment hydroxyle attaché à l'atome de phosphore. L'énergie  $E_{GAP}$  la plus basse est calculée à 4,489 ev, illustre la réactivité la plus élevée de la molécule HMHP, ce qui correspond bien aux données expérimentales biologiques, sauf pour l'activité de piégeage de  $H_2O_2$ , où HIN est le meilleur à cette activité. [Tableau.IV.11](#).

	$E_{HOMO}$ (ev)	$E_{LUMO}$ (ev)	$E_{GAP}$ (ev)	chemical potential $\mu$	Hardness $\eta$	Electrophilicity $\omega$	dipole moment (Deby)	Total energy (a.u)
<b>HIN</b>	-7.279	-1.847	5.432	-4.563	2.716	3.833	3.1528	-861.04
<b>HMHP</b>	-5.726	-1.237	4.489	-3.480	2.244	2.698	2.2200	-1430.04

**Tableau IV.11** : Les paramètres quantiques moléculaires calculés des composés HIN et HMHP.

La polarité des molécules est exprimée en termes de moment dipolaire; cette compréhension indique l'efficacité de dissolution et que le plus polaire est capable de se dissoudre facilement. A cet effet, le moment dipolaire (DM) le plus élevé du composé imine signifie que ce composé est le plus polarisable théoriquement que le composé  $\alpha$ -aminophosphonate.

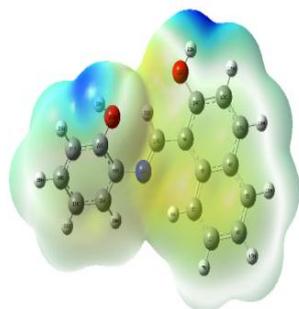


**Fig IV.25** : Orbitales moléculaires occupées de plus haute énergie et inoccupées de plus basse énergie de HIN (A) et HMHP (B) calculées au niveau B3LYP/6-311G (d, p)

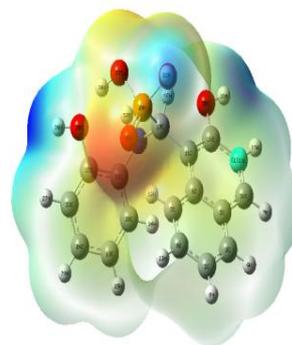
#### IV.8.2) Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est une technique visuelle permettant de connaître la forme des molécules présentées avec des nuages de couleurs graduées. Le rouge décrit les régions où le potentiel électrostatique est le plus négatif (densité la plus élevée), le bleu représente les régions où le potentiel électrostatique est le plus positif (densité la plus faible). Les régions négatives et positives de MEP sont liées à la réactivité électrophile et nucléophile [26]. La carte énergétique MEP montre que la distribution des sites de potentiel négatif de deux molécules est illustrée uniquement sur l'atome d'oxygène (O30) attaché à l'atome de phosphore, alors que les sites à potentiel positif sont situés autour des atomes d'hydrogène (H32, H34, H36) des groupements hydroxyles (HMHP) et (H30, H32) de l'entité hydroxyle (HIN) Fig.IV.26. On peut considérer que les sites positifs jouent un rôle essentiel en donnant des atomes d'hydrogène et des électrons aux agents oxydants lors de processus de réduction.

(A) HIN



(B) HMHP



**Fig IV.26** : Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de deux molécules A et B

#### IV.8.3) Charges atomiques Mulliken pour HMHP et HIN

La charge atomique de Mulliken tend à produire au mieux des résultats qualitatifs; elle est très utile pour estimer les charges atomiques partielles des systèmes moléculaires [27].

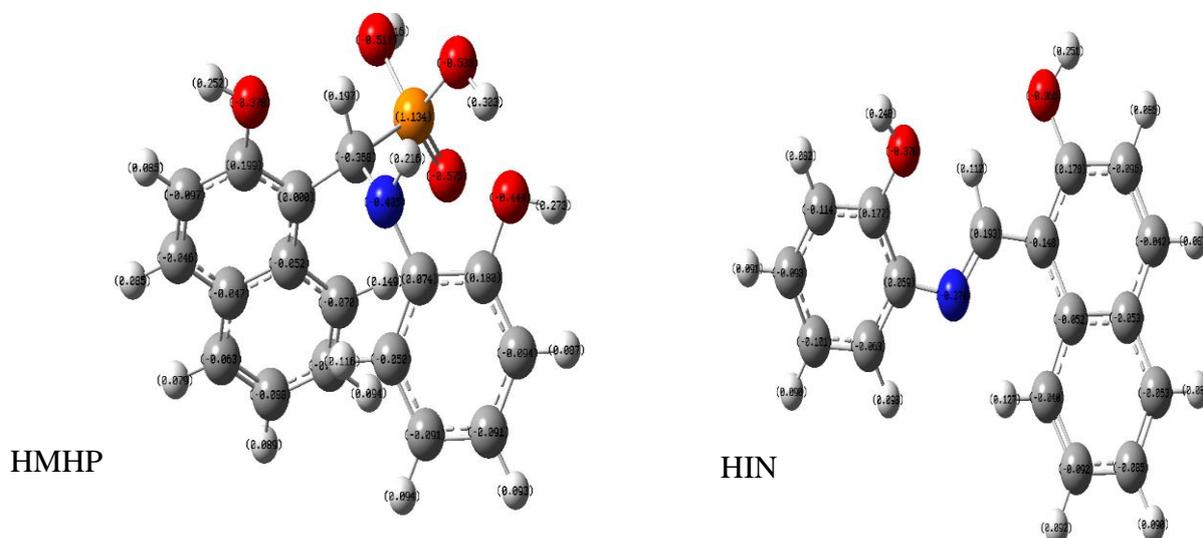
La DFT a calculé la distribution des charges négatives dans les atomes de carbone de deux composés, où les charges positives du HMHP sont présentées à C14 (0,1986e), C22 (0,180445e), tandis que la charge la plus négative C17 est attachée à l'atome de phosphore.

Le processus le plus positif est attribué aux atomes d'hydrogène qui sont liés aux substituant hydroxyle de la fonction phosphonyle. On a également constaté que tous les éléments d'azote et d'oxygène accumulent des charges partielles négatives. Il convient de mentionner que le P29 a

une immense charge positive (1.13408e) et a tendance à perdre des électrons dans les réactions chimiques (peut privilégier les réactions de réduction, notamment dans les activités antioxydantes).

Les charges C14, C17 et C22 de la molécule HIN liées aux hétéroatomes O32, N18 et O29 sont positives, alors que C17 est la plus positive charge appartenant à la chaîne linéaire de la molécule. H30 et H32 sont les charges positives les plus importantes; elles sont attachées à des groupements hydroxyles. Les charges constatées sur le N18, O29 et O31 du produit imine sont quasiment identiques ( $\approx -0.37e$ ).

Nous avons découvert que le carbone C17 assigné à la fonction imine (HIN) et à la fonction amine (HMHP) change son caractère ionique du processus positif au processus négatif, il est donc orienté vers le gain d'électrons dans les réactions chimiques. Par conséquent, les charges d'hydrogène deviennent plus positives à mesure qu'elles se rapprochent des fonctions principales (imine, amine et phosphonate). Ces résultats fournissent des informations pour définir les sites les plus réactifs au sein de la molécule. Les charges atomiques de Mulliken en chiffres sont répertoriées dans le [Tableau.IV.12](#), mappées sur la [Figure.IV.27](#).



**Fig IV.27:** Distribution des charges atomiques de Milliken de HIN et HMHP

**Tableau.IV.12** : Charges atomiques de Mulliken de HIN et HMHP déterminées par DFT en utilisant B3LYP à base 6-311G (d, p).

