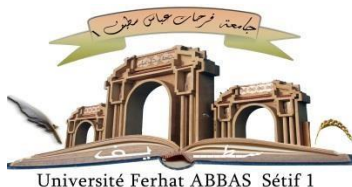


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ Ferhat ABBAS - Sétif 1

FACULTÉ DES SCIENCES

THÈSE

Présentée

Pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT LMD

Domaine : Sciences de la matière

Filière: Chimie

Option: Chimie Pharmaceutique

Par: TABBICHE Abdelkader

THÈME

**Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de
nouveaux dérivés d'hydrazine.**

Devant le jury :

BOUNEKHAL Mahmoud	Prof	Univ. Ferhat ABBAS Sétif 1	Président
ZAIDI Farouk	MCA	Univ. Ferhat ABBAS Sétif 1	Directeur de thèse
BOUCHAMA Abdelaziz	Prof	Univ. Ferhat ABBAS Sétif 1	co-Directeur de thèse
MECHEHOUD Youcef	Prof	Univ. Mentouri Constantine 1	Examineur
ELKOLLI Meriem Née MERBAH	Prof	Univ. Ferhat ABBAS Sétif 1	Examinatrice
CHAFAI Nadjib	MCA	Univ. Ferhat ABBAS Sétif 1	Invité

Année universitaire : 2023/2024

Soutenu le 10/03/2024

Remerciement

Tout d'abord, je remercie 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 LMD a été réalisée au laboratoire :

- Laboratoire de graduation de chimie pharmaceutique, département de chimie, faculté des sciences, Université de Ferhat Abbas Sétif I
- Laboratoire de Chimie, Ingénierie Moléculaire et Nanostructures, Université Ferhat Abbas Sétif I, Sétif 19000, Algeria
- Biotechnology Research Center (CRBT), Ali Mendjli New Town UV 03, B.P E73, Constantine 25016, Algeria
- X-Ray laboratory, Department of Physics, Faculty of Science, Ondokuz Mayıs University, Samsun 55139, Turkey
- Department of Chemical and Geological Sciences and INSTM Research Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Via G. Campi 103, 41125 Modena, Italy

Je saisis cette occasion pour exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué et soutenu la réalisation de ce travail de recherche rentrant dans le cadre de la préparation de diplôme de doctorat troisième cycle LMD.

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Docteur **ZAIDI Farouk**, pour sa direction attentive tout au long de ce projet. C'est grâce à son expertise et à sa patience que j'ai pu mener à bien ce travail.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance envers le Professeur **BOUCHAMA Abdelaziz**, qui a assumé le rôle de co-directeur de ma thèse. Sa contribution en tant que co-encadreur de ce travail a été inestimable. Le Professeur A. BOUCHAMA a été une source d'apprentissage significative, partageant non seulement ses connaissances, mais également sa rigueur, son esprit critique et son engagement constant à approfondir davantage les sujets étudiés. Avant d'être mon professeur, vous étiez une figure paternelle pour moi.

Par la même occasion, je remercie chaleureusement Monsieur **Bounekhal Mahmoud** Professeur à l'Université de Ferhat Abbas de Sétif I, qui m'a honoré en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse.

Je remercie Monsieur **MECHEHOUD Youcef**, Professeur à l'Université de Mentouri Constantine I et Madame **ELKOLLI Meriem**, Professeur à l'Université de Ferhat Abbas de Sétif I, d'avoir accepté de faire partie du jury en qualité d'examineurs. Que leurs remarques et leurs critiques soient les bienvenues. Egalement, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à notre invité Dr. **CHAFAI Nadjib**, MCA à l'université Farhat Abbas de Sétif I, pour sa précieuse aide et contribution pour la publication de certaines parties de mon travail de thèse.

Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans la collaboration et échange des idées, avec Monsieur le Professeur **ANDRIA Cornia**, de l'université de Modena et Reggio Emilia en Italie, à qui j'adresse mes vifs remerciements, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, ainsi qu'au Professeur **Necmi DEGE** de l'université d'Ondokuz Mayıs, Samsun en Turquie. Je leur exprime mon profond respect et mes considérations distinguées.

Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude la plus sincère envers toutes les personnes du département de chimie qui, au fil des années de la préparation de ma thèse, m'ont apporté leur encouragement, leur assistance et ont contribué à la réalisation de ce travail dans une atmosphère chaleureuse, avec une mention particulière à Mrs : **C. Chiter, M. Yahiaoui, A. Madani, S. Hachemi, Y. Saadallah, A. Bouchama, A. Abiza et Melle K. Fadli**

Sur le plan personnel, j'adresse mes remerciements sincères et chaleureux à ma famille, comprenant **mon père, ma mère, ma femme, mon frère et mes sœurs.**

A. TABBICHE

Tables des matières

Introduction Générale

Introduction générale.....	1
Référence.....	4

Chapitre I

I.1. Introduction.....	7
I.2. Les imines.....	8
I.2.1. Généralité.....	8
I.2.2. Formation des imines.....	9
I.2.3. Stéréochimie.....	11
I.2.4. Les imines dérivés d'hydrazine.....	11
I.2.4.1. L'hydrazine.....	11
I.2.4.2. Les dérivés carbonylés.....	12
I.2.5. Réactivité de la liaison C=O vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile.....	13
I.2.5.1. Nature des substituants portés par le carbone fonctionnel.....	13
I.2.5.2. Nature du nucléophile.....	13
I.2.5.3. Effet de la nature du solvant.....	14
I.2.5.4. Effet stérique des substituants et du nucléophile.....	14
I.3. Les base de Schiff de type hydrazones.....	15
I.3.1. Méthodes de synthèse des hydrazones.....	15
I.3.1.1. Condensation entre une hydrazine et un composé carbonylé.....	16
I.3.1.2. La réaction de Japp-Klingemann.....	16
I.3.1.3. Addition nucléophile sur un sel de diazonium.....	18
I.3.1.4. Condensation entre une hydrazine et une imine.....	18
I.3.1.5. Condensation de l'aldéhyde salicylique avec le 2-hydrazinobenzothiazole.....	19
I.3.1.6. Addition des hydrazines fluoroalkylées sur les phosphoallènes.....	20
I.3.2. Quelques propriétés physico-chimiques des hydrazones.....	20
I.3.2.1. Réactivité nucléophile/ électrophile des hydrazones.....	20
I.3.2.2. Tautomérisation Azo-hydrazone.....	22
I.3.2.3. L'auto-oxydation.....	23
I.3.3. Intérêts des hydrazones.....	23
I.3.3.1. Les hydrazones en tant qu'agents anti-corrosifs.....	24
I.3.3.2. Propriété optique non linéaire (NLO).....	24
I.3.3.3. Principales activités biologiques des hydrazones.....	25
I.4. Les base de Schiff de type azines.....	29

Tables des matières

I.4.1. Introduction	29
I.4.2. Méthodes de synthèse des azines	29
I.4.3. Isomérisation dans les azines	30
I.4.3.1. L'isomérie configurationnelle dans les azines.....	30
I.4.3.2. L'isomérie conformationnelle dans les azines.....	30
I.4.4. Tautomérisation dans les azines	32
I.4.5. Propriétés physico-chimiques et biologiques des azines.....	32
I.4.5.1. Application des azines dans la chimie médicinale	32
I.4.5.2. Les azines comme capteurs chimiques	33
I.4.5.3. Azines comme substrats dans la génération d'hétérocycles	34
I.4.6. Nouvelles stratégies dans la synthèse des azines	35
I.4.6.1. Synthèse catalysée par un métal, sel ou complexe	35
I.4.6.2. Méthodes de synthèses d'azines assistées par micro-ondes.....	36
I.4.6.3. Préparation d'azines par voie électrochimique.	37
I.4.7. Structure des azines	38
I.5. Les complexes bases de Schiff à base d'hydrazones et azines	40
I.5.1. Généralité	40
I.5.1.1. Définition d'un complexe	40
I.5.1.2. Définition d'un ligand.....	41
I.5.2. Les hydrazones en tant que ligands chélatants	42
I.5.3. Les azines en tant que ligands chélatants	47
I.5.3.1. Les azines symétriques en tant que ligand chélatant.	47
I.5.3.2. Les azines non symétriques en tant que ligand chélatant.	48
I.5.4. Applications des complexes à basse de ligands dérivés d'hydrazine.....	50
Références	52

Chapitre II

II.1. Problématique, Objectif et Stratégie	62
II.2. Réactifs et solvants utilisés	63
II.3. Techniques et appareillages utilisés	64
II.3.1. Chromatographie.....	64
II.3.2. Température de fusion	64
II.3.3. Spectroscopie infrarouge	64
II.3.4. Spectroscopie d'absorption UV-vis	65
II.3.5. Diffraction des rayons X.....	65
II.4. Synthèse des hydrazones	66

Tables des matières

II.4.1. Synthèse de mono 2- et 3-Chloro phénylhydrazinobenzile (2-CIMHB et 3-CIMHB)	67
II.4.2. Synthèse de Bis 2- et 3-Chloro phénylhydrazinobenzile (2-CIBHB et 3-CIBHB)	68
II.4.3. Synthèse de 4-Chloro-phényl hydrazono-2,3-butandione oxime (4-CIPHO)	69
II.4.4. Structures et caractéristiques des hydrazones synthétisées	70
II.4.5. Mécanisme général de la réaction de formation des hydrazones	72
II.4.6. Etude spectrale préliminaire des hydrazones synthétisées	73
II.4.6.1. Analyse par spectroscopie infrarouge	73
II.4.6.2. Analyse par spectroscopie UV-visible	76
II.4.6.3. Etude structurale par diffraction des rayons X sur monocristal	78
II.5. Synthèse des azines	86
II.5.1. Synthèse de la base de schiff de type azine symétrie As.	87
II.5.2. Synthèse des azines non symétriques An1 et An2	88
II.5.3. Structures et propriétés physiques et chimiques des azines synthétisées	91
II.5.4. Etude spectrale préliminaire des azines synthétisées	92
II.5.4.1. Analyse par spectroscopie infrarouge :	92
II.5.4.2. Analyse par spectroscopie UV-Visible :	94
II.5.4.3. Etude structurale par diffraction des rayons X sur monocristal de l'azine An1	95
II.6. Synthèse et caractérisation des complexes métalliques à base de dérivés d'hydrazine	99
II.6.1. Synthèse du complexe de Cu à base de l'hydrazone 4-CIPHO, (complexe C ₁)	99
II.6.2. Synthèse du complexe de Cu à base de l'azine An2 (complexe C ₂)	100
II.6.3.1. Caractérisation par spectroscopie Infra-rouge	101
II.6.3.2. Caractérisation par spectrophotométrie UV-Visible	103
II.7. Etude du comportement électrochimique des deux bases 4-CIPHO, An2 et leur complexe de Cu (II)	105
II.7.1. Principe	105
II.7.2. Dispositifs expérimentaux	106
II.7.3. Conditions opératoires générales	107
II.7.4. Résultats et discussions	107
II.7.4.1. Comportement électrochimique du ligand 4-CIPHO	108
II.7.4.2. Comportement électrochimique de complexe C1	109
II.7.4.3. Comportement électrochimique de ligand An2	110
II.7.4.4. Comportement électrochimique de complexe C2	111
Références	112
Chapitre III	
III.1. Introduction	116

Tables des matières

III.2. Etude Computationnel des dérivés d'hydrazine synthétisés par l'approche DFT.....	117
III.2.1. Méthodologie de calcul	117
III.2.2. Paramètres de la chimie quantique	117
III.2.2.1. La structure optimisée d'une molécule	118
III.2.2.2. Energies des Orbitales Moléculaires Frontières (HOMO et LUMO) et le Gap énergétique (ΔE).....	118
III.2.2.3. Les grandeurs de réactivités globales	118
III.2.3. Analyse théorique des dérivées d'hydrazine: 2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIMHB et An1.	120
III.2.3.1. Structures optimisées	120
III.2.3.2. La théorie FMO et les descripteurs de réactivité chimique globale.....	122
III.2.3.3. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP).....	126
III.2.3.4. Les charges atomiques de Mulliken.....	127
III.3. Simulation de pouvoir inhibiteur des dérivés d'hydrazine synthétisés par Docking moléculaire	129
III.3.1. Les outils requis pour effectuer un docking	130
III.3.2. Les interactions Protéine-Ligand (complexe protéine-ligand) :	131
III.3.3. Les programmes et les bases de données employés dans de Docking moléculaire	132
III.3.4. Modélisation moléculaire du pouvoir anticholinestérase des deux hydrazones, 2- CIMHB et 2-CIBHB.	135
III.3.4.1. Préparation de la protéine (récepteur)	135
III.3.4.2. Préparation des ligands	136
III.3.4.3. Boîte de Grille (Grid BOX) :	136
III.3.4.4. Analyse des résultats.....	137
III.3.5. Modélisation moléculaire du pouvoir anti-Covide de l'hydrazone 3-CIBHB.....	141
III.3.6. Modélisation moléculaire du pouvoir anti-cancéreux de l'azine An1.....	145
III.4. Conclusion.....	148
Références	149

Chapitre IV

IV.1. Introduction.....	154
IV.2. Évaluation de l'activité anti-oxydante.....	154
IV.2.1. Stress oxydatif	154
IV.2.2. Piégeage du radical DPPH'	155
IV.2.3. Méthode de réduction du complexe cuivre-néocuproïne	155
IV.2.3. Mise en œuvre pratique	157
IV.2.4. Discussion des résultats.....	157

Tables des matières

IV.3. Évaluation de l'activité anti-cholinestérase	160
IV.3.1. Inhibition de la butyrylcholinestérase et acétylcholinestérase par la méthode d'Ellman	161
IV.3.2. Mise en œuvre pratique	162
IV.3.3. Discussion des résultats.....	163
IV.4. Évaluation de l'activité antibactérienne	164
IV.4.1. Méthode de diffusion sur milieu gélosé	164
IV.4.2. Microorganismes utilisés.....	165
IV.4.3. Mise en œuvre pratique	165
IV.4.4. Lecture et discussion des résultats.....	167
Références	170
Conclusion Générale	
Conclusion Générale et Perspectives	173
Résumé	175

Liste Des Figures

Chapitre I

Figure I. 1. Isomères géométriques d'une imine.....	11
Figure I. 2. Structure spatiale de l'hydrazine.	12
Figure I. 3. Structures de dérivés carbonylés (R1; R2 : des groupes alkyles ou aryles).	12
Figure I. 4. Caractères physique de la liaison C=O.....	13
Figure I. 5. Ordre de réactivité du groupement carbonyle.	13
Figure I. 6. Activation du carbonyle en présence d'un solvant polaire protique.	14
Figure I. 7. Influence du gêne stérique sur la réactivité du carbonyle.	15
Figure I. 8. Squelette de base de l'hydrazone et ces dérivées.	15
Figure I. 9. Structures des azines biologiquement actives, ainsi que leurs applications thérapeutiques suggérées.....	33
Figure I. 10. Exemples de ligands bases de Schiff et leurs complexes ^[107-111] , a) mono, b) bi, c) tri, d) tétra et e) polydentates.....	42
Figure I. 11. Structures de Complexes métalliques à base de ligands dérivés d'hydrazone et leurs applications suggérées.	51

Chapitre II

Figure II. 1. Diverses méthodes physico-chimiques employées dans la caractérisation.....	66
Figure II. 2. Spectres FT-IR des cinq hydrazones préparés (1, 2, 3, 4 et 5).....	75
Figure II. 3. Spectres UV-Vis des cinq hydrazones préparés.....	77
Figure II. 4. Vue de la structure moléculaire des hydrazones préparés. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont donnés avec une probabilité de 50%.....	82
Figure II. 5. Représentation de différents plans dans chaque composé.	84
Figure II. 6. Empilement des molécules dans la 2-CIMHB: (a): Vue selon le plan (ab), liaison H intermoléculaire (C4-H4...O1) représentées par des lignes bleu, (b): Vue d'une partie de la structure cristalline, les interactions C-H... π sont représentées par des lignes ver.....	85
Figure II. 7. Empilement des molécules dans la 2-CIBHB, Vue selon le plan (a, c).	85
Figure II. 8. Empilement des molécules dans la 3-CIBHB; (a): Les liaisons hydrogène (lignes en pointillés), (b): Vue le long de l'axe a dans la structure cristalline.....	86
Figure II. 9. Spectres FT-IR des azines préparés 6 , 7 et 8	93
Figure II. 10. Spectres UV-Vis des azines préparés.....	95
Figure II. 11. Aspect physique du cristal de l'azine An1	96
Figure II. 12. Structure cristalline moléculaire de la base An1	97
Figure II. 13. (a): Empilement de la molécule (An1), vue selon l'axe cristallographique (a), (b): Vue d'une partie de la structure cristalline selon le plan (ab), les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté, (c): Vue d'une partie de la structure cristalline.....	98
Figure II. 14. Spectres IR dans KBr des ligands (5): 4-CIPHO , (8): An2 et leurs complexes de Cuivre C1 et C2 correspondants.	103
Figure II. 15. Spectres UV-Vis des complexes C1 et C2 dans le DMSO.	104
Figure II. 16. Voltampérogramme cyclique pour un couple Ox/Red réversible	106
Figure II. 17. Dispositif expérimental (la cellule et le Voltalab).	106
Figure II. 18. Domaine d'électroactivité du DMF + TBAP (10^{-1} M) après barbotage d'azote entre +2000 et -2000 mV/ECS à 100 mV/s.....	108
Figure II. 19. Voltammogramme de 4-CIMH (10^{-3} M) dans le DMF + TBAP (10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage de 100 mV/s.....	109
Figure II. 20. Voltammogramme de complexe C1 enregistré dans le DMF + TBAP 0.1M, $v=100$ mV/s.....	110

Liste Des Figures

Figure II. 21. Voltamogramme du ligand An2 enregistré en milieu (DMF-TBAP 10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage de 100 mV/s (-1300+1500 mV/ECS).....	110
Figure II. 22. Voltamogramme du complexe C2 enregistré dans le DMF- TBAP 10^{-1} M,	111

Chapitre III

Figure III. 1. Structures optimisées des dérivées d'hydrazine étudiées.	120
Figure III. 2. Orbitales moléculaires HOMO-LUMO et E_{gap} des bases 2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB et An1 calculées au B3LYP/6-31G (d, p).	124
Figure III. 3. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) des dérivées d'hydrazine étudiées.....	127
Figure III. 4. Distribution des charges atomiques de Milliken des dérivées d'hydrazine étudiées.....	129
Figure III. 5. Illustration schématique de l'encrage d'une petite molécule à une cible protéique produisant un complexe stable	130
Figure III. 6. Représentation la complémentarité spatiale entre le ligand et son récepteur. ..	131
Figure III. 7. Interface du logiciel AutoDock.....	132
Figure III. 8. Interface du logiciel Chimera.....	133
Figure III. 9. Interface du logiciel BIOVIA Discovery.....	133
Figure III. 10. Interface principale de la base de données PubChem.....	134
Figure III. 11. Interface principale de la base de données PDB.....	134
Figure III. 12. Structure 3D deux récepteurs AChE et BuChE.	136
Figure III. 13. Structures optimisées des molécules testées.	136
Figure III. 14. Positionnement de laGrid Box dans le site actif de l'enzyme.	137
Figure III. 15. Les diagrammes d'interaction de liaison de 2-CIMHB et de 2-CIBHB avec le récepteur BuChE.	139
Figure III. 16. Les diagrammes d'interaction de liaison de 2-CIMHB et de 2-CIBHB avec le récepteur Ache.....	140
Figure III. 17. Visualisation du meilleur modèle d'amarrage de la molécule étudiée avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (a) et la polymérase ARN dépendante de l'ARN (b). .	141
Figure III. 18. Diagrammes d'interaction de liaison en 3D et 2D de 3-CIBHB avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (a) et l'ARN dépendante polymérase (b).	143
Figure III. 19. Visualisation de la meilleure pose de docking du l'azine avec la Kinase Pim-1.	145
Figure III. 20. Diagrammes d'interaction de liaison en 3D et 2D du l'azine An1 avec la Kinase Pim-1.	146

Chapitre IV

Figure IV. 1. Structure chimique de BHT et BHA.....	156
Figure IV. 2. Variations des % d'inhibition en fonction des concentrations des produits testées.	159
Figure IV. 3. Valeurs des CI50 du test DPPH pour les différents produits synthétisés.	159
Figure IV. 4. Principales étapes pour la réalisation de l'activité anti bactérienne	167
Figure IV. 5. Zones d'inhibition par méthode de diffusion par disque.	168

Liste Des Schémas

Chapitre I

Schéma.I. 1. Différentes Catégories D'imines.....	9
Schéma.I. 2. Mécanisme de la formation d'une imine.....	9
Schéma.I. 3. Formes limite mésomère d'un groupement carbonyle.....	13
Schéma.I. 4. Addition nucléophile catalysée par un acide.....	14
Schéma.I. 5. Effet d'un catalyseur basique sur l'activation du Nu.	14
Schéma.I. 6. Synthèse d'hydrazones par condensation de l'hydrazine avec un dérivé carbonylé (aldéhyde ou cétone).....	16
Schéma.I. 7. Synthèse d'hydrazones par le biais de la réaction de Japp-Klingemann.	16
Schéma.I. 8. Mécanisme de la synthèse avec la perte d'un acide.	17
Schéma.I. 9. Préparation d'indole à partir l'hydrazone de Japp-Klingemann.	17
Schéma.I. 10. Synthèse d'hydrazones par addition du n- butyllithium sur un α -diaz ester. .	18
Schéma.I. 11. Synthèse d'hydrazones par addition du phényllithium sur un α -diaz ester....	18
Schéma.I. 12. Synthèse d'hydrazonocoumarine à partir d'une imine.....	19
Schéma.I. 13. Synthèse de la benzothiazol-2-ylhydrazone.	19
Schéma.I. 14. Synthèse d'hydrazones N-fluoroalkylés β -phosphonates	20
Schéma.I. 15. Réactivité nucléophile et électrophile de l'hydrazone.	21
Schéma.I. 16. Les différents types de réactions menées sur l'hydrazone.....	22
Schéma.I. 17. Tautomérisation Azo-hydrazone.	23
Schéma.I. 18. Auto-oxydation de l'hydrazone.....	23
Schéma.I. 19. Synthèse d'hydrazones dotées de propriétés antimicrobiennes.	28
Schéma.I. 20. Procédure de synthèse des azines symétriques et non symétriques.	30
Schéma.I. 21. Formes des deux conformations limites.....	31
Schéma.I. 22. Isomères conformationnels de (1E, 2E)-bis [1-(4-nitrophényl) éthylidène] hydrazine observés par diffraction des rayons X sur monocristal.....	31
Schéma.I. 23. Équilibres tautomériques observés dans le 9(E)-Phénanthrène-9-10[(1Z)-3,3-Diméthyl-3,4-Dihydroisoquinoline-1(2H)-ylidène].....	32
Schéma.I. 24. Formation d'oxadiazole à partir d'une aldazine.	34
Schéma.I. 25. Synthèse de triazole catalysée par une base à partir d'azines de benzaldéhyde.	35
Schéma.I. 26. Le couplage homogène d'oxime catalysé par le cuivre pour générer des azines.	36
Schéma.I. 27. Synthèse d'azine catalysée par un complexe de nickel (II).	36
Schéma.I. 28. Synthèse assistée par micro-ondes d'azines	37
Schéma.I. 29. Synthèse d'azine par oxydation électrochimique.....	37
Schéma.I. 30. Complexes de cuivre à base d'hydrazone dérivé du benzile.....	43
Schéma.I. 31. Synthèse des complexes à base du ligand py-pym-py bishydrazone, le cation Fe(II) est représentée par des sphères rouges.....	44
Schéma.I. 32. Synthèse des complexes de ruthénium (II) (1-4).	45
Schéma.I. 33. Synthèse d'azine symétrie à partir d'alcool benzylique et l'hydrazine hydraté catalysée par le complexe 1.....	46
Schéma.I. 34. Synthèse du 2-acétylpyridinenicotinohydrazone et de ses complexes decuivre(II) et de zinc(II) (1-6)	46
Schéma.I. 35. Synthèse des complexes I et II.	47
Schéma.I. 36. Synthèses des complexes $[Ag_2(L1)_2](NO_3)_2$ (1a) et $[Ag_2(L1)_2](ClO_4)_2$ (1b)	48
Schéma.I. 37. Synthèse du ligand azine non symétrique et de son complexe de cuivre(II). ...	49
Schéma.I. 38. Synthèse des complexes mononucléaires de ruthénium (5) et d'iridium (6).....	50

Liste Des Schémas

Chapitre II

Schéma II. 1. Représentation structurale des hydrazones préparées.....	67
Schéma II. 2. Synthèse de mono 2 et 3-Chloro phénylhydrazinobenzil (2-CIMHB /3-CIMHB).....	68
Schéma II. 3. Synthèse de Bis 2- et 3-Chloro phénylhydrazinobenzile (2-CIBHB /3-CIBHB).....	69
Schéma II. 4. Synthèse de 4-Chloro phényl hydrazono-2,3-butandione oxime (4-CIPHO)....	70
Schéma II. 5. Mécanisme réactionnel général de la réaction de condensation pour former une hydrazone N-substituée.....	73
Schéma II. 6. Représentation structurale des azines ciblés (As, An1 et An2).....	87
Schéma II. 7. Réaction globale de la synthèse du l'azine symétrique (As).....	87
Schéma II. 8. Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'azine symétrique (As).....	88
Schéma II. 9. Procédure générale de la synthèse des deux azines non symétrie An1 et An2...	89
Schéma II. 10. Mécanisme réactionnel de la synthèse des deux azines non symétriques An1 et An2.....	90
Schéma II. 11. Procédure générale de la synthèse du complexe C1.....	100
Schéma II. 12. Procédure générale de la synthèse de complexe C2.....	100

Chapitre IV

Shéma IV. 1. Piégeage du radical libre DPPH●.....	155
Shéma IV. 2. Réduction du complexe chromogène de Cu ⁺² -Nc ₂	156
Shéma IV. 3. Mécanisme chimique de la méthode d'Ellman et al, (1961).....	162

Liste Des Tableaux

Chapitre I

Tableau I. 1. Structures des principaux dérivés iminiques.....	10
Tableau I. 2. Hydrazones testées ayant un pouvoir anti-corrosif.....	24
Tableau I. 3. Hydrazones ayant des propriétés optiques non linéaires (NLO).....	25
Tableau I. 4. Hydrazones sélectionnées portent un pouvoir antioxydant.....	26
Tableau I. 5. Hydrazones sélectionnées portent un pouvoir anticholinestérase.....	27
Tableau I. 6. Hydrazones sélectionnées portent un pouvoir anticancéreux.....	28
Tableau I. 7. Structures de quelques azines ainsi que certaines caractéristiques géométriques importantes.....	39

Chapitre II

Tableau II. 1. Liste des réactifs et solvants utilisés dans la synthèse.....	64
Tableau II. 2. Propriétés physico-chimiques et spectroscopiques des hydrazones préparées..	70
Tableau II. 3. Principales bandes spectrales IR des hydrazones 1, 2, 3, 4 et 5.....	76
Tableau II. 4. Données cristallographiques et l'affinage de la structure détaillée pour les hydrazones 2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB.....	79
Tableau II. 5. Longueurs (Å) et angles des liaisons (°) des hydrazones 2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB.....	82
Tableau II. 6. Type de liaisons hydrogène présentes dans les trois hydrazones.....	84
Tableau II. 7. Propriétés physico-chimiques et spectroscopiques de l'hydrazone 2-HMO et des trois azines As, An1 et An2.....	91
Tableau II. 8. Données cristallographiques et l'affinage de la structure détaillée pour An1 ...	96
Tableau II. 9. Longueurs(Å) et Angles des liaisons (°) dans l'azine An1	97
Tableau II. 10. Nature des liaisons hydrogène intermoléculaire présentes dans l'azine An1 ..	98
Tableau II. 11. Structures attendues et Propriétés physico-chimiques des complexes C1 et C2	101
Tableau II. 12. Principales bandes de vibration en IR des ligands 4-CIPHO et An2 et leurs complexes de cuivre C1 et C2.....	102

Chapitre III

Tableau III. 1. Les équations quantiques permettent de calculer les divers indices de réactivité.....	119
Tableau III. 2. Distances des liaisons (Å) et angles (°) sélectionnées issus de la diffraction des rayons X et de l'optimisation structure par DFT pour le 2-CIMHB et 2-CIBHB.....	121
Tableau III. 3. Distances de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnées issus de la diffraction des rayons X et de l'optimisation structure par DFT pour le 3-CIBHB.....	122
Tableau III. 4. Distances de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnées issus de la diffraction des rayons X et de l'optimisation structure par DFT pour l'azine An1.....	122
Tableau III. 5. Les valeurs des descripteurs de réactivité chimique des dérivées d'hydrazine synthétisées au niveau de théorie B3LYP/6-31G (d, p).....	125
Tableau III. 6. Résultats des scores de docking de 3-Cl BHB et de certains inhibiteurs avec les récepteurs Mpro et RdRp.....	144
Tableau III. 7. Résultats du docking moléculaire et les types interactions du ligand étudié et de certains inhibiteurs publiés avec la Kinase Pim-1.....	147
Tableau III. 8. Répartition de l'énergie du complexe étudié entre les forces de Van der Waals, les liaisons hydrogène et les interactions électrostatiques.....	147

Chapitre IV

Tableau IV. 1. Inhibition du radicale DPPH par les différents produits synthétisés.....	158
-----------------------------------------------------------------------------------------	-----

Liste Des Tableaux

Tableau IV. 2. La capacité antioxydante de réduction du complexe cuivre-néocuproïne des hydrazone 2-CIMHB et 2-CIBHB.....	160
Tableau IV. 3. Pourcentage d'inhibition (%) des produits testés contre l'acétylcholinestérase.	163
Tableau IV. 4. Pourcentage d'inhibition (%) des produits testés contre le butrylcholinestérase.	164
Tableau IV. 5. Diamètres des zones d'inhibition des déférentes concentrations en (mm) pour les composés étudiés.	168

Liste Des Abréviations

Liste Des Abréviations

Réactifs

DHA : Acide déhydroacétique

BHA : Butylhydroxyanisole

BHT : Butylhydroxytoluène

KBr : Bromure de potassium

GN : Gentamicine

Solvants

MeOH : Méthanol

CH₃COOH : Acide acétique

DMSO : Diméthylsulfoxyde

EtOH : Éthanol

DMF : Diméthyle formamide

CH₂Cl₂ : Dichloro méthane

Chromatographie et spectroscopie

CCM : Chromatographie sur couche mince

R_f (CCM) : Rapport frontal

DRX : Diffraction des rayons X

IR : Infrarouge

ν (IR) : Vibration d'élongation

T (IR) : Transmittance

RMN : Résonance magnétique nucléaire

C (RMN) : Carbone 13

¹H (RMN) : Proton

UV-Vis : Ultraviolet- visible

A (UV-Vis) : Absorbance

λ (UV-Vis) : Longueur d'onde

Unités et constantes physiques

°C : Degré celsius

kcal : Kilo calorie

CI₅₀ : Concentration inhibitrice du DPPH à 50%

g : Gramme

V : volume

h : Heure

L : Litre

L.mol⁻¹ : Litre.mole⁻¹

cm⁻¹ : centimètre-1

μg : Microgramme

μL : Microlitre

μM : Micromolaire

mL : Millilitre

Liste Des Abréviations

mm : Millimètre
mmol : Millimole
mn : Minute
mol : Mole
nm : Nanomètre
Pf. : Point de fusion
T : Température

Autres abréviations

Δ : Chauffage
IUPAC : International union of pure and applied chemistry
Nu : Nucléophile
PI ou **%** : d'Inhibition Pourcentage d'inhibition du radical DPPH
QSAR : Quantitative structure activity relationship
Rdt : Rendement calculé à partir du produit non recristallisé
DNL : Doublet non liant
L : Ligand
M : Métal
VC : Voltammétrie cyclique
E_f : Potentiel final
E_{pa} : Potentiel de pic anodique
E_{pc} : Potentiel de pic cathodique
Ox : Oxydant
Red : Réducteur
ECS : Electrode au calomel saturé
TBAP : Tétra butyle ammonium perchlorate
Pt : Platine
ET : Electrode de travail
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité ou (Density Functional Theory)
HOMO : Orbitale Moléculaire Haute Occupée ou (Highest Occupied Molecular Orbital)
LUMO : Orbitale Moléculaire Basse Occupée ou (Lowest Occupied Molecular Orbital)
B3LYP : Corrélation fonctionnelle des trois paramètres hybride de Becke Lee-Yang-Parr ou (Becke Three Parameters Lee-Yang-Parr)
E_{HOMO} : Energie d'Orbitale Moléculaire Haute Occupée ou (Energy of the Highest Occupied Molecular Orbital)
E_{LUMO} : Energie d'Orbitale Moléculaire Basse Occupée ou (Energy of the Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
I : Le potentiel d'ionisation
A : L'affinité électronique
η : La dureté
σ : La douceur
μ : Potentiel chimique

Liste Des Abréviations

ω : Indice d'électrophilicité globale

χ : Electronégativité

ΔE : Ecart énergétique

OM : Orbitales moléculaires

M^{pro} : protéase principale

RdRp : ARN dépendante polymérase

ADT : Auto Dock Tools

PDB : protein-data-bank

Introduction Générale

Introduction générale

La chimie médicinale ou chimie thérapeutique est une discipline à l'intersection de la chimie organique et de la pharmacie incluant la conception des médicaments et leur développement. La chimie médicinale consiste en l'identification, la synthèse et le développement de nouvelles entités moléculaires ayant une activité biologique ou thérapeutique. Elle étudie en particulier leurs propriétés biologiques et la relation entre leurs structures et leurs activités ^[1].

Les composés organiques azotés constituent une classe importante de ces édifices moléculaires bioactifs.

L'azote étant un élément essentiel constituant la molécule organique peut rentrer en combinaison avec le carbone, l'hydrogène et d'autres éléments pour conduire à un très large éventail de fonctions chimiques. Par conséquent, on peut le trouver dans un grand nombre de composés, tant organiques qu'inorganiques, tels que les acides aminés ^[2], les alcaloïdes ^[3], sels d'ammonium ^[4], les dérivés iminiques etc. Parmi la dernière catégorie de composés dénommés aussi bases de Schiff, les dérivés d'hydrazine ont attiré l'attention de nombreuses équipes de recherche à travers le monde, que ce soit sur le plan universitaire ou industriel. Cela peut être associé essentiellement à l'importance et à la diversité des applications de ce type de composés. Ils constituent une classe importante de molécules organiques pour lesquelles différentes approches permettent l'accès facile à leur préparation, en procédant à la condensation de divers dérivés carbonylés aromatiques bien choisis avec de l'hydrazine ou ses dérivés. Les dérivés d'hydrazone et azine ont également contribué au développement de la chimie de coordination en tant que ligands organiques dans la conception de complexes métalliques aux propriétés physico-chimiques et même biologiques intéressantes ^[5-7].

En effet un bon nombre de ces bases azotées et leurs complexes s'avère dotés d'activités biologiques importantes et sont largement utilisés en médecine pour le traitement de nombreuses maladies particulièrement celles caractérisées par une croissance cellulaire incontrôlable. Différents travaux de recherche rapportés attestent que beaucoup de ce type de molécules, exhibent des propriétés anticancéreuses ^[8,9], antidiabétiques^[10], antioxydantes ^[11,12], antimicrobiennes ^[13], antituberculeuses ^[14], anticholinestérases ^[15], antifongiques ^[16] et antivirales ^[17]. En industrie, ces composés sont utilisés dans la lutte contre la corrosion ^[18-20] et d'autres applications optoélectroniques ^[21,22] et peuvent constituer des intermédiaires pertinents dans divers domaines de la chimie surtout en qualité de catalyseurs et/ou de ligands organiques dans la conception de complexes qui à leur tour seraient utilisés dans de nouvelles approches énantio ou diastéréo-sélectives ^[23,24].