HIN		HMHP	
Atom	charge	Atom	charge
C1	-0.0922530	C1	-0.0883830
C2	-0.0398820	C2	-0.0631660
C3	-0.0524190	C3	-0.0465060
C4	-0.0530200	C4	-0.0516140
C5	-0.0631820	C5	-0.0702610
C6	-0.0851700	C6	-0.1079910
H7	0.0918520	H7	0.0845850
H8	0.1272350	H8	0.0891640
C9	-0.1479970	H9	0.0788580
C10	-0.0415050	C10	-0.0456250
H11	0.0800020	C11	0.0001840
H12	0.0897890	H12	0.1486460
C13	-0.0956110	H13	0.0941890
C14	0.1777990	C14	0.1986240
H15	0.0873150	C15	-0.0965340
H16	0.0859500	H16	0.0854770
C17	0.1928480	C17	-0.3676920
N18	-0.3738150	N18	-0.4053520
C19	-0.1007550	C19	-0.0906040
C20	-0.0929140	C20	-0.0504490
C21	-0.1137010	C21	0.0736890
C22	0.1767960	C22	0.1804450
C23	0.0688960	C23	-0.0943510
C24	-0.0628660	C24	-0.0912270
H25	0.0895930	H25	0.0936990
H26	0.0909210	H26	0.1157640
H27	0.0824080	H27	0.0866350
H28	0.0983050	H28	0.0934620
O29	-0.3703270	P29	1.1340840
H30	0.2480470	O30	-0.5750740
O31	-0.3647980	O31	-0.5174420
H32	0.2507050	H32	0.3163190
H33	0.1117520	O33	-0.4438180
		H34	0.2727840
		O35	-0.3783680
		H36	0.2522800
		O38	-0.5304720
		H39	0.3029110
		H40	0.2158560
		H41	0.1972740

#### IV.9) Etude électrochimique par la voltammétrie cyclique

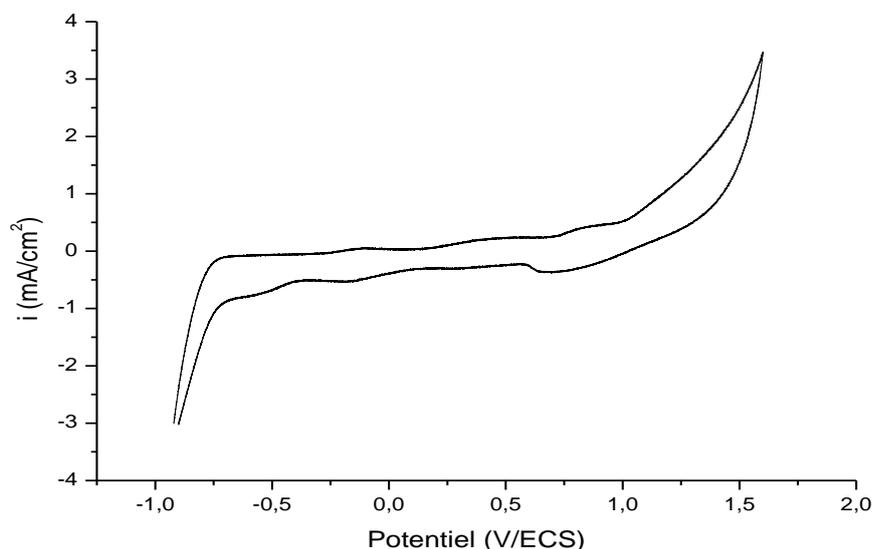
La connaissance des caractéristiques fondamentales d'une réaction électrochimique se fait au moyen de la mesure des variations du courant en fonction du potentiel appliqué aux bornes d'une cellule d'électrolyse, peut être traduit par l'obtention de tracés appelés voltampérogrammes.

Dans cette partie, nous allons étudier le comportement voltampérométrique en interprétant les pics caractéristiques qui définissent les produits synthétisés d'une part, ainsi qu'en les investiguant au niveau de leur comportement antioxydant de piégeage vis-à-vis de l'anion radicalaire superoxyde d'autre part.

##### IV.9.1) Technique de la voltampérométrie cyclique

L'enregistrement de la VC de l'électrolyte support  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  (0.1M) dans le DMF (essai à blanc) est ajusté le long de l'intervalle de -1000 mV/ECS jusqu'à 1600 mV/ECS, en raison d'assurer le processus inerte de transfert des électrons effectué par trois électrodes. Le choix adéquat de l'électrolyte support et les conditions expérimentaux appropriés sont mise en évidence pour l'étude électrochimique [Fig.IV.28](#). Les électrodes utilisées sont :

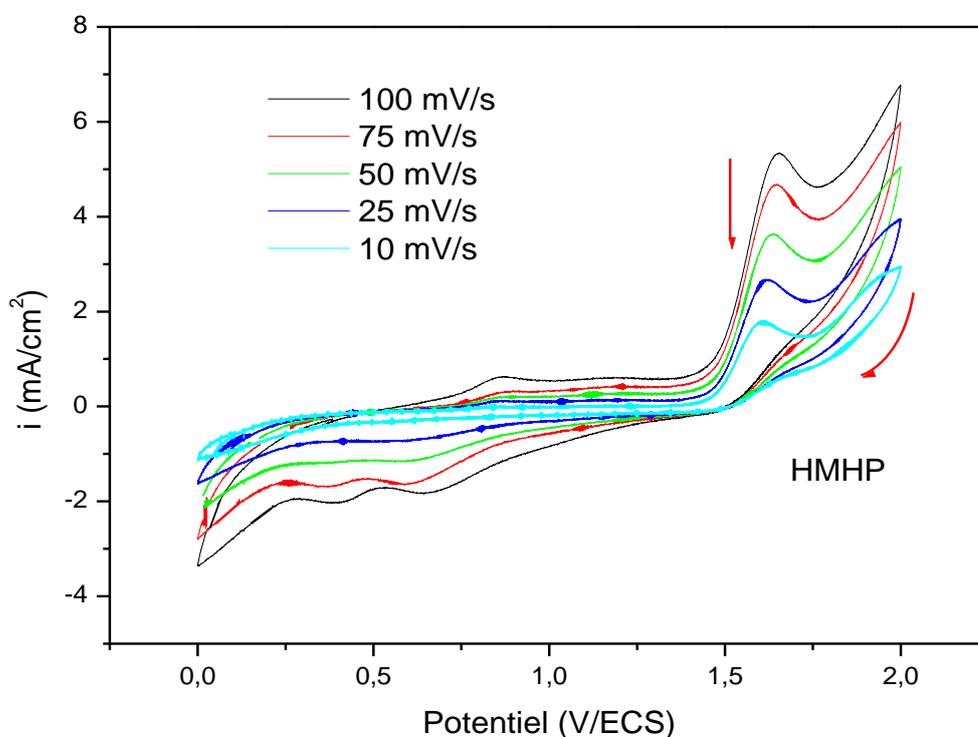
- Electrode de travail (disque de platine)
- Electrode au calomel saturé (référence)
- Electrode auxiliaire (plaque de platine)



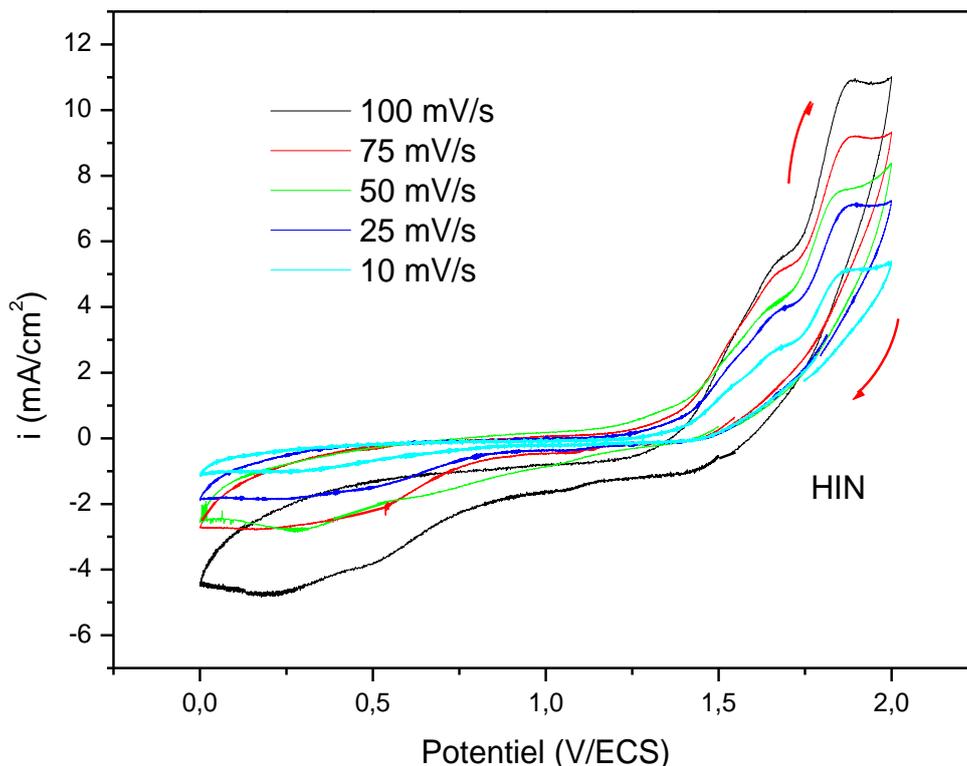
**Fig IV.28:** Voltamogramme cyclique de l'électrolyte support DMF-  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ , 0.1 M avec une vitesse de balayage,  $v = 20 \text{ mV / s}$ , y compris le domaine d'activité [-1000- 1600 mV/ECS]

## IV.9.2) Comportement électrochimique des produits testés

Les voltampérogrammes cycliques enregistrés de nos produits synthétisés en présence de l'électrolyte support  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ , exposent des allures différentes de potentiel où les pics d'oxydo-réduction diminuent avec la diminution de la concentration et de la vitesse de balayage. Lorsqu'on balaye en potentiel une solution de l'étude, ces molécules s'oxydent au niveau de l'électrode de travail, en formant un ou plusieurs pics au niveau de l'intensité du courant électrique (transfert d'électrons) sur le voltammogramme. Les molécules les plus facilement oxydables vont s'oxyder aux potentiels les plus bas.



**Fig IV.29** : Voltampérogrammes cycliques de HMHP à différentes vitesses de balayage en présence de  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  – DMF (0.1M), domaine d'activité [0-2000 mV/ECS]



**Fig IV.30** : Voltampérogrammes cycliques de HIN à différentes vitesses de balayage en présence de  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4 - \text{DMF}$  (0.1M), domaine d'activité [0-2000 mV]

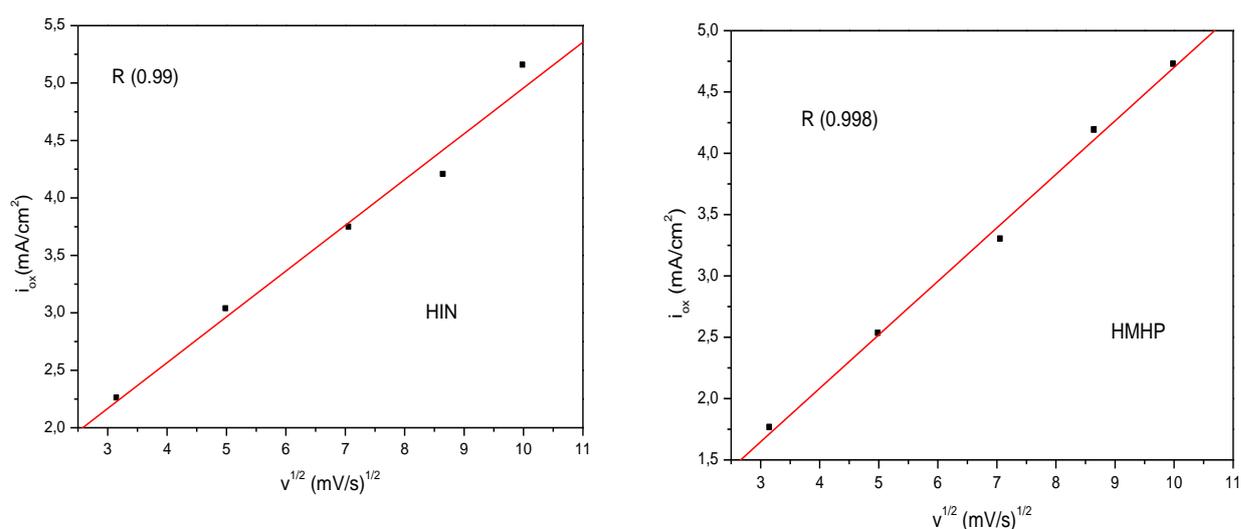
Selon les résultats obtenus à partir des graphiques de la voltammétrie cyclique, on constate que chaque composé comporte des pics anodiques situés à 1648 mV pour HMHP et 1884 mV assigné à HIN, leurs pics de réduction correspondants sont attribuables envers les potentiels 663 mV/ECS et 210 mV/ECS successivement. Dans ce contexte de résultats, il est clairement observé que HMHP possède un faible potentiel plus répondu que celui de HIN, consiste à céder d'une manière plus facile un électron à travers la réaction d'oxydation.

Les résultats traités des paramètres électrochimiques  $I_{(\text{ox})}$  et  $E_{(\text{ox})}$  sont regroupés dans le tableau suivant :

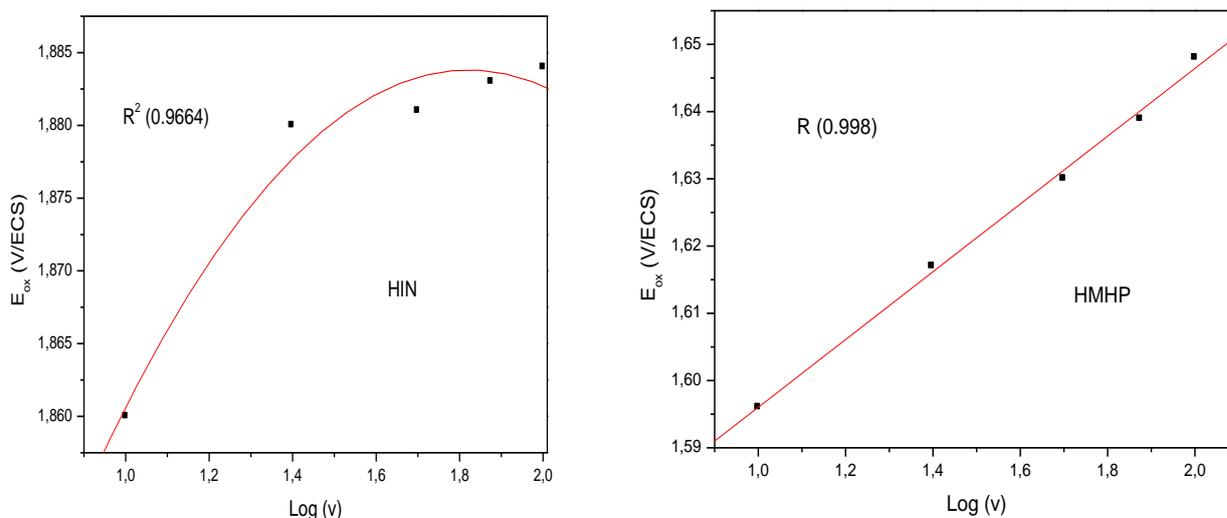
	<b>v (mV/s)</b>	<b>100</b>	<b>75</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>10</b>
	<b>v<sup>1/2</sup></b>	10	8.66	7.071	5	3.162
	<b>Log(v)</b>	2.00	1.875	1.699	1.398	1.00
<b>HIN</b>	<b>i<sub>ox</sub> (mA/cm<sup>2</sup>)</b>	5.15	4.198	3.739	3.0288	2.252
	<b>E<sub>ox</sub> (V/ECS)</b>	1.884	1.883	1.881	1.88	1.86
<b>HMHP</b>	<b>i<sub>ox</sub> (mA/cm<sup>2</sup>)</b>	4.72	4.183	3.294	2.5247	1.757
	<b>E<sub>ox</sub> (V/ECS)</b>	1.648	1.6389	1.63	1.617	1.596

**Tableau IV.13** : Evaluation d' $i_{ox}$  et  $E_{ox}$  en fonction de la variance de vitesse,  $v^{1/2}$  et  $\text{Log}(v)$

Afin d'étudier le processus de transfert de charge électronique sur la surface de l'électrode, il est évident de tracer la courbe cinétique, où le coefficient de corrélation  $R^2$  doit être supérieur à 0.9 pour confirmer la précision de cette technique à travers les résultats obtenus.



**Fig IV.31** : Evolution de l'intensité du courant des pics  $i_{ox}$  lors de la variation de la racine carrée de la vitesse de balayage



**Fig IV.32** : Evolution du potentiel des pics  $E_{ox}$  lors de la variation du logarithme décimal de la vitesse de balayage ( $\text{Log}(v)$ ).

Par discrimination de la nature de réaction constituée à la surface de l'électrode, on peut établir le régime de transfert électronique comme suit :

- HIN provoque une réaction semi rapide régie par une diffusion pure.
- Pour HMHP, il s'agit d'une diffusion électronique pure transférée d'une manière lente.