Introduction générale

La première catégorie des dérivés d'hydrazine sont les hydrazones caractérisées par le groupe azométhine -HN-N=C< et sont considérées comme des dérivés d'aldéhyde et de cétone où l'atome d'oxygène a été remplacé par le groupement fonctionnel =N-NH- . En raison de leur simplicité de production et de leur large potentiel d'application, ces composés font l'objet de recherches intensives et ont incité les chercheurs à créer une variété de composés azotés aliphatiques et hétérocycliques, y compris les hydrazones. Les chimistes médicaux ont travaillé sans relâche sur les hydrazones, développant des médicaments avec une activité améliorée et des profils de faible toxicité [25]

La seconde catégorie, les azines également connues sous le nom de bases bis-Schiff sont caractérisées par le chromophore $\text{R}_1\text{R}_2\text{C=N-N=CR}_3\text{R}_4$ et font partie des dérivées d'hydrazine importants en raison de leur large éventail de réactions chimiques et ont été étudiées comme substrats potentiels dans des transformations de cycloaddition croisée [26]. Les deux unités iminiques constituant la molécule azine sont généralement des systèmes π conjugués et reliées par une liaison N-N. Selon la nature des groupes fonctionnels présents, ces unités peuvent avoir une influence sur la délocalisation électronique dans la molécule, soit dans une même direction ou dans deux sens opposés [27].

Les industries chimiques et pharmaceutiques continuent d'avoir un besoin important de nouvelles molécules azotées aux propriétés thérapeutiques intéressantes et aux procédés de fabrication respectueux de l'environnement. Vu l'importance de ce sujet, nous nous sommes intéressés à cette famille de molécules et nous en avons fait l'objet de cette thèse comme l'indique l'intitulé : Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de nouveaux dérivés d'hydrazine.

Pour mieux comprendre la valeur de notre travail de recherche, nous avons divisé le contenu de ce manuscrit en quatre chapitres distincts:

- Le premier segment est dédié à une revue bibliographique sur les dérivés d'hydrazine en l'occurrence les hydrazones, azines symétriques et non symétriques, ainsi que leurs complexes métalliques. Il englobe des informations générales sur la réactivité des dérivés carbonylés, une présentation de la chimie des imines, de leur synthèse, réactivité et propriétés biologiques, pharmaceutiques et médicinales. De plus, il expose diverses recherches antérieures liées à la découverte de nouvelles hydrazones et azines ayant un large champ d'application dans différents domaines scientifiques. Une mise au point non exhaustive sur les propriétés chélatantes de ces bases ainsi que leurs applications est également présentée.

Introduction générale

- Le deuxième chapitre se concentrera sur la partie expérimentale liée à la synthèse des nouvelles hydrazones et azines qu'elles soient symétriques ou non. Une brève présentation des différentes techniques d'analyse utilisées sera également fournie dans ce manuscrit, accompagnée de la présentation des réactions de synthèse qui ont conduit à l'obtention des produits azotés visés en décrivant les protocoles expérimentaux en question. Les mécanismes réactionnels pertinents seront également discutés. De plus, une description détaillée des résultats des analyses spectroscopiques de caractérisation sera présentée. Certaines investigations ont été menées pour explorer les nouvelles structures obtenues, notamment la détermination structurale par la technique de diffraction des rayons X sur monocristal, la stéréochimie, ainsi que la mise en évidence de la propriété complexante de certains dérivés d'hydrazine vis-à-vis du cation Cu (II).

- Le troisième chapitre du manuscrit, s'articule également sur deux parties :

La première se focalise sur une étude computationnelle par la méthode de DFT relative aux bases (2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB et An1) pour lesquelles nous disposons de leurs données cristallographiques, dont le but de pouvoir réaliser une étude comparative entre les résultats expérimentaux et théoriques, afin d'obtenir plus d'informations sur les propriétés électroniques de ces composés iminiques en question.

Dans la deuxième partie, dans l'espoir de comprendre les relations entre la structure et l'activité, nous avons entrepris l'optimisation et la modélisation de certains ligands obtenus. Cela a été réalisé grâce à des méthodes théoriques impliquant la simulation par Docking moléculaire des bases 2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB et An1 en qualité de ligands vis-à-vis de certaines protéines cibles. Notre intention était d'étudier, du point de vue énergétique, les différentes interactions et d'élucider le mécanisme en particulier le lien récepteur-ligand. Cette approche vise à inhiber les protéines associées aux activités anti-cholinestérase, anti-covid et anti-cancéreuse.

- Le quatrième chapitre, s'intéresse aux évaluations qualitatives et quantitatives de l'activité antioxydante, anti-cholinestérase et microbiologique de certains de nos composés synthétisés. Enfin, cette thèse sera clôturée par une conclusion et les perspectives envisagées.

Référence

- [1] Boström, J., Brown, D. G., Young, R. J., & Keserü, G. M. Expanding the medicinal chemistry synthetic toolbox. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(10), (2018) 709-727.
- [2] Wagner, I., & Musso, H. New naturally occurring amino acids. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 22(11), (1983) 816-828.
- [3] Gutiérrez-Grijalva, E. P., López-Martínez, L. X., Contreras-Angulo, L. A., Elizalde-Romero, C. A., & Heredia, J. B. Plant alkaloids: structures and bioactive properties. *J. Plant-derived bioactives*3 (2020): 85-117
- [4] Hussain, HaizatulHafizah, and HazlinaHusin. Review on application of quaternary ammonium salts for gas hydrate inhibition. *J. Applied Sciences* 10 (2020): 1011.
- [5] Sutradhar, Manas, and Armando JL Pombeiro. Coordination chemistry of non-oxido, oxido and dioxidovanadium (IV/V) complexes with azine fragment ligands. *J. Coordination Chemistry Reviews*.265 (2014)89-124.
- [6] Gayathri, S., Viswanathamurthi, P., Naveen, K. and Murugan, K. Convenient synthesis of symmetrical azines from alcohols and hydrazine catalyzed by ruthenium (II) hydrazone complex in air. *J. Inorganica Chimica Acta*, 537(2022)120957.
- [7] Bergamini, F. R., Nunes, J. H., Manzano, C. M., de Carvalho, M. A., Ribeiro, M. A., Ruiz, A. L. T. G. and Corbi, P. P. Investigating the antiproliferative activities of new CuII complexes with pyridine hydrazone derivatives of nalidixic acid. *J. Inorganic Biochemistry*, 234 (2022)111881.
- [8] Neethu, K. S., Sivaselvam, S., Theetharappan, M., Ranjitha, J., Bhuvanesh, N. S. P., Ponpandian, N. and Kaveri, M. V. In vitro evaluations of biomolecular interactions, antioxidant and anticancer activities of Nickel (II) and Copper (II) complexes with 1: 2 coordination of anthracenylhydrazone ligands. *J. Inorganica Chimica Acta*, 524(2021) 120419.
- [9] R. Çakmak, E. Başaran, S. Kaya and S. Erkan, Synthesis, Spectral Characterization, Chemical Reactivity and Anticancer Behaviors of Some Novel Hydrazone Derivatives: Experimental and Theoretical Insights, *J. Molecular Structure*, 1253 (2021) 132224.
- [10] G. Yapar, H.E. Duran, N. Lolak, S. Akocak, C. Türkeş, M. Durgun, M. Işık, Ş. Beydemir, Biological effects of bis-hydrazone compounds bearing isovanillin moiety on the aldose reductase. *J. Bioorganic chemistry*, 117 (2021) 105473.
- [11] I. Mhaidat, F. Alwedian, T. Ababneh, A. Shdefat and H. Tashtoush. Synthesis, characterization, computational, antioxidant and fluorescence properties of novel 1, 3, 5-trimesic hydrazones derivatives. *J. Heliyon*, 7 (2021) 8074.
- [12] Sathyadevi, P., Krishnamoorthy, P., Alagesan, M., Thanigaimani, K., Muthiah, P. T., & Dharmaraj, N. Synthesis, crystal structure, electrochemistry and studies on protein binding, antioxidant and biocidal activities of Ni (II) and Co (II) hydrazone complexes. *J. Polyhedron*. 31 (2012)294-306.
- [13] M. Krátký, K. Konečná, M. Brablíková, J. Janoušek, V. Pflégr, J. Maixnerová, F. Trejtnar, J. Vinšová, Iodinated 1, 2-diacylhydrazines, benzohydrazide-hydrazones and their analogues as dual antimicrobial and cytotoxic agents, *J. Bioorganic & medicinal chemistry*, 41 (2021) 116209.

- [14] F.R. Pavan, P.I.d.S. Maia, S.R. Leite, V.M. Deflon, A.A. Batista, D.N. Sato, S.G. Franzblau, C.Q. Leite. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. *J. European journal of medicinal chemistry*, 45 (2010) 1898-1905.
- [15] M. Bingul, S. Ercan, M. Boga. The design of novel 4, 6-dimethoxyindole based hydrazide-hydrazones: Molecular modeling, synthesis and anticholinesterase activity. *J. Molecular Structure*, 1213 (2020) 128202.
- [16] G. Turan-Zitouni, M.D. Altıntop, A. Özdemir, F. Demirci, U.A. Mohsen, Z.A. Kaplancıklı. Synthesis and antifungal activity of new hydrazide derivatives. *J. Enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28 (2013) 1211-1216.
- [17] O.I. El-Sabbagh and H.M. Rady. Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic β -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *J. European journal of medicinal chemistry*, 44 (2009) 3680-3686.
- [18] Khamaysa, O. M. A., Selatnia, I., Lgaz, H., Sid, A., Lee, H. S., Zeghache, H. and Mosset, P. Hydrazone-based green corrosion inhibitors for API grade carbon steel in HCl: Insights from electrochemical, XPS, and computational studies. *J. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 626 (2021) 127047.
- [19] Chafiq, M., Chaouiki, A., Al-Hadeethi, M. R., Salghi, R. and Chung, I. M. A joint experimental and theoretical investigation of the corrosion inhibition behavior and mechanism of hydrazone derivatives for mild steel in HCl solution. *J. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 610(2021)125744.
- [20] Aly, K. I., Mohamed, M. G., Younis, O., Mahross, M. H., Abdel-Hakim, M. and Sayed, M. M. Salicylaldehydeazine-functionalized polybenzoxazine: Synthesis, characterization, and its nanocomposites as coatings for inhibiting the mild steel corrosion. *J. Progress in Organic Coatings*, 138(2020) 105385.
- [21] R. Glaser, N. Knotts, P. Yu, L. Li, M. Chandrasekhar, C. Martin and C.L. Barnes. Perfect polar stacking of parallel beloamphiphile layers: Synthesis, structure and solid-state optical properties of the unsymmetrical acetophenoneazine. *J. Dalton Transactions*, 23 (2006) 2891-2899.
- [22] V. Meenatchi, S. Siva and L. Cheng. Synthesis, crystal growth, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis and DFT investigations of novel nonlinear optically active 4-benzoylpyridine-derived hydrazone. *J. Molecular Structure*, 1243 (2021) 130858.
- [23] Turan, N., Buldurun, K., Bursal, E., & Mahmoudi, G. Pd (II)-Schiff base complexes: Synthesis, characterization, Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck cross-coupling reactions, enzyme inhibition and antioxidant activities. *Journal of Organometallic Chemistry*, 970, (2022) 122370.
- [24] Bagherzadeh, M., Mousavi, N. A., Zare, M., Jamali, S., Ellern, A., & Woo, L. K. ONO pincers type binuclear Pd (II) complex: Synthesis, crystal structure and catalytic utilization of the resulting organopalladium complex in catalytic copper-free Sonogashira coupling reaction. *Inorganica Chimica Acta*, 451, (2016) 227-232.

Introduction générale

[25] M. R.Ali, A.Marella, M.T.Alam, R.Naz, M.Akhter, M.Shaquiquzzaman, and Hooda, J.Review of biological activities of hydrazones. *J.Indonesian Journal of Pharmacy*, 23 (2012) 193-202.

[26] Gillis, B. T., & LaMontagne, M. P. Oxidation of azines with lead tetraacetate. *The Journal of Organic Chemistry*, 32(11) (1967), 3318-3320.

[27] S.Bondock, H.Gieman, and A. El-Shafei. Selective synthesis, structural studies and antitumor evaluation of some novel unsymmetrical 1-hetaryl-4-(2-chloroquinolin-3-yl) azines. *J.Saudi Chemical Society*, 20 (2016)695-702.

Chapitre I

*Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine
et leurs complexes*

I.1. Introduction

Ces dernières années, il y a eu beaucoup d'intérêt pour le développement de nouvelles voies d'accès à la conception de nouveaux composés organiques caractérisés d'un large éventail d'activités biologiques. Parmi ces composés organiques on cite ceux qui contiennent dans leurs structures deux azotes adjacents, tels que les pyrazoles et les pyrazolines, les hydrazones, les azines, qui peuvent être appelés aussi des dérivés d'hydrazine. De nombreuses méthodes de synthèse de ce type de dérivés iminiques, sont décrites selon le produit d'hydrazine souhaité à concevoir et le domaine de son utilisation.

Le pont azoté N-N et la double liaison $>C=N-$ constituent deux fragments particuliers dans la structure générale des hydrazones et azines, ce qui donnerait à ces deux classes composés azotés une excellente réactivité vis -à-vis des électrophiles d'une part et des nucléophiles [1] d'une autre.

Le chromophore azométhine ($>C=N-$) présent dans la structure des dérivés hydrazones et azines, fait d'elles de bons synthons chimiques utilisés dans de nombreux constituants pharmaceutiques et permettant l'élaboration de nouvelles voies de synthèses de composés organiques dotés d'activités biologiques pertinentes. Ces composés considérées comme étant des bases et sont plus communément appelées "bases de Schiff " en l'honneur d'Hugo Schiff, qui a synthétisé ce type de composé pour la première fois en 1864 [2]. Ils sont utilisés en médecine et comme ligands organiques en chimie de coordination. Ceci est dû à la facilité de leur préparation et à la diversité de leurs applications en raison de la stabilité relative de leurs complexes avec la majorité des métaux de transition. Ces composés iminiques bases de Schiff présentent aussi un large éventail d'applications potentielles dans différents domaines interdisciplinaires [3] et sont le résultat de la condensation d'amines primaires aliphatiques ou aromatiques avec des aldéhydes ou des cétones. Quant à la catégorie bases de Schiff type hydrazones, elle est obtenue en faisant réagir de manière équimoléculaire de l'hydrazine ou hydrazine N-substitué (NH_2-NHR ; $R=H, Alkyle, Acyle..$) avec un dérivé carbonyle. On relève la présence dans leurs structures le groupement azométhine $>C=N-NHR$ caractéristique de la fonction hydrazone [4]. Quant à la deuxième gamme de bases de Schiff type azines, elle est préparée par la mise en commun d'une mole d'hydrazine hydratée (NH_2-NH_2) avec deux moles d'un même dérivé carbonyle (azine symétrie) [5] ou de deux dérivés carbonyles différents (azine non-symétrie) [6]. Dans ces composés le groupement caractéristique de la molécule est une α -

di-imine de structure $R_1R_2C=N-N=CR_3R_4$ constituée de deux unités identiques ou différentes reliées par le pont N-N.

Toutes les réactions impliquant l'hydrazine et ses dérivés (hydrates ou sels) sont extrêmement dangereuses. Ces produits chimiques sont toxiques et signalés comme des agents suspects de cancer [7], et une extrême prudence doit être appliquée lors de leur utilisation.

Ce chapitre propose un certain nombre d'outils bibliographiques théoriques et expérimentaux permettant de justifier et de mieux comprendre les démarches adoptées au cours de nos travaux. Aussi il regroupe des recherches publiées et menées sur les dérivées d'hydrazine comportant dans leurs structures, en plus des fonctions iminiques particulièrement du type hydrazones et azines, d'autres hétéroatomes en situation stéréochimique favorable leur permettant d'être utilisés en tant que ligands organiques potentiellement chélatants et accéder à la conception de matériaux moléculaires hydriques à propriétés physico-chimiques et même biologiques très intéressantes.

I.2. Les imines

I.2.1. Généralité

Une imine est un composé organique qui se distingue par une double liaison carbone-azote et dans lequel l'hétéroatome est lié à un hydrogène, un groupe alkyle ou à un autre atome d'azote (Hydrazone et Azine) via son troisième électron de valence.

Les imines sont des analogues des composés carbonylés (aldéhydes et cétones) dans lesquels l'oxygène est remplacé par un groupement $=N-R$. Lorsque $R = H$, le composé est une imine primaire ; lorsqu'il s'agit d'un alkyle, aryle, etc, c'est une imine secondaire. Lorsque R est un groupe hydroxyle (OH), l'imine est appelée oxime [8], alors que si $R = -NH_2$, elle est appelée hydrazone (Tab I.1).

Une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote n'est attaché qu'à un groupe alkyle et à un atome d'hydrogène, est appelée « aldimine » (de aldéhyde et imine). En fonction que l'atome d'azote soit lié à un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarbyle, on l'appellera « aldimine primaire » ou « aldimine secondaire ». Dans la situation où le carbone lié à l'azote est attaché deux groupes alkyles, la molécule imine est appelée « cétimine » (de cétone et imine). De même, en fonction de la nature du substituant de N, on l'appellera « cétimine primaire » ou « cétimine secondaire » [9] (Schéma I.1).

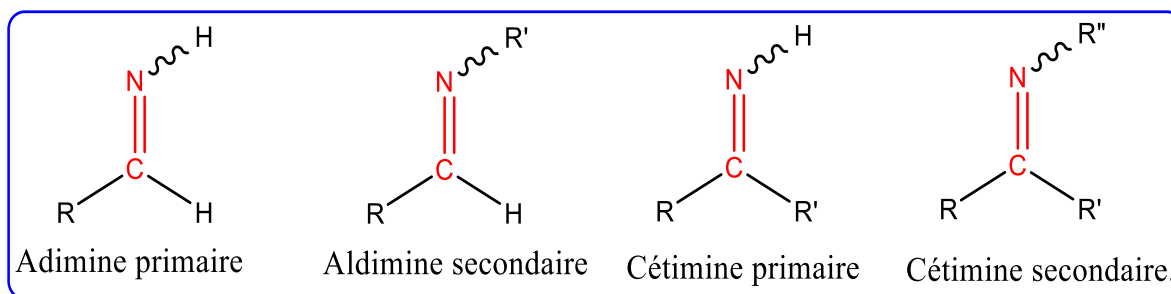


Schéma.I. 1. Différentes Catégories D'imines.

I.2.2. Formation des imines

L'ammoniac (NH_3), les amines primaires (R-NH_2), l'hydroxylamine (HO-NH_2), les hydrazines (R-NH-NH_2), la semicarbazide ($\text{NH}_2\text{-CO-NH-NH}_2$), la thiosemicarbazide ($\text{NH}_2\text{-CS-NH-NH}_2$), tous composés nucléophiles, réagissent avec les aldéhydes et les cétones en s'y additionnant pour former un adduit appelé un dérivé α -hydroxyaminé instable, suivi par l'élimination d'une molécule d'eau pour conduire à la formation du groupement fonctionnel C=N- caractéristique de la fonction imine. L'ensemble de ces réactions, addition suivie par une élimination, est connu sous le nom d'une condensation ^[10] (Schéma I.2).

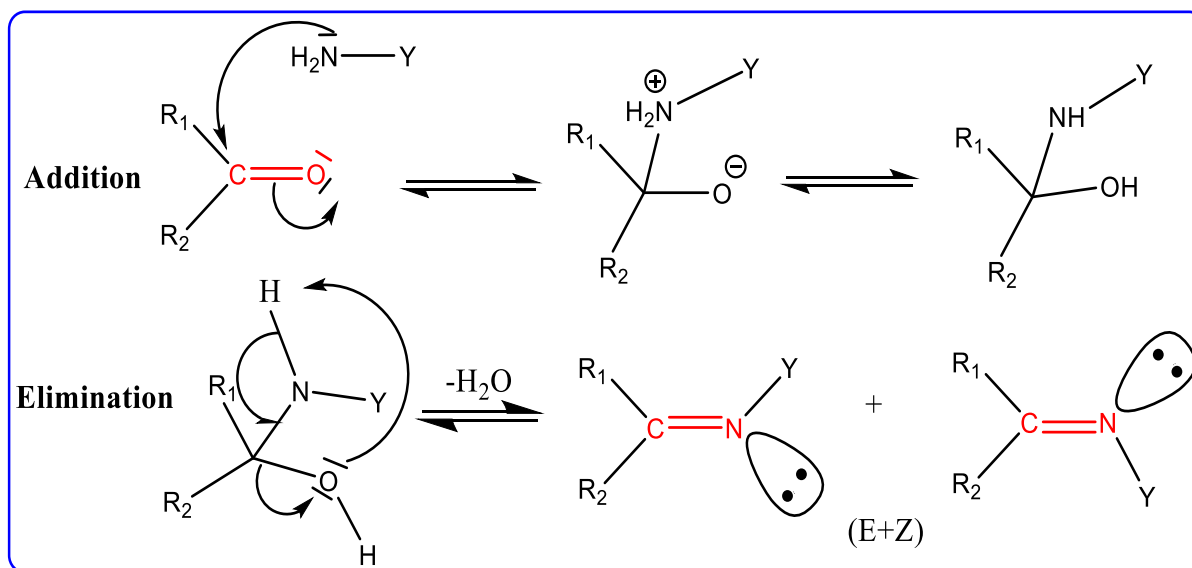
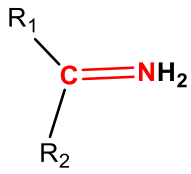
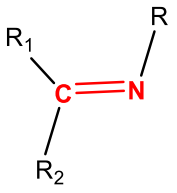
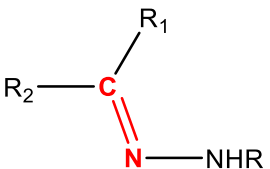
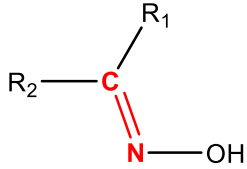
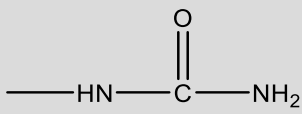
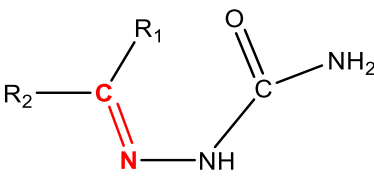
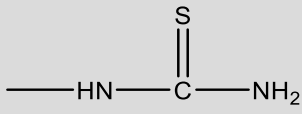
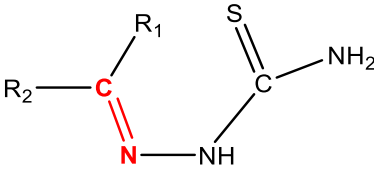


Schéma.I. 2. Mécanisme de la formation d'une imine.

Tableau I. 1. Structures des principaux dérivés iminiques.

Y	Réactif	Produit
-H	Ammoniac	 <p>Imine primaire</p>
-R	Amine primaire	 <p>Imine secondaire</p>
-NHR	Hydrazine N-substitué	 <p>Hydrazone</p>
-OH	Hydroxylamine	 <p>Oxime</p>
	Semicarbazide	 <p>Semicarbazone</p>
	Thiosemicarbazide	 <p>Thiosemicarbazone</p>

I.2.3. Stéréochimie

La stéréochimie et la géométrie des imines sont étroitement liées, ce qui nous aide à bien comprendre leurs arrangements spatiaux et leurs configurations. La présence d'une double liaison C=N (imine...) empêche la rotation des deux atomes l'un par rapport à l'autre et la molécule peut se présenter sous la forme de deux isomères géométriques "E" et "Z" énergétiquement différents (Figure I.1). La géométrie des imines peut être influencée par des facteurs électroniques, stériques tels que la longueur de la liaison entre le carbone et l'azote, les interactions réticulées entre les groupes substituants et la présence d'autres groupes fonctionnels tels que les hydroxyles ou amines [11].

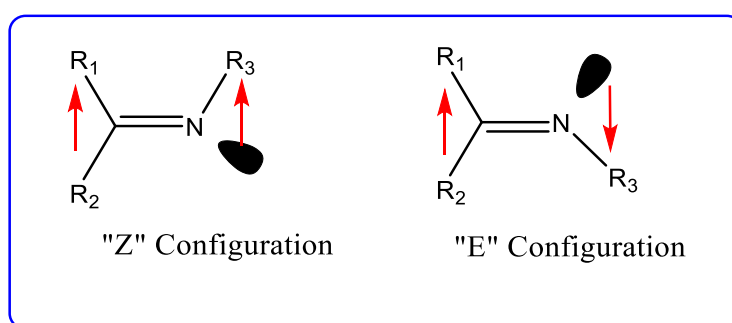


Figure I. 1. Isomères géométriques d'une imine.

I.2.4. Les imines dérivés d'hydrazine.

Les hydrazones sont le produit de condensation de l'hydrazine avec un dérivé carbonyle. Elles sont considérées comme étant une catégorie de bases de Schiff et jouent un rôle important en chimie organique, physique, analytique, de coordination et d'autres domaines scientifiques tels que la pharmacie, biologie.

1.2.4.1. L'hydrazine

L'hydrate d'hydrazine, noté NH₂-NH₂.H₂O, est un liquide couramment utilisé en commerce. Bien qu'il soit toxique, il est stable à température ambiante. À l'inverse, l'hydrazine pure obtenue par déshydratation de l'hydrate avec de l'hydroxyde de potassium n'est pas utilisée en commerce car elle est explosive au contact de l'oxygène. L'hydrate d'hydrazine est une base forte qui réagit vivement avec les dérivés carbonyles aldéhydes et cétones aliphatiques et aromatiques en proportions stœchiométriques 1/1, en présence ou sans catalyseur pour produire l'hydrazone correspondante.

La base hydrazine est une molécule formée par l'assemblage de deux molécules d'ammoniac NH₃. La structure est obtenue en enlevant un atome d'hydrogène de chaque molécule

d'ammoniac dont la géométrie de la sous-unité de l'hydrazine N-NH₂, est une pyramide à base triangulaire. La distance entre les deux atomes d'azote est de 145 pm ^[12] (Figure I.2).

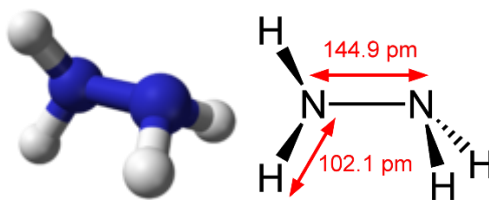


Figure I. 2. Structure spatiale de l'hydrazine.

I.2.4.2. Les dérivés carbonylés

La fonction carbonyle constituée d'une double liaison carbone - oxygène C=O, est à l'origine de deux familles de composés organiques importants : les aldéhydes et les cétones (Figure I.3), ainsi que dans d'autres classes telles que les acides carboxyliques et leurs dérivés. L'atome de carbone fonctionnel n'est lié qu'à des atomes d'hydrogène ou de carbone. De plus, la fonction carbonyle occupe une place cruciale en chimie organique puisqu'elle peut être convertie en une large gamme de fonctions organiques souhaitables et permet donc l'accès à la synthèse d'une panoplie de nouvelles molécules organiques souhaitées.

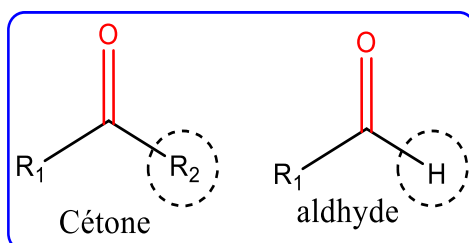


Figure I. 3. Structures de dérivés carbonylés (R1; R2 : des groupes alkyles ou aryles).

Dans le groupement carbonyle le carbone est hybridé sp² et la molécule est plane avec des angles de liaison voisins de 120°. Bien que la liaison C=O soit très forte (178 kcal/mol) avec longueur de 1.23 Å, c'est une double liaison très réactive. Cette réactivité est causée par la différence d'électronégativité entre le carbone et l'oxygène (2.55/3.44), ce qui entraîne un déplacement par effet mésomère des électrons π vers l'atome d'oxygène (Figure I.4). La liaison C=O est donc polarisée dans le sens : (+ δ) C \rightarrow O(- δ). Cette polarisation peut être décrite par l'écriture des deux formes résonantes du groupement carbonyle ^[13] (Schéma I.3)

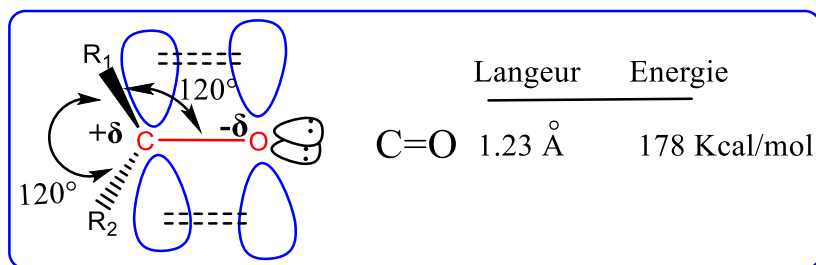


Figure I. 4. Caractères physiques de la liaison C=O

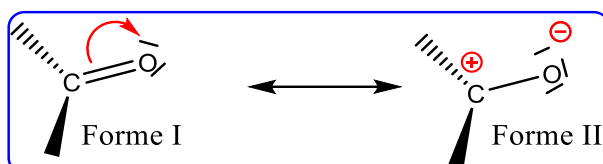


Schéma.I. 3. Formes limites mésomères d'un groupement carbonyle.

I.2.5. Réactivité de la liaison C=O vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile

Certains paramètres influent sur la réactivité le groupe carbonyle C=O et sa vitesse de réaction lorsqu'il est mis en contact avec un nucléophile, parmi eux :

I.2.5.1. Nature des substituants portés par le carbone fonctionnel

La réactivité des dérivés carbonylés, dépend du voisinage de l'atome de carbone doublement lié à l'atome d'oxygène (Figure I.5). Plus le carbone du carbonyle est électropositif et plus l'attaque d'un nucléophile sur ce dernier est favorable. Ainsi tous les groupes attracteurs d'électrons par effets mésomère ou inductif rendront le carbone encore plus électrophile et donc plus réactif. Alors que les groupements électrodonneurs le rendront moins électropositif et donc moins réactif vis-à-vis d'un nucléophile [14].

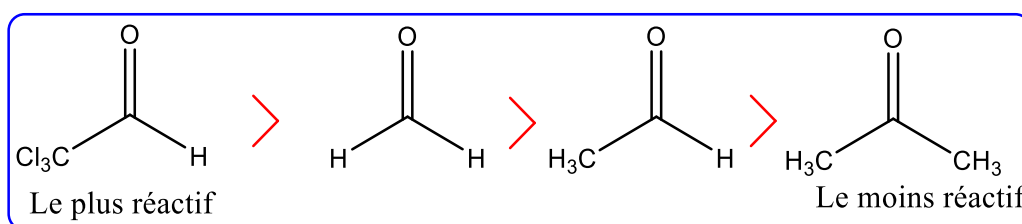


Figure I. 5. Ordre de réactivité du groupement carbonyle.

I.2.5.2. Nature du nucléophile

Un nucléophile faible agit lentement sur le site électrophile et elle doit être dans la plupart des cas catalysée par acide. Il s'agit alors des réactions acido-catalysées dans lesquelles il y a d'abord une association de l'électrophile H⁺ avec l'oxygène du carbonyle ce qui augmente sensiblement la vitesse de cette réaction vis-à-vis de l'attaque nucléophile ultérieure (Schéma

Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

I.4). En revanche, des nucléophiles forts comme l'ion cyanure réagissent en l'absence de catalyseur.

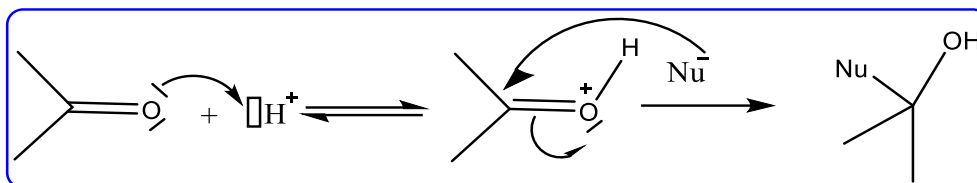


Schéma.I. 4. Addition nucléophile catalysée par un acide.

Cependant une catalyse basique permet d'augmenter la réactivité d'un nucléophile faible de type NuH en le déprotonant en Nu⁻, ce qui le rend plus fort et actif (exemple : HCN → CN⁻) (Schéma I.5).

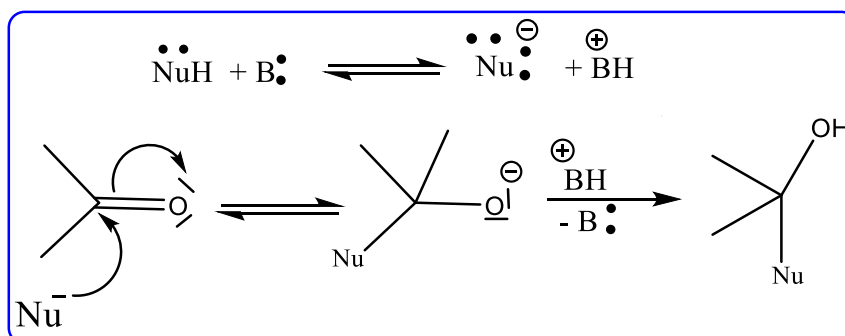


Schéma.I. 5. Effet d'un catalyseur basique sur l'activation du Nu.

I.2.5.3. Effet de la nature du solvant.

L'attaque du nucléophile peut également être activée par des liaisons « hydrogène ». Cette activation nécessite la présence d'un solvant polaire protique, où l'oxygène du groupe carbonyle peut former une liaison "hydrogène" avec ce solvant, ce qui entraîne une augmentation de la charge positive partielle du carbone de C=O ^[15] (Figure I.6).

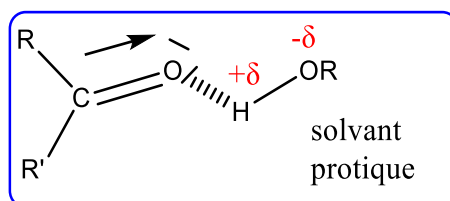


Figure I. 6. Activation du carbonyle en présence d'un solvant polaire protique.

I.2.5.4. Effet stérique des substituants et du nucléophile

Le volume des substituants a aussi une importance sur la vitesse de la réaction d'addition sur le groupement carbonyle. Les substituants de grandes tailles gênent l'approche du réactif nucléophile et diminuent la vitesse de la réaction. La di-t-butylcétone ((CH₃)₃C)₂C=O ne réagit qu'avec des réactifs nucléophiles de faible volume et de haute réactivité ^[16] (Figure I.7).

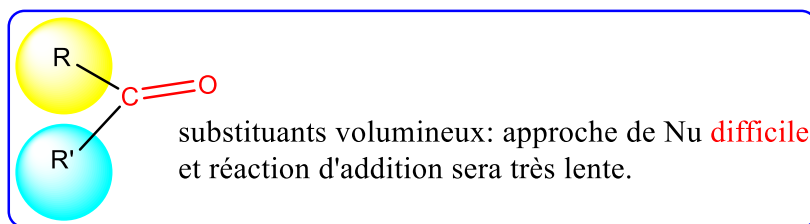


Figure I. 7. Influence du gêne stérique sur la réactivité du carbonyle.