#### ***IV.9.3) Evaluation de l'activité antioxydante par voie électrochimique***

La voltammétrie cyclique est une méthode largement utilisée en électrochimie pour caractériser les propriétés rédox et estimer le pouvoir antioxydant de composés purs en solution. Lors des mesures voltampéromérique, un potentiel variant est appliqué aux composés en solution afin d'extraire les électrons des molécules oxydables. Les électrons sont capturés par une électrode de travail. La hauteur du pic dépend du nombre d'électrons captés à un potentiel donné et est donc fonction de la concentration des molécules à l'étude. Le potentiel d'oxydation représente l'énergie nécessaire pour qu'un électron soit arraché. Plus il est bas, plus le composé donne facilement l'électron et plus fort est sa capacité antioxydante (probablement).

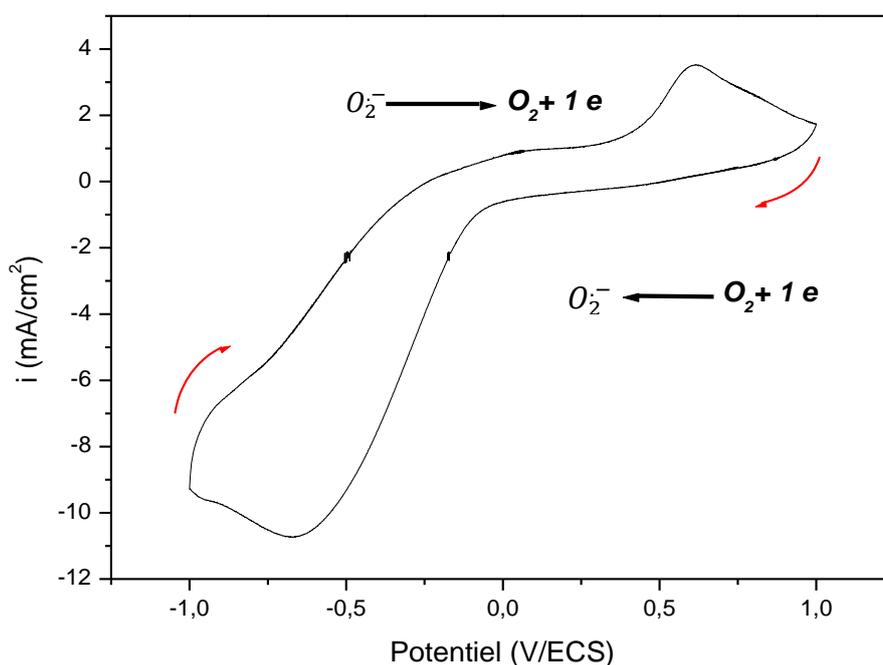
La mesure d'activité antioxydante est rapportée à [28] avec une légère modification dans le protocole expérimental.

Afin d'avoir une oxydation optimale des composés, les solutions doivent donc être faiblement concentrées.

## IV.9.3.1) Comportement électrochimique du radical superoxyde

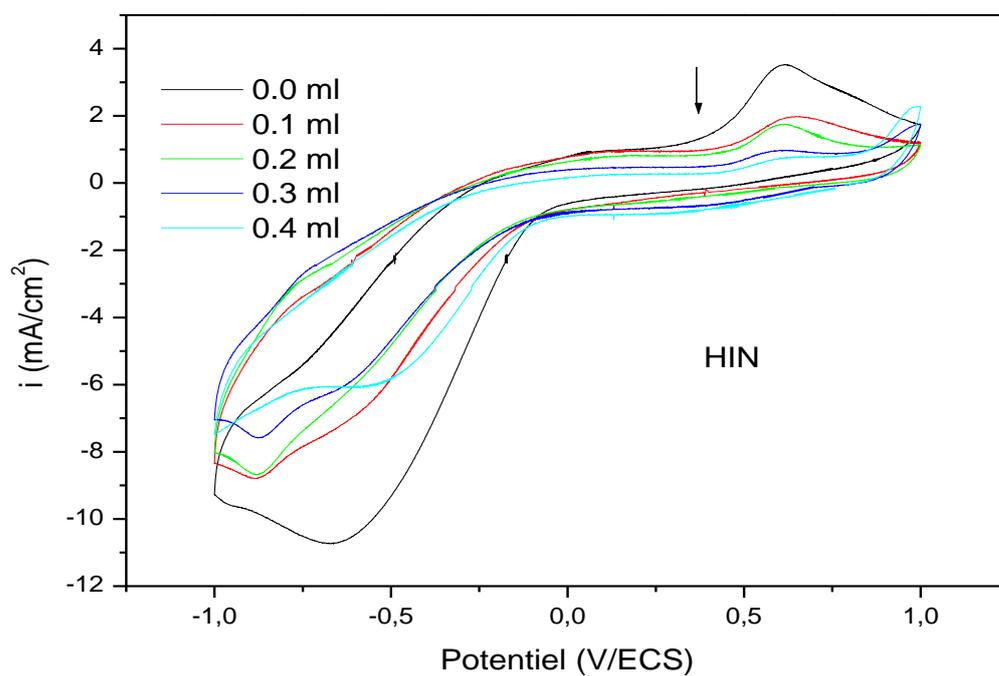
D'abord on a réalisé une solution contenant de l'électrolyte support de 0.1 M dissout dans le DMF saturé en oxygène. Le voltamogramme cyclique enregistré en l'absence des composés testés a pour but de déterminer les pics caractéristiques d'oxydo-réduction du radical  $O_2^-$  générés par la réaction électrochimique du  $O_2$  interagissant à la surface de l'électrode de travail.

Fig.IV.33.

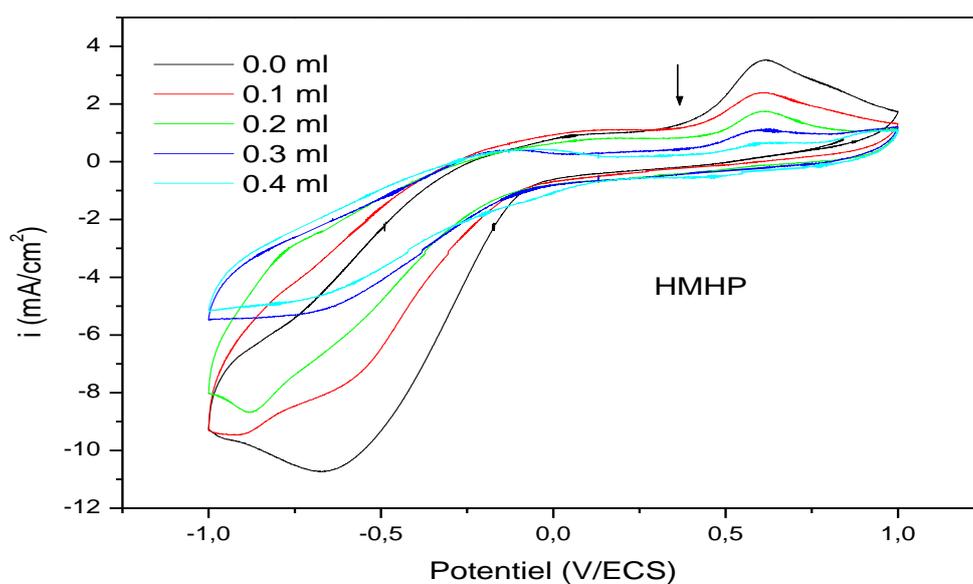


**Fig IV.33** : Voltampérogramme cyclique de l'oxygène en milieu DMF-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> enregistré à une vitesse de balayage 100 mV/s en présence des électrodes : Electrode ECS de référence, électrode auxiliaire (plaque de platine), électrode de travail (disque de platine)

La capacité antioxydante est également évaluée en ajoutant différentes concentrations des échantillons à la solution initiale. La décroissance remarquable de l'intensité des pics de l'anion radical d'oxygène reflète une diminution de la concentration de ce dernier, ce qui peut se traduire graphiquement par l'efficacité inhibitrice qui caractérise nos produits d'étude. Fig IV (34,35).



**Fig IV.34 :** Evolution de voltamogrammes cycliques de  $O_2^-$  enregistrés de HIN à différents volumes



**Fig IV.35 :** Evolution de voltamogrammes cycliques de  $O_2^-$  enregistrés de HMHP à différents volumes

Le pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde (APR  $O_2^-$  %) des composés étudiés est calculé en utilisant l'équation suivante [29]:

$$APR O_2^- \% = \frac{i_{pa}^{\circ} - i_{pa}}{i_{pa}^{\circ}} \times 100$$

Où  $i_{pa}^{\circ}$  et  $i_{pa}$  présentent l'intensité de courant du pic anodique de l'oxydation de  $O_2^-$  en absence et en présence du composé testé, respectivement.

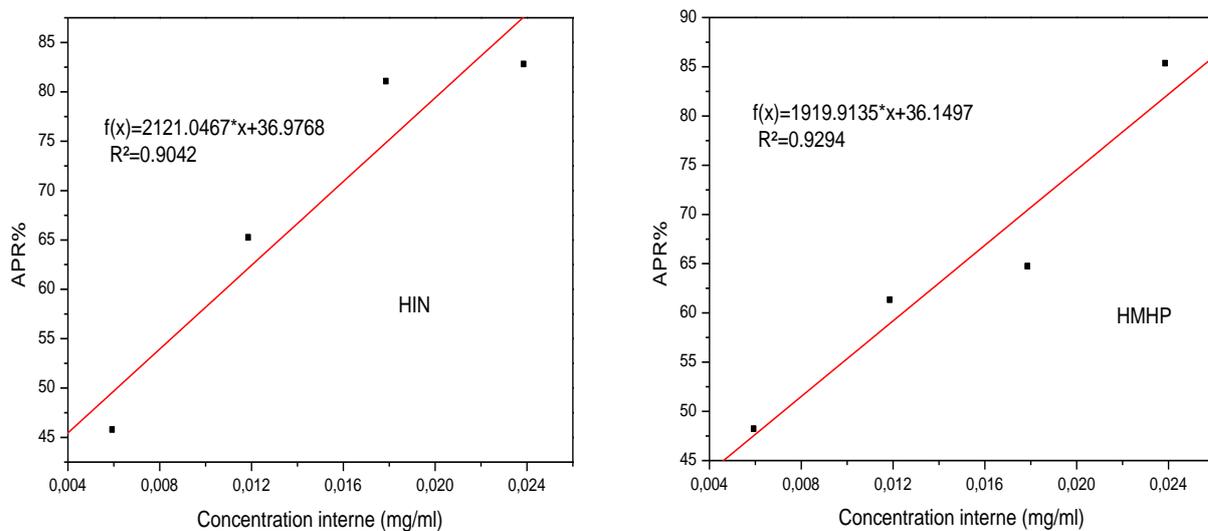
L'évolution de l'intensité du pic anodique (615 mV/ECS) en fonction de la concentration est traitée comme cible pour le calcul de % d'inhibition de deux composés étudiés.

Le résultat est indiqué dans ce tableau.

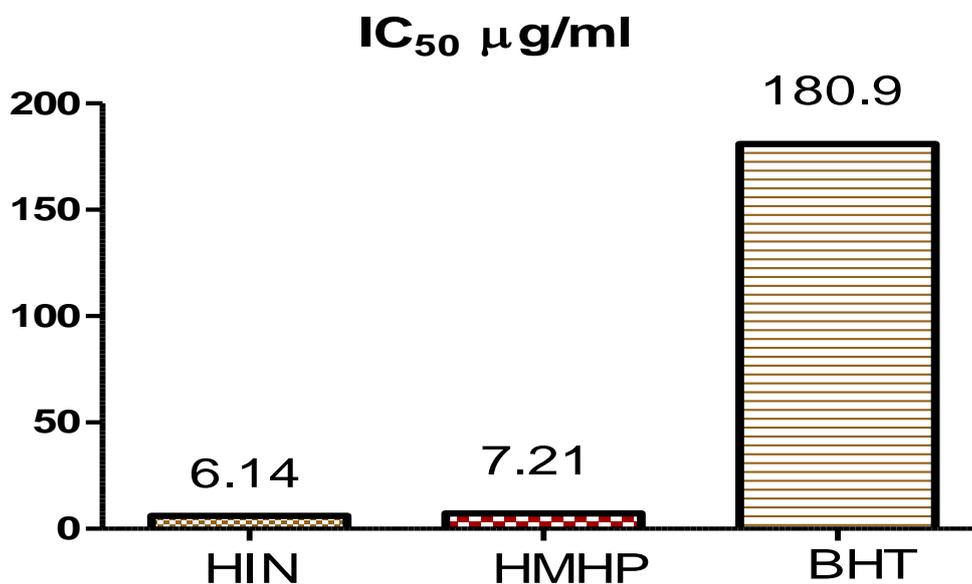
	Volume ajouté (ml)	Concentration massique (mg/ml)	Intensité du courant $i_{ox}$ (mA/cm <sup>2</sup> )	APR% $O_2^-$
<b>HIN</b>	0.0		2.301	
	0.1	1.2	1.25	45.67
	0.2	2.4	0.805	65.14
	0.3	3.6	0.418	80.96
	0.4	4.8	0.398	82.70
<b>HMHP</b>	0.0		2.12	
	0.1	1.2	1.1	48.11
	0.2	2.4	0.8224	61.2
	0.3	3.6	0.75	64.62
	0.4	4.8	0.313	85.23

**Tableau IV.14** : Evaluation de la capacité inhibitrice de HIN et HMHP à différentes concentrations

Après avoir tracé les droites du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration massique interne de chaque produit, les  $IC_{50}$  ont été déterminées selon l'équation de la droite linéaire et le coefficient  $R^2$ . Le résultat obtenu élucide une inhibition contre l'oxydation de l'anion superoxyde de produits examinés très proche entre eux de 6.14 et 7.21  $\mu\text{g/ml}$  assigné à HIN et HMHP successivement, ce qui signifie que le groupement  $\text{PH}_2\text{O}_3$  du composé HMHP ne présente aucun effet important sur le pouvoir réducteur dans ce modèle d'activité, malgré il possède une habilité prioritaire à libérer les électrons que celui de l'imine Fig.IV (36, 37).



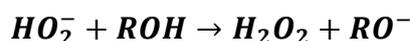
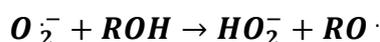
**Fig IV.36 :** Le tracé linéaire du pourcentage d'inhibition dépendant de la concentration interne des molécules



**Fig IV.37:** Histogrammes enregistrés des valeurs IC<sub>50</sub>

Les histogrammes affichent un léger écart d'inhibition  $IC_{50}$  apparié entre les deux composés, ces valeurs ont été comparées au standard BHT décrit antérieurement. Les produits exhibent un pouvoir d'inhibition très significatif de l'oxydant  $O_2^-$  que celui du standard, ce vaste décalage dû probablement à l'incompatibilité des électrodes, entre celle utilisée le carbone vitreux en tant qu'une électrode de travail selon l'étude rapportée par M. Mahri et coll [30] et l'électrode de platine utilisé dans ce présent travail.

La réaction de piégeage est séquencée selon un mécanisme réactionnel proposé conduisant à fournir des nouvelles espèces très stables.



On peut signaler que l'étape impliquée de superoxide généré par le dioxygène ( $O_2$ ) avec l'espèce antioxydante conduit à la formation des produits instables, où l'ion peroxyde d'hydrogène ( $HO_2^-$ ) formé s'est transformé de nouveau en peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  plus stable et que le radicale  $RO\cdot$  est probablement dimerisé, donc cette étape peut être considéré comme une étape de transition. Cependant, l'étape qui la suit est la plus stable.