En conséquence, nous pouvons conclure que les substituants du carbone ont un effet sur la vitesse de la réaction d'addition via des effets électroniques et stériques, tout comme la nature et le volume du nucléophile.

I.3. Les base de Schiff de type hydrazones

Les hydrazones sont des dérivés d'hydrazine typiquement produites par condensation d'une hydrazine appropriée avec un composé contenant un groupement carbonyle (aldéhydes ou cétones), et qui représentent une famille de composés organiques à squelette de base de type $R_1R_2C=N-NHR_3$. Elles sont largement distribuées dans le monde naturel, y compris dans les plantes, les micro-organismes et les organismes marins ^[17]. L'hydrazone peuvent se présenter sous plusieurs formes (Fig I.8): Hydrazone non substituée ou substituée (Carboalkyloxyhydrazone ; Phénylhydrazone et Semicarbazone, ...).

Ces composés sont facilement accessibles et très utiles en synthèse organique. Ils peuvent participer à divers types de réactions, telles que les réactions d'addition radicalaire, nucléophile et électrophile. Ils sont importants dans la synthèse hétérocyclique en tant que précurseurs de nombreux hétérocycles azotés, comme dans la synthèse de Fischer-indole, et sont également utiles pour l'interconversion de groupes fonctionnels ^[18,19].

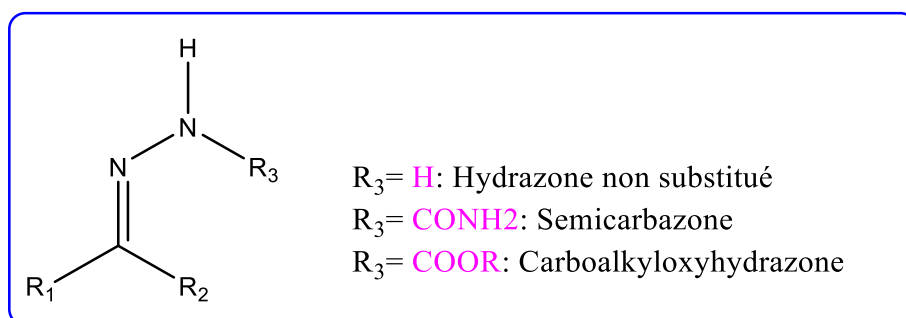


Figure I. 8. Squelette de base de l'hydrazone et ses dérivées.

I.3.1. Méthodes de synthèse des hydrazones

Dans ce qui suit, nous mentionnons certaines méthodes de synthèse des hydrazones.

I.3.1.1. Condensation entre une hydrazine et un composé carbonylé

Le processus le plus courant pour synthétiser une hydrazone est de procéder à la condensation d'une hydrazine avec un aldéhyde ou une cétone aliphatique ou aromatique. Lorsque l'hydrazine n'est pas substituée, une double condensation avec le composé carbonylé peut se produire (formation d'azine). Cependant, l'utilisation d'hydrazines N-mono- ou N,N-disubstituées permet d'éviter cette double condensation et de synthétiser facilement les hydrazones correspondantes [20]. Le Schéma.I.6 montre la procédure de formation de ces phases moléculaires.

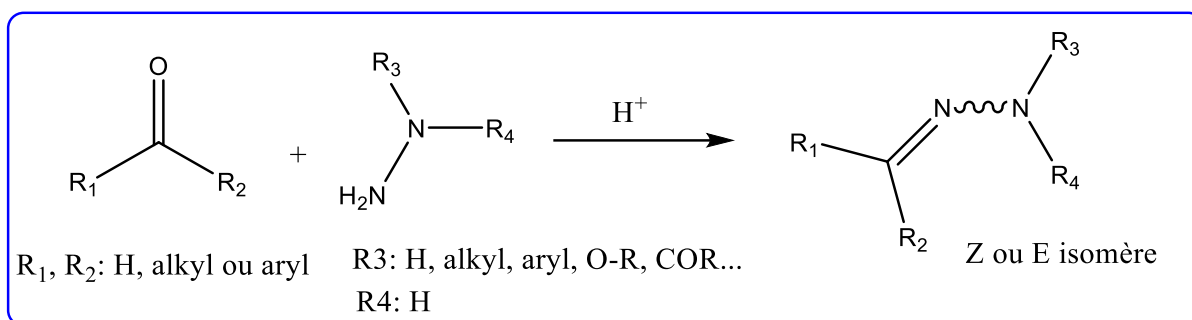


Schéma.I. 6. Synthèse d' hydrazones par condensation de l'hydrazine avec un dérivé carbonylé (aldéhyde ou cétone).

I.3.1.2. La réaction de Japp-Klingemann

La synthèse de dérivés d'hydrazone peut être effectuée en se servant d'un réactif autre que l'hydrazine et d'autres dérivés carbonylés. L'addition d'ions diazonium à des composés méthylènes actifs peut également entraîner la formation d'hydrazones (réaction de Japp-Klingemann) [21]. C'est une réaction chimique utilisée pour synthétiser des hydrazones à partir de β-céto-acides ou β-céto-esters et de sels d'aryle diazonium en milieu basique. La réaction porte le nom des chimistes Francis Robert Japp et Felix Klingemann (Schéma I.7).

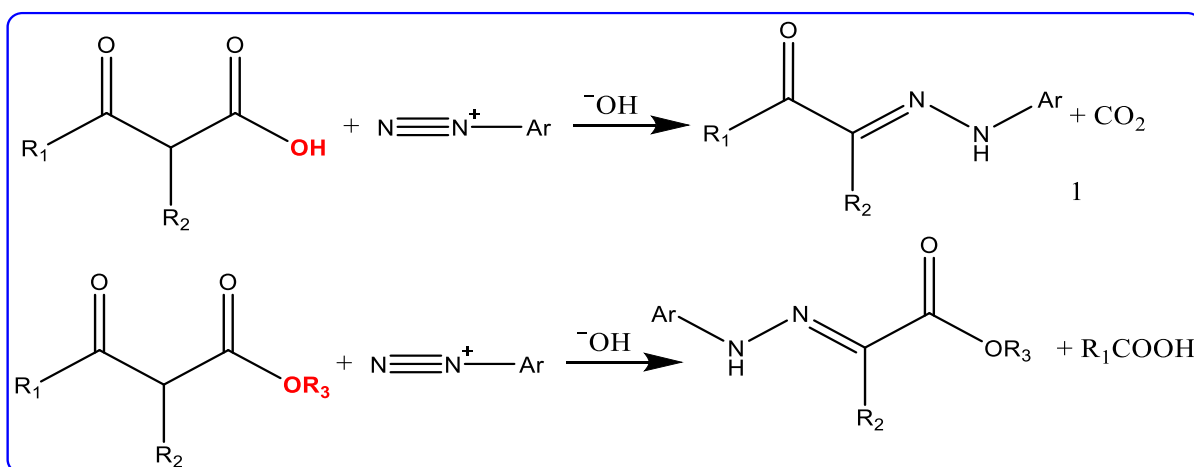


Schéma.I. 7. Synthèse d'hydrazones par le biais de la réaction de Japp-Klingemann.

Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

Le mécanisme de la synthèse à partir du dérivé β -cét-ester est présenté ci-dessous. En présence d'ions hydroxydes, l'anion du méthylène activé (a) est formé. Il réagit avec le sel dediazonium pour former l'intermédiaire azo (b). Après l'attaque de l'ion hydroxyde, un réarrangement entraîne une décarboxylation, (ou la perte d'un groupement acidecarboxylique), et l' α -cétohydrazone est formée (Schéma I.8).

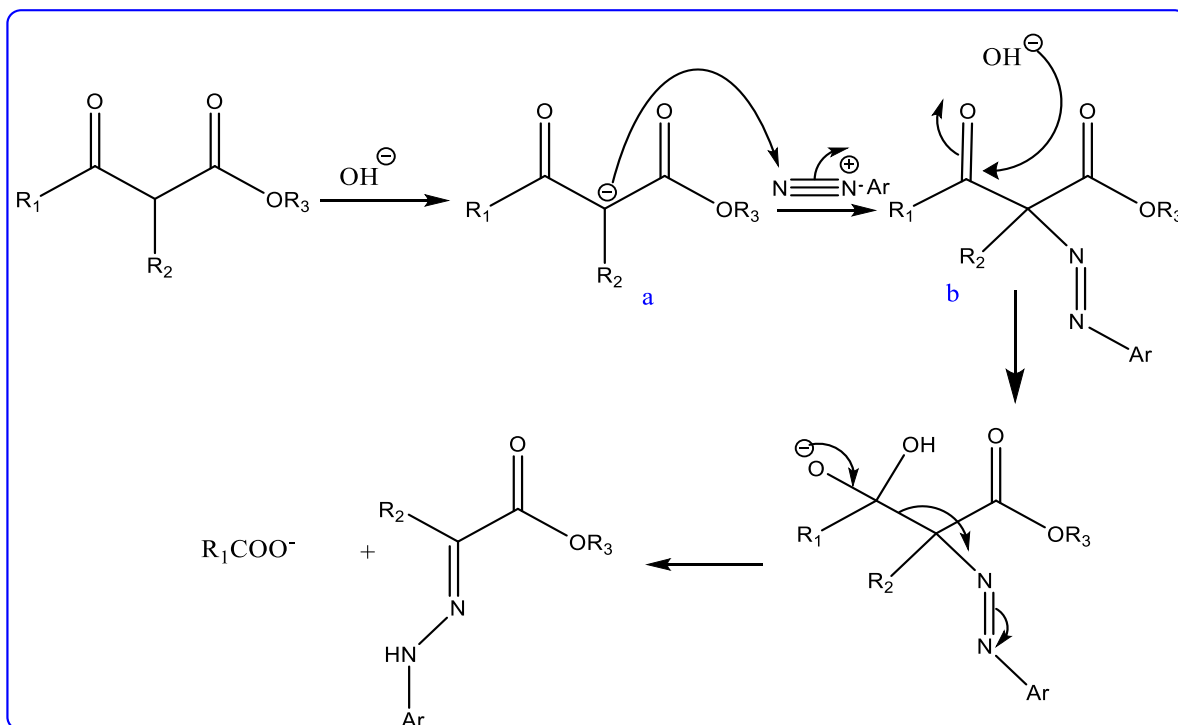


Schéma.I. 8. Mécanisme de la synthèse avec la perte d'un acide.

Les hydrazones de la réaction de Japp-Klingemann sont le plus souvent utilisées comme intermédiaires dans les synthèses de molécules organiques plus complexes. L'exemple ci-dessous, illustre la synthèse d'une phénylhydrazone qui peut être chauffée en présence d'acide fort pour produire un indole via la synthèse d'indole Fischer ^[22] (Schéma I.9).

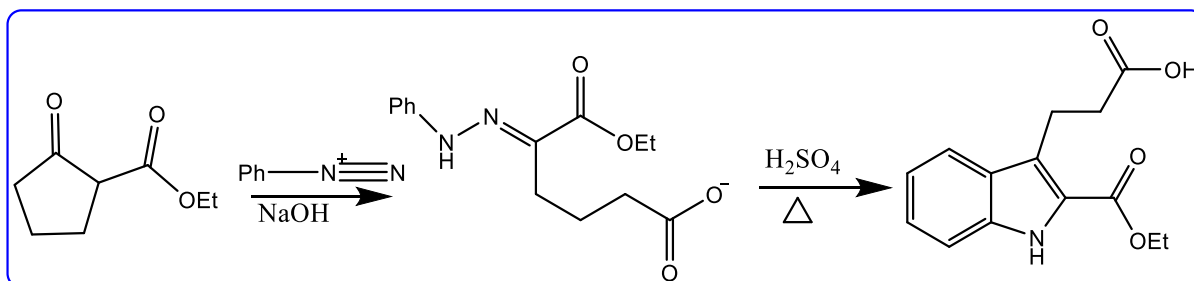


Schéma.I. 9. Préparation d'indole à partir de l'hydrazone de Japp-Klingemann.

I.3.1.3. Addition nucléophile sur un sel de diazonium

En 1973, le groupe de Takamura a décrit la réaction d'un α -diao ester et d'une base permettant la formation d'une alkyldiazone [23]. Dans cet exemple, le n-butyllithium se comporte comme un nucléophile et s'additionne sur le composé diazo (Schéma I.10).

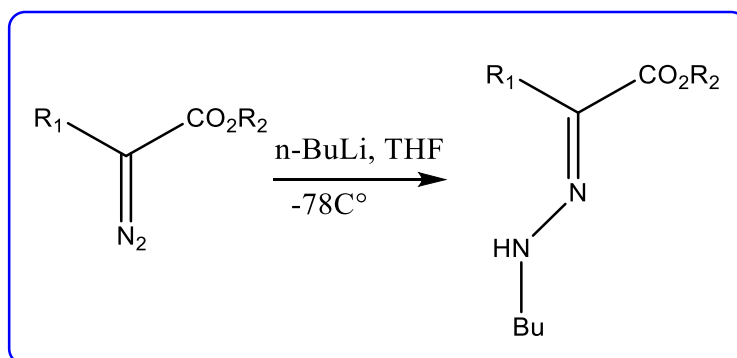


Schéma.I. 10. Synthèse d'hydrazones par addition du n- butyllithium sur un α -diao ester.

Plus tard, le même groupe a poursuivi cette étude pour inclure les arylhydrazones [24] en les réagissant avec un sel de diazonium à $-68^\circ C$ en THF et le phényllithium pour conduire à l'hydrazone de configuration anti à 86%. La présence de ce groupement phényle a permis de coupler cette réaction à une cyclisation de Fischer pour obtenir l'indole correspondant (Schéma I.11).

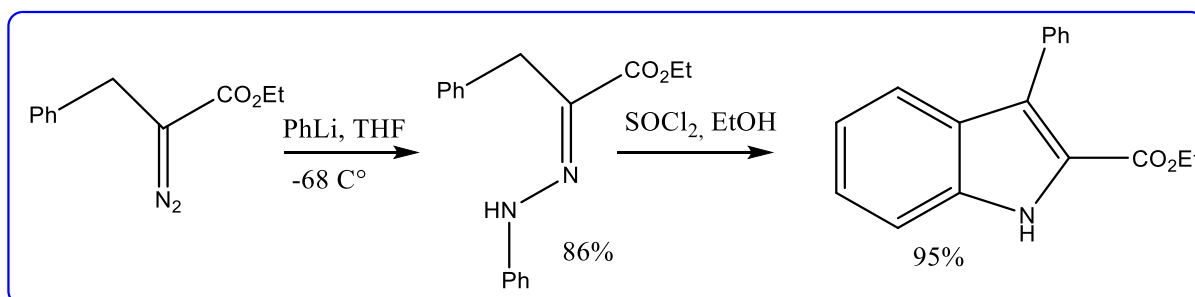


Schéma.I. 11. Synthèse d'hydrazones par addition du phényllithium sur un α -diao ester. Cette réaction donne également de bons résultats avec les organomagnésiens mais ne fonctionne pas avec des organozinciques, même à température ambiante [25].

I.3.1.4. Condensation entre une hydrazine et une imine

Une autre approche de synthèse de ce type de composés hydrazone fut décrit en partant non pas d'un dérivé carbonylé. Fait de la faible électrophilie, les réactions d'addition aux imines sont souvent moins développées que celles aux composés carbonylés. L'électrophilie de l'imine peut être améliorée, ce qui rend concevable une variété de réactions d'addition nucléophiles, avec l'utilisation d'un activateur approprié qui peut se fixer à l'atome d'azote de l'imine [26].

Dans ce contexte, la synthèse de la 2-hydrzonocoumarine (**III**) a été réalisée par Borisovet al. (2007)^[27], suite à la condensation de l'imine (**I**) avec la 4-bromophénylhydrazine (**II**) (Schéma I.12).

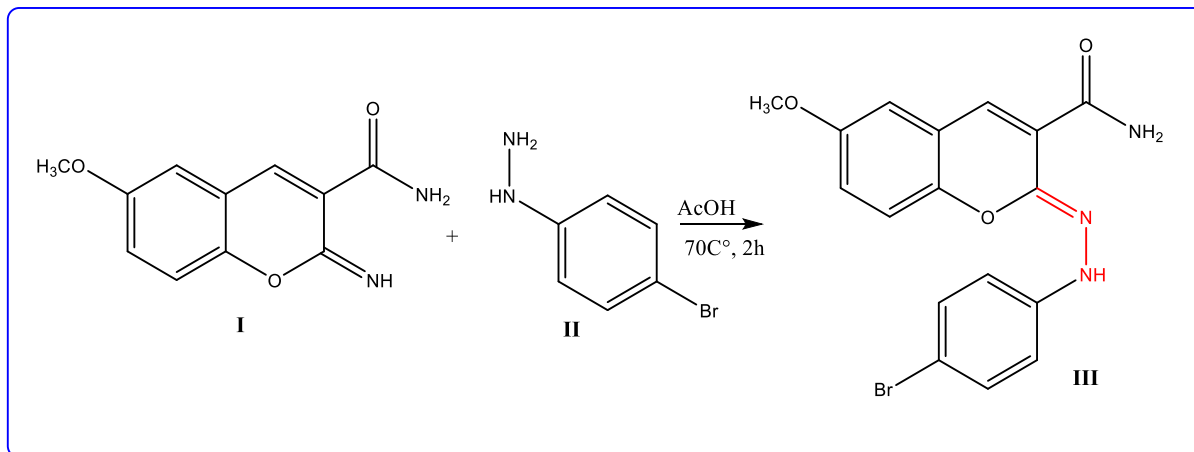


Schéma.I. 12. Synthèse d'hydrzonocoumarine à partir d'une imine

I.3.1.5. Condensation de l'aldéhyde salicylique avec le 2-hydrazinobenzothiazole

La préparation d'hydrazone N-substituées dont le radical est un hétérocycle, a pu être menée en vue de leur large application dans divers domaines, particulièrement biologique, pharmaceutique et médicinal. Dans ce contexte Calinescu et Coll ont préparé la benzothiazol-2-ylhydrazone en utilisant la méthode décrite par Katz^[28]. Ils ont effectué la réaction de condensation du salicylaldéhyde avec le 2-hydrazinobenzothiazole dans le méthanol, en utilisant des quantités équimolaires, et au reflux pendant 3 heures. Le 2-hydrazinobenzothiazole a été synthétisé à partir de 2-mercaptobenzothiazole et d'hydrazine hydratée dans du méthanol en utilisant une micro-onde pendant 1 minute^[29] (Schéma I.13).

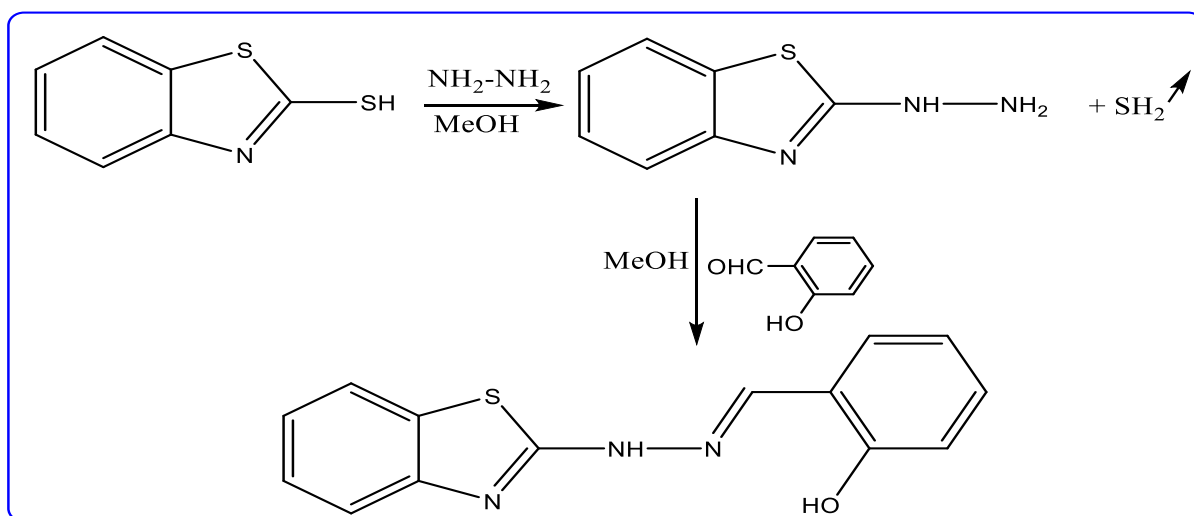


Schéma.I. 13. Synthèse de la benzothiazol-2-ylhydrazone.

I.3.1.6. Addition des hydrazines fluoroalkylées sur les phosphoallènes

Dans la diversification des méthodes de synthèse des hydrazones, des stratégies furent développées en utilisant comme substrat des dérivés alléniques. Le travail mené par les hydrazines fluoroalkylées qui s'additionnent sur les phosphoallènes pour conduire à des hydrazones N-fluoroalkylés β -phosphonates avec de bons rendements. Les hydrazones sont obtenues en chauffant à reflux un mélange d'allène et l'hydrazine correspondante dans l'éthanol pendant 6h ^[30] (Schéma I.14).

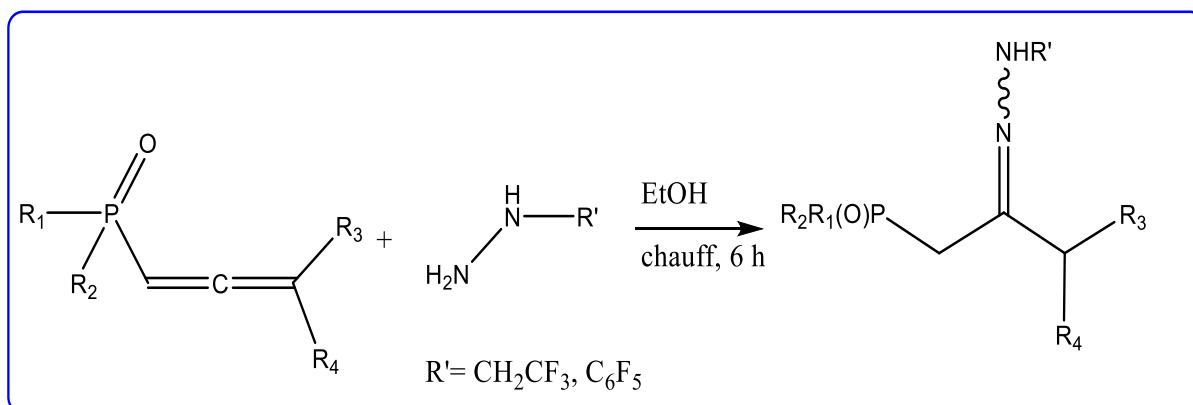


Schéma.I. 14. Synthèse d' hydrazones N-fluoroalkylés β -phosphonates

I.3.2. Quelques propriétés physico-chimiques des hydrazones

I.3.2.1. Réactivité nucléophile/ électrophile des hydrazones

Les hydrazones sont caractérisées par leur squelette central $\text{N}=\text{N}=\text{C}$; responsable de leur diversité réactionnelle. En effet, la réactivité de ces composés azotés peut être interprétée ; d'un point de vue structural, selon deux façons différentes ^[31] (Schéma I.15):

- L'hydrazone est une imine N-substituée par un groupe amino. Cette fonction leur confère un caractère électrophile, lié à la polarisation de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ semblable à celle d'un composé carbonyle.
- L'hydrazone est une aza-énamine, induisant un caractère nucléophile au carbone de l'hydrazone par la participation à la conjugaison du doublet non liant de l'azote terminal avec la liaison double $\text{C}=\text{N}$.

Les deux types de réactivité ont été observés et exploités. Cela dépend fortement de la nature des substituants, de celle des partenaires de réaction (nucléophiles, électrophiles ou autres), du mode d'activation par différents catalyseurs et des conditions de réaction. C'est l'une ou l'autre des propriétés qui s'exprimera.

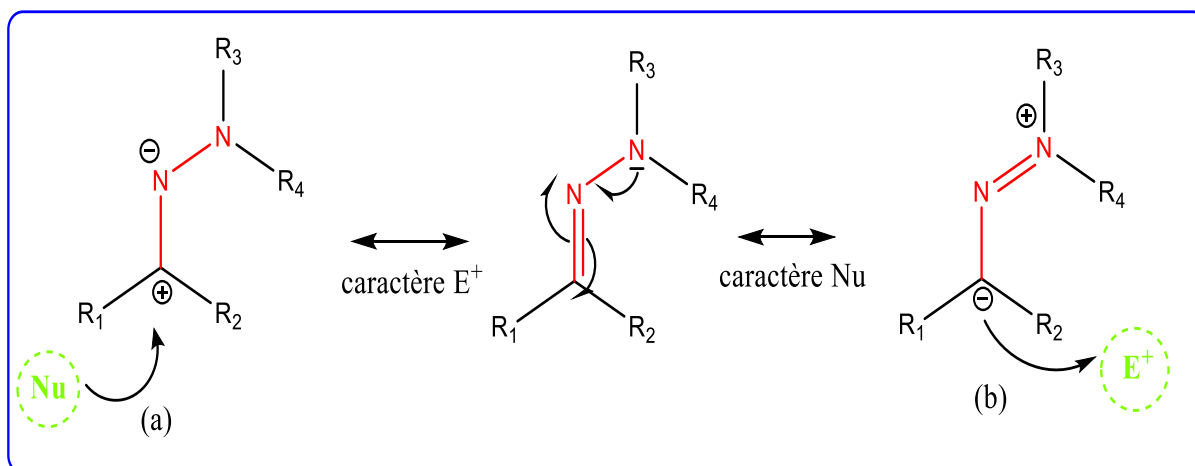


Schéma.I. 15. Réactivité nucléophile et électrophile de l'hydrazone.

Ainsi, la présence de ces nombreux sites actifs confère à ces composés diazotés une réactivité complexe et variée. Celle-ci met notamment en jeu des réactions avec des nucléophiles, des électrophiles et d'autres réactifs chimiques. Étant des nucléophiles ambidents, les hydrazones réagissent avec des réactifs électrophiles avec la participation; soit de l'atome d'azote en générant le composé «A » d'après **Li et al** [32], soit du carbone azométhine pour donner le produit « B » selon **Akulov et al** [33]. Tandis que les équipes de **Matador et al** [34] avec **Su et Aprahamian** [35], ont étudié la possibilité d'attaque de cet atome de carbone par des nucléophiles pour former, respectivement ; des produits à la fois de substitution « C », et d'addition « D ». Cependant, les bases fortes sont susceptibles de déprotoner les hydrazones pour former des anions de types « E » [36]. En outre, des réactions d'oxydation des hydrazones en composés diazo « F »; ont été décrites par **Nicolle et Moody** [37], alors que leur réduction en différentes hydrazines mono-, di- et trisubstituées « G » (Schéma I.16), a été rapportée par **Perdicchia et al** [38] suivant une nouvelle méthodologie à haut rendement. L'obtention de tous ces produits n'est possible, que sous des conditions opératoires judicieuses ; notamment la présence de réactifs et catalyseurs appropriés.

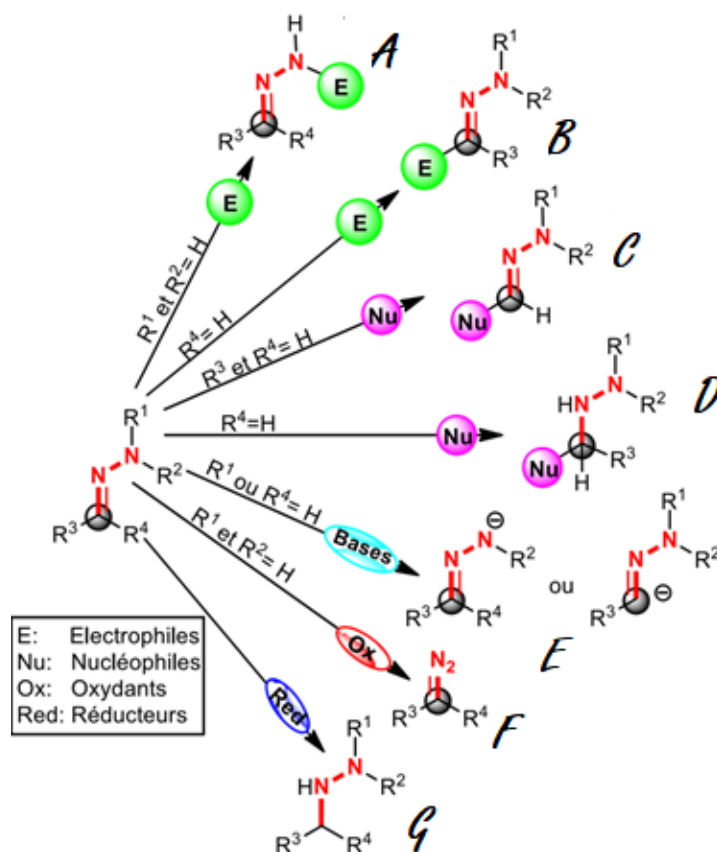


Schéma.I. 16. Les différents types de réactions menées sur l'hydrazine.

I.3.2.2. Tautomérisation Azo-hydrazone

La tautomérie de type azo-hydrazone observée dans les structures de composés azoïques a été découverte en 1884 par Zincke et ses collègues [39]. En revanche, la tautomérie de l'azo-hydrazone a été étudiée par de nombreux chercheurs pour déterminer leurs structures et leur stabilité en phase gazeuse ou même en présence d'un solvant (Schéma I.17). Ce phénomène est très important pour les colorants azoïques commerciaux. Cette découverte a motivé les chercheurs à se concentrer sur l'étude du phénomène de tautomérie azoïque /hydrazone. Parce que les tautomères ont des couleurs, des propriétés et des caractéristiques physiques toxicologiques différentes. L'équilibre azo-hydrazone est contrôlé par plusieurs facteurs tel que : La liaison hydrogène, l'effet de solvant, l'effet de substituant, la température et le pH [40]. Ce phénomène apparaît à travers le travail de J.M.V. Ngororabanga et de ses collègues dans la synthèse de nouveaux complexes de cuivre portant des propriétés différentes [41].

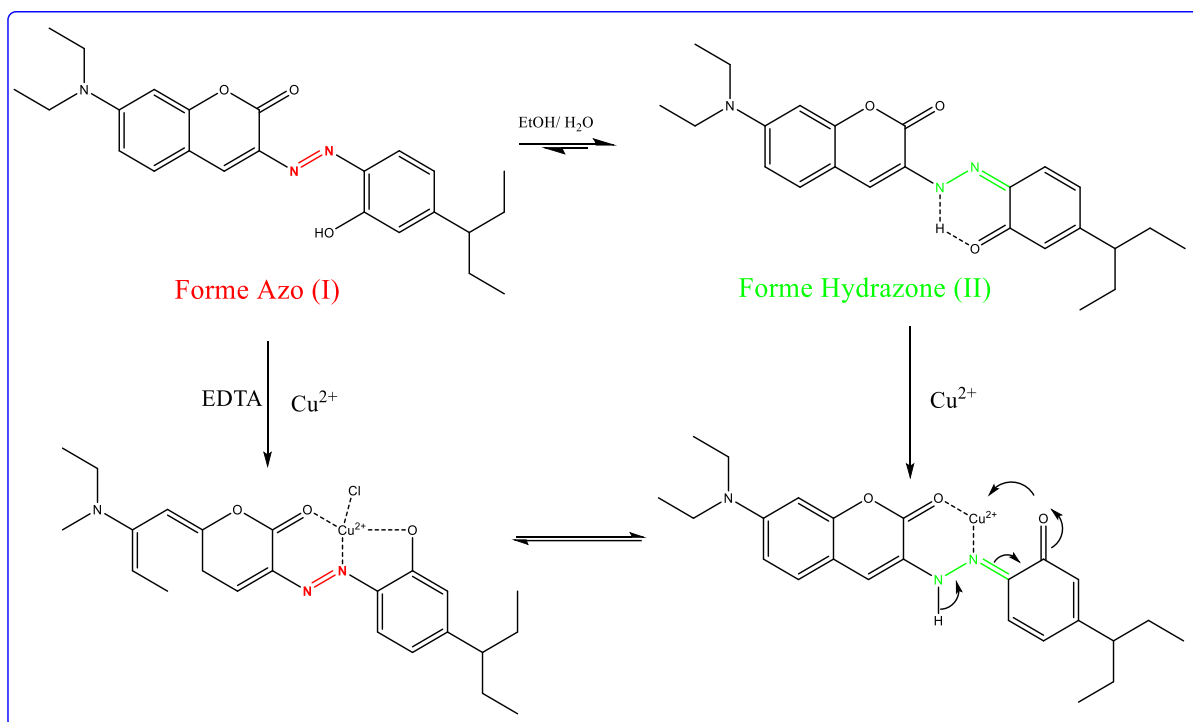


Schéma.I. 17. Tautomérisation Azo-hydrazone.

I.3.2.3. L'auto-oxydation

La coloration jaune observée lors de la mise en solution des N-arylhyazones a été expliquée par la présence de la forme "azo" en équilibre tautomère. Il s'est avéré que cette coloration n'est pas causée par la formation de chromophore « azo » mais plutôt due à l'auto-oxydation de l'hydrazone. Le processus de transformation du groupement "azométhine" en « azo » correspond à un processus radicalaire, suite à une exposition à la lumière [42]. Ce phénomène explique la sensibilité des hydrazones envers l'oxygène, et elles seront oxydées en peroxydes comme indiqué sur le schéma I.18 ci-dessous.

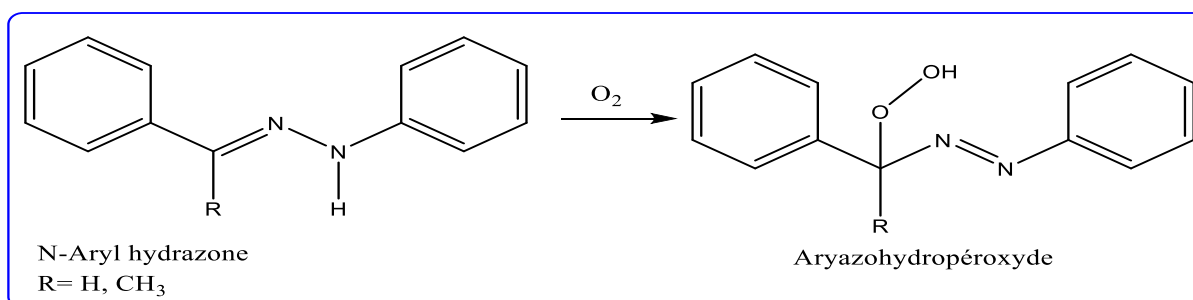


Schéma.I. 18. Auto-oxydation de l'hydrazone

I.3.3. Intérêts des hydrazones

Un rôle important est joué par les molécules à doubles liaisons carbone-azote à la fois chimiquement, physiquement et biologiquement. En particulier, les hydrazones sont des composés bioactifs avec des propriétés pharmacologiques remarquables et des caractéristiques

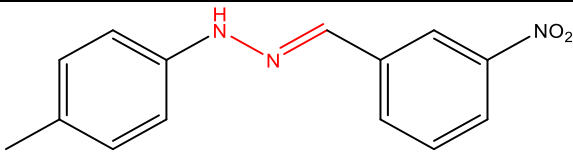
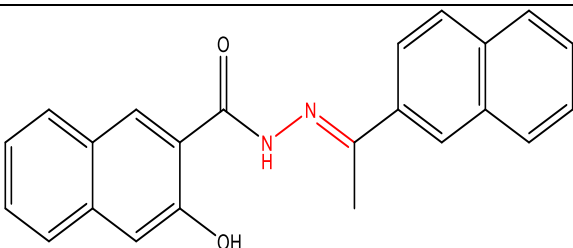
Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

intrigantes qui peuvent être en mesure de répondre à de nombreux besoins industriels et environnementaux. On cite à titre d'exemples quelques applications, en mettant l'accent en particulier sur celles ayant été développées ces dernières années.

I.3.3.1. Les hydrazones en tant qu'agents anti-corrosifs

Depuis longtemps, la corrosion est considérée comme un problème majeur dans le domaine industriel et cela cause des pertes de millions de dollars annuellement. A cet effet, plusieurs techniques ont été développées et utilisées pour remédier à ce problème, notamment, l'utilisation des inhibiteurs organiques qui est considérée comme l'une des techniques les plus appliquées et les plus efficaces [43]. De nombreuses recherches dans le domaine de la corrosion prouvent que plusieurs hydrazones et leurs dérivés sont signalés comme inhibiteurs de corrosion pour divers métaux et alliages dans divers milieux (Tab I.2).

Tableau I. 2. Hydrazones testées ayant un pouvoir anti-corrosif.

L'équipe de recherche	Milieu / Echantillon	Molécule anti-corrosive
N. Chafai et al [44]	- Solution de H ₂ SO ₄ (0.5 M) - Masse d'acier : C: 0.418%, Mn: 0.730%, Mo: 0.012%, P: 0.016%, S: 0.019%, Si: 0.245%, Ni: 0.079%, F: 0.777% et Fe: 98.09873%	 Efficacité d'inhibition (IE %) = 86.52 %
A.Fouda et al [45]	- Solution de H ₂ SO ₄ (0.5 M) - Les expériences ont été réalisées avec des échantillons d'acier (C: 0,2%, Mn: 0.35%, P 0.024%, Si 0.003%, et le reste en fer)	 Efficacité d'inhibition (IE %) = 62.08 %

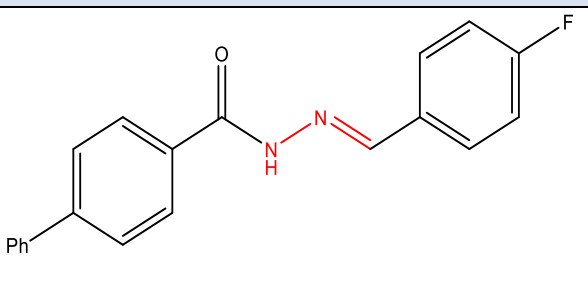
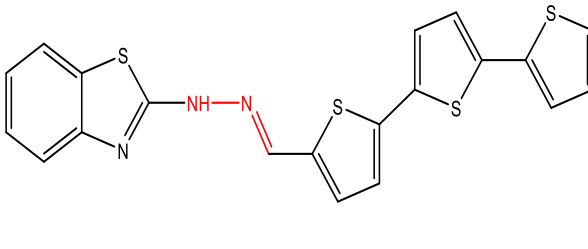
I.3.3.2. Propriété optique non linéaire (NLO)

Les matériaux organiques optiquement non linéaires (NLO) ont été largement utilisés comme blocs de construction vitaux pour divers stockages de données, limitation de puissance optique, et les applications de détection de signal [46] en raison de leur faible coût et de leur excellente accordabilité structurelle. Les hydrazones et leurs dérivés ont été établis en tant que matériaux optiques non linéaires (NLO) de haute qualité. Jusqu'à présent, diverses méthodes ont été

Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

reconnues pour fabrication d'hydrazones actives en NLO utilisant des catalyseurs acides ou basique ^[47] (Tab I.3)

Tableau I. 3. Hydrazones ayant des propriétés optiques non linéaires (NLO)

L'équipe de recherche	Réactifs	Molécule active en NLO
L.Kamath et al ^[48]	4-fluorobenzaldehyde biphenyl-4-carbohydrazide	
R. Niu et al ^[46]	2-hydrazinobenzothiazole α -terthiophene-2-carbaldehyde	

I.3.3.3. Principales activités biologiques des hydrazones

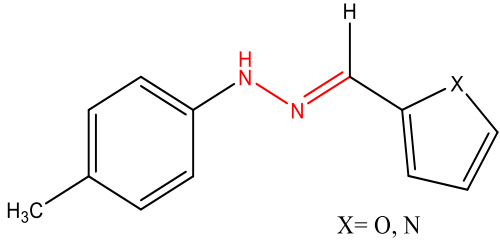
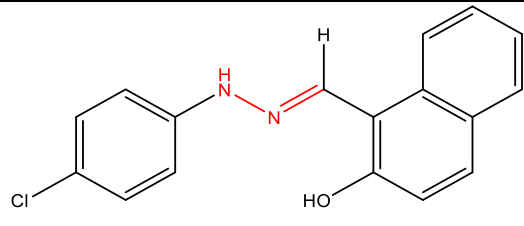
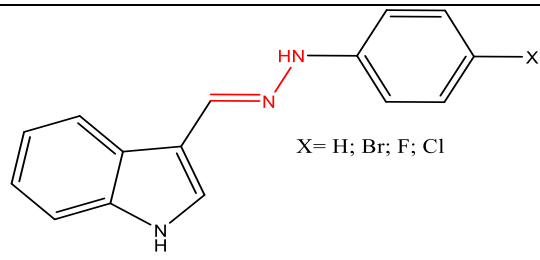
La classe de base de Schiff connue sous le nom d'hydrazones possède un large éventail de propriétés, notamment des effets antioxydant, anticholinestérase, anticancéreux, antibactérien, anticonvulsivant ^[49], anti-inflammatoire, antidépresseur et antipaludique ^[50]. Ils ont attiré beaucoup d'attention en chimie médicale en raison de leur caractéristique structurelle inhabituelle et un large éventail d'activités pharmacologiques. Ceci est démontré par l'évaluation pharmaceutique et la synthèse d'un grand nombre de dérivés d'hydrazine contre diverses cibles pharmaceutiques.

I.3.3.3.1. Activité antioxydante

Un antioxydant est un agent qui empêche ou ralentit l'oxydation en neutralisant des radicaux libres. Dans l'organisme, la respiration cellulaire génère des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent être à l'origine de radicaux libres. Les radicaux libres en excès sont responsables de dommages cellulaires, notamment sur l'ADN, et peuvent favoriser des maladies. À l'inverse, les antioxydants luttent contre le stress oxydatif responsable du vieillissement cellulaire. Ils auraient donc un effet anti-âge.

Des travaux de recherche rapportés ont montré que des dérivés d'hydrazone N-substituées manifestent un pouvoir antioxydant pertinent (Tab I.4).

Tableau I. 4. Hydrazones sélectionnées portent un pouvoir antioxydant.

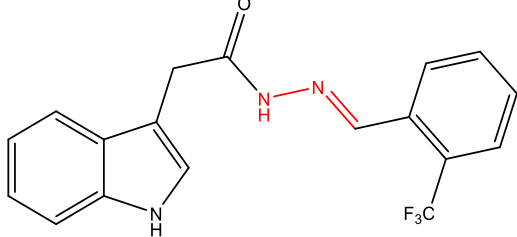
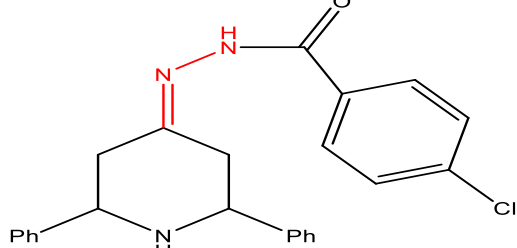
L'équipe de recherche	Les réactifs	L'antioxydant
L. Adjissi et al [51]	<ul style="list-style-type: none"> N-(4-methylphenyl) hydrazine Thiophenecarboxaldehyde Furfural 	 <p>X = O, N</p>
H. Boulebd et al [52]	<ul style="list-style-type: none"> 4-Chloro phenyl hydrazine 2-hydroxy-1-naphthaldehyde 	
G Gürkök et al [53]	<ul style="list-style-type: none"> Indole-3-carboxaldehyde Phenyl hydrazine 4- Halogéno hydrazine 	 <p>X = H; Br; F; Cl</p>

I.3.3.3.2. Activité anticholinestérase

La maladie d'Alzheimer (MA) est une anomalie neurodégénérative chronique associée à la démence et aux troubles cognitifs qui affecte les personnes âgées. Des études récentes ont révélé que les composés contenant une fraction d'hydrazone présente une variété d'activités biologiques [54].

Actuellement, les dérivés d'hydrazone sont connus être pharmacologiquement actifs avec un potentiel anti-neuro-inflammatoire. Ils ont pu être utilisés dans des traitements efficaces pour la maladie d'Alzheimer. Sur la base de ces découvertes, nombreuses équipes de recherche se sont intéressées à créer de nouveaux dérivés d'hydrazone présentant des propriétés anticholinestérase remarquables (Tab I.5).

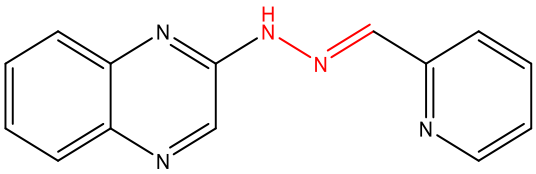
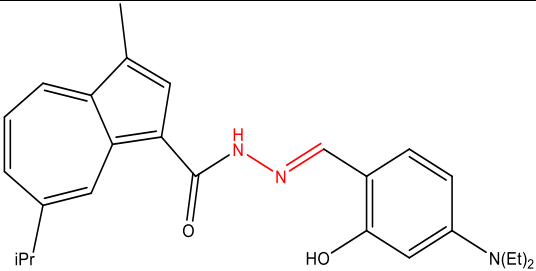
Tableau I. 5. Hydrazones sélectionnées portent un pouvoir anticholinestérase.

L'équipe de recherche	Les réactifs	Molécule anticholinestérase
E. Coşar et al [55]	2-(1H-indol-3-yl)aceto-hydrazone 2-(trifluorométhyl)benzaldehyde	
N. Karaman et al [56]	4-Chlorobenzohydrazone 2,6-diphénylpiperidine-4-one	

I.3.3.3. Activité anticancéreuse

Les principales techniques médicales modernes utilisées dans le traitement du cancer sont les opérations chirurgicales, radiothérapie et chimiothérapie. Les méthodes de traitement traditionnelles sont sous la forme d'herbes comme mesures thérapeutiques ou de médecine préventive. Les médicaments utilisés en chimiothérapie visent ralentir, arrêter ou tuer la prolifération des cellules cancéreuses. Aussi, les médicaments chimio thérapeutiques n'agissent pas de manière ciblée dans l'organisme, ils affectent les cellules saines ainsi que des cellules cancéreuses. Bien qu'un nombre croissant d'agents anticancéreux soient développés, leur faible sélectivité et leur multirésistance sont des obstacles importants au succès du traitement contre le cancer. Par conséquent, il existe un besoin important de découvrir de nouveaux agents anticancéreux puissants et sélectifs pour détruire les cellules tumorales ou au moins stopper leur prolifération [57]. Plusieurs équipes de recherche se sont efforcées de développer de nouveaux dérivés d'hydrazone présentant des propriétés anticancéreuses remarquables vis-à-vis de diverses cibles cellulaires (Tab I.6).

Tableau I. 6. Hydrazones sélectionnées portent un pouvoir anticancéreux.

L'équipe de recherche	Les réactifs	Molécule anticancéreuse
S.Maranhão et al [58]	2-hydrazinylquinoxalines 2-carbaldhyde pyridine	
T.Brogyányi et al [59]	4-(diethylamino)2-hydroxybenzaldehyde 7-isopropyl-3-methylazulene-1-carbohydrazide	

I.3.3.3.4. Activité Antimicrobienne

L'émergence continue de nouvelles souches bactériennes qui sont différentes dans la forme et aussi dans les compositions exigent sur le chercheur de créer de nouveaux agents antibactériens plus efficaces et mieux sélective. Les hydrazones ont été présentées comme étant des agents antibactériens prometteurs. **L. Popiolek et ses collègues** ont synthétisé des hydrazones à partir le 4-iodosalicylique hydrazide (préparé précédemment par l'esther correspond et l'hydrazine hydratée) avec différents aldéhydes aromatiques (RCHO). Les produits synthétisés ont été examinés pour évaluer leurs propriétés antimicrobiennes contre certaines souches bactériennes comme cocci et bacilles (MIC = 7.81–15.62 µg/mL) [60], (Schéma I.19).

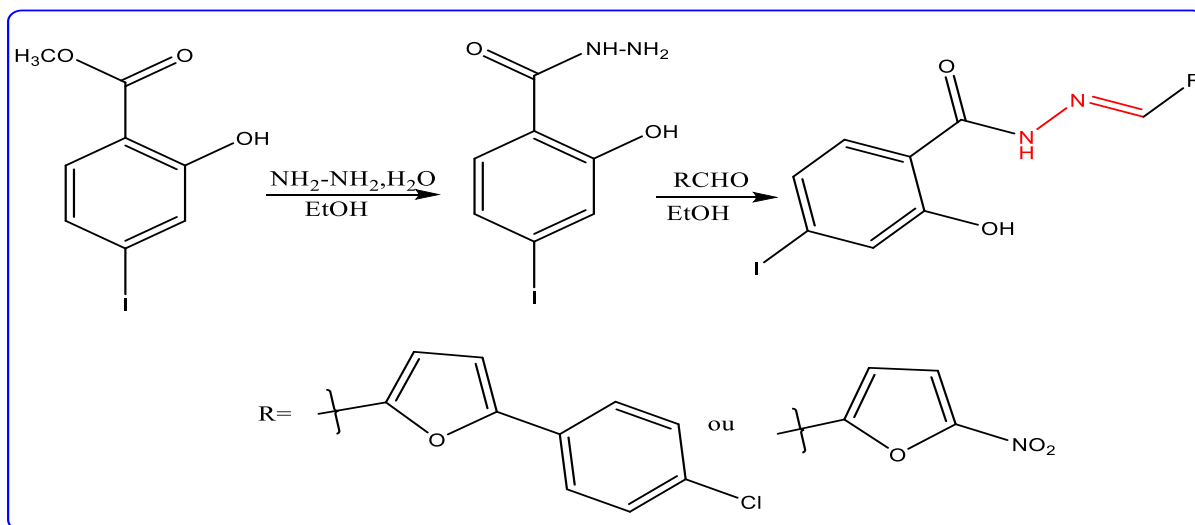


Schéma.I. 19. Synthèse d' hydrazones dotées de propriétés antimicrobiennes.

I.4. Les bases de Schiff de type azines

I.4.1. Introduction

Les azines sont considérées comme étant des bases de Schiff en raison de la présence dans leurs structures du groupement caractéristique "Azométhine". Elles sont caractérisées par la connectivité $R_1R_2C=N-N=CR_1R_2$ où les deux groupements iminiques sont reliés par le pont azoté N-N. Elles peuvent être préparées par condensation de l'hydrazine avec des cétones ou aldéhydes et ont atteint une grande importance en synthèse organique. Elles peuvent être symétriques si on fait réagir deux carbonyles identiques et non symétriques si les deux carbonyles sont différents ^[61] (Schéma I.20).

Les azines se séparent en deux sous-familles, les cétazines et les aldazines, respectivement quand les deux composés carbonyles sont soit des cétones, soit des aldéhydes. Dans ce cadre, l'aldazine la plus simple est le 2,3-diazabutadiène et la cétazine la plus simple est l'acétone azine ^[62]. De nombreuses études ont montré que les azines constituent de bons synthons pour accéder à l'obtention de composés hétérocycliques tels les pyrazoles, purines et pyrimidines et sont caractérisées par des propriétés physiques, chimiques et biologiques intéressantes en étroite relation avec leurs structures.

I.4.2. Méthodes de synthèse des azines

La méthode idéale pour préparer des azines est assez simple : elle implique la condensation directe entre l'atome d'azote de l'hydrazine et un groupe carbonyle (aldéhyde ou cétone) en reflux dans un milieu alcoolique ^[63]. Parfois, l'ajout d'un acide en tant que catalyseur est nécessaire. Différentes méthodes pour synthétiser des azines symétriques et non symétriques sont rapportées, où les premières sont faciles à obtenir, tandis que leurs homologues non symétriques, elles sont préparées dans des conditions plus difficiles. Les azines symétriques peuvent être synthétisées en une seule étape en faisant réagir en excès un composé carbonylé (cétone ou aldéhyde) avec de l'hydrazine en proportion (2/1) ^[64]. En revanche, les azines non symétriques nécessitent généralement deux étapes ^[65]: la préparation d'un intermédiaire appelé hydrazone, suivie de la réaction avec le second carbonyle pour obtenir l'azine désirée (Schéma I.20).

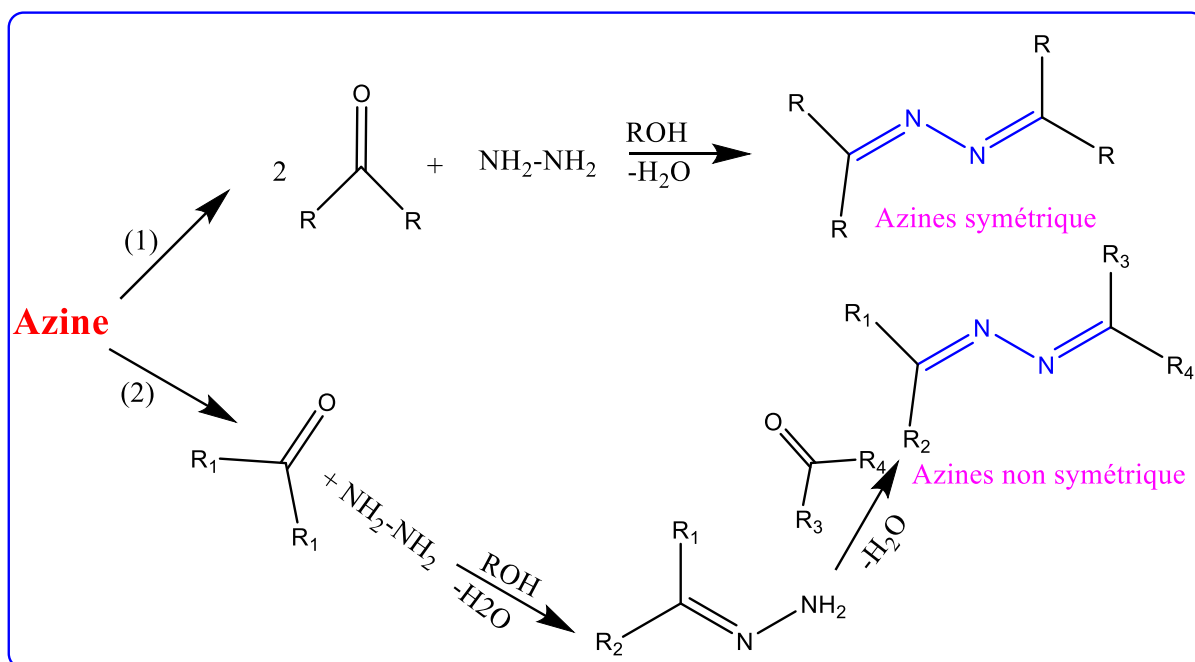


Schéma.I. 20. Procédure de synthèse des azines symétriques et non symétriques.

I.4.3. Isomérisation dans les azines

La diversité structurale présente dans les azines suggère qu'elles peuvent présenter de l'isomérisme. Elles peuvent présenter principalement deux types d'isomérisme, l'isomérisme géométrique, dû à la présence de la liaison imine C=N, et l'isomérisme conformationnel, dû à la rotation autour de la liaison simple N-N.

I.4.3.1. L'isomérisie configurationnelle dans les azines

Les deux groupements imines constituant la molécule d'azine peuvent se présenter sous forme de quatre diastéréoisomères (EE;EZ;ZE et ZZ) selon la nature des groupements R1, R2, R3 et R. comme représenté ci-dessous Parmi ces dernières l'isomère géométrique "EE" est généralement le plus prépondérant en présentant un arrangement spatial dont les interactions entre les deux unités de l'azine, sont entièrement minimisées^[66]. Cette situation stéréochimique permet l'accès à la synthèse de complexes binucléaires dans le cas où les deux unités constituant la molécule azine portent chacune un groupement fonctionnel donneur de doublet électronique en position favorable avec le groupement azométhine.

I.4.3.2. L'isomérisie conformationnelle dans les azines

Les isomères de conformation sont possibles dans les azines par rotation autour de la liaison simple N-N. La conformation des azines est déterminée par une chaîne de quatre atomes constituant le fragment C=N-N=C. Lorsque les deux groupes azométhine sont disposés de manière anti sur le plan passant par la liaison simple N-N avec un angle diédral C=N-N=C de

Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

180°, les azines présentent une conformation s-trans et lorsque les deux groupes sont disposés du même côté du plan N-N avec un angle diédral C=N-N=C de 0°, les azines présentent une conformation s-cis ^[67] (Schéma I.21). De nombreuses structures cristallines d'azines ont été rapportées pour bien comprendre la stéréochimie de ce type de basse de Shift.

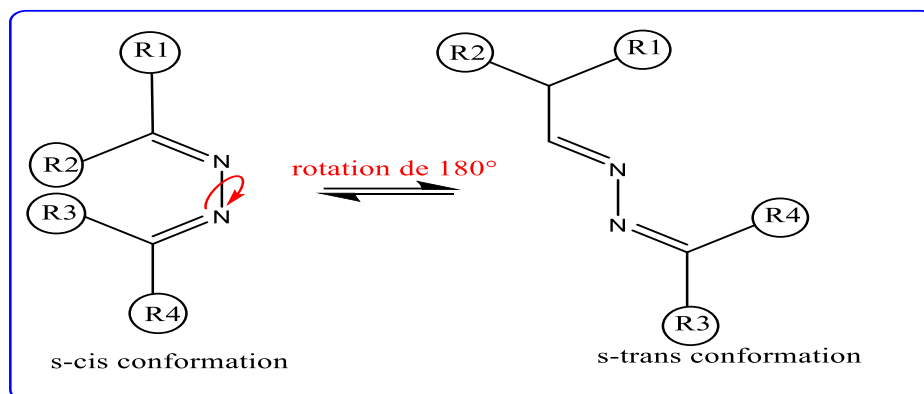


Schéma.I. 21. Formes des deux conformations limites

L'isomérisie conformationnelle observée par **Tighadouini et al** ^[68]. Dans la 4-nitroacétophénoneazine mérite également une discussion élaborée. La réaction entre l'hydrate d'hydrazine et la p-nitroacétophénone produit l'espèce cristalline rouge, qui lors d'un traitement thermique dans le méthanol subit une isomérisation thermique pour produire le solide cristallin blanc. L'espèce colorée a un angle de torsion C=N-N=C de 155° qui est proche d'être un isomère s-trans, et l'espèce blanche avec un angle de torsion de 113° peut être considérée comme un conformère s-transoïdal gauche. Les structures 3D de ces deux conformères sont montrées dans le schéma I.22 (CCDC-Mercury). Le taux d'interconversion entre les deux conformères est de 85/15 (rouge:blanc) dans les conditions de reflux dans le méthanol. Les auteurs ont suggéré que l'isomère rouge est semi-flexible en raison de la présence de la conjugaison.

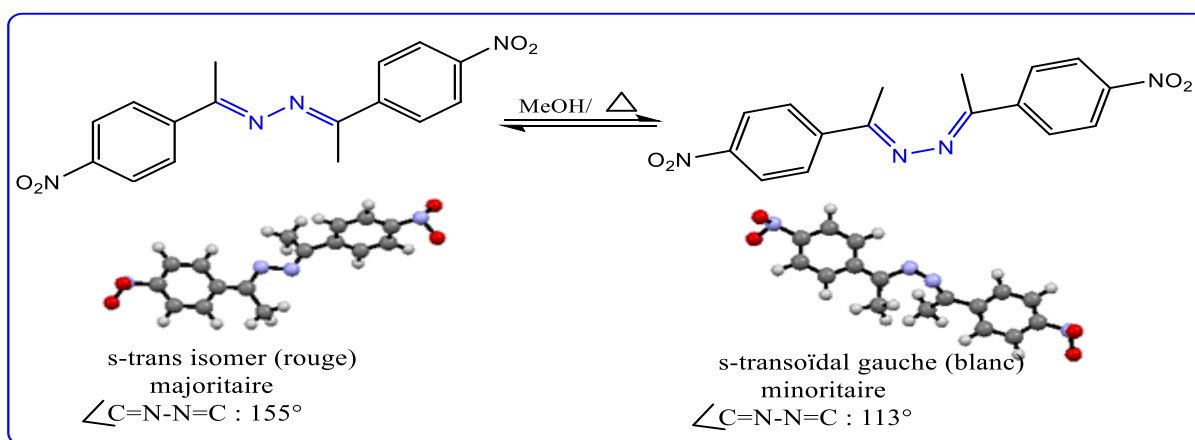


Schéma.I. 22. Isomères conformationnels de (1E, 2E)-bis [1-(4-nitrophényl) éthylidène] hydrazine observés par diffraction des rayons X sur monocristal.

I.4.4. Tautomérisation dans les azines

Outre l'isomérisme géométrique et l'isomérisme conformationnel, le déplacement protonique dans les azines a pris de l'importance. **Davydov et al**, ont réalisé la synthèse de 9(E)-Phénanthrène-9-10[(1Z)-3,3-Diméthyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ylidène] pour étudier sa capacité à former des composés de coordination avec des sels métalliques [69], étant donné que de tels complexes métalliques sont connus pour leurs diverses activités pharmacologiques. Les caractéristiques structurales présentes dans cette molécule suggèrent que la molécule peut présenter un équilibre tautomérique **hydrazone-azo-azine** (Schéma I.23).

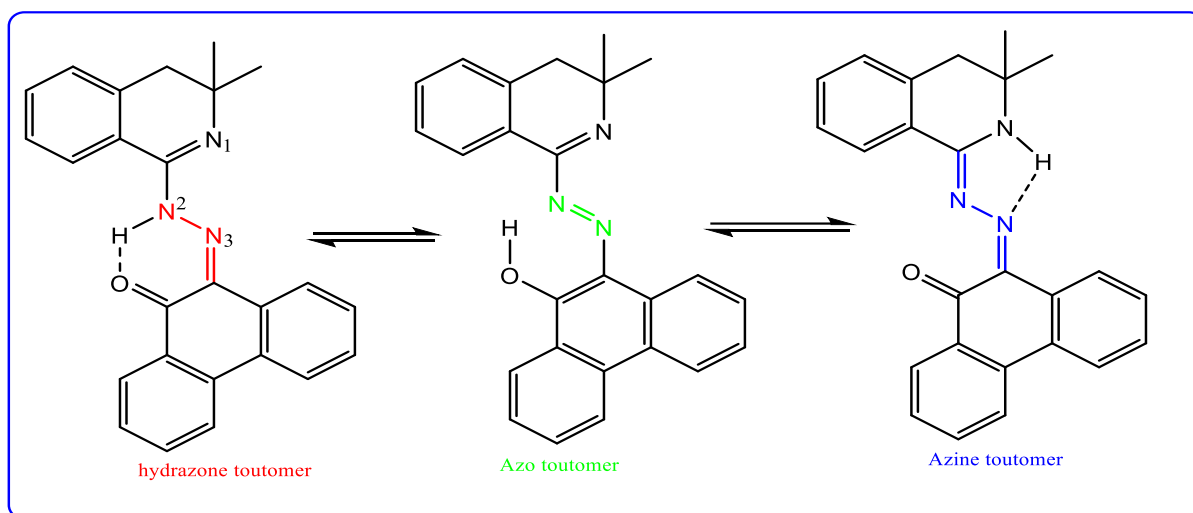


Schéma I. 23. Équilibres tautomériques observés dans le 9(E)-Phénanthrène-9-10[(1Z)-3,3-Diméthyl-3,4-Dihydroisoquinoline-1(2H)-ylidène].

I.4.5. Propriétés physico-chimiques et biologiques des azines.

Les propriétés physico-chimiques et biologiques des azines peuvent varier en fonction de leur structure moléculaire spécifique.

I.4.5.1. Application des azines dans la chimie médicinale

De nombreux composés comportant un fragment d'azine, en raison de leur activité spécifique ; sont utilisés dans le traitement de plusieurs maladies. Cette utilisation est attribuée à leur toxicité inhérente à divers agents pathogènes. Dans ce contexte quelques structures bien développées à base d'azine ont été signalées comme inhibiteurs sélectifs pour certaines cibles thérapeutiques (Figure I.9).

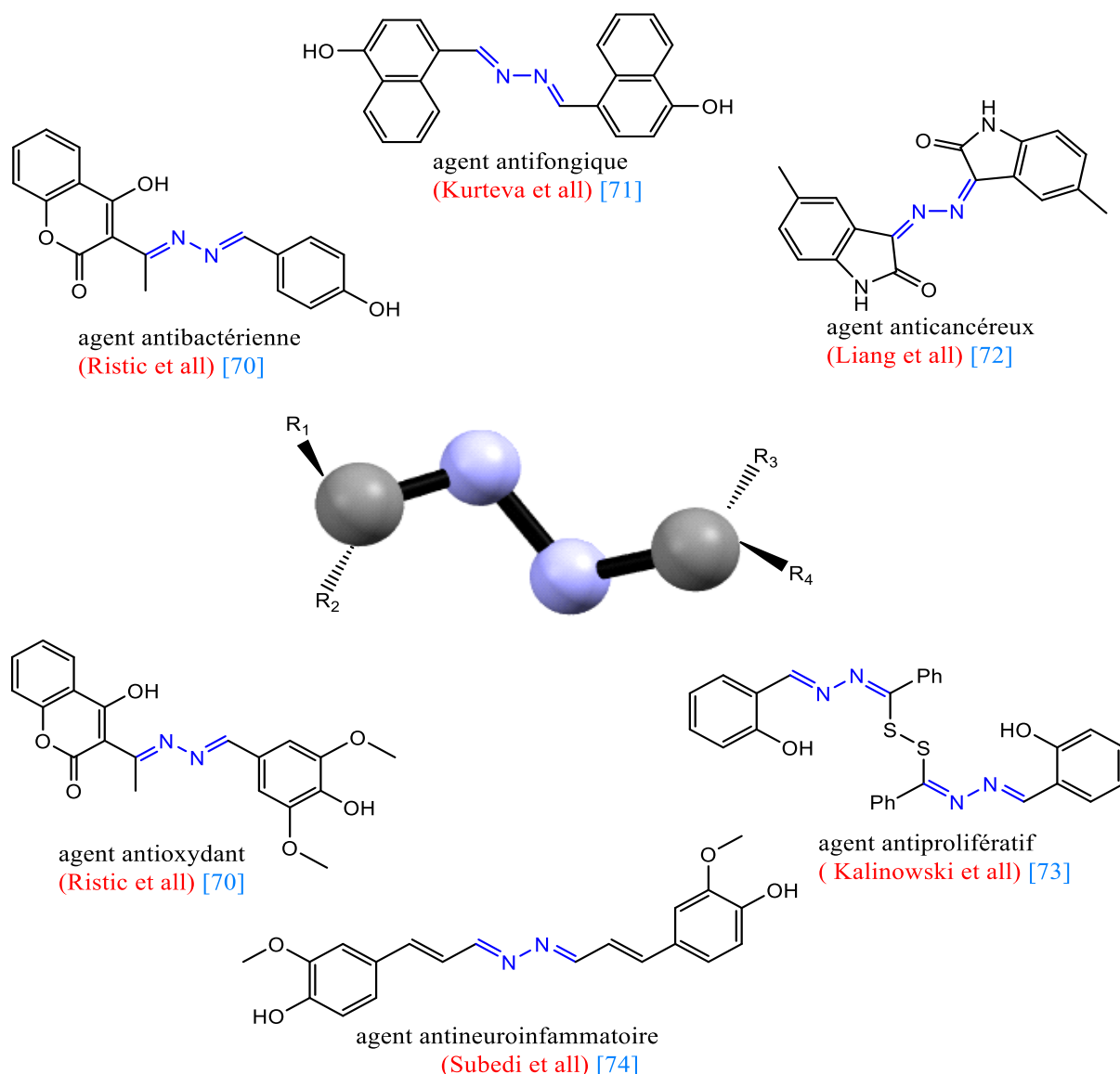


Figure I. 9. Structures des azines biologiquement actives, ainsi que leurs applications thérapeutiques suggérées.

I.4.5.2. Les azines comme capteurs chimiques

La présence d'une densité électronique en excès sur le groupe fonctionnel $C=N-N=C$ permet aux azines de se comporter comme ligands organiques et de se lier aux ions / cations métalliques, ce qui entraîne une modification de la fluorescence du ligand. L'émission de fluorescence améliorée par chélation (CHEF) ou le transfert de charge (CT) est principalement responsable de l'amélioration de la fluorescence du chimiosenseur / ligand en présence d'ions métalliques. Les critères pour un chimiosenseur souhaité sont la sensibilité, le temps de réponse rapide, la haute sélectivité envers l'analyte et un rapport signal / bruit préférable. Les azines ont été évaluées en tant que chimiosenseurs pour divers ions tels que Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} et Fe^{3+} [75-77]. Certaines azines ont également été évaluées en tant que sonde de pH ou pour la détection

de pH. Elles ont également été signalées en tant que capteurs électrochimiques [78,79]. Principalement, deux méthodes, à savoir la colorimétrie et la fluorescence, ont été utilisées à des fins de détection.

I.4.5.3. Azines comme substrats dans la génération d'hétérocycles

D'autres applications des azines à part la chimie médicinale et la chimie de fluorescence, elles sont utilisées comme substrats pour la construction d'hétérocycles. Les réactions de composés diénophiles avec des azines représentent un enrichissement précieux pour la chimie hétérocyclique. Les azines ont été signalées pour subir une réaction de cycloaddition.

La chimie des azines avec des diénophiles a été largement discutée dans une revue publiée en 1976 par **Wagner-Jauregg** [80]. **Safari et Gandomi-Ravandi** ont également discuté de quelques réactions intéressantes de cycloaddition des azines [81]. Par conséquent, dans cette section, notre principal objectif est de couvrir quelque réaction d'azines qui impliquent la construction d'hétérocycles d'importance médicale tels que les oxadiazoles [82], les triazoles [83], les diazépines [84], les pyrazoles [85] et les pyridines [81].

En 1967, **Gillis et Lamontagne** ont signalé la formation d'oxadiazole par l'oxydation d'aldazines (**a**) avec le tétraacétate de plomb [86] (Schéma I.24). Ils ont rapporté que l'aldazine, lorsqu'elle est traitée avec du tétraacétate de plomb, donne des intermédiaires de 1,3,4-oxadiazoline (**b**), produite initialement par acétylation du carbone iminique, suivie par une migration du fragment d'acyle de l'oxygène sur l'azote plus une cyclisation non contrôlable. Ce dernier synthon peut être oxydé en 1,3,4-oxadiazole (**c**).