#### IV 9.3.2) Détermination des paramètres thermodynamiques

L'étude thermodynamique de la capacité du piégeage des radicaux superoxydes par nos espèces inhibitrices (HIN et HMHP) a pour déterminer la constante de liaison  $K_b$  et l'énergie libre de Gibbs standard ( $\Delta G^\circ$ ), ces paramètres sont exprimés par les relations suivantes :

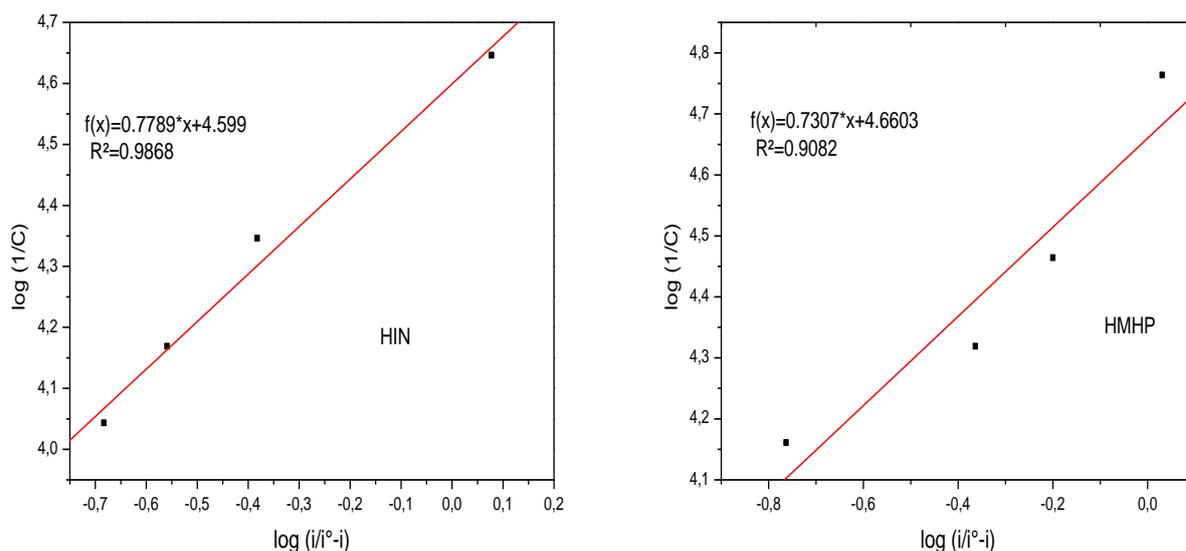
$$\log\left(\frac{1}{C_{test}}\right) = \log K_b + \log\left(\frac{i_{pa}}{i_{pa}^0 - i_{pa}}\right) \quad (1)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln (C_{solvant} K_b) \quad (2)$$

Où  $R$  est la constante des gaz parfaits ( $8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ).  $T$  (K) la température absolue.

$C_{solvant}$  est la concentration molaire du solvant DMF.

La relation (1) a permis de déduire la constante de stabilité  $K_b$  de nouvelles espèces formées par la réaction de piégeage. [Fig.IV.38](#).



**Fig IV.38:** Diagrammes de la constante  $K_b$  contribuer à l'équation linéaires des composés HIN et HMHP

Afin de déterminer le  $\Delta G^\circ$  on doit intervenir aux calculs précédent de  $K_b$  qui peuvent nous servir à calculer  $\Delta G^\circ$  à travers l'expression (2).

Les valeurs de l'énergie  $\Delta G^\circ$  sont tous distingués par le signe (-) indiquant la spontanéité de la réaction dans le milieu organique DMF mise en œuvre par les espèces testées et le superoxyde.

La forte valeur de la constante  $K_b$  peut être définie par la forte stabilité de la formation de nouvelles espèces non oxydables (inactives). Les données résultantes sont affichées dans le [Tableau.IV.15](#).

	$K_b$ (l/mol)	$\Delta G^\circ$ (KJ/mol)
HIN	39719.145	-16.9022
HMHP	45740.4	-17.0836
BHT [30]	443.53	-21.652

**Tableau IV.15 :** Valeurs de  $K_b$  et  $\Delta G^\circ$  estimées pour HIN et HMHP

## **Conclusion**

On peut conclure que d'après les résultats obtenus à travers les deux produits synthétisés, HMHP et l'intermédiaire HIN qui ont été actuellement identifiés par les méthodes spectroscopiques d'une part et exploités in vitro pour leur activité antioxydante de l'autre part. Ces produits atteignent un rendement très important, ils affectent une capacité inhibitrice remarquable en luttant contre les oxydants bioactifs, l'étude théorique est adoptée dans cette partie pour établir plus d'information sur les sites positifs qui peuvent réagir dans la réaction de réduction.

Vue l'importance de l'étude électrochimique basée sur le processus de transfert des électrons qui est détecté à la surface de l'électrode, Des résultats discriminants ont été obtenus pour chaque composé, ce qui permet une comparaison notable, notamment celle attribuable au pouvoir antioxydant, on peut conclure donc que le potentiel qui constitue le pic anodique le plus bas ne définit absolument pas la capacité antioxydante, en raison sur lequel les électrons peuvent être cédés facilement. En revanche l'intensité des pics qui est proportionnelle à la concentration de l'ion superoxyde, permet de calculer le pourcentage d'inhibition et que la plus faible concentration à I<sub>50</sub>% affirme le pouvoir significatif. A cet effet, les composés d'étude sont quasiment proches montrant une capacité largement importante que le standard BHT, ils forment aussi spontanément des espèces inactives très stables réagissant par l'ion oxydant.

### **Références bibliographiques**

- [1] C. Sampath, K.V. Vani, Y. Kotaiah, N.H. Krishna, C.N. Raju and C.V. Rao. A facile and efficient One-pot Three Component Reaction (Kabachnik-Fields Reaction) for the Synthesis of Novel  $\alpha$ -Aminophosphonates by 1, 4-Dimethylpiperazine as a new catalyst. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* , 4 (2012) 1375-1382.
- [2] J. Matijevic'-Sosa, M. Vinkovic' and D. Vikić'-Topic'. NMR Spectroscopy of 2-Hydroxy-1-naphthylidene Schiff Bases with Chloro and Hydroxy Substituted Aniline Moiety, *Croat. Chem. Acta* 79 (2006) 489-495.
- [3] P. Prieto, M. Pineda, M. Aguilar. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: Specific application to the determination of vitamin E. *Anal Biochem.*, 269 (1999) 337-341.  
<https://doi.org/10.1006/abio.1999.4019>.
- [4] M.A. Ebrahimzadeh, S.F. Nabavi, S.M. Nabavi, B. Eslami, H. Asgarirad. In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of *Leonurus cardiaca* subsp. *Persicus*, *Grammosciadium platycarpum* and *Onosma demawendicum*. *African J Biotechnol.* 9 (2010) 8865-8871.  
<https://doi.org/10.5897/AJB10.782>.
- [5] C. Popovici, I. Saykova. Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de Génie Industriel*, 4 (2009) 25–39.
- [6] C.M. Archana, J. Showmya, K. Harini, M. Pradeepa, N. Geetha. Radical scavenging and antioxidant activity of methanolic leaf extract of *Chromolaena odorata* (L) king and robinson by in vitro assays. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Business Management*, 3 (2015) 1-12.
- [7] B. Yardpiroon, S. Aphidech, S. Prasong. Phytochemical and Biological Activities of the Wild Grape Fruit Extracts Using Different Solvents. *British J of Pharmaceutical Res*, 4 (2014) 23-36.  
<https://doi.org/10.9734/BJPR/2014/5626>.
- [8] I.M. Kolthoff, D.L. Leussing, T.S. Lee. Reaction of ferrous and ferric iron with 1,10-phenanthroline. III. The ferrous monophenanthroline complex and the colorimetric determination of phenanthroline. *J Am Chem Soc.* 72 (1950) 2173–2177.  
<https://doi.org/10.1021/ja01161a083>.
- [9] H. Afsar, R. Apak, I. Tor. Spectrophotometric determination of hydrogen peroxide using Tris(1,10-phenanthroline) iron (II) *Analyst*.115 (1990) 99-103.  
<https://doi.org/10.1039/AN9901500099>.
- [10] R. Bailey, D.F. Boltz. Differential Spectrophotometric determination of hydrogen peroxide using 1,10-phenanthroline and bathophenanthroline. *Anal Chem.* 31 (1959)117–119.

<https://doi.org/10.1021/ac60145a025>.

[11] M.S. Al-Saikhan, L.R. Howard and J.C. Miller. Jr, Antioxidant activity and total phenolics in different genotypes of potato (*Solanum tuberosum*, L.), Journal of Food Science. 60 (1995) 341–347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1995.tb05668.x>.

[12] M. Gulluc, F. Sahin, M. Sokmen, H. Ozer, D. Daferera, A. Sokmen, M. Polissiou, A. Adiguzel, H. Ozkan. Antimicrobial and antioxidant properties of the essential oils and methanol extract from *Mentha longifolia* L. ssp. Longifolia. Food Chem 103 (2007) 1449–1456.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.10.061>.

[13] M.J. Frisch et al. Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009.

[14] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr. Phys. Rev. B37 (1988) 785-789.

<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.

[15] D. Young. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems, Cytoclonal Pharmaceuticals Inc, John Wiley & Sons, Inc, (2001) 408.

[16] J. Losada, I. del Peso, L. Beyer. Electrochemical and spectroelectrochemical properties of copper(II) Schiff-base complexes, Inorg. Chim. Acta. 321 (2001) 107-115.

[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00511-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00511-4).