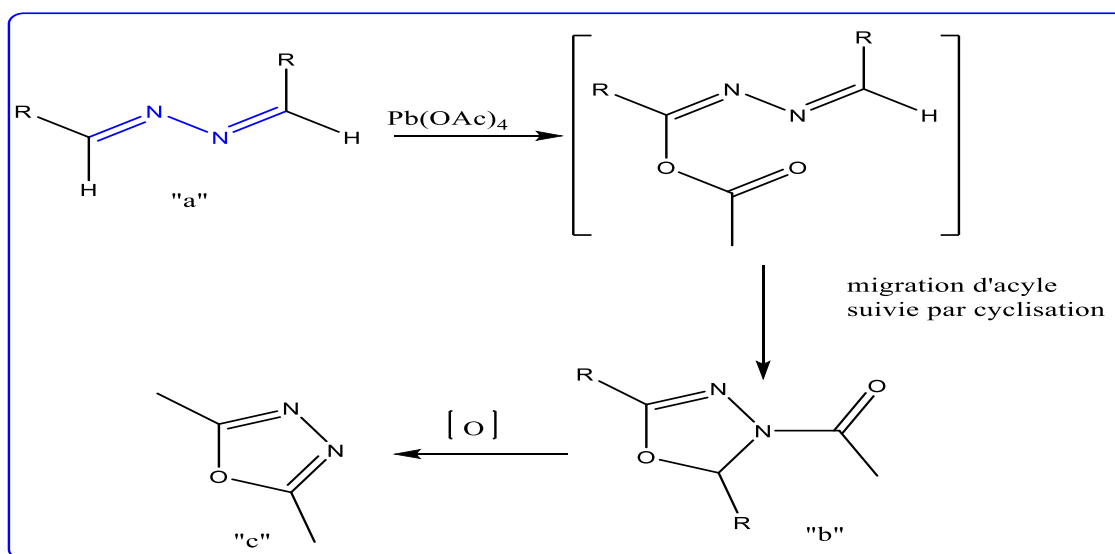


Schéma I. 24. Formation d'oxadiazole à partir d'une aldazine.

Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

Boyle et Grundon ont signalé que le traitement de benzaldéhydeazine (i) avec du t-butoxyde de potassium (2/1 moles) dans du toluène bouillant pendant 40 heures a entraîné la formation de 3,5-diphényl-1,2,4-triazole (ii) en tant que produit principal et de son dérivé benzylique [87] (Schéma I.25). Ils ont suggéré que les azines de benzaldéhyde se comportent comme des espèces dipolaires et peuvent subir une 1,3-cycloaddition avec une deuxième molécule d'azine de benzaldéhyde pour former un triazole.

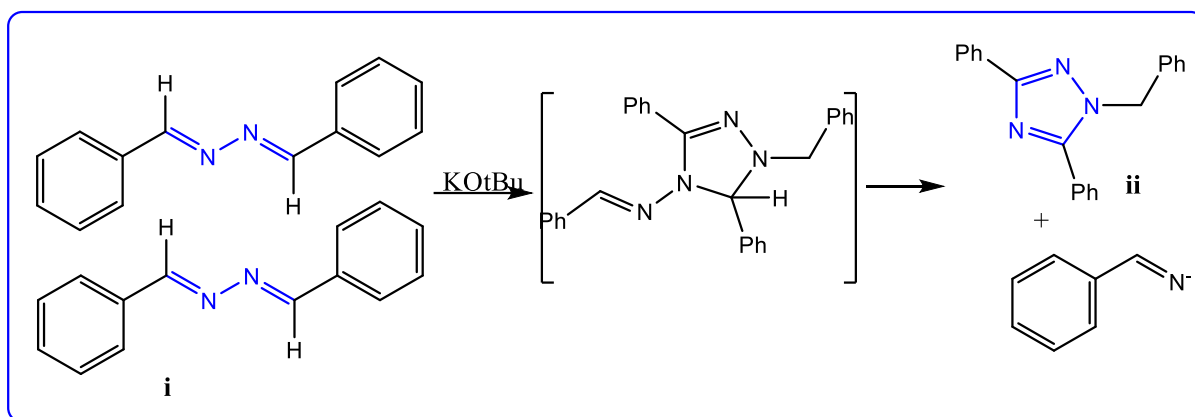


Schéma I. 25. Synthèse de triazole catalysée par une base à partir d'azines de benzaldéhyde.

I.4.6. Nouvelles stratégies dans la synthèse des azines

En raison d'un intérêt croissant pour les azines substituées, de nombreuses procédures de synthèse ont été développées pour ces composés, seules les méthodes les plus disponibles et également sélectives seront discutées. Les exemples inclus dans cette section sont classés en fonction de la méthode adoptée dans la synthèse. La voie conventionnelle pour la préparation des azines implique la condensation de l'hydrazine avec deux moles d'aldéhydes/cétones sous reflux. Quelques exemples supplémentaires de méthodes conventionnelles de synthèse sont donnés dans la section suivante.

I.4.6.1. Synthèse catalysée par un métal, sel ou complexe

De nouvelles stratégies de conception de molécules azines à partir de composés non carbonylés ont été développées et rapportées. Zhao et al, ont rapporté la formation d'azines symétriques qui ont été produites par le couplage homogène d'oxime catalysé par le cuivre [88] (Schéma I.26). Les avantages associés à cette méthodologie comprennent une haute tolérance aux groupes fonctionnels, l'utilisation d'oximes facilement disponibles, de bons rendements et des conditions de réaction douces. Un autre avantage majeur de cette méthode est d'éviter l'utilisation d'hydrazine hydraté dangereux.

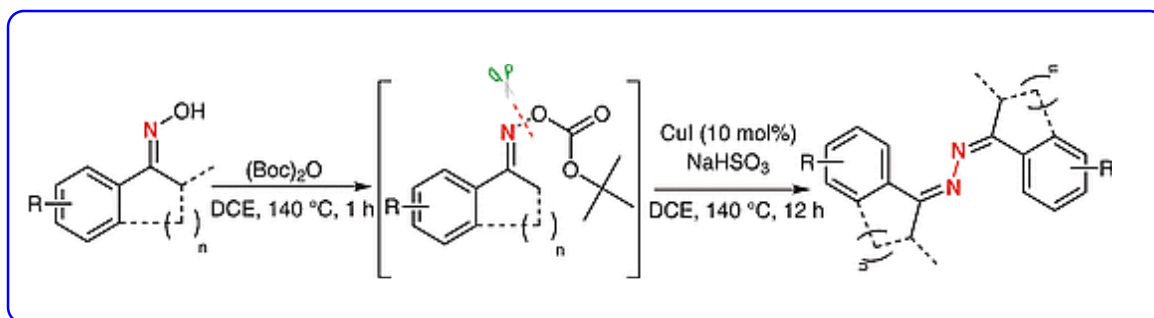


Schéma.I. 26. Le couplage homogène d'oxime catalysé par le cuivre pour générer des azines. Récemment, **Sheikh et al** [89]. Ont rapporté le couplage déshydrogénatif d'alcools avec l'hydrazine hydraté pour obtenir des azines symétriques (Schéma.I.27). La réaction est catalysée par l'utilisation d'un complexe de Ni(II) à base de ligand organique tridentate de type NNN (Ni(BPEA)(Cl)₂). Les auteurs ont effectué des calculs chimiques quantiques pour comprendre le mécanisme de formation d'azines.

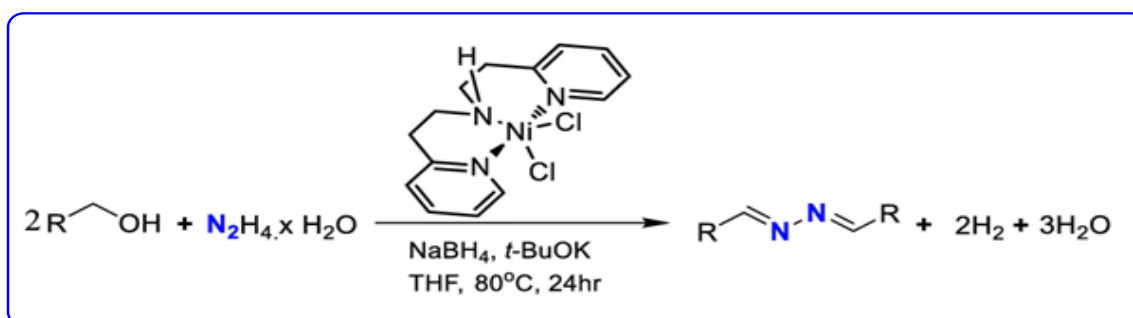


Schéma.I. 27. Synthèse d'azine catalysée par un complexe de nickel (II).

I.4.6.2. Méthodes de synthèses d'azines assistées par micro-ondes.

Une synthèse rapide, efficace et respectueuse de l'environnement d'azines en une seule étape sans solvant a été développée par **Simeonov et al** [90], par traitement d'un aldéhyde avec de l'hydrochlorure de semicarbazide ou du carbazate de t-butyle sous irradiation micro-ondes. La réaction se déroule par la formation d'intermédiaires de semicarbazone ou de carbazate, qui se transformeront en azine **I** (Schéma.I.28.a). Le principal avantage de cette approche par rapport à la méthode conventionnelle utilisant le chauffage est l'économie d'énergie et l'évitement de l'utilisation d'hydrazine toxique. **Aly et al** [91], ont rapporté une synthèse en une seule étape d'azines à partir de thiosemicarbazones. Les auteurs ont décrit que la thermolyse et/ou l'irradiation micro-ondes des thiosemicarbazones conduit à la formation d'isothiocyanates (**Ar-CH=N-N=C=S**) correspondants, qui après l'addition de nitriles activés ou d'aldéhydes, ont produit divers types d'azines **II** (Schéma.I.28.b).

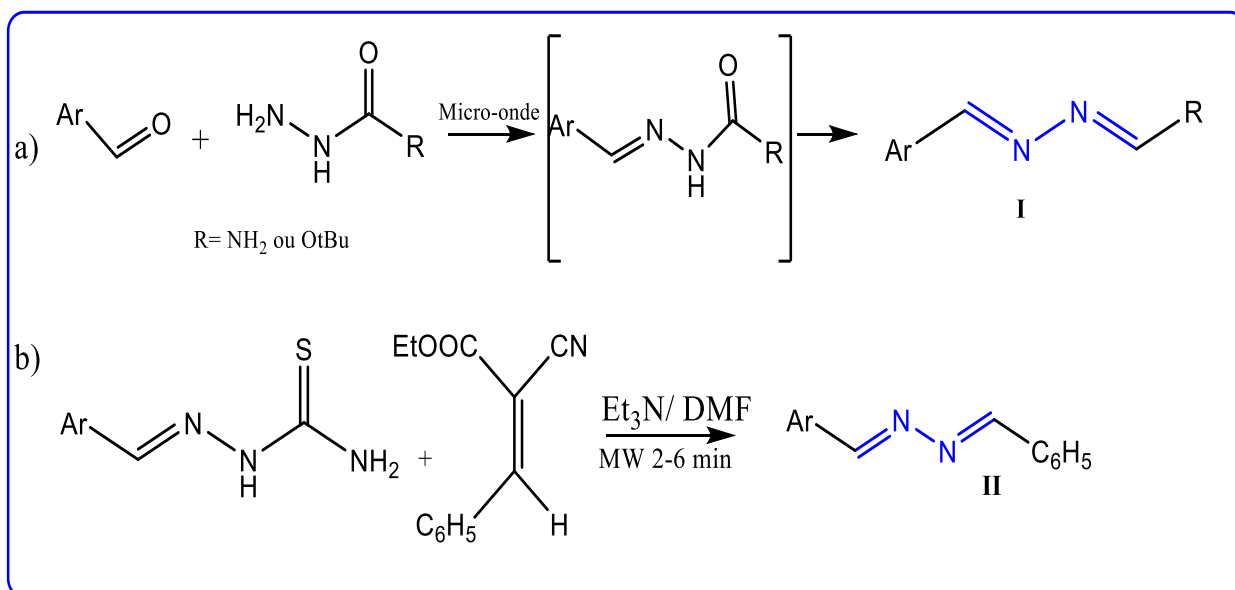


Schéma.I. 28. Synthèse assistée par micro-ondes d'azines

I.4.6.3. Préparation d'azines par voie électrochimique.

Les azines ont également été synthétisées par oxydation électrochimique d'allylhydrazones (**34**) en présence d'iodure de potassium et de méthoxide de sodium ^[92] (SchémaI.29). L'oxydation électrochimique conduit à la formation d'une liaison C=N entre un atome de carbone allylique et l'atome d'azote de l'hydrazone pour former un système conjugué (**35**). Les meilleurs rendements ont été obtenus lorsque le méthoxide de sodium (0,5 équiv) et l'iodure de potassium (cat) ont été utilisés comme électrolytes de support à température ambiante. Les auteurs ont suggéré que cette réaction d'oxydation électrochimique est un processus d'oxydation 2e⁻ où KI agit comme source d'ions iodure.

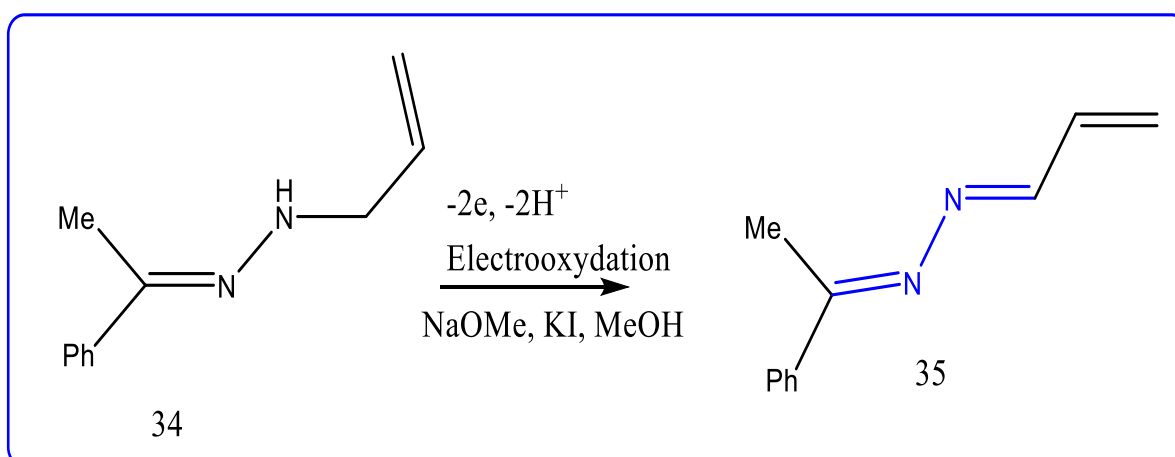
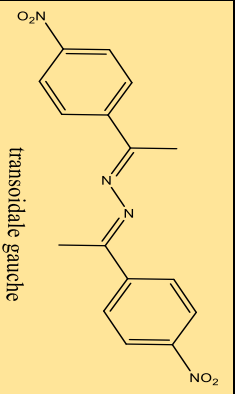
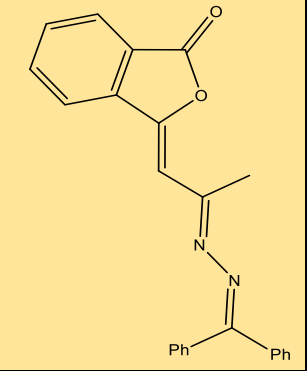
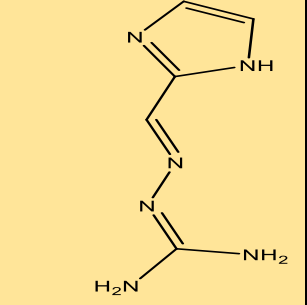
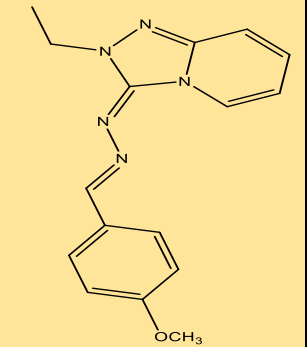


Schéma.I. 29. Synthèse d'azine par oxydation électrochimique.

I.4.7. Structure des azines

Les azines contiennent deux groupes azométhine (C=N) liés par une liaison simple entre deux atomes d'azote (N-N), ce qui entraîne une infinité de dispositions spatiales de la molécule par rotation libre et les préférences structurales conformationnelles à travers les deux doubles liaisons dans les azines sont censées être similaires à celles des 1,3-butadiènes. Les données de la structure cristalline de diverses azines obtenues à partir du Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) ont montré que l'angle de torsion C-N-N-C est compris entre 110 et 180° [93,94]. Il est intéressant de noter que la conformation s-trans (angle diédral C-N-N-C ~180°) de l'azine est présente dans moins de 50% des structures cristallines rapportées et dans les cas restants, les azines présentent une conformation transoidale gauche. Les données d'angle de torsion présentées dans le [tableau I.7](#) établissent clairement que la conformation s-transoidale gauche est la structure préférée dans la plupart des azines. Les détails de la structure cristalline de quelques azines sélectionnées sont fournis dans le [tableau I.7](#). En général, dans les azines, la longueur moyenne de la double liaison C=N est de l'ordre de 1,28 Å, la longueur moyenne de la liaison N-N est de l'ordre de 1,40 Å. Ces valeurs peuvent être considérées comme des valeurs standards, mais dans certains cas, une déviation significative par rapport aux valeurs standards a été observée. Le positionnement géométrique est affecté par plusieurs facteurs, notamment les interactions spatiales des groupements volumineux, la tautomérie, la conjugaison, et le polymorphisme, ainsi que les liaisons d'hydrogène.

Tableau I. 7. Structures de quelques azines ainsi que certaines caractéristiques géométriques importantes.

Structure de l'azine	NuméroCCDC	Equipe/ année	Objective	Angle de torsion -C=N-N=C- (°)	Longueur de liaison (Å)	
					C=N	N-N
 transoidale gauche	984384	S. Tighadouini et all (2015) ^[95]	Détermination de structure cristalline	113.37	1.286, 1.288	1.390
	1257113	E. Schweizer et all (1990) ^[96]	En tant que substrat pour la synthèse de benzoxazépine	124.58	1.309, 1.283	1.390
	1473843	S. Chourasiya et all (2016) ^[97]	Etude de Tautomérisation	179.74	1.327, 1.278	1.385
	1520662	S. Wei et all (2017) ^[98]	Synthèse à partir du précurseur de carbène NHC	179.33	1.320, 1.278	1.372

I.5. Les complexes bases de Schiff à base d'hydrazones et azines

I.5.1. Généralité

Au fil des dernières décennies, la chimie des composés hybrides organo-inorganique a connu un développement considérable, principalement grâce à la chimie de coordination et au comportement des métaux de transition dans ce domaine. Les ions métalliques ont attiré l'intérêt des chimistes organiques en raison de la diversité de leurs fonctions et de leur complexité, ainsi que de la possibilité d'améliorer les propriétés physico-chimiques des ligands en les complexant avec des métaux de transition, permettant ainsi d'élargir leur champ d'application, notamment dans les domaines biologiques et autres. Les métaux de transition ont été abondamment étudiés dans la littérature pour leur implication dans de nombreux processus biologiques. Les ligands de Schiff, une famille importante de ligands organiques en chimie de coordination, sont appréciés pour leur flexibilité et leur réactivité avec les métaux de transition. Les ligands de Schiff synthétisés par condensation d'amines primaires et d'un dérivé carbonyle sont considérés comme des ligands très convoités en chimie de coordination [99,100].

Le groupement azométhine caractéristique des bases de Schiff est particulièrement bien adapté pour chélater les ions métalliques via l'azote porteur d'une paire d'électrons. Ces composés utilisés en tant que ligands organiques en chimie de coordination, ont aussi récemment suscité un grand intérêt en raison de leurs nombreuses applications, notamment dans la conception de médicaments, les applications biologiques [101], l'optique [102] et les capteurs chimiques [103]. Les complexes métalliques de ces ligands ont également montré une grande polyvalence dans des applications biologiques telles que l'antibactérien, l'antifongique, l'herbicide, l'antitumorale, l'imagerie médicale, les techniques de modélisation et de bio-modélisation [104,105]. En outre, ces matériaux hybrides peuvent présenter des phénomènes géométriques qui les rendent soit totalement symétriques, soit asymétriques et non symétriques en fonction de leurs structures moléculaires diversifiées. Ainsi, on peut distinguer les catégories de complexes suivantes :

- Les complexes symétriques par géométrie.
- Les complexes asymétriques par carbone asymétrique.
- Les complexes non symétriques par géométrie.

I.5.1.1. Définition d'un complexe

Un complexe est un édifice polyatomique constitué d'un atome ou d'un ion métallique central entouré par des ligands, qui sont des molécules ou des ions qui se lient au métal par des liaisons covalentes. Les ligands entourent le métal et forment un ensemble appelé sphère de

coordination. La sphère de coordination peut contenir plusieurs ligands, qui peuvent être identiques ou différents. Les complexes métalliques présentent souvent des propriétés physiques et chimiques différentes de celles des métaux purs, en raison de l'interaction entre le métal et les ligands. Les complexes métalliques ont une large gamme d'applications, notamment en catalyse, en électrochimie, en biochimie et en chimie des matériaux [106].

L'ensemble des complexes ont une formule générale comme suit :



M: atome central (métal).

L: ligands pairs (apporte une ou plusieurs paires d'électrons au métal)

X: ligands radicalaires (apporte une ou un nombre impair d'électrons au métal)

z: charge du complexe (si elle n'est pas nulle)

l: nombre de ligands de type L coordonnés

x: nombre de ligands de type X coordonnés

I.5.1.2. Définition d'un ligand

Les ligands de coordination sont des molécules ou des ions qui se lient à un atome central dans un composé de coordination. Ils sont souvent des molécules organiques contenant des atomes qui peuvent se lier à l'atome central. On peut les classer selon le nombre des liaisons formées avec l'ion métallique et nous distinguons les ligands unidentés ayant une liaison avec le centre métallique (exemple: l'ammoniac NH_3) et les ligands bi, tri, tétra, penta, hexa et polydentés engageant plusieurs liaisons avec le centre métallique (Figure I.9).

Les ligands organiques sont importants en raison de leur contribution dans le développement de la chimie de coordination. Ils peuvent modifier les propriétés physiques et chimiques du composé de coordination, tels que la couleur, la solubilité, la réactivité et la conductivité électrique.

Les exemples courants de ligands de coordination incluent les ions halogénures (F^- , Cl^- , Br^- , I^-), les ions hydroxyde (OH^-), les ions cyanure (CN^-), les molécules d'eau (H_2O), les amines (NH_3), les phosphines (PR_3), les carbonyles (CO), les alcènes (C_2H_4) et les bases de Schiff.

La géométrie et la coordination des ligands peuvent varier considérablement, ce qui affecte la structure et les propriétés du composé de coordination. Ces édifices moléculaires peuvent être mononucléaires, binucléaires ou polynucléaires, selon la structure et le nombre de sites impliqués du ligand.

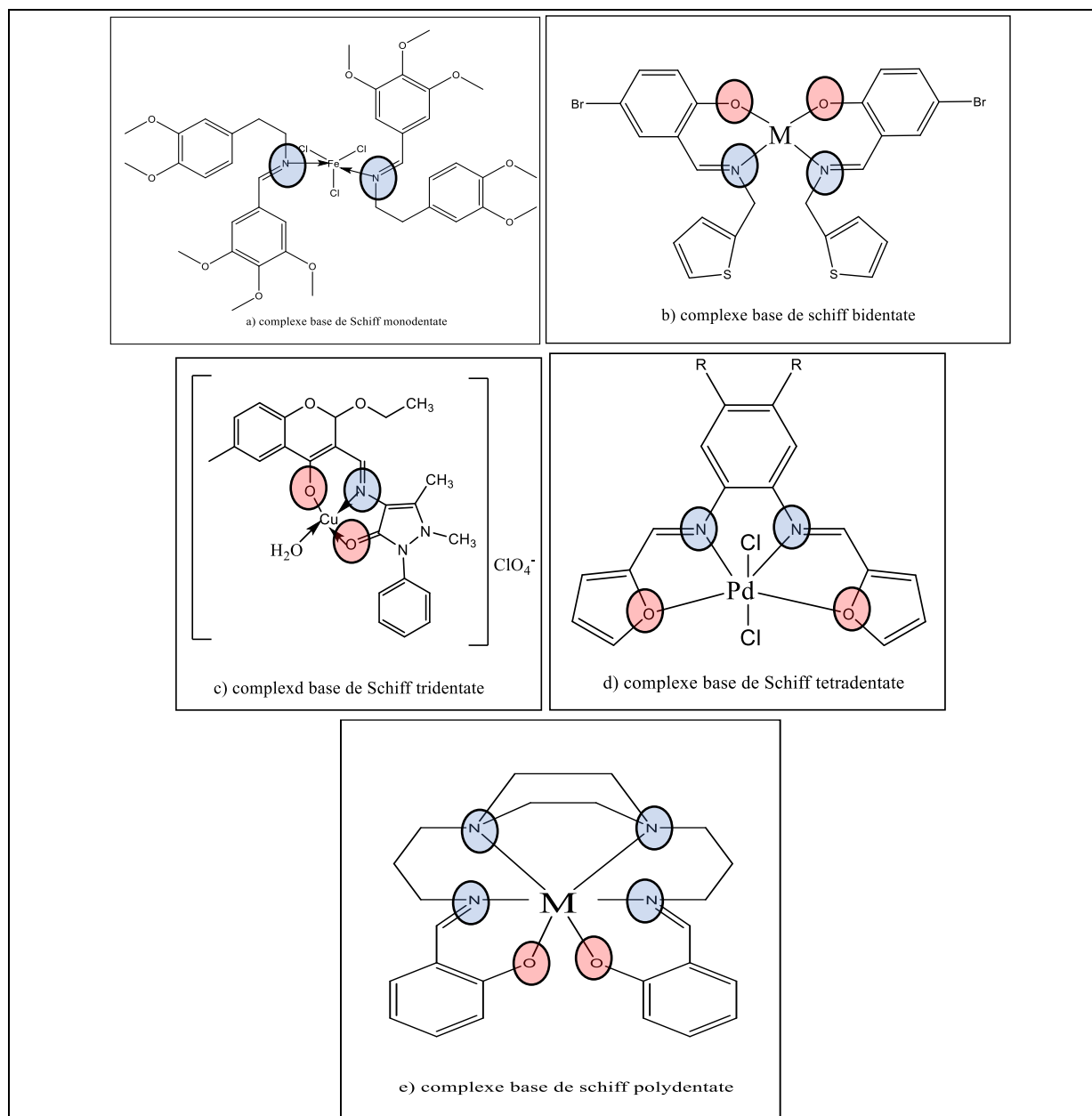


Figure I. 10. Exemples de ligands bases de Schiff et leurs complexes [107-111], a) mono, b) bi, c) tri, d) tétra et e) polydentates

I.5.2. Les hydrazones en tant que ligands chélatants

Les hydrazones caractérisées par la présence dans leurs structures du groupement ($>N=N=C<$), sont des composés organiques qui présentent une grande capacité à se lier à des métaux en tant que ligands potentiellement chélatants. Ces ligands peuvent être utilisés dans la synthèse de complexes métalliques mono, bi et polynucléaires. La flexibilité et la capacité de complexation des hydrazones sont déterminées par la présence de sites donneurs d'électrons dans leur structure [112,113]. Ces sites permettent une coordination avec des ions métalliques via les atomes d'azote azométhiniques ainsi que d'autres hétéroatomes tels que l'oxygène d'un groupe

Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

carbonyle ou d'un groupe hydroxyle. La complexation de l'hydrazone avec un sel métallique peut se produire à différents niveaux selon la proportion du ligand dérivé d'hydrazone utilisé.

Les complexes hydrazone-métal peuvent servir de blocs de construction potentiels soit en tant que métalloligands (liants) soit en tant que nœuds (connecteurs) dans l'ingénierie cristalline de cadres polymères [114-116] et suscitent l'attention des chercheurs en raison de plusieurs applications potentielles dans les domaines biologiques, catalytiques et industriels [117,118]. De nombreux rapports récents montrent qu'ils sont de bons candidats pour le développement de nouveaux médicaments ainsi que pour leur utilisation dans d'autres processus biochimiques tels que l'inhibition enzymatique ou la simulation d'activités antimicrobiennes, anticancéreuses, antipaludiques [119,120].

Plusieurs travaux rapportés s'intéressent à l'étude de pouvoir complexant de ce type des composés afin d'améliorer leurs propriétés.

De nouvelles méthodes de synthèse de matériaux moléculaires ont été élaborées en utilisant des molécules hydrazones plus simples dérivées du benzil. **S. Adhikari et ses collaborateurs** ont réussi à produire un nouveau composé de coordination de Pd(II), [Pd(L)(PPh₃)] [où L représente le benzile bis (pyridyl hydrazone)], et ont caractérisé ce composé à l'aide de techniques spectroscopiques (FT-IR et RMN) ainsi que par la diffraction des rayons X sur monocristaux. Ces analyses ont confirmé que le complexe de Pd(II) adopte une géométrie légèrement déformée de type plan carré. De plus, les propriétés antitumorales du complexe de Pd(II) ainsi que celles du ligand ont été évaluées à la fois in vitro et in vivo en utilisant le modèle de cancer malin de lymphome de Dalton [121].

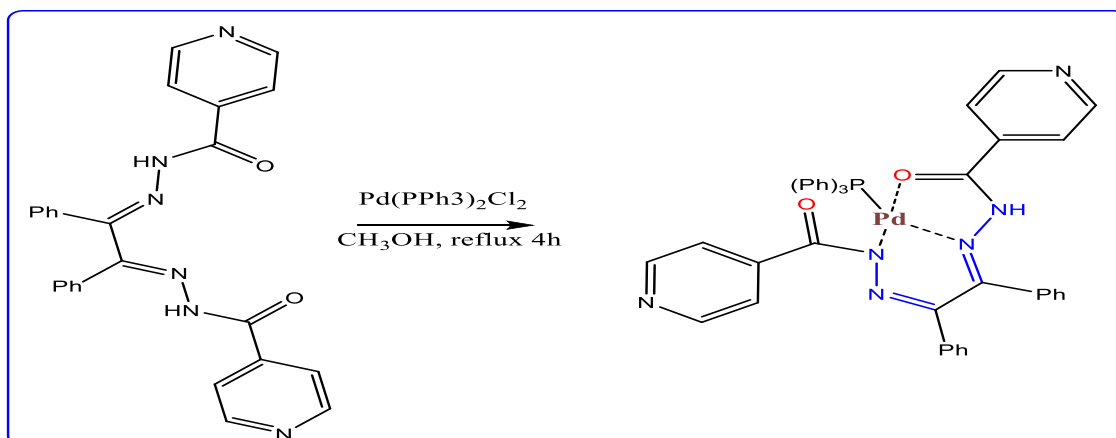


Schéma.I. 30. Complexes de cuivre à base d'hydrazone dérivé du benzile

Chapitre I. Analyse bibliographique: Dérivées d'hydrazine et leurs complexes

Un nouveau complexe en forme de *coin* ($[\text{Fe}(\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{S})_2]^{2+}$) et un autre en forme de grille ($[\text{Fe}_4(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{S})_4]^{8+}$) ont été obtenus par auto-assemblage de deux bis-hydrazones structurellement apparentés ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{S} = \mathbf{1}$; $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{S} = \mathbf{2}$) avec le cation $\text{Fe}(\text{II})$ (solution de $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) dans des conditions de réaction identiques, couramment utilisées pour la synthèse efficace de complexes en forme de grille (Schéma I.31). Les propriétés électrochimiques et magnétiques de ces complexes ont été étudiées. Les deux complexes subissent un processus de réduction $\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{I})$ dans chacun de leurs centres métalliques, mais seul le complexe en forme de grille présente des centres métalliques facilement oxydables [122]. À l'état solide, les deux complexes sont dans une large plage de températures. D'un point de vue exploratoire, les résultats obtenus sont importants pour réaliser éventuellement la synthèse de complexes métalliques présentant des propriétés adaptées aux applications nanotechnologiques.

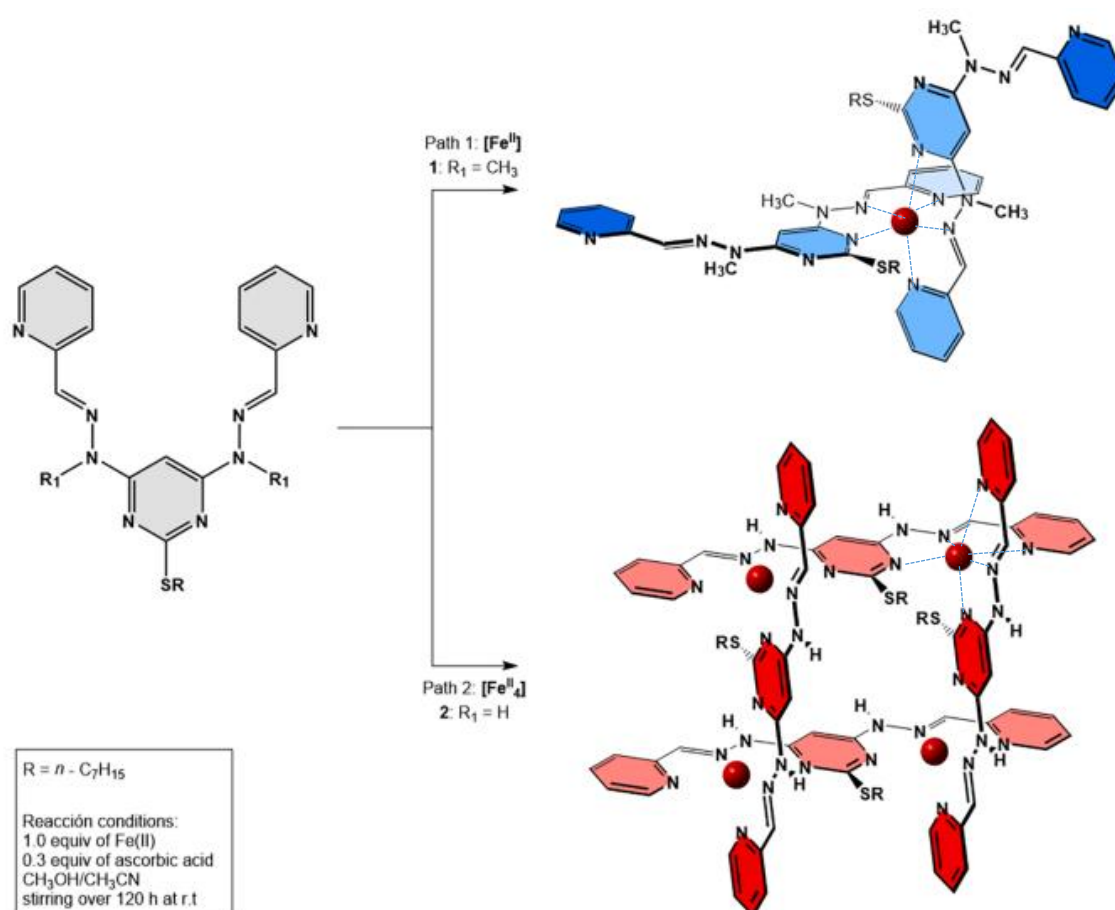


Schéma.I. 31. Synthèse des complexes à base du ligand py-pym-py bishydrazone, le cation $\text{Fe}(\text{II})$ est représentée par des sphères rouges.

S. Gayathri et al ^[123] ont rapporté la synthèse de nouveaux complexes de ruthénium(II) (1-4) en faisant réagir les ligands 10-(2-(benzothiazol-2-yl) hydrazano) phénanthrénone (**BTPQ**) ou la 10-(2-(quinolin-2-yl) hydrazano) phénanthrénone (**QHPQ**) avec le complexe $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{EPh}_3)_3]$ ($\text{E} = \text{P}$ ou As) sous reflux. La formation des complexes a été confirmée par des méthodes analytiques et spectrales diverses, y compris l'analyse par diffraction des rayons X sur monocristal (SchémaI.32). Les complexes synthétisés ont été utilisés en tant que catalyseurs pour la synthèse d'azines symétriques à partir d'alcools et de l'hydrazine hydratée à l'air libre (SchémaI.33). Différents substituants dans les alcools ont été bien tolérés et un large spectre d'azines a été synthétisé avec des rendements allant de bons à excellents en utilisant 1 % en poids de charge de catalyseur. La réaction catalytique aérobie libère de l'eau, un sous-produit respectueux de l'environnement.

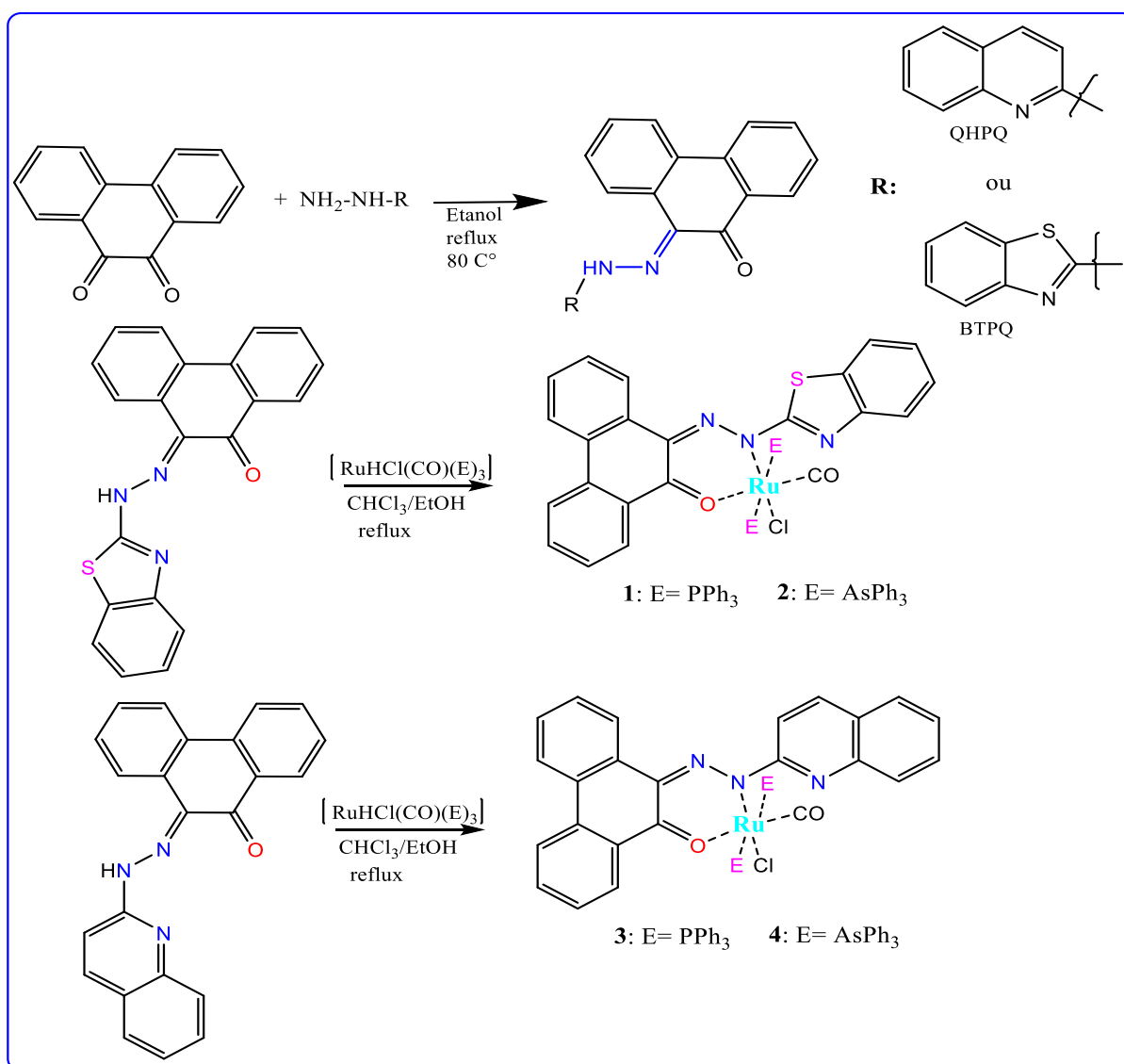


Schéma.I. 32. Synthèse des complexes de ruthénium (II) (1-4).

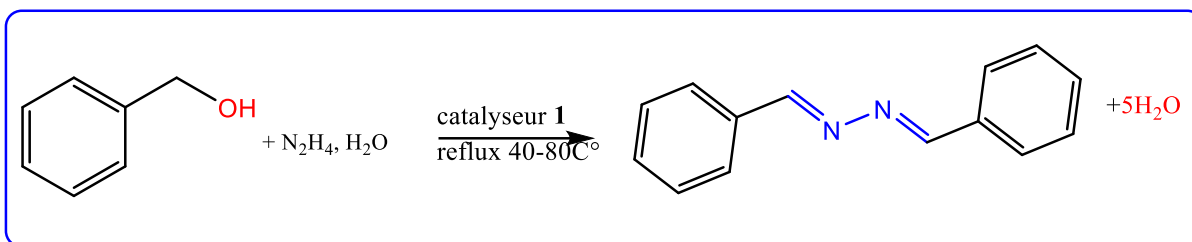


Schéma.I. 33. Synthèse d'azine symétrique à partir d'alcool benzylique et l'hydrazine hydratée catalysée par le complexe 1.

Lorsque les hydrazones préparées à partir de dérivés d'hydrazine N-acylés réagissent avec des métaux de transition, un comportement particulier de ces bases est observé. En effet, elles peuvent se présenter sous forme d'un équilibre tautomérique céto-énolique, où l'un des deux formes participe à la chélation du cation métallique. Dans ce contexte six nouveaux complexes métalliques ont été synthétisés en réagissant le ligand 2-acétylpyridinonicotinohydrazone avec différents sels de cuivre (II) et de zinc(II) [124]. Une évaluation des propriétés biologiques a été menée sur l'hydrazone et les complexes. Le pouvoir antibactérien de l'hydrazone et de son complexe métallique a été testé contre les bactéries cariogènes. Les composés testés ont montré une activité antibactérienne, avec une augmentation du potentiel inhibiteur après la coordination avec les atomes de cuivre (II) et de zinc(II) contre la majorité des souches bactériennes testées (SchémaI.34).

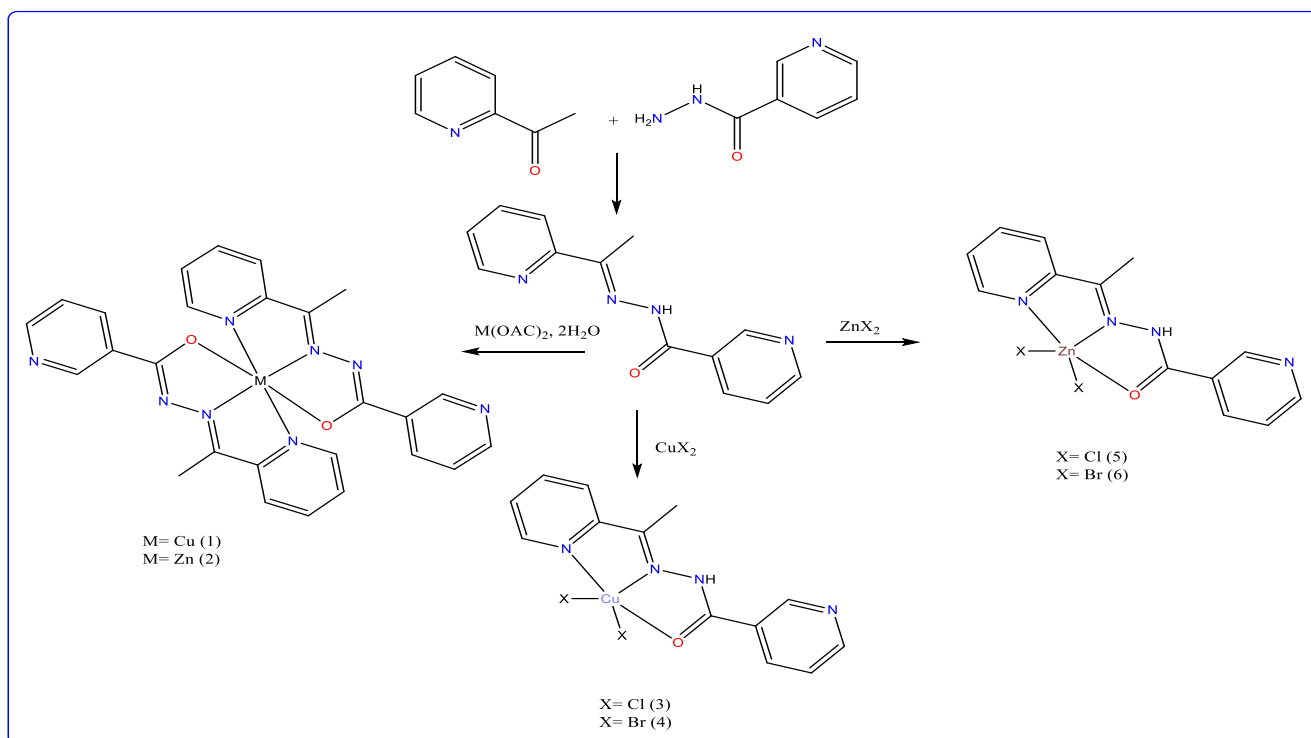


Schéma.I. 34. Synthèse du 2-acétylpyridinonicotinohydrazone et de ses complexes de cuivre(II) et de zinc(II) (1-6)

I.5.3. Les azines en tant que ligands chélatants

Les bis-bases de Schiff dérivées de l'hydrazine obtenues à partir de différents composés carbonyles appartiennent également à une classe importante de ligands organiques polydentés, dans laquelle deux sites de chélation sont reliés directement par une seule liaison. En d'autres termes, elles ont des fragments α -diiminique $C=N-N=C$ en tant qu'unités de pontage de base. Ces ligands (azines) sont peu coûteux et peuvent être facilement préparés. Plus intéressant encore, ils peuvent facilement être utilisés pour former des métallohélicates binucléaires en raison de la torsion du ligand le long de la liaison simple N-N. Les complexes métalliques de ces bis-bases de Schiff à base d'hydrazine ont également des applications intéressantes.

Différents travaux relatifs à la synthèse de complexes métalliques à base d'azines symétriques ou non symétriques sont rapportés, indiquant les différentes stratégies de synthèses retenues pour leurs préparations.

I.5.3.1. Les azines symétriques en tant que ligand chélatant.

Beaucoup de travaux relatifs à la conception de matériaux moléculaires à base de ligands azines, ont été menés en raison de la diversité de leurs propriétés physico-chimiques, biologiques, pharmaceutique etc. **P. Middya et al** [125] ont synthétisé les phases moléculaires binucléaire $[Fe_2^{III}L_3] (2CH_2Cl_2)$ (**I**) et $[Co^{III}_2L_3] 2CH_3CN$ (**II**) en ajoutant respectivement du $FeCl_3$ et du $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ à une solution de méthanol et d'acétonitrile de 1,2-bis((2-hydroxynaphthalen-1-yl)méthylène) hydrazine H_2L et KOH en proportion 2/3 (métal/ligand) tout en agitant. Des monocristaux du complexe **I** ou $[Fe_2^{III}L_3] (2CH_2Cl_2)$ ont été obtenus en évaporant lentement une solution de dichlorométhane-acétonitrile (1:1) de ce dernier, tandis que des monocristaux du complexe **II** ou $([Co^{III}_2L_3] \cdot 2CH_3CN)$ ont été obtenus directement à partir du mélange réactionnel. La voie de synthèse des complexes **I** et **II** est présentée dans le schéma I.35, et les propriétés magnétiques de ces complexes sont discutées.

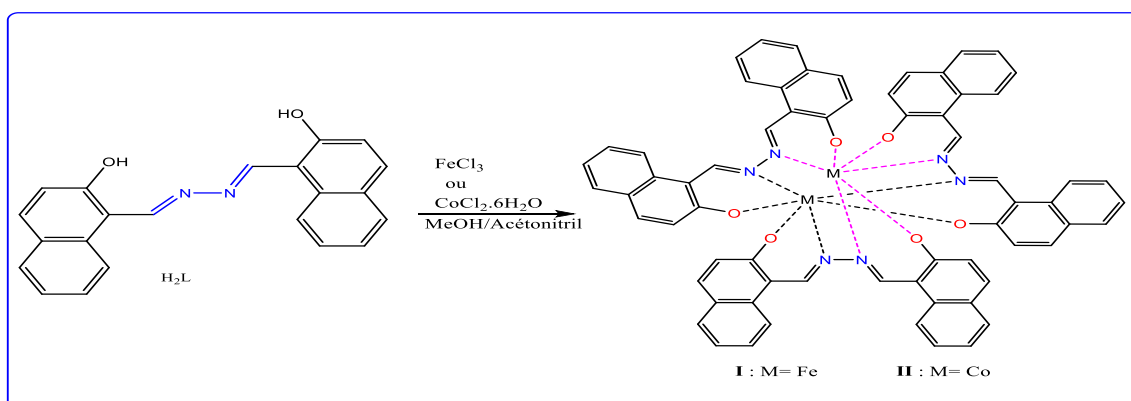


Schéma.I. 35. Synthèse des complexes I et II.

Dans le même contexte, **Wu et al** ^[126] on décrit les structures étendues des complexes d'argent à base du ligand phényl-2-pyridyl-cétone azine (L1), en mettant l'accent sur l'étude de l'influence de l'anion et des interactions supramoléculaires sur l'auto-assemblage. En utilisant des sels d'AgNO₃ et AgClO₄ comme matériaux de départ, la formation des complexes binucléaires (**1a**) et (**1b**), à partir de L1 (Schéma I.36) a pu être réalisée.

Les démarches de cette complexation sont comme suit: L1 (0,362 g, 1 mmol) a été dissous dans 10 ml d'acétonitrile. À cette solution, le sel AgNO₃/AgClO₄ (1 mmol) a été ajouté avec agitation. Après 6 heures, un précipité jaune clair a été collecté par filtration. Après avoir été lavé à l'éther et séché sous vide, la phase 1a (rendement de 81%) et 1b (rendement de 88%) ont été obtenues.

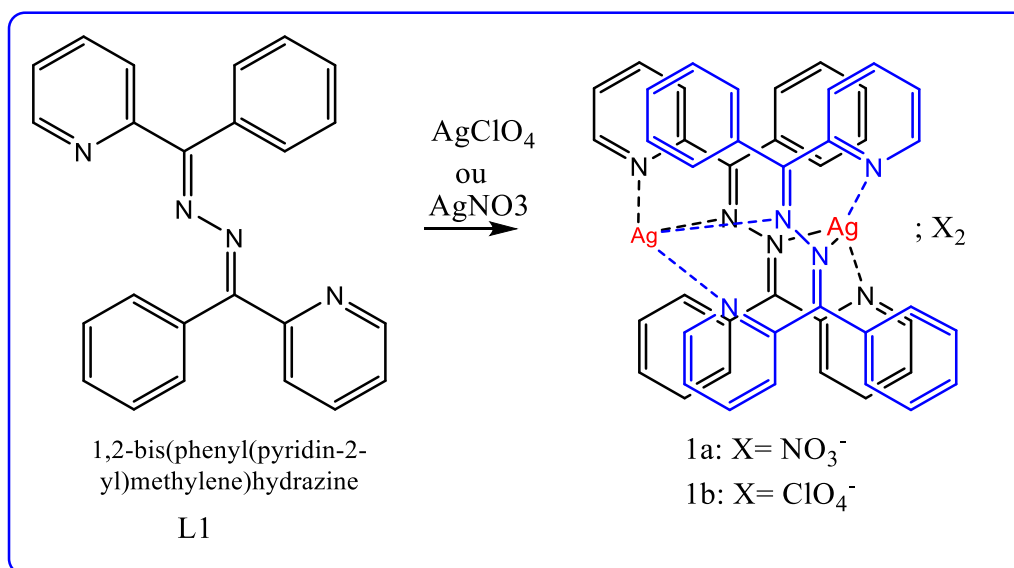


Schéma.I. 36. Synthèses des complexes [Ag₂ (L1)₂](NO₃⁻)₂ (**1a**) et [Ag₂ (L1)₂](ClO₄⁻)₂ (**1b**)

I.5.3.2. Les azines non symétriques en tant que ligand chélatant.

Il a été possible de réaliser des synthèses sélectives en utilisant des réactifs spécifiques afin de concevoir les matériaux désirés. Un ligand azine non symétrique comportant un groupe ferrocényle et son complexe de Cu(II) ont été préparés par l'équipe de **K. Karaoğlu et al** ^[127].

Le ligand à base de ferrocène a été obtenu par condensation de 2-méthane hydrazonoylphénol et de ferrocène carboxaldéhyde (Schéma I.37). Les structures du ligand et de son complexe de Cu(II) ont été caractérisées par des techniques IR, UV-Vis, RMN, rayons X et des mesures magnétiques ont été effectuées. Les comportements redox du ligand et de son complexe de Cu(II) ont été aussi étudiés par voltammétrie cyclique. La préparation du complexe a été menée par les étapes suivantes: en faisant réagir le dérivé d'hydrazine (azine) avec l'acétate de cuivre

hydraté en proportion 2/1 respectivement pendant une heure à 60°C dans l'acétonitrile. Le complexe sous forme de solide est recristallisé dans du dichlorométhane.

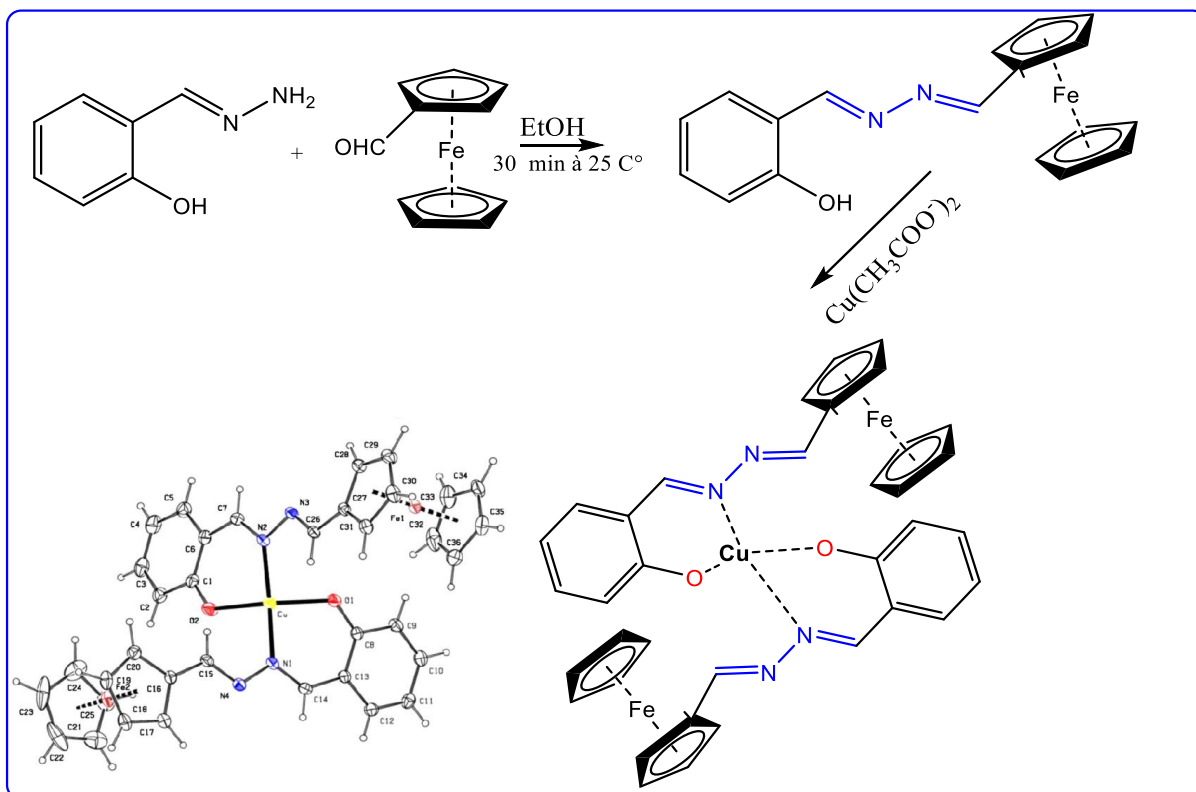


Schéma.I. 37. Synthèse du ligand azine non symétrique et de son complexe de cuivre(II).

Dans l'exemple précédent il est à noter que les complexes mononucléaires sont préparés à partir d'azines non symétriques bidentates dont l'une de ces deux unités ne doit pas comporter de groupements susceptibles de se coordonner avec un cation métallique. Dans la même but **A.**

Lapasamet al ^[128] ont préparé d'abord le ligand dérivé de pyridyle azine dans le but de concevoir deux nouveaux complexes mononucléaires de ruthénium (**A**) et d'iridium(**B**). Pour cela, un mélange (1mole/2moles) de précurseur métallique [Cp*RhCl₂]₂ ou [Cp*IrCl₂]₂ (0,1 mmol) et de ligand 1-(pyridin-4-yl)ethylidene)hydrazono)methyl)pyridine (0,2 mmol) ainsi que 2,5 équivalents de NH₄PF₆ ont été dissous dans le méthanol (15 ml) et agités à température ambiante pendant 8 heures (Schéma I.38). Le résultat de la trans substitution montre que le ligand se lie à travers un atome d'azote de pyridine et un atome d'azote d'azine et forme une géométrie octaédrique déformée. Les complexes **A** et **B** présentent chacun une activité prometteuse contre la bactérie Escherichia coli.

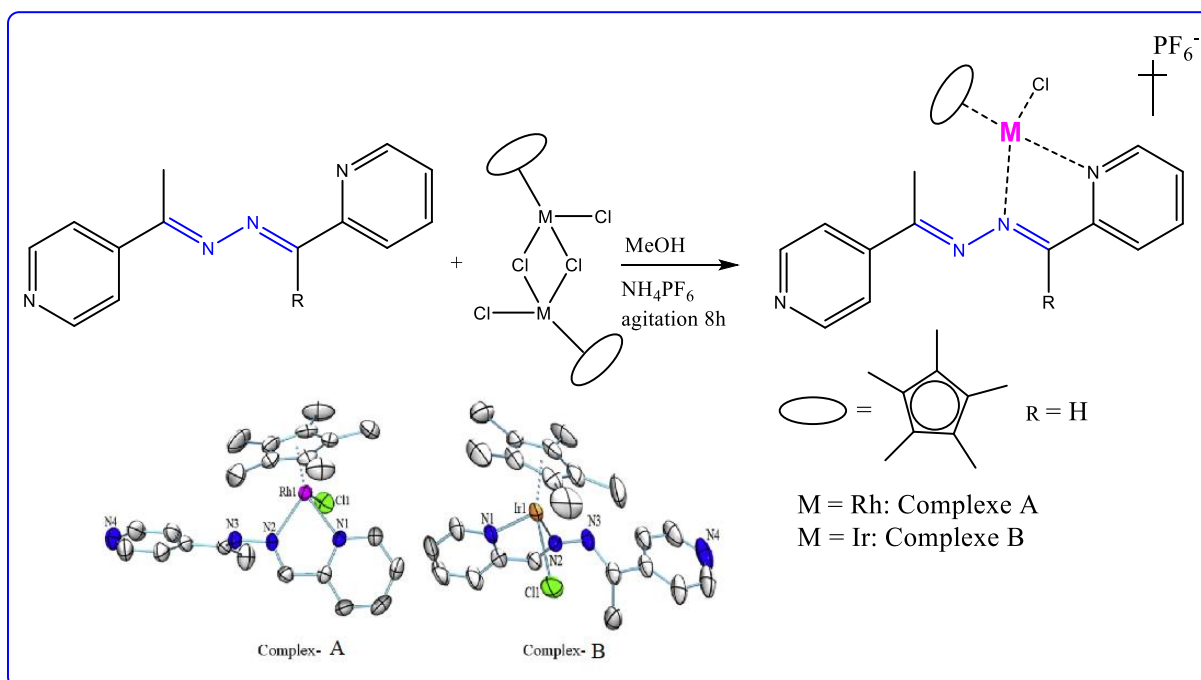


Schéma.I. 38. Synthèse de complexes mononucléaires de ruthénium (5) et d'iridium (6)

I.5.4. Applications des complexes à basse de ligands dérivés d'hydrazine.

Les complexes à basse de ligands de type hydrazone et azine ont des propriétés intéressantes, qui leur confèrent des applications potentielles dans plusieurs domaines, notamment :

Catalyse : Les complexes de métaux de transition contenant des ligands d'hydrazine peuvent être utilisés comme catalyseurs dans diverses réactions chimiques, telles que la réaction de cycloaddition, d'oxydation [129], couplage croisé de Suzuki, la réaction de couplage de Heck [130], la réaction d'hydrogénation et la réaction de couplage de Sonogashira [131].

Matériaux magnétiques : Certains complexes de métaux de transition contenant des ligands azine et hydrazone peuvent être utilisés comme matériaux magnétiques dans la fabrication de dispositifs électroniques [132].

Colorants organiques : Les ligands azine peuvent être utilisés comme colorants organiques, et les complexes de métaux de transition contenant ces ligands peuvent être utilisés comme colorants de textiles et de peintures.

Chimie médicinale : Les complexes de type hydrazone et azine sont utilisés comme agents anti-cancéreux [133], anti-inflammatoires, antifongiques et antibactériens [134]. Ils ont également montré une activité inhibitrice contre les enzymes impliquées dans les maladies infectieuses et inflammatoires.

Électrochimie : Les phases moléculaires à base de dérivés d'hydrazine sont utilisées aussi comme matériaux électroactifs dans des dispositifs électroniques tels que les batteries, les

cellules solaires et les capteurs. Ils ont montré des propriétés électrochimiques intéressantes telles que la conductivité électrique et l'activité catalytique.

Luminescence : Ces types de complexes ont montré des propriétés de luminescence dans le domaine visible et proche infrarouge. Ils sont utilisés comme sondes fluorescentes pour la détection de métaux lourds, de composés organiques et de biomolécules [135].

En résumé, les complexes à base de ligands de type hydrazone et azine ont des applications potentielles dans plusieurs domaines tels que la catalyse, la chimie médicinale, l'électrochimie et la luminescence (Figure I.11), et sont donc l'objet d'une attention croissante dans la recherche scientifique.

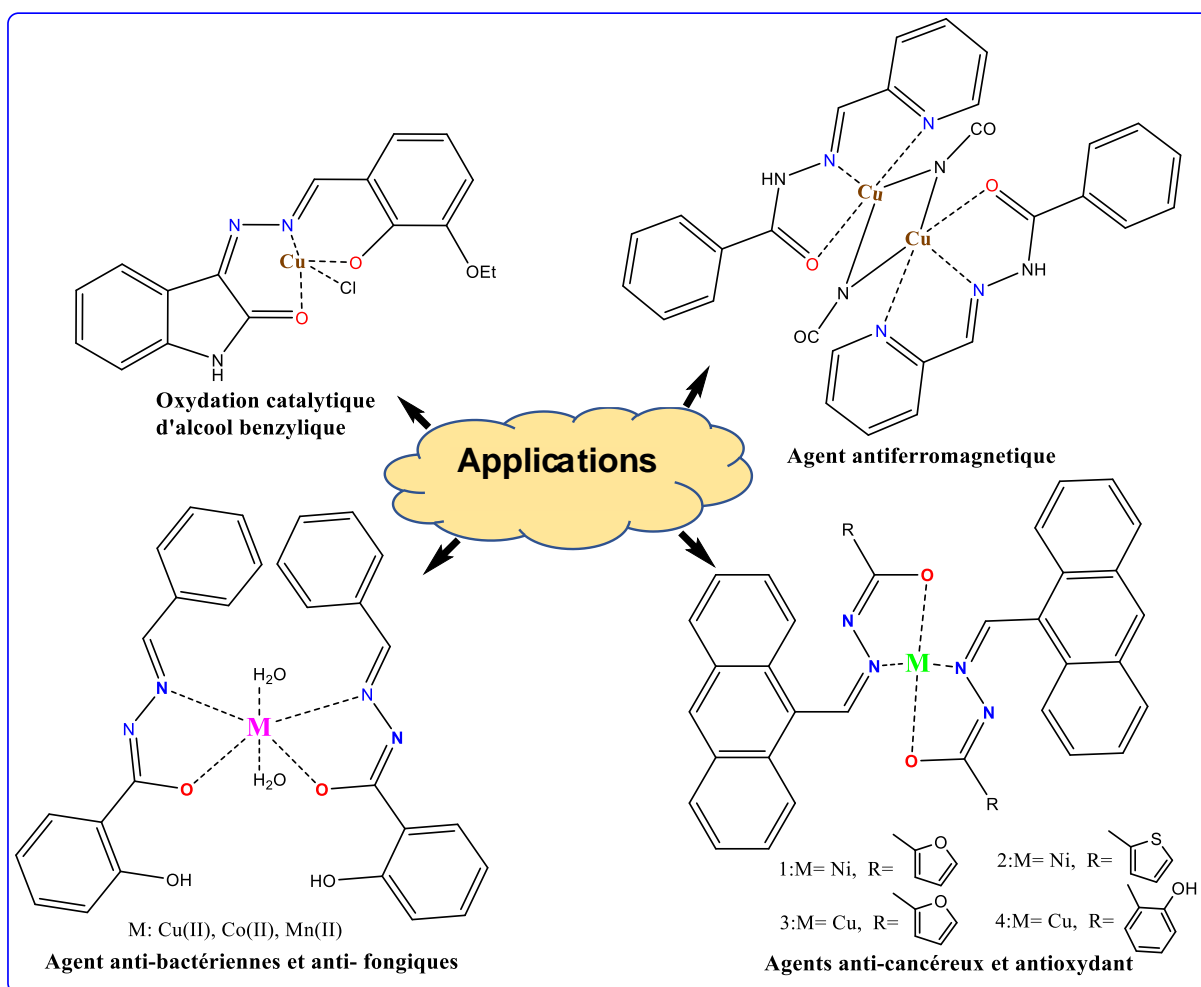


Figure I. 11. Structures de Complexes métalliques à base de ligands dérivés d'hydrazone et leurs applications suggérées.

Références

- [1] Saouli, S., Selatnia, I., Zouchoune, B., Sid, A., Zendaoui, S. M., Bensouici, C. and Bendeif, E. E. (2020). Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT studies and biological activities of new hydrazone derivative: 1-(2, 5-bis ((E)-4-isopropylbenzylidene) cyclopentylidene)-2-(2, 4-dinitrophenyl) hydrazine. *Journal of Molecular Structure*, 1213, 128203.
- [2] Schiff, H. (1864). Communications from the University Laboratory in Pisa: a new series of organic bases. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 131(1), 118-119.
- [3] Alqasaimah, M. M., Abu-Yamin, A. A. M., Matar, S. A., Sarairah, I. A., Salman, M. M., & Al-As' ad, R. M. (2024). Synthesis and characterization of a new Schiff-base derivative as an optical nickel (II) chemosensor and its antimicrobial activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 447, 115277.
- [4] Uppal, G., Bala, S., Kamboj, S. and Saini, M. (2011). Therapeutic review exploring antimicrobial potential of hydrazones as promising lead. *J. Der Pharma Chemica*, 3(1) 250-268.
- [5] Ardaraviciene, J., Barvainiene, B., Malinauskas, T., Jankauskas, V., Arlauskas, K. and Getautis, V. (2011). Symmetrical azine-based polymers possessing 1-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline moieties as materials for optoelectronics. *J. Reactive and Functional Polymers*, 71(10) 1016-1022.
- [6] Arulmani, R. and Sankaran, K. R. (2014). Synthesis, spectral, SHG efficiency and computational studies of some newly synthesized unsymmetrical azines of 4-biphenylcarboxaldehyde. *J. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 129 491-498.
- [7] Matsumoto, M., Kano, H., Suzuki, M., Katagiri, T., Umeda, Y. and Fukushima, S. (2016) Carcinogenicity and chronic toxicity of hydrazine monohydrate in rats and mice by two-year drinking water treatment. *J. Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 76 63-73.
- [8] Huang, Y., Liu, N., Ning, Q., Zhou, M., Zang, N., Liang, T., & Wei, W. (2022). Design, synthesis, and biological evaluation of novel (E)-1-arylethan-1-one O-((3-arylisoaxazol-5-yl) methyl) oxime derivatives as potent non-nucleoside HBV inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1260, 132789.
- [9] Norton, D. G., Haury, V. E., Davis, F. C., Mitchell, L. J., & Ballard, S. A. (1954). Preparation of ketimines and the corresponding secondary amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 19(7), 1054-1066.
- [10] Sandler, Stanley R., & Wolf Karo. *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, (2) 1986.
- [11] He, S., Tan, Y., Xiao, X., Zhu, L., Guo, Y., Li, M., & Wong, N. B. (2010). Substituent effects on electronic character of the CN group and trans/cis isomerization in the C-substituted imine derivatives: A computational study. *Journal of Molecular Structure*, 951(1-3), 7-13.
- [12] Rodrigues, A. R., Belcher, L. T., & Spada, R. F. (2023). Thermochemical and kinetic investigation of the hydrazine borane as an alternative to hydrazine: The N₂H₄BH₃⁺ H reactional system. *Chemical Physics Letters*, 828, 140731.
- [13] Roy, R. K., Krishnamurti, S., Geerlings, P., & Pal, S. (1998). Local softness and hardness based reactivity descriptors for predicting intra-and intermolecular reactivity sequences: carbonyl compounds. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(21), 3746-3755.
- [14] Moreau, R. J., & Sorensen, E. J. (2007). Classical carbonyl reactivity enables a short synthesis of the core structure of acutumine. *Tetrahedron*, 63(28), 6446-6453.

- [15] González-Rivas, N., & Cedillo, A. (2012). Solvent effects on the energetic parameters and chemical reactivity in the keto–enol tautomeric equilibrium of substituted carbonyl compounds. *Computational and Theoretical Chemistry*, 994, 47-53.
- [16] Ouellette, Robert J., & J. David Rawn, (2018): structure, mechanism, synthesis. *Academic Press, Organic chemistry* 595-623.
- [17] Le Goff G., Ouazzani J., (2014). Natural hydrazine-containing compounds: Biosynthesis, isolation, biological activities and synthesis. *Bioorganic & medicinal chemistry.*, 22, 6529-6544.
- [18] Lazny R., Nodzewska A., (2010). N, N-dialkylhydrazones in organic synthesis, From simple N, N-dimethylhydrazones to supported chiral auxiliaries, *Chemical Reviews.*, 110, 1386-1434.
- [19] Brehme R., Enders D., Fernandez R., Lassaletta J.M. (2007) Aldehyde N,N-Dialkylhydrazones as Neutral Acyl Anion Equivalents: Umpolung of the Imine Reactivity, *Eur. J. Org. Chem.*, 5629-5660.
- [20] Ronsseray C., Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multicomposants et Synthèses d'hétérocycles, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique X, Paris, France., 2011, 73-84.
- [21] Phillips, R. R. (2004). The Japp-Klingemann reaction. *Organic Reactions*, 10, 143-178.
- [22] Meyer, M. D., & Kruse, L. I. (1984). Ergoline synthons: Synthesis of 3, 4-dihydro-6-methoxybenz [cd] indol-5 (1H)-one (6-methoxy-Uhle's ketone) and 3, 4-dihydrobenz [cd] indol-5 (1H)-one (Uhle's ketone) via a novel decarboxylation of indole-2-carboxylates. *The Journal of Organic Chemistry*, 49(17), 3195-3199.
- [23] Takamura, N., Mizoguchi, T., & Yamada, S. I. (1973). Stereoselective syntheses of trans- and cis-cinnamic acid esters from the phenylalanine derivatives. *Tetrahedron Letters*, 14(43), 4267-4270.
- [24] Yasui, E., Wada, M., & Takamura, N. (2006). Novel approach to arylhydrazones, the precursor for Fischer indole synthesis, via diazo esters derived from α -amino acid esters. *Tetrahedron letters*, 47(5), 743-746.
- [25] Yasui, E., Wada, M., & Takamura, N. (2009). Novel method for synthesis of aryl hydrazones from α -diazo esters: scope and limitations of nucleophiles. *Tetrahedron*, 65(2), 461-468.
- [26] Vilaivan, T., Bhanthumnavin, W., & Sritana-Anant, Y. (2005) Recent advances in catalytic asymmetric addition to imines and related C=N systems, *Current Organic Chemistry* 9, 1315-1392.
- [27] Borisov, A. V., Gorobets, N. Y., Yermolayev, S. A., Zhuravel', I. O., Kovalenko, S. M., and Desenko, S. M. (2007) One-pot microwave-assisted synthesis of a benzopyrano [2, 3-c] pyrazol-3 (2H)-one library, *Journal of combinatorial chemistry*. 9, 909-911.
- [28] Katz, L. (1951). Antituberculous Compounds. II. 2-Benzalhydrazinobenzothiazoles 1a. *Journal of the American Chemical Society*, 73(8), 4007-4010.
- [29] Boggust, W. A., & Cocker, W. (1949). 83. Experiments in the chemistry of benzthiazole. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 355-362. [30] Salah, N., Zribi, S., Efrit, M.L., & Akacha, A.B. (2013). Hydrazones β -Phosphonates : Nouvelles voies d'accès aux thiosemicarbazones, 4-phosphorpyrazoles et indoles 2-phosphonates. *Journal de la Société Chimique de Tunisie*, 15, 133-141.
- [31] de Pomar, J. C. J., & Soderquist, J. A. (2000). Unsymmetrical azines via triisopropylsilylhydrazine. *Tetrahedron Letters*, 41(18), 3285-3289.

- [32] Li, C.-C., Dai, X.-J., Wang, H., Zhu, D., Gao, J., and Li, C.-J. (2018) Iron-catalyzed nucleophilic addition reaction of organic carbanion equivalents via hydrazones, *Organic letters* 20, 3801-3805.
- [33] Akulov, A. A., Varaksin, M. V., Mampuy, P., Charushin, V. N., Chupakhin, O. N., & Maes, B. U. (2021). C (sp²)-H functionalization in non-aromatic azomethine-based heterocycles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(2), 297-312.
- [34] Matador, E., de Gracia Retamosa, M., Monge, D., Fernández, R., and Lassaletta, J. M. (2020) Formaldehyde tert-butyl hydrazone as a formyl anion equivalent: asymmetric addition to carbonyl compounds. *Chemical Communications* 56, 9256-9267.
- [35] Su, X., and Aprahamian, I. (2014) Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors. *Chemical Society Reviews* 43, 1963-1981.
- [36] Mokhnache, K., Hanane, K., Soltani, E. K., Madoui, S., Karbab, A., Charef, N., & Arrar, L. (2019). Hydrazones: origin, reactivity and biological activity. *Adv. Biores*, 10, 1-9.
- [37] Nicolle, S. M., and Moody, C. J. (2014) Potassium N-Iodo p-Toluenesulfonamide (TsNIK, Iodamine-T): A New Reagent for the Oxidation of Hydrazones to Diazo Compounds. *Chemistry—A European Journal* 20, 4420-4425.
- [38] Perdicchia, D., Licandro, E., Maiorana, S., Baldoli, C., and Giannini, C. (2003) A new 'one-pot' synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones, *Tetrahedron* 59, 7733-7742.
- [39] Zincke, T., & Bindewald, H. (1884). Ueber Phenylhydrazinderivate des α -und β -Naphthochinons. Identität des α -Derivats mit dem Azoderivat des α -Naphthols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17(2), 3026-3033.
- [40] Dostanić, J., Mijin, D., Ušćumlić, G., Jovanović, D. M., Zlatar, M., & Lončarević, D. (2014). Spectroscopic and quantum chemical investigations of substituent effects on the azo-hydrazone tautomerism and acid-base properties of arylazo pyridone dyes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 123, 37-45.
- [41] Ngororabanga, J. M. V., Dembaremba, T. O., Mama, N., & Tshentu, Z. R. (2023). Azo-hydrazone tautomerism in a simple coumarin azo dye and its contribution to the naked-eye detection of Cu²⁺ and other potential applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 289, 122202.
- [42] Pausacker, K. H. (1950). 684. The autoxidation of phenylhydrazones. Part I. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3478-3481.
- [43] Chaitra, T. K., Mohana, K. N., Gurudatt, D. M., & Tandon, H. C. (2016). Inhibition activity of new thiazole hydrazones towards mild steel corrosion in acid media by thermodynamic, electrochemical and quantum chemical methods. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 67, 521-531.
- [44] Chafai, N., Chafaa, S., Benbougerra, K., Hellal, A., & Mehri, M. (2019). Synthesis, spectral analysis, anti-corrosive activity and theoretical study of an aromatic hydrazone derivative. *Journal of Molecular Structure*, 1181, 83-92.
- [45] Fouda, A. S., EL-Sayyad, S. A., & Abdallah, M. (2011). N-3-hydroxyl-2-naphthoyl hydrazone derivatives as inhibitors for corrosion of carbon steel in H₂SO₄ acid solution. *Anti-Corrosion Methods and Materials*, 58(2), 63-69.
- [46] Niu, R., Chen, S., Zhou, W., Wu, X., Yang, J., Wang, Y., & Song, Y. (2022). Investigation of ultrafast broadband optical nonlinearity and intensity-dependent nonlinear absorption in novel hydrazone derivatives. *Optics & Laser Technology*, 149, 107798.

- [47] Meenatchi, V., Siva, S., & Cheng, L. (2021). Synthesis, crystal growth, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis and DFT investigations of novel nonlinear optically active 4-benzoylpyridine-derived hydrazone. *Journal of Molecular Structure*, 1243, 130858.
- [48] Kamath, L., Menezes, A. P., Bairy, R., & Jayarama, A. (2021). Hirshfeld surface analysis, enrichment ratio, energy frameworks and third-order nonlinear optical studies of a hydrazone derivative for optical limiting applications. *Journal of Molecular Structure*, 1245, 131019.
- [49] Rollas, Sevim, and Ş. Güniz Küçükgülzel. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules* 12.8 (2007): 1910-1939.
- [50] Singh, N., Ranjana, R., Kumari, M., & Kumar, B. (2016). A review on biological activities of hydrazone derivatives. *Int J Pharm Clin Res*, 8(3), 162-6.
- [51] Adjissi, L., Chafai, N., Benbouguerra, K., Kirouani, I., Hellal, A., Layaida, H., ... & Chafaa, S. (2023). New aromatic hydrazones: Synthesis, structural analysis, DFT study, biological activity, ADME-T properties and in silico evaluation of their inhibition of SAS-CoV-2 main protease. *Journal of Molecular Structure*, 134997.
- [52] Boulebd, H., Zine, Y., Khodja, I. A., Mermer, A., Demir, A., & Debache, A. (2022). Synthesis and radical scavenging activity of new phenolic hydrazone/hydrazide derivatives: Experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Structure*, 1249, 131546.
- [53] Gürkök, G., Coban, T., & Suzen, S. (2009). Melatonin analogue new indole hydrazide/hydrazone derivatives with antioxidant behavior: synthesis and structure–activity relationships. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 24(2), 506-515.
- [54] Bingul, M., Ercan, S., & Boga, M. (2020). The design of novel 4, 6-dimethoxyindole based hydrazide-hydrazones: Molecular modeling, synthesis and anticholinesterase activity. *Journal of Molecular Structure*, 1213, 128202.
- [55] Coşar, E. D., Dincel, E. D., Demiray, S., Sucularlı, E., Tüccaroğlu, E., Özsoy, N., & Ulusoy-Güzeldemirci, N. (2022). Anticholinesterase activities of novel indole-based hydrazide-hydrazone derivatives: Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking study and in silico ADME prediction. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131398.
- [56] Karaman, N., Sıcak, Y., Taşkın-Tok, T., Öztürk, M., Karaküçük-İyidoğan, A., Dikmen, M., & Oruç-Emre, E. E. (2016). New piperidine-hydrazone derivatives: Synthesis, biological evaluations and molecular docking studies as AChE and BChE inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 270-283.
- [57] Tokalı, F. S., Şenol, H., Bulut, Ş., & Hacıosmanoğlu-Aldoğan, E. (2023). Synthesis, characterization and molecular docking studies of highly selective new hydrazone derivatives of anthranilic acid and their ring closure analogue Quinazolin-4 (3H)-ones against lung cancer cells A549. *Journal of Molecular Structure*, 1282, 135176.
- [58] Maranhão, S. S. A., Moura, A. F., Oliveira, A. C. A., Lima, D. J. B., Barros-Nepomuceno, F. W. A., Paier, C. R. K., ... & Pessoa, C. (2020). Synthesis of PJOV56, a new quinoxalinyld-hydrazone derivative able to induce autophagy and apoptosis in colorectal cancer cells, and related compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(2), 126851.
- [59] Brogyányi, T., Kapláneek, R., Kejík, Z., Hosnedlová, B., Antonyová, V., Abramenko, N., & Jakubek, M. (2022). Azulene hydrazide-hydrazones for selective targeting of pancreatic cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113736.
- [60] Popiołek, Ł., Tuszyńska, K., & Biernasiuk, A. (2022). Searching for novel antimicrobial agents among hydrazide-hydrazones of 4-iodosalicylic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113302.

- [61] Bondock, S., Gieman, H., & El-Shafei, A. (2016). Selective synthesis, structural studies and antitumor evaluation of some novel unsymmetrical 1-hetaryl-4-(2-chloroquinolin-3-yl) azines. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20(6), 695-702.
- [62] Yahyaoui, M., Bouchama, A., Anak, B., Chiter, C., Djedouani, A., & Rabilloud, F. (2019). Synthesis, molecular structure analyses and DFT studies on new asymmetrical azines based Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 69-77.
- [63] Nanjundaswamy, H. M., & Pasha, M. A. (2007). Rapid, chemoselective and facile synthesis of azines by hydrazine/12. *Synthetic Communications*, 37(19), 3417-3420.
- [64] Aly, K. I., Mohamed, M. G., Younis, O., Mahross, M. H., Abdel-Hakim, M., & Sayed, M. M. (2020). Salicylaldehyde azine-functionalized polybenzoxazine: Synthesis, characterization, and its nanocomposites as coatings for inhibiting the mild steel corrosion. *Progress in Organic Coatings*, 138, 105385.
- [65] Bhosle, A. A., Hiremath, S. D., Bhasikuttan, A. C., Banerjee, M., & Chatterjee, A. (2021). Solvent-free mechanochemical synthesis of a novel benzothiazole-azine based ESIPT-coupled orange AIEgen for the selective recognition of Cu²⁺ ions in solution and solid phase. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 413, 113265.
- [66] Lakshmi, B., Avaji, P. G., Shivananda, K. N., Nagella, P., Manohar, S. H., & Mahendra, K. N. (2011). Synthesis, spectral characterization and in vitro microbiological evaluation of novel glyoxal, biacetyl and benzil bis-hydrazone macrocyclic Schiff bases and their Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes. *Polyhedron*, 30(9), 1507-1515.
- [67] Habashy, M. M., Antonious, M. S., El-Sayed, B. A., & Abdel-Mottaleb, M. S. A. (1986). Fluorescence properties of some substituted acyclic azines. *Journal of luminescence*, 36(3), 173-176.
- [68] Tighadouini, S., Radi, S., Toupet, L., Sirajuddin, M., Hadda, T. B., Akkurt, M., & Ali, S. (2015). Origin and switch of different colors: Thermo-isomerism and crystal structure of (1E, 2E)-bis [1-(4-nitrophenyl) ethylidene] hydrazine. *Journal of Chemical Sciences*, 127, 2211-2216.
- [69] Davydov, V. V., Sokol, V. I., Rychagina, N. V., Linko, R. V., Ryabov, M. A., Shklyayev, Y. V., & Sergienko, V. S. (2009). Synthesis, crystal structure, and spectra of 9 (E)-phenanthrene-9, 10-dione [(1 Z)-3, 3-dimethyl-3, 4-dihydroisoquinolin-1 (2 H)-ylidene] hydrazone and its cation-anion complex with copper (I) bromide. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 54, 893-905.
- [70] Ristić, M. N., Radulović, N. S., Dekić, B. R., Dekić, V. S., Ristić, N. R., & Stojanović-Radić, Z. (2019). Synthesis and spectral characterization of asymmetric azines containing a coumarin moiety: the discovery of new antimicrobial and antioxidant agents. *Chemistry & Biodiversity*, 16(1), e1800486.
- [71] Kurteva, V. B., Simeonov, S. P., & Stoilova-Disheva, M. (2011). Symmetrical acyclic aryl aldazines with antibacterial and antifungal activity. *Pharmacology & Pharmacy*, 2(01), 1.
- [72] Liang, C., Xia, J., Lei, D., Li, X., Yao, Q., & Gao, J. (2014). Synthesis, in vitro and in vivo antitumor activity of symmetrical bis-Schiff base derivatives of isatin. *European journal of medicinal chemistry*, 74, 742-750.
- [73] Kalinowski, D. S., Sharpe, P. C., Bernhardt, P. V., & Richardson, D. R. (2007). Design, synthesis, and characterization of new iron chelators with anti-proliferative activity: structure-activity relationships of novel thiohydrazone analogues. *Journal of medicinal chemistry*, 50(24), 6212-6225.

- [74] Subedi, L., Kwon, O. W., Pak, C., Lee, G., Lee, K., Kim, H., & Kim, S. Y. (2017). N, N-disubstituted azines attenuate LPS-mediated neuroinflammation in microglia and neuronal apoptosis via inhibiting MAPK signaling pathways. *BMC neuroscience*, 18(1), 1-12.
- [75] Tiwari, K., Kumar, S., Kumar, V., Kaur, J., Arora, S., & Mahajan, R. K. (2018). An azine based sensor for selective detection of Cu²⁺ ions and its copper complex for sensing of phosphate ions in physiological conditions and in living cells. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 191, 16-26.
- [76] Wei, T., Liang, G., Chen, X., Qi, J., Lin, Q., Zhang, Y., & Yao, H. (2017). A functional applied material on recognition of metal ion zinc based on the double azine compound. *Tetrahedron*, 73(20), 2938-2942.
- [77] ChristopherLeslee, D. B., Karuppanan, S., Vengaian, K. M., Gandhi, S., & Subramanian, S. (2017). Carbazole–azine based fluorescence ‘off–on’ sensor for selective detection of Cu²⁺ and its live cell imaging. *Luminescence*, 32(7), 1354-1360.
- [78] Ma, X., Cheng, J., Liu, J., Zhou, X., & Xiang, H. (2015). Ratiometric fluorescent pH probes based on aggregation-induced emission-active salicylaldehyde azines. *New Journal of Chemistry*, 39(1), 492-500.
- [79] Liao, Y., Li, Q., Yue, Y., & Shao, S. (2015). Selective electrochemical determination of trace level copper using a salicylaldehyde azine/MWCNTs/Nafion modified pyrolytic graphite electrode by the anodic stripping voltammetric method. *RSC Advances*, 5(5), 3232-3238.
- [80] WAGNER-JAUREGG, T. (1976). Reaktionen von Azinen und Iminen (Azomethinen, Schiff'schen Basen) mit Dienophilen. *Synthesis*, 1976, (06), 349-373.
- [81] Safari, Javad, and Soheila Gandomi-Ravandi. (2014) Structure, synthesis and application of azines: a historical perspective. *RSC advances* 4, 86, 46224-46249.
- [82] Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E., & Plowright, A. T. (2012). Oxadiazoles in medicinal chemistry. *Journal of medicinal chemistry*, 55(5), 1817-1830.
- [83] H Zhou, C., & Wang, Y. (2012). Recent research in triazole compounds as medicinal drugs. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 239-280.
- [84] Barluenga, J., Iglesias, M. J., & Gotor, V. (1987). Reaction of azines with aromatic ketones; synthesis of α , β -unsaturated azines and 5, 6-dihydro-4 H-1, 2-diazepines. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (8), 582-584.
- [85] Naim, M. J., Alam, O., Nawaz, F., Alam, M. J., & Alam, P. (2016). Current status of pyrazole and its biological activities. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 8(1), 2.
- [86] B. T. Gillis and M. P. LaMontagne, *J. Drug Des. Med. Chem.* 1967, 32, 3318-3320.
- [87] Boyle, J. T. A., & Grundon, M. F. (1967). Reactions of arylaldehyde azines with strong bases and the mechanism of formation of 1, 2, 4-triazoles. *Chemical Communications (London)*, (21), 1137-1138.
- [88] Zhao, M. N., Liang, H., Ren, Z. H., & Guan, Z. H. (2012). Copper-Catalyzed N–N Bond Formation by Homocoupling of Ketoximes via N–O Bond Cleavage: Facile, Mild, and Efficient Synthesis of Azines. *Synthesis*, 44(10), 1501-1506.
- [89] Shiekh, B. A., Kaur, D., & Godara, S. K. (2019). Unprecedented synthesis of symmetrical azines from alcohols and hydrazine hydrate using nickel based NNN-pincer catalyst: An experimental and computational study. *Catalysis Communications*, 124, 19-23.

- [90] Simeonov, S. P., Kurteva, V. B., & Bontchev, R. P. (2008). One-pot solvent-free synthesis of symmetrical azines under microwave irradiation. *Bulgarian Chemical Communications*, 40(4), 409-417.
- [91] Aly, A. A., Hassan, A. A., Brown, A. B., Ibrahim, M. A., & AbdAl-Latif, E. S. S. (2017). Azines from one-pot reaction of thiosemicarbazones. *Journal of Sulfur Chemistry*, 38(1), 11-17.
- [92] Okimoto, M., Yoshida, T., Hoshi, M., Hattori, K., Komata, M., Tomozawa, K., & Chiba, T. (2008). Anodic oxidation of ketone allylhydrazones into the corresponding azines. *Synthetic Communications*, 38(19), 3320-3328.
- [93] Chentli-Benchikha, F., Declercq, J. P., Germain, G., Van Meerssche, M., Duchene, G., & Viehe, H. G. (1977). Dichloro-1, 4 p-chlorophényl-1'diméthylamino-4'diaza-2, 3 butadiène. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 33(4), 1263-1266.
- [94] Gomes, L. R., Low, J. N., Correia, N. R. D. L., Nogueira, T. C., Pinheiro, A. C., de Souza, M. V., & Wardell, S. M. (2019). Crystal structures and Hirshfeld surface analysis of four 1, 4-bis (methoxyphenyl)-2, 3-diazabuta-1, 3-dienes: Comparisons of the intermolecular interactions in related compounds. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, 234(1), 59-71.
- [95] Tighadouini, S., Radi, S., Toupet, L., Sirajuddin, M., Hadda, T. B., Akkurt, M., & Ali, S. (2015). Origin and switch of different colors: Thermo-isomerism and crystal structure of (1E, 2E)-bis [1-(4-nitrophenyl) ethylidene] hydrazine. *Journal of Chemical Sciences*, 127, 2211-2216.
- [96] Schweizer, E. E., Cao, Z., Hayes, J. E., & Rheingold, A. L. (1990). Reactions of azines. 14. Preparation of 5H, 7H-pyrazolo [1, 5-d][2, 4] benzoxazepin-7-ones. *The Journal of Organic Chemistry*, 55(5), 1687-1690.
- [97] Chourasiya, S. S., Kathuria, D., Nikam, S. S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S. K., & Bharatam, P. V. (2016). Azine-hydrazone tautomerism of guanylhydrazones: evidence for the preference toward the azine tautomer. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(17), 7574-7583.
- [98] Wei, S., Li, S., Chen, C., He, Z., Du, X., Wang, L., & Pu, L. (2017). Access to Fluorescent Azines from N-Heterocyclic Carbene Precursors and N-Tosylhydrazones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 359(11), 1825-1830.
- [99] Kundu, A., Hariharan, P. S., Prabakaran, K. and Anthony, S. P. (2015). Developing new Schiff base molecules for selective colorimetric sensing of Fe³⁺ and Cu²⁺ metal ions: Substituent dependent selectivity and colour change. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 206, 524-530.
- [100] Cozzi, Pier Giorgio. (2004). Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chemical Society Reviews*, 33, 7, 410-421.
- [101] Mohamed, Gehad G., M. M. Omar, and Amr A. Ibrahim. (2009). Biological activity studies on metal complexes of novel tridentate Schiff base ligand. Spectroscopic and thermal characterization. *European journal of medicinal chemistry*, 44, 12, 4801-4812.
- [102] Gull, P., Dar, O. A., Malik, M. A., & Hashmi, A. (2016). Design, synthesis, characterization and antimicrobial/antioxidant activities of 1, 4-dicarbonyl-phenyl-dihydrazide

based macrocyclic ligand and its Cu (II), Co (II) and Ni (II) complexes. *Microbial pathogenesis*, 100, 237-243.

[103] Kundu, A., Hariharan, P. S., Prabakaran, K. and Anthony, S. P. (2015). Developing new Schiff base molecules for selective colorimetric sensing of Fe³⁺ and Cu²⁺ metal ions: Substituent dependent selectivity and colour change. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 206, 524-530.

[104] Gull, Parveez, and Athar Adil Hashmi. (2015). Biological activity studies on metal complexes of macrocyclic schiff base ligand: synthesis and spectroscopic characterization. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 26, 1331-1337.

[105] Gull, P., Dar, O. A., Malik, M. A. and Hashmi, A. (2016). Design, synthesis, characterization and antimicrobial/antioxidant activities of 1, 4-dicarbonyl-phenyl-dihydrazide based macrocyclic ligand and its Cu (II), Co (II) and Ni (II) complexes. *Microbial pathogenesis*, 100, 237-243.

[106] Cotton, F. A., Wilkinson, G., & Gaus, P. L. (1995). Basic inorganic chemistry. *John Wiley & Sons*, 838

[107] Naureen, B., Miana, G. A., Shahid, K., Asghar, M., Tanveer, S. and Sarwar, A. (2021), Iron (III) and zinc (II) monodentate Schiff base metal complexes: Synthesis, characterisation and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1231, 129946.

[108] Ghanghas, P., Choudhary, A., Kumar, D. and Poonia, K. (2021). Coordination metal complexes with Schiff bases: Useful pharmacophores with comprehensive biological applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 130, 108710.

[109] Rosu, T., Pahontu, E., Maxim, C., Georgescu, R., Stanica, N., Almajan, G. L. and Gulea, A. (2010). Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new complexes of Cu (II), Ni (II), VO (II), Mn (II) with Schiff base derived from 4-amino-2, 3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one. *Polyhedron*, 29, 757-766.

[110] Ali, Omya AM. (2014). Palladium (II) and zinc (II) complexes of neutral [N₂O₂] donor Schiff bases derived from furfuraldehyde: Synthesis, characterization, fluorescence and corrosion inhibitors of ligands." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132, 52-60.

[111] Magro, A., Crociani, L., Prinziavalli, C., Vigato, P. A., Zanonato, P. L. and Tamburini, Sal. (2014), Coordination ability of free or silica immobilized Schiff bases towards Hg (II), Cd (II) and Pb (II) ions. *Inorganica Chimica Acta*, 410, 29-38.

[112] Chanu, O. B., Kumar, A., Ahmed, A., & Lal, R. A. (2012). Synthesis and characterisation of heterometallic trinuclear copper (II) and zinc (II) complexes derived from bis (2-hydroxy-1-naphthaldehyde) oxaloyldihydrazone. *Journal of Molecular Structure*, 1007, 257-274.

[113] Despaigne, A. A. R., Da Costa, F. B., Piro, O. E., Castellano, E. E., Louro, S. R., & Beraldo, H. (2012). Complexation of 2-acetylpyridine-and 2-benzoylpyridine-derived hydrazones to copper (II) as an effective strategy for antimicrobial activity improvement. *Polyhedron*, 38(1), 285-290.

[114] Vrdoljak, V., & Prugove, B. (2010). c with combining breve] ki, D. Matković-Čalogović, R. Dreos, P. Siega and C. Tavagnacco. *Cryst. Growth Des*, 10, 1373-1382.

[115] S. Sen, C.R. Choudhury, P. Talukder, S. Mitra, M. Westerhausen, A.N. Kneifel, C. Desplanches, N. Daro, J.P. Sutter, *Polyhedron* 25 (2006) 1271-1490.

- [116] D. Sadhukhan, A. Ray, G. Pilet, C. Rizzoli, G.M. Rosair, C.J. Gomez Garcia, S. Signorella, S. Bellu, S. Mitra, *Inorg. Chem.* 50 (2011) 8326–8339.
- [117] Sathyadevi, P., Krishnamoorthy, P., Butorac, R. R., Cowley, A. H., & Dharmaraj, N. (2012). Synthesis of novel heterobimetallic copper (I) hydrazone Schiff base complexes: a comparative study on the effect of heterocyclic hydrazides towards interaction with DNA/protein, free radical scavenging and cytotoxicity. *Metallomics*, 4(5), 498-511.
- [118] Yasrebi, S. A., Mobasheri, H., Sheikhshoae, I., & Rahban, M. (2013). DNA-binding studies of two dioxomolybdenum (VI) complexes of salicylaldehyde benzoylhydrazone ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 400, 222-227.
- [119] Bakale, R. P., Naik, G. N., Mangannavar, C. V., Muchchandi, I. S., Shcherbakov, I. N., Frampton, C., & Gudasi, K. B. (2014). Mixed ligand complex via zinc (II)-mediated in situ oxidative heterocyclization of hydrochloride salt of 2-chlorobenzaldehyde hydralazine hydrazone as potential of antihypertensive agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 73, 38-45.
- [120] Mukherjee, S., Chowdhury, S., Ghorai, A., Ghosh, U., & Stoeckli-Evans, H. (2013). Synthesis, structure, interaction with DNA and cytotoxicity of a luminescent copper (II) complex with a hydrazone ligand. *Polyhedron*, 51, 228-234.
- [121] Adhikari, S., Sheikh, A. H., Baildya, N., Mahmoudi, G., Choudhury, N. A., Okpareke, O., & Kaminsky, W. (2023). Antiproliferative evaluation and supramolecular properties of a Pd (II) complex harvested from benzil bis (pyridyl hydrazone) ligand: Combined experimental and theoretical studies. *Inorganic Chemistry Communications*, 152, 110646.
- [122] Sanchez-Rodriguez, N. E., Castano, J. A., Giraldo-Davila, D., Tabares, J. A., Combariza, M. Y., Perez, G., ... & Chaur, M. N. (2021). Magnetic and electrochemical properties of corner-like and grid-like complexes resulting from the self-assembly of two structurally related bis (hydrazones) and iron (II). *Inorganica Chimica Acta*, 526, 120514.
- [123] Gayathri, S., Viswanathamurthi, P., Naveen, K., & Murugan, K. (2022). Convenient synthesis of symmetrical azines from alcohols and hydrazine catalyzed by ruthenium (II) hydrazone complex in air. *Inorganica Chimica Acta*, 537, 120957.
- [124] Santiago, P. H., Santiago, M. B., Martins, C. H., & Gatto, C. C. (2020). Copper (II) and zinc (II) complexes with Hydrazone: Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and antibacterial activity. *Inorganica Chimica Acta*, 508, 119632.
- [125] Middya, P., Ghosh, S., & Chattopadhyay, S. (2022). Synthesis and characterization of cobalt and iron complexes with diazine ligands based on salicylaldehyde or its derivatives: A review. *Polyhedron*, 116036.
- [126] Wu, C. Y., Lee, C. S., Pal, S., & Hwang, W. S. (2008). Anion dependent formation of Ag (I) complexes of multidentate azine ligands: Synthesis and structural study. *Polyhedron*, 27(12), 2681-2687.
- [127] Karaoğlu, K., Serbest, K., Emirik, M., & Şahin, E. (2015). An unsymmetrical ferrocene based azine and its Cu (II) complex: Spectroscopy, crystal structure, electrochemistry and DFT calculations. *Journal of Organometallic Chemistry*, 775, 80-87.
- [128] Lapasam, A., Banothu, V., Addepally, U., & Kollipara, M. R. (2019). Synthesis, structural and antimicrobial studies of half-sandwich ruthenium, rhodium and iridium complexes containing nitrogen donor Schiff-base ligands. *Journal of Molecular Structure*, 1191, 314-322.

- [129] Adam, M. S. S., Abdel-Rahman, O. S., & Makhlof, M. M. (2023). Metal ion induced changes in the structure of Schiff base hydrazone chelates and their reactivity effect on catalytic benzyl alcohol oxidation and biological assays. *Journal of Molecular Structure*, 1272, 134164.
- [130] Turan, N., Buldurun, K., Bursal, E., & Mahmoudi, G. (2022). Pd (II)-Schiff base complexes: Synthesis, characterization, Suzuki–Miyaura and Mizoroki–Heck cross-coupling reactions, enzyme inhibition and antioxidant activities. *Journal of Organometallic Chemistry*, 970, 122370.
- [131] Bagherzadeh, M., Mousavi, N. A., Zare, M., Jamali, S., Ellern, A., & Woo, L. K. (2016). ONO pincers type binuclear Pd (II) complex: Synthesis, crystal structure and catalytic utilization of the resulting organopalladium complex in catalytic copper-free Sonogashira coupling reaction. *Inorganica Chimica Acta*, 451, 227-232.
- [132] Banerjee, S., Sen, S., Basak, S., Mitra, S., Hughes, D. L., & Desplanches, C. (2008). Two new pseudohalide-bridged Cu (II) complexes with a hydrazone ligand: Syntheses, crystal structures and magnetic studies. *Inorganica Chimica Acta*, 361(9-10), 2707-2714.
- [133] Neethu, K. S., Sivaselvam, S., Theetharappan, M., Ranjitha, J., Bhuvanesh, N. S. P., Ponpandian, N., & Kaveri, M. V. (2021). In vitro evaluations of biomolecular interactions, antioxidant and anticancer activities of Nickel (II) and Copper (II) complexes with 1: 2 coordination of anthracenyl hydrazone ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 524, 120419.
- [134] Shelke, V. A., Jadhav, S. M., Shankarwar, S. G., Munde, A. S., & Chondhekar, T. K. (2011). Synthesis, characterization, antibacterial and antifungal studies of some transition and rare earth metal complexes of N-benzylidene-2-hydroxybenzohydrazide. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 25(3).
- [135] Liu, E., Zhang, Y. Z., Tan, J., Yang, C., Li, L., Golen, J. A., & Zhang, G. (2015). Zn (II) and Co (III) metallosupramolecular assemblies derived from a rigid bis-Schiff base ligand. *Polyhedron*, 102, 41-47.

Chapitre II

*Protocoles expérimentaux et
détermination structurale*

II.1. Problématique, Objectif et Stratégie

La chimie des composés carbonylés nourrit la recherche pharmacologique et trouve d'innombrables applications dans la synthèse de nouvelles molécules bioactives, tels que les composés azotés d'une manière générale. Les travaux menés dans ce domaine qui connaissent actuellement un essor très rapide. Ceci réside principalement dans la rapidité d'élaboration de structures moléculaires complexes, présentant une grande diversité tant que thérapeutique (de propriétés physico-chimiques et biologiques pertinentes).

La classe des dérivés d'hydrazine est importante en synthèse organique et sont considérés comme étant une catégorie importantes de bases de Schiff. Bien qu'ils aient été traditionnellement utilisés comme réactifs pour la caractérisation et la dérivatisation des composés carbonylés, leur liaison N-N a été récemment exploitée comme motif structural clé dans divers agents bioactifs. Plus précisément, de nombreux composés imminiques contenant des liaisons N-N ont été développés et sont devenus célèbres en tant qu'agents actives dans diverse domaines, nanotechnologies, pharmaceutiques et agricoles.

Les composés imminiques constituent un domaine de recherche en plein essor du fait du rôle important qu'ils aient joué dans le développement de la chimie organique, analytique, physique, la chimie coordination et autres domaines de recherche. Cette classe de dérivés azotés à attirer l'attention de nombreuses équipes de recherche à travers le monde, que ce soit sur le plan universitaire ou industriel. Cela peut être associé essentiellement à l'importance et à la diversité des applications de ce type de composés [1,2].

Ceci explique l'objectif principal de du travail de recherche que nous nous sommes fixés à réaliser, et qui consiste à la synthèse d'une série de nouveaux composés azotés. Le travail expérimental mené s'articule essentiellement sur la synthèse de nouvelles molécules organiques comportant dans leurs structures en plus du groupement imminique d'autres groupements fonctionnels potentiellement donneurs de doublets électroniques et en situation stéréochimique remarquable permettant la conception des matériaux synthétiques aux propriétés physiques importantes telles que conductrices, magnétiques, optiques, catalytiques et dotés aussi de propriétés biologiques intéressantes [3,4]. Les dérivés d'hydrazones et azines symétriques et non symétriques constituent une classe importante de ce type de molécules et actuellement, une grande importance est accordée à leurs synthèses.

Différentes approches ont permis l'accès à la préparation de ces composés, en procédant à la condensation divers dérivés carbonylés aromatiques bien choisis avec de l'hydrazine ou ses dérivés [5]. Ces produits comportent dans leurs structures des groupements fonctionnels disposés dans la molécule de telle manière qu'ils se coordinent à un cation ou à deux cations (cas des

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

azines) permettant la conception d'édifices moléculaires diversifiés d'une part et d'autre part ils peuvent constituer des systèmes TC hautement conjugués permettant des transferts électroniques entre les cations métalliques. Ce type de bases hydrazones et azines a pu aussi jouer un rôle important dans le développement du domaine des matériaux bio-inorganique. Un bon nombre de ces composés et leurs complexes s'avère dotés d'activités biologiques importantes et sont largement utilisés en médecine pour le traitement de nombreuses maladies particulièrement celles caractérisées par une croissance cellulaire incontrôlable [6]. En industrie, ces composés sont utilisés dans la lutte contre la corrosion [7], et dans le domaine du traitement des eaux notamment dans la récupération des métaux lourds dans les effluents nocifs.

Le présent chapitre est réservé à la partie expérimentale et sera consacré plus particulièrement à la synthèse, la caractérisation, et l'étude des propriétés physico-chimiques de catégories de dérivés d'hydrazine. La première catégorie de type hydrazone ((1): **2-CIMHB**, (2): **2-CIBHB**, (3): **3-CIMHB**, (4): **3-CIBHB** et (5): **4-CIPHO**) est obtenue à partir de l'action de 2-, 3- et 4-Chlorophénylhydrazine sur un dérivé α -dicétone (le benzile) conduisant à l'obtention de mono et bis-hydrazone benzile (**1**, **2**, **3** et **4**). En ce qui concerne la seconde catégorie en l'occurrence les azines symétriques et non symétriques, elles ont été préparées en suivant deux méthodes différentes. La première dite: synthèse 'One pot' est applicable pour la génération des azines symétriques ((6): **As**) et consiste à faire réagir un dérivé carbonyle avec de l'hydrazine en une seule étape et en proportion stœchiométriques 2/1, la seconde concernant la synthèse des azines non symétriques, elle s'effectue en deux étapes, dont la première permet la préparation d'une hydrazone, à partir d'un dérivé carbonyle, qui servira, en la faisant réagir avec un autre dérivé carbonyle dans la deuxième étape, à la préparation de l'azine non symétrique souhaitée ((7): **An1** et (8): **An2**). Dans la préparation des différents dérivés d'hydrazine, nous avons utilisé comme réactif l'hydrazine hydratée et comme substrat différents dérivés carbonyles aromatiques (aldéhydes ou cétones).