[17] I. Goze, A. Alim, A. S. Tepe., M. Sokmen, K. Sevgi, B. Tepe. Screening of the antioxidant activity of essential oil and various extracts of *Origanum rotundifolium* Boiss. From Turkey. Journal of Medicinal Plants Research. 3 (2009) 246-254.

[18] I. P. Ejidike, Cu(II) Complexes of 4-[(1E)-N-{2-[(Z)-Benzylidene-amino]ethyl}ethanimidoyl] benzene-1,3-diol Schiff Base: Synthesis, Spectroscopic, In-Vitro Antioxidant, Antifungal and Antibacterial Studies, Molecules, 23 (2018) 1581; doi:10.3390/molecules23071581.

<https://doi.org/10.3390/molecules23071581>.

[19] Y. Zhang, Y. Fang, H. Liang, H. Wangc, K. Huc, X. Liu, X. Y.Y. Peng , Synthesis and antioxidant activities of 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-base derivatives, Bioorg. Med. Chem. Lett. 23 (2013) 107–111. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.006>.

[20] H. Kizilkaya, B. Dag, T. Aral, N. Gen, R. Erenler, Synthesis, characterization, and antioxidant activity of heterocyclic Schiff bases, J Chin Chem Soc. (2020) 1–6.

<https://doi.org/10.1002/jccs.202000161>.

[21] N. Charef, F. Sebti, L. Arrar, M. Djarmouni, N. Boussoualim, A. Baghiani, S. Khennouf, A. Ourari, M. A. AlDamen, M. S. Mubarak, D. G. Peters, Synthesis, characterization, X-ray structures, and biological activity of some metal complexes of the Schiff base 2,2'-

(((azanediylbis (propane-3,1-diyl)) bis (azanylylidene)) bis (methanylylidene)) diphenol, *Polyhedron* 85 (2015) 450–456. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.09.006>.

[22] H. Mir and D. Ahmed , Synthesis of Schiff Bases of Acetophenone with Aniline and its Different Chloro-Substituted Derivatives, and Study of their Antioxidant, Enzyme Inhibitory and Antimicrobial Properties, *J.Chem.Soc.Pak.*, Vol. 38 (2016) No. 05.

[23] S. Tellamekala, M. Gundluru, S. Sarva, M. R. Nadiveedhi, M. Sudileti, R. Allagadda, A. RaoChippada & S. R. Cirandur, Meglumine sulfate-catalyzed one-pot green synthesis and antioxidant activity of  $\alpha$ -aminophosphonates, *Synthetic Communications An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, (2019) 1-13. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1563795>.

[24] D.F.V. Lewis, C. Loannides, D.V. Parke. Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: computer analysis of structure-activity relationships. *Xenobiotica* 24 (1994) 401-408. <https://doi.org/10.3109/00498259409043243>.

[25] R. Shahidha, S. Muthu, M. Raja, R. Raj Muhamed, B. Narayana, S.N. Prakash, B.K. Sarojini. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman), first order hyperpolarizabilities, NBO, Fukui function and molecular docking study of *N*-(4-Chloro-3-methylphenyl)-2-phenylacetamide. *Optik - International Journal for Light and Electron j.ijleo* 140 (2017) 1127-1142. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijleo.2017.03.120>.

[26] M.K. Awad, M.F Abdel-Aal, F.M. Atlam, H.A. Hekal. Molecular docking, molecular modeling, vibrational and biological studies of some new heterocyclic  $\alpha$ -aminophosphonates. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 206 (2019) 78–88 <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.07.083>.

[27] I. Sıdır , Y.G. Sıdır , M. Kumalar , E. Ta , sal , Ab initio Hartree–Fock and density functional theory investigations on the conforma- tional stability, molecular structure and vibrational spectra of 7-ace- toxy-6-(2,3-dibromopropyl)-4,8-dimethylcoumarin molecule, *J. Mol. Struct.* 964 (2010) 134–151. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.11.023>.

[28] C. Le Bourvellec, D. Hauchard, A. Darchen, J.L. Burgot, M.L. Abasq, Validation of a new method using the reactivity of electrogenerated superoxide radical in the antioxidant capacity determination of flavonoids, *Talanta* 75 (2008) 1098–1103.

[29] N. Blanc, D. Hauchard, L. Audibert, E.A. Gall, Radical-scavenging capacity of phenol fractions in the brown seaweed *Ascophyllum nodosum*: An electrochemical approach, *Talanta*. 84 (2011) 513–518.

[30] M. Mehri, Synthèse, évaluation électrochimique et classique de l'activité biologique et de l'efficacité inhibitrice de corrosion d'une série d'acides  $\alpha$ -aminophosphoniques : Investigation expérimentale et théorique, thèse de doctorat en sciences, (2019).



**CONCLUSION**  
**GENERALE**

## Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons synthétisé un nouveau produit  $\alpha$ -aminophosphonate HMHP et inspiré de cette réaction un autre produit intermédiaire imine HIN (Base de schiff); ceci est actuellement effectué avant l'addition de l'acide phosphoreux. L'identification de leurs structures a été réalisée par des méthodes spectroscopiques FR-IR, et RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ).

En utilisant le spectre IR, nous avons mis en évidence les différentes fonctions principales telles que : C=N de HIN qui est situé à  $1612,91\text{ cm}^{-1}$ . En revanche, ce pic caractéristique a carrément disparu du spectre de HMHP en raison de la substitution de l'entité phosphonique sur l'atome de carbone de la fonction imine. L'interprétation de la gamme de phosphore est détectée particulièrement dans la région de l'empreinte du spectre. La méthode d'analyse par RMN peut également détailler les formules chimiques des molécules, Basée sur, le nombre d'atomes d'hydrogène liés à des atomes de carbone ou à des atomes hétérogènes en tenant compte aux spectres du proton (RMN  $^1\text{H}$ ), les nombres de carbone détectés des molécules en utilisant les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  et les nombres de phosphore nécessitent les spectres de RMN  $^{31}\text{P}$ . L'interprétation des spectres RMN est déjà discutée précédemment. Les processus électrochimiques et d'absorption de ces actuels composés ont été mis en œuvre par voltampérométrie cyclique et  $\text{UV}_{\text{vis}}$ .

Nous avons étudié *in vitro* l'activité antioxydante de ces composés synthétisés avec plusieurs moyens de tests biologiques : Activités de piégeage du DPPH et du  $\text{H}_2\text{O}_2$ , pouvoir réducteur (FRAP), phosphomolybdate (TAC) et blanchissement du  $\beta$ -carotène et à l'échelle voltamétrique une activité de piégeage du superoxyde.

La comparaison précieuse du pouvoir inhibiteur des essais correspondants a pour la particularité d'améliorer l'activité antioxydante de l'imine sur laquelle il est possible d'exprimer l'effet du substituant  $\text{PO}_3\text{H}_2$  sur l'atome de carbone de la fonction imine. En effet, il a présenté une optimisation considérable dans la plupart des tests, vu sa richesse en entité hydroxyle; HMHP devient plus intéressant à travers le modèle de piégeage DPPH, il a facilement libéré le radical hydrogène vers le radical DPPH. Cependant, il a légèrement augmenté l'efficacité d' $\text{EC}_{50}$  et de AA% dans les tests de FRAP et de  $\beta$ -carotène, de même ce groupement a bien converti les ions Mo (VI) en Mo (V) par le processus de réduction. Nous pouvons également conclure à partir des résultats de la recherche que l'évolution de la structure chimique de l'imine (HIN) à  $\alpha$ -aminophosphonate (HMHP) a clairement affectée leurs activités antioxydantes sauf dans le cas

de l'activité de piégeage du  $H_2O_2$  et du  $O_2^-$ , où  $PO_3H_2$  n'a eu aucun effet positif sur le comportement de HMHP car HIN a montré le meilleur pouvoir inhibiteur.