Dans une seconde partie du chapitre nous présentons la mise en évidence du comportement des différents dérivés iminiques préparés, en tant que ligands organiques potentiellement complexant, dans la conception de quelques phases moléculaires de Cu (II) mono et binucléaires.

II.2. Réactifs et solvants utilisés

Tous les produits chimiques, réactifs et solvants, utilisés pour la préparation des différents dérivés iminiques base de Schiff et des complexes de métaux de transition correspondants, sont

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

de provenance Sigma-Aldrich. Ils sont utilisés sans purification préalable. Il s'agit des produits suivants:

Tableau II. 1. Liste des réactifs et solvants utilisés dans la synthèse.

Solvants	Réactifs
<ul style="list-style-type: none">• Méthanol (MeOH)• Ethanol (EtOH)• Acide Acétique (CH₃COOH)• Dichlorométhane (DCM)• Diméthylformamide (DMF)• Diméthylsulfoxyde (DMSO)	<ul style="list-style-type: none">• 2-Chlorophenyl hydrazine• 3-Chlorophenyl hydrazine et• 4-Chlorophenyl hydrazine• Hydrazine mono hydraté• 1,2 diphényle dicétone (Benzil)• Acide déhydroacétique (DHA)• 2,3-butanedione oxime• Acétate de cuivre hydraté• Chlorure de cuivre

II.3. Techniques et appareillages utilisés

Diverses méthodes physico-chimiques ont été employées pour caractériser la structure des bases de Schiff Hydrazone et Azine et leurs chélates métalliques. Un bref rappel de ces méthodes d'analyse est donné ci-après (Figure II.1).

II.3.1. Chromatographie

La chromatographie est une méthode physique de séparation de mélanges; elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Les chromatographies sur couche mince (CCM) au cours du travail que nous avons réalisé, nous ont servi de suivre l'avancement des différentes synthèses effectuées et contrôler la pureté de nos produits. Elles ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV ($\lambda = 254$ ou 365 nm). Les mélanges de solvants utilisés comme éluant sont exprimés en % : (V/V)

II.3.2. Température de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil de point de fusion numérique (modèle IA 8103, Electrothermal Engineering Ltd) et les valeurs données ne sont pas corrigées.

II.3.3. Spectroscopie infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Shimadzu FTIR IRAffinity-1 entre 4000-400 cm⁻¹. Ils ont été enregistrés en pastille de KBr et les fréquences d'absorptions ν sont données en cm⁻¹.

II.3.4. Spectroscopie d'absorption UV-vis

Les spectres UV-visible ont été tracés sur un spectrophotomètre Shimadzu model UV-1800 dans le domaine 200–800 nm, sur des solutions de concentrations d'environ 10^{-4} M à température ambiante, dans une cellule en quartz de 1 cm d'épaisseur.

II.3.5. Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est une méthode d'analyse physico-chimique non destructive très efficace pour résoudre divers problèmes industriels et technologiques. Elle s'applique principalement aux matériaux qui présentent une structure cristalline, tels que les minéraux, les métaux, les alliages, les céramiques, les pigments, les argiles, les roches, et les produits organiques cristallisés. Cette technique permet d'identifier les différentes phases cristallines présentes dans un échantillon et offre la possibilité de déterminer la structure atomique du système analysé, y compris les paramètres de maille et les positions des atomes. Il faut tout de même noter qu'il n'est toujours pas facile d'obtenir le monocristal désiré pour une étude fondamentale.

Les intensités diffractées ont été enregistrées à des températures variantes à l'aide d'un diffractomètre Bruker-Nonius équipé d'un détecteur bidimensionnel de type CCD (diffractomètre Nonius Kappa CCD). Ce diffractomètre est également équipé d'un système de refroidissement à l'azote liquide et d'un monochromateur utilisant une lame de graphite. La collecte des données s'est déroulée en utilisant le mode de balayage $\omega/2\theta$ avec une radiation $K\alpha$ de Mo (longueur d'onde $\lambda = 0,71073$ Å). Les structures ont été établies en traitant l'ensemble des données de diffraction. Cela a été réalisé en utilisant les méthodes directes avec le logiciel SHELXS-97 [8], suivi d'une série d'affinements par la méthode des moindres carrés à l'aide du programme SHELXL-97 [9]. Alors que les illustrations graphiques ont été réalisées à l'aide des programmes de dessin: Ortep et Mercury [10,11]. Les détails des données cristallographiques et des conditions d'enregistrement sont répertoriés dans le [tab II.3](#). Par conséquent, des copies de ces informations peuvent être obtenues gratuitement sur le site <http://www.ccdc.cam.ac.uk> ou en envoyant un courrier électronique à data_request@ccdc.cam.ac.uk, car les données cristallographiques sur les structures obtenus ont été déposées au centre de données cristallographiques de cambridge, sous les numéros CCDC correspondants.

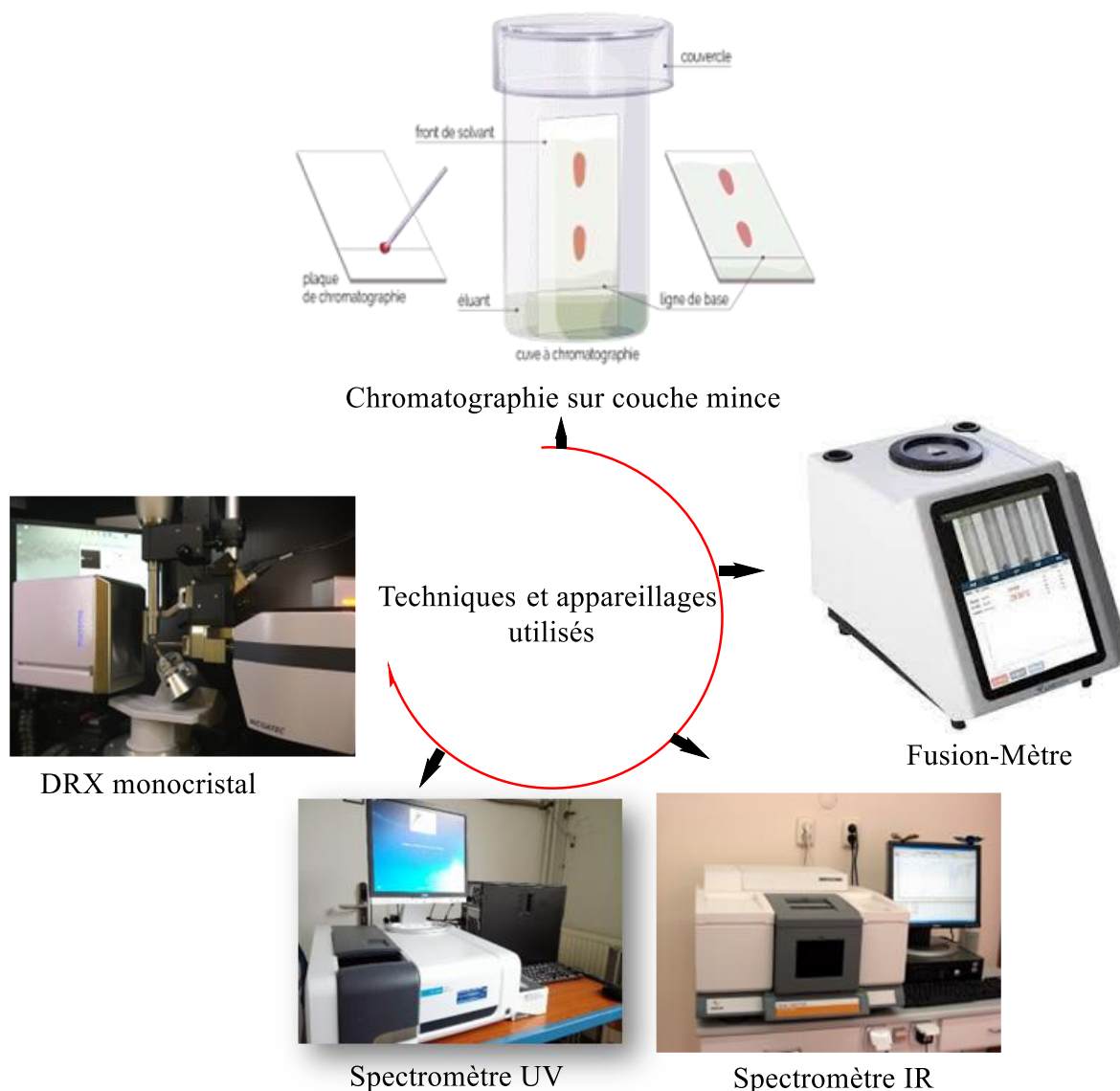


Figure II. 1. Diverses méthodes physico-chimiques employées dans la caractérisation.

II.4. Synthèse des hydrazones

L'action équimoléculaire de l'hydrazine ou l'hydrazine N-substituée sur l' α -dicétone le benzile, aboutirait à l'obtention de la mono-hydrazone selon une réaction d'addition nucléophile dans laquelle un seul groupement carbonyle est affecté, conduisant au dérivé d'hydrazone alpha carbonylé. Quant à l'effet de l'hydrazine N-substituée en excès sur ce dérivé α -dicarbonylé en présence de catalyseur acide (acide acétique), sous l'effet de la chaleur et l'agitation magnétique, elle permettrait la transformation des deux groupements carbonyles en groupements imminiques correspondants et l'obtention de la bis-hydrazone N-substitués. Les différentes bases de Schiff hydrazone que nous avons pu synthétisées sont représentées dans le schéma suivant.

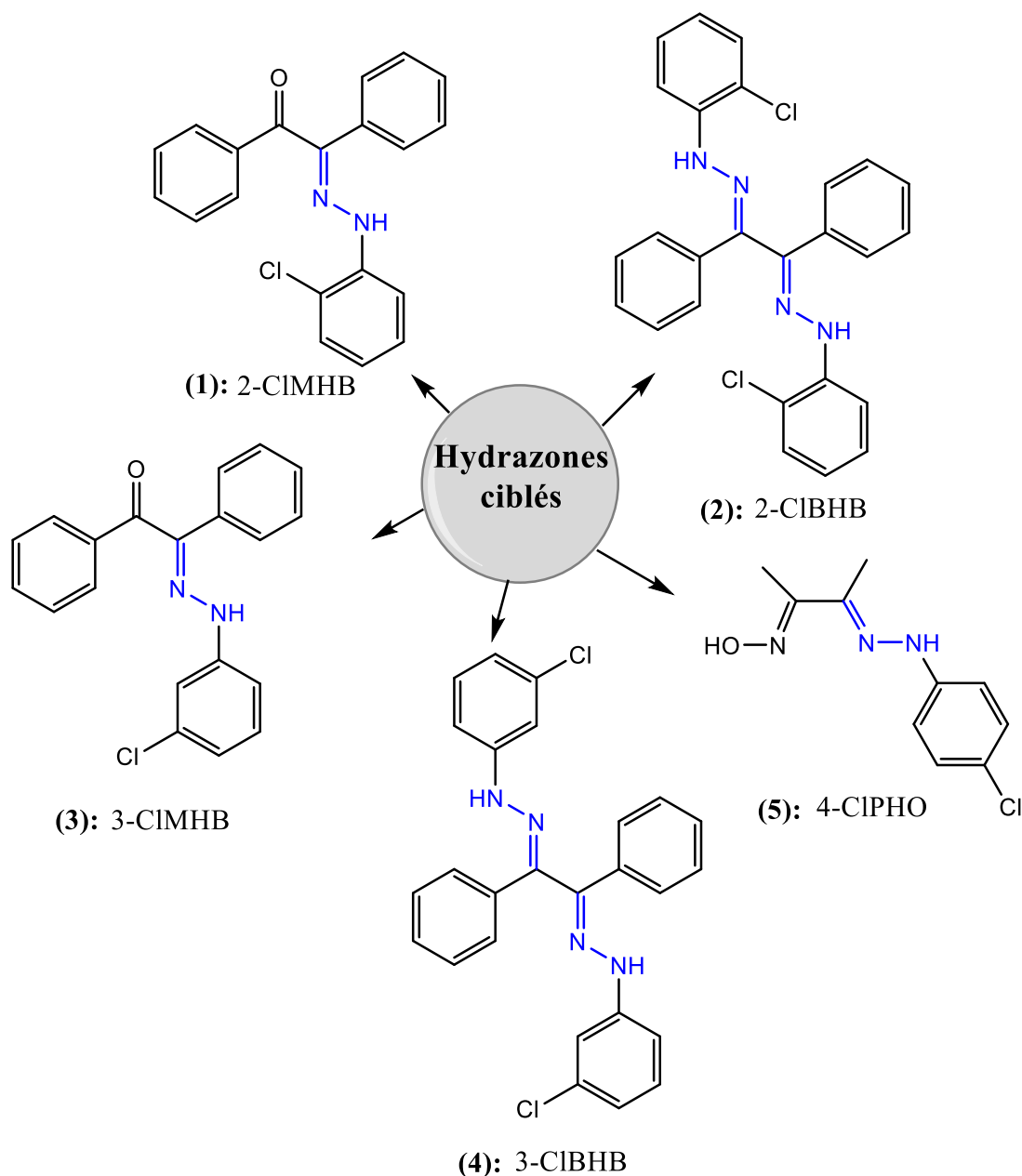


Schéma II. 1. Représentation structurale des hydrazones préparées.

II.4.1. Synthèse de mono 2- et 3-Chloro phénylhydrazinobenzile (2-CIMHB et 3-CIMHB)

Les mono hydrazones 2-CIMHB et 3-CIMHB qui apparaissent dans la schéma II.1, ont été obtenues à partir d'un mélange équimolaire de 2-Chloro phénylhydrazine (pour le 2-CIMHB) ou 3-Chloro phénylhydrazine (pour le 3-CIMHB)(4.76 mmol; 0.68 g) et de benzile (α -dicétone) (4.76 mmol; 1 g) dans l'éthanol absolu (environ 25 ml), en présence de deux gouttes d'acide acétique glacial (schéma II.2). Le mélange est porté à reflux sous agitation pendant 6 heures. L'avancement de la réaction est suivi par CCM en utilisant comme éluant un mélange des solvants Dichlorométhane/ Toluène (1/1) et la lumière UV-vis (254nm) comme agent de visualisation. A la fin de chaque réaction et après refroidissement du mélange de réactionnel, un précipité jaune clair est obtenu et puis séparé de la phase liquide par filtration. Le solide

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

récupéré de chacune des deux hydrazones est ensuite recristallisé dans le solvant DMF. Les données analytiques des deux produits (**1** et **3**) sont reportées dans le [tab II.2](#) avec celles de trois autres dérivés d'hydrazone que nous avons préparées.

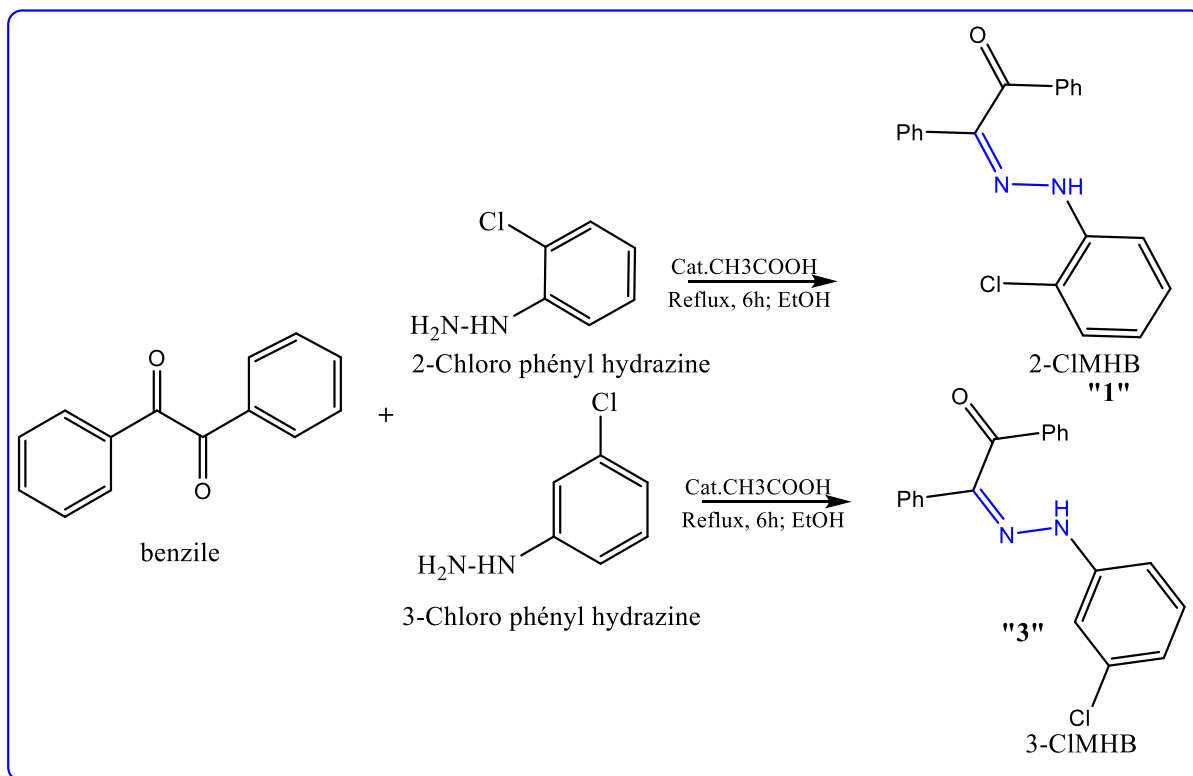


Schéma II. 2. Synthèse de mono 2 et 3-Chloro phénylhydrazinobenzil (2-CIMHB /3-CIMHB).

II.4.2. Synthèse de Bis 2- et 3-Chloro phénylhydrazinobenzile (2-CIBHB et 3-CIBHB)

La synthèse des deux dérivés Bis-hydrazone N-substitués a été réalisée dans des conditions réactionnelles semblables à celles de la préparation des dérivés mono-hydrazones précédents. Dans un ballon de 100 ml, surmonté d'un condenseur, 1g de benzile (4,76 mmol) est dissous dans 25 ml d'éthanol. A la solution alcoolique obtenue, est additionné 1,36 g de 2-chlorophénylhydrazine (9,52 mmol) pour la synthèse du dérivé 2-CIBHB et 1,36 g de 3-chlorophénylhydrazine (9,52 mmol) pour celle du 3-CIBHB. Afin d'accélérer la réaction, quelques gouttes d'acide acétique ont été ajoutées au mélange de solution. L'ensemble a été placé sous agitation à une température de 80°C pendant 7 heures (Schéma II.3). La chromatographie sur couche mince (TLC) a été utilisée pour surveiller la réaction jusqu'à ce qu'elle soit terminée. À la fin et après refroidissement du mélange réactionnel, un précipité jaune clair est obtenu, qui est séparé de la phase liquide par filtration. Le produit solide récupéré de chacune des deux réactions, est recristallisé dans le diméthylformamide (DMF). Les données analytiques sont reportées dans le [tab II.1](#).

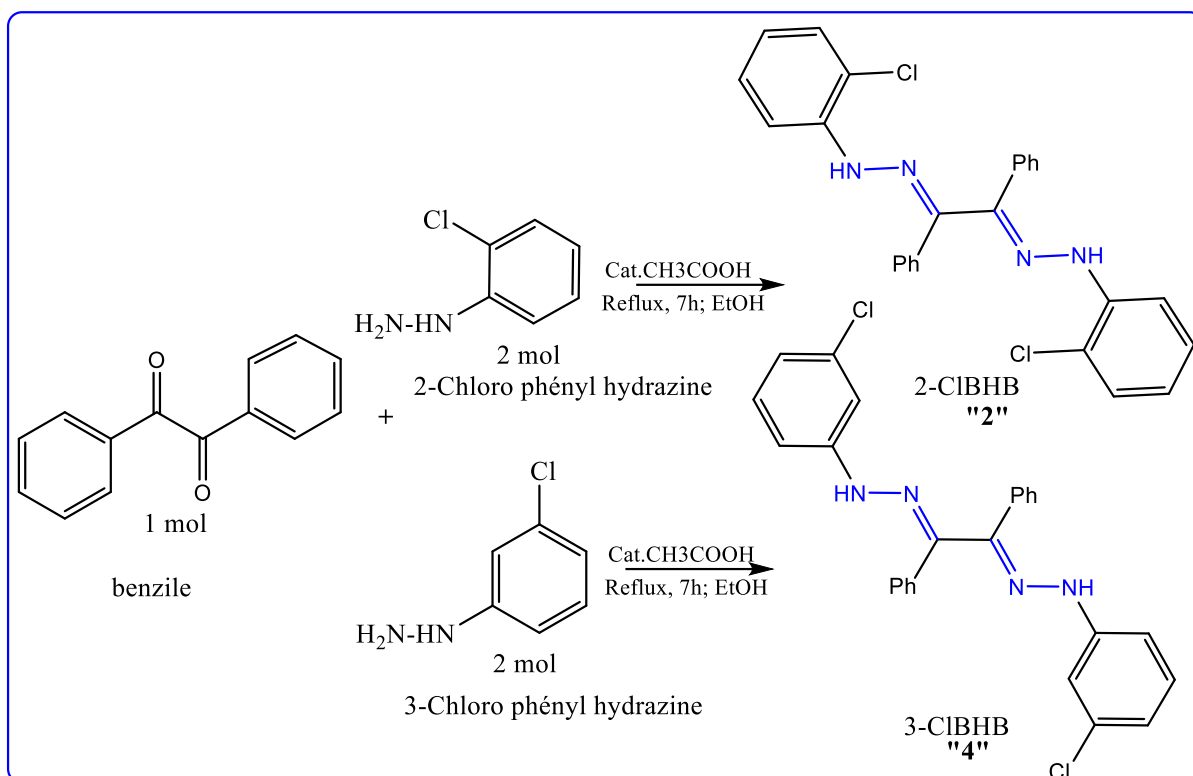


Schéma II. 3. Synthèse de Bis 2- et 3-Chloro phénylhydrazinobenzile (2-CIBHB /3-CIBHB).

II.4.3. Synthèse de 4-Chloro-phényl hydrazono-2,3-butandione oxime (4-CIPHO)

Un nouveau substrat (dérivé carbonyle) a été utilisé dans la préparation d'un nouveau dérivé d'hydrazone (4-CIPHO). La réaction est aussi une condensation équimoléculaire du 4-Chlorophénylhydrazine avec la 2,3-butanedione mono-oxime sous l'effet de la chaleur et l'agitation magnétique. La transformation est considérée comme étant une substitution du groupement carbonyle par un groupement imminique (Schéma II.4).

L'obtention de ce produit nécessite d'introduire, dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant à reflux, contenant 20 ml d'éthanol et 0.5g (4.945 mmol) de 2,3-butanedione mono-oxime puis on chauffe le mélange tout en agitant jusqu'à ce que le dérivé carbonyle soit complètement dissous. Ensuite, on ajoute 0.88g (4.945 mmol) de 4-Chlorophénylhydrazine. Le mélange est porté à ébullition et maintenu sous agitation pendant 20 heures, tout en surveillant la réaction par chromatographie sur couche mince (éluant : CH₂Cl₂). Le produit solide obtenu est sous forme de cristaux de couleur jaunâtre, est ensuite filtré sous vide à l'aide d'un Büchner, puis lavé à plusieurs reprises avec de l'éthanol froid.

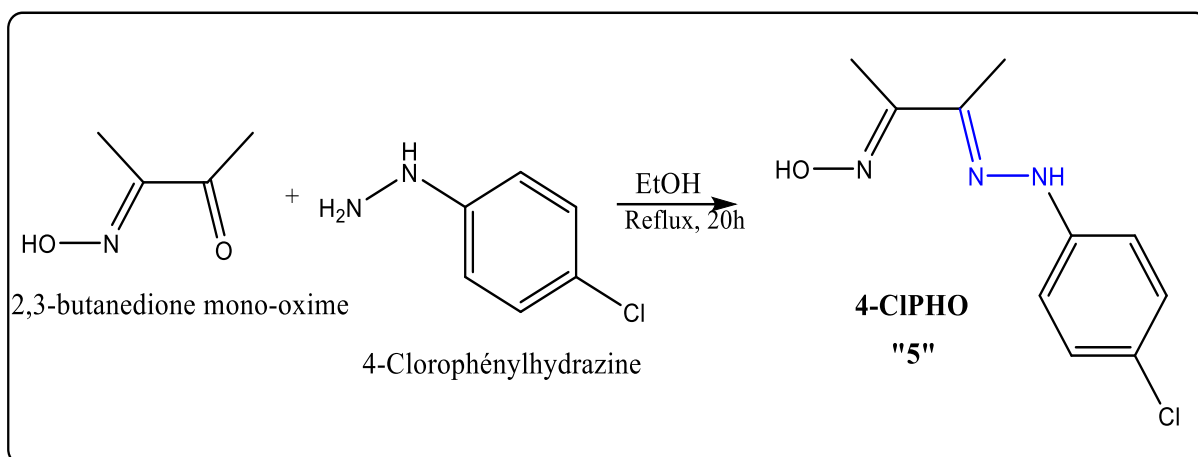


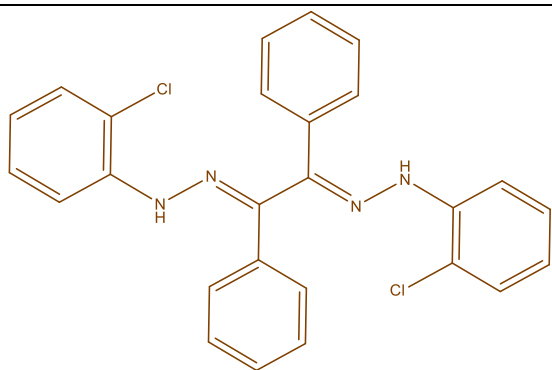
Schéma II. 4. Synthèse de 4-Chloro phényl hydrazono-2,3-butandione oxime (4-CIPHO).

II.4.4. Structures et caractéristiques des hydrazones synthétisées.

Dans le tableau ci-dessous, sont représentées les structures des hydrazones dérivées de la Chlorophénylhydrazine synthétisées, accompagnées de leurs propriétés physico-chimiques et spectroscopiques, notamment leurs données infrarouges et UV-visible.

Tableau II. 2. Propriétés physico-chimiques et spectroscopiques des hydrazones préparées.

2-CIMHB(1)	
(E)-2-(2-(2-chlorophenyl)hydrazono)-1,2-diphenylethan-1-one	
	<ul style="list-style-type: none"> - C₂₀H₁₅ClN₂O -Rdt: 60.2 % - Plaquettes jaunâtres -Pf: 169 C°
UV-vis (λ_{max} , nm) : 246($\pi \rightarrow \pi^*$), 354 ($n \rightarrow \pi^*$)	
IR (KBr) cm^{-1} : ν (N-H): 3317, ν (C-H arm): 3056, ν (C=O): 1645, ν (C=N, Schiff-base): 1541, ν (N-N): 1235 et ν (C-Cl) : 727.	
2-CIBHB(2)	
(1E,2E)-1,2-bis(2-(2-chlorophenyl)hydrazono)-1,2-diphenylethane	



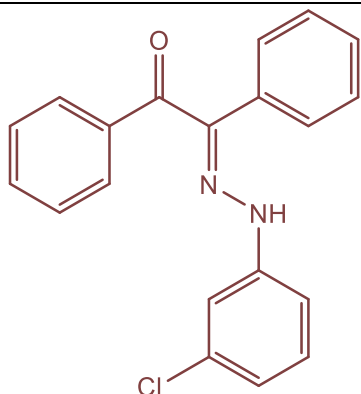
- $C_{26}H_{20}Cl_2N_4$
 -Rdt: 71.8 %
 -Blocs brillants jaunes
 -Pf: 192 C°

UV-vis (λ_{max} , nm) : 241 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 342 ($n \rightarrow \pi^*$)

IR (KBr) cm^{-1} : ν (N-H): 3319, ν (C-H arm): 3064, ν (C=N, Schiff-base): 1591, ν (N-N): 1122 et ν (C-Cl) : 777.

3-CIMHB (3)

(E)-2-(2-(3-chlorophenyl)hydrazono)-1,2-diphenylethan-1-one



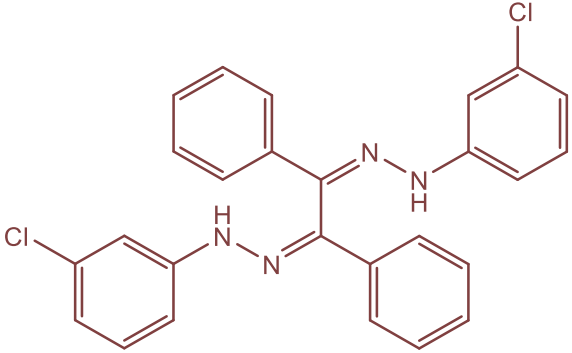
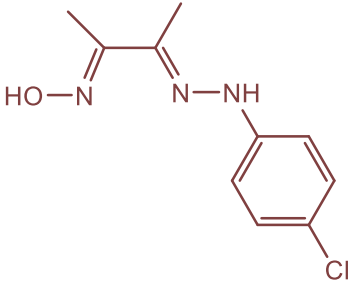
- $C_{20}H_{15}ClN_2O$
 -Rdt: 33.7 %
 -Poudre rouge
 -Pf: 176 C°

UV (λ_{max} , nm) : 359 ($n \rightarrow \pi^*$)

IR (KBr) cm^{-1} : ν (N-H): 3302, ν (C-H arm): 3070, ν (C=O): 1673, ν (C=N, Schiff-base): 1595, ν (N-N): 1230 et ν (C-Cl): 745.

3-CIBHB (4)

(1Z,2Z)-1,2-bis(2-(3-chlorophenyl)hydrazono)-1,2-diphenylethane

 <p>UV (λ_{\max}, nm) : 240 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 340 ($n \rightarrow \pi^*$)</p> <p>IR (KBr) cm^{-1}: ν (N-H): 3420, ν (C-H arm): 3057, ν (C=N, Schiff-base): 1613, ν (N-N): 1134 et ν (C-Cl) : 757.</p>	<p>-$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4$ -Rdt: 71 % -aiguilles jaunes clair -Pf: 188 C°</p>
4-CIPHO(5)	
4-Chloro phényl hydrazono-2,3-butan dioneoxime	
 <p>UV (λ_{\max}, nm) : 247 ($\pi \rightarrow \pi^*$) et 348 ($n \rightarrow \pi^*$).</p> <p>IR (KBr) cm^{-1}: ν (O-H oxime): 3298, ν (N-H): 3222, ν (C-H arm): 3040; ν (C-H aliphatique): 2925, ν (C=N, azométhine): 1601, ν (C=N oxime): 1465, ν (N-N): 1132, ν (N-O): 1034 et ν (C-Cl): 811.</p>	<p>- $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$ - Rdt: 55.6 % - Cristaux jaunes -Pf: 222 C° -Rf (CH_2Cl_2): 0.72</p>

II.4.5. Mécanisme général de la réaction de formation des hydrazones.

Le processus réactionnel général implique une condensation, qui comprend une étape d'attaque nucléophile où un doublet d'électrons non liant du réactif nucléophile s'additionne au groupe carbonyle du substrat. Après une réorganisation moléculaire appelée réaction de prototropie, cela conduit à la formation d'un adduit instable, un dérivé α -hydroxyaminé. Cette dernière espèce perd ensuite une molécule d'eau pour donner naissance à un composé dans lequel l'oxygène est substitué par un azote, qui peut être lié à divers groupes en fonction du réactif azoté utilisé (Schéma II.5).

L'addition devient plus aisée lorsque les réactifs azotés présentent une forte réactivité nucléophile, ce qui est le cas des hydrazines. Cependant, l'élimination devient plus complexe

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

dans ce contexte, et pour accélérer la réaction, on peut recourir à une catalyse acide. Inversement, les réactifs azotés, de faible nucléophilie, s'additionnent plus facilement sur les aldéhydes et cétones en présence d'un acide dont le rôle est d'activer le groupe carbonyle sur lequel se produit la condensation. L'élimination d'eau est relativement facile dans ce cas et cela montre l'importance du pH pour ces réactions [12]

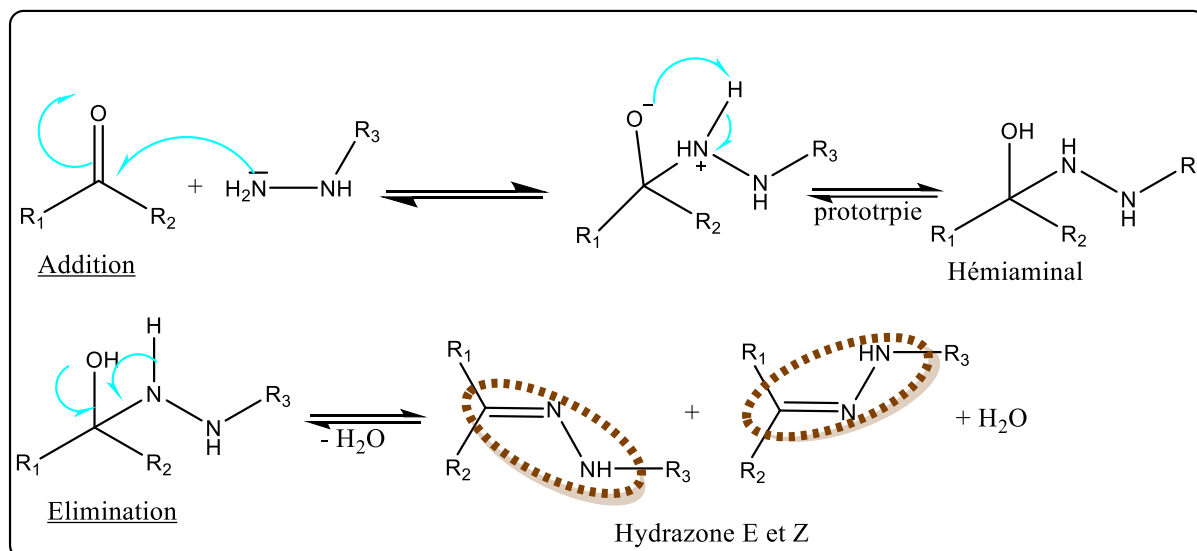


Schéma II. 5. Mécanisme réactionnel général de la réaction de condensation pour former une hydrazone N-substituée.

II.4.6. Etude spectrale préliminaire des hydrazones synthétisées

Les bases de Schiff synthétisées ont été initialement soumises à une caractérisation à l'aide de quelques techniques analytiques, notamment la spectroscopie FT-IR et UV-Visible. Pour déterminer leur structure cristalline, des analyses de diffraction des rayons X sur monocristal ont été réalisées.

II.4.6.1. Analyse par spectroscopie infrarouge

L'identification des structures de nos composés a été réalisée en utilisant des méthodes d'analyse conventionnelles, notamment la spectroscopie infrarouge. La figure ci-dessous (fig II.2) présente l'ensemble des spectres infrarouges qui ont été enregistrés sous la forme de pastilles de KBr, couvrant la plage de 4000 à 400 cm⁻¹. Le tableau (tab II.3) répertorie les principales bandes de vibration des divers chromophores présents dans les structures de chacune des molécules Hydrazone et les vibrations sélectionnées sont les plus significatives, correspondant aux vibrations d'élongation des groupes fonctionnels y présents.

Les résultats de l'analyse préliminaire des cinq hydrazones par spectroscopie IR présentent une grande ressemblance avec ceux obtenus pour des composés similaires [13,14].

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

Dans ces spectres, notre attention se porte principalement sur la bande caractéristique du double liaison -C=N de l'azométhine, généralement observée aux alentours de 1600 cm^{-1} . Cette bande indique le bon déroulement