Eventuellement, les résultats d'inhibition  $IC_{50}$ ,  $EC_{50}$  et AA% de nos composés étudiés ont un potentiel antioxydant élevé comparable aux composés standards attesté par une analyse significative  $p \leq 0.05$  avec le programme ANOVA. Pratiquement, tous ces tests ont été réalisés en triplets pour chaque opération afin d'assurer une bonne reproductibilité des résultats. Les calculs de chimie quantique montrent que l'acide  $\alpha$ -aminophosphonate est le meilleur composé pour réduire les espèces oxydables en libérant le radical hydrogène ou l'électron à travers les sites positifs de plus faible électronégativité, il est détecté visuellement par la carte MEP ainsi évalué par les charges atomiques de Mulliken. De plus, nous pouvons conclure que le petit écart énergétique 4.489 eV défini en tant que la plus grande réactivité théorique est conforme à la plupart des activités réductrices de HMHP. À l'exception de HIN qui a pris l'avantage en termes d'activité de piégeage de  $H_2O_2$  et de l'ion superoxyde. Une bonne corrélation a été établie entre les résultats des spectres FT-IR théoriques et expérimentaux, La base de calculs B3LYP/6-311G (d, p) a été utilisée pour savoir le comportement électronique des sites actifs (positifs) en les combinant expérimentalement aux réactions de réduction.

A la lumière des recherches menées par des résultats intéressants pour l'activité antioxydante, des perspectives dans de multiples secteurs seront envisagées comme suit :

- Synthèse de nouveaux produits plus substitués de groupements plus actifs qui assurent une robuste activité antioxydante in vitro et d'autre part in vivo apte de réaliser à l'avenir
- Une nouvelle vue pour la synthèse de complexes avec différents métaux qui donnent lieu à une amélioration inhibitrice que les ligands eux-mêmes.
- Élargissement de l'inhibition à d'autres produits de caractère acide, ester ou imine évoquée par des maladies sévères telles que : d'Alzheimer, le vieillissement, le cancer ... ect.
- À des conditions difficiles, coûteuses ou par fois impossible, en faisant appel à la vision de simulation proposée, apportée par les programmes de docking qui simulent l'amarrage moléculaire des protéines (enzymes) sur les cibles (ligands) en révélant la disposition des liaisons d'hydrogène reliant les sites actifs des enzymes aux ligands, c'est une étape économique en termes de temps et d'argent qui peut conduire à la sélectivité du produit intérêt pour la fabrication de médicaments.
- En outre, l'investigation des dérivées à base des phosphonates et base de schiff est très utile pour l'activité anti-corrosion, qui peut être réalisée au sein de notre laboratoire (LEMMC).

## ملخص

تم تصنيع جزيء  $\alpha$ -aminophosphate جديد ، يسمى (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonic acid (HMHP) ، عن طريق تكثيف 2-amino phenol و 2-hydroxy naphthaldehyde. أثناء التفاعل ، ينتج وسيط imine ، يسمى (HIN) (2-hydroxyphenyl imino naphthalen-2-ol) ، يتشكل أيضاً قبل إضافة حمض الفوسفور إلى خليط التفاعل. هذا التوليف يتوافق مع مبدأ تفاعل Kabachnik-Fields المفروض على ارتباط حمض الفوسفور بوظيفة الإيمين ، وهي طريقة أخرى لتخليق Kabachnik. تم تحديد المركبين باستخدام تقنيات التحليل الطيفي للرنين المغناطيسي النووي بالأشعة تحت الحمراء ،  $^1\text{H}$  RMN ،  $^{13}\text{C}$  و  $^{31}\text{P}$ . وقد تمت دراسة تقييم النشاط المضاد للأكسدة لكل من (HMHP) و (HIN) باستخدام عدة اختبارات في المختبر: نشاط الاصطياد ضد جذور DPPH والاجذر  $\text{H}_2\text{O}_2$  ،  $\beta$ -carotène / حمض linoléique ضد بيروكسيد linoléique ، وتقليل القدرة ضد أكسدة الحديدك و phosphomolybdate TAC ضد أكسدة أيون molybdate ، محاصرة بيروكسيد الفولتمتر بالطريقة الكهروكيميائية. تشير النتائج إلى أن HMHP يعكس قوة مضادات أكسدة أكبر مقارنة بـ (HIN) في معظم الاختبارات ، وهو قادر على تقديم جذور الهيدروجين بسهولة عند  $\text{IC}_{50}$  ( $37.64 \pm 1.43$ ) في اختبار DPPH. بالنسبة للاختبارات الأخرى ، فإن النسبة المئوية للتثبيط عند 50% قريبة نسبياً من بعضها البعض. باستثناء حالة الاصطياد  $\text{H}_2\text{O}_2$  ، يُظهر HIN نشاطاً ممتازاً عند  $\text{IC}_{50}$  ( $24.73 \pm 0.718$ ). تم إجراء حسابات كيمياء الكم باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لدراسة آثار نقل الإلكترون ونقل البروتون على الأنشطة المضادة للأكسدة للمركبات المصنعة. تم حساب FT-IR النظري أيضاً. تتوافق النتائج التجريبية مع النتائج المحسوبة نظرياً

## Abstract

New molecule  $\alpha$ -aminophosphate namely (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonic acid (HMHP) was synthesized by condensation based on 2-amino phenol and 2-hydroxy naphthaldehyde. During the reaction, imine intermediate namely 2-hydroxyphenyl imino naphthalen-2-ol (HIN) was formed before adding acid phosphorous to the reaction mixture. It can be confirmed the concept of Kabachnik-Fields reaction, which it's perform the attachment of phosphorus atom to the carbon atom of imine function. Both compounds were identified using IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopic techniques. The evaluation of the antioxidant activity of (HMHP) and (HIN) was investigated by utilizing several *in vitro* assays: scavenging activity against DPPH radical and  $\text{H}_2\text{O}_2$  non radical,  $\beta$ -carotene/linoleic acid against linoleic peroxidation, reducing power against ferric oxidation and phosphomolybdate (TAC) against molybdate ion oxidation and voltammetric peroxide scavenging (electrochemical process). Results indicate that HMHP reflects greater antioxidant potency compared to (HIN) in most tests, where it is apt to offer the hydrogen radical very well at  $\text{IC}_{50}$  ( $37.64 \pm 1.43$ ) in DPPH test. For the other tests the percent inhibition at 50% are relatively closed between them. Except the  $\text{H}_2\text{O}_2$  scavenging, while HIN exhibited excellent activity at  $\text{IC}_{50}$  ( $24.7306 \pm 0.71785$ ). The quantum chemical calculations were performed using density functional theory (DFT) to study the effects of the transfer electronic and proton transfer on the antioxidant activities of the synthesized compounds. Also theoretical FT-IR was calculated. The experimental results are in comfort with those calculated theoretically.

## Résumé

Une nouvelle molécule  $\alpha$ -aminophosphate, nommée, acide (2-hydroxynaphtalène-1-yl) méthyl 2-hydroxyphényl amino phosphonique (HMHP), a été synthétisée par la condensation de 2-amino phénol et de 2-hydroxy naphtaldéhyde. Au cours de la réaction, il se produit un intermédiaire imine, nommée 2-hydroxyphényl imino naphtalène-2-ol (HIN), formant également avant l'addition d'acide phosphore au mélange réactionnel. Cette synthèse est en accord avec le principe de Kabachnik-Fields réaction qui s'impose sur la fixation d'acide phosphoreux sur la fonction imine, c'est une autre manière de synthèse Kabachnik. Les deux composés ont été identifiés à l'aide des techniques spectroscopiques IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  RMN. L'évaluation de l'activité antioxydante de (HMHP) et (HIN) a été étudiée en utilisant plusieurs tests *in vitro* : activité de piégeage contre le radical DPPH et le non-radical  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\beta$ -carotène/acide linoléique contre la peroxydation linoléique, pouvoir réducteur contre l'oxydation ferrique et phosphomolybdate (TAC) contre l'oxydation de l'ion molybdate, et le piégeage voltamétrique du peroxyde (voie électrochimique). Les résultats indiquent que le HMHP reflète un pouvoir antioxydant plus important comparé au (HIN) dans la plupart des tests, qui est apte à offrir le radical hydrogène facilement à  $\text{IC}_{50}$  ( $37.64 \pm 1.43$ ) dans le test DPPH. Pour les autres tests, le pourcentage d'inhibition à 50% est relativement proche entre eux. Sauf pour le cas de piégeage par  $\text{H}_2\text{O}_2$ , où HIN expose une excellente activité à  $\text{IC}_{50}$  ( $24.73 \pm 0.718$ ). Les calculs de chimie quantique ont été effectués à l'aide de la théorie fonctionnelle de densité (DFT) pour étudier les effets du transfert électronique et du transfert de protons sur les activités antioxydantes des composés synthétisés. La FT-IR théorique a également été calculée. Les résultats expérimentaux sont en confort avec ceux calculés théoriquement.

Mots-clés : Synthèse ;  $\alpha$ -aminophosphonates, imines; activités antioxydantes; calculs DFT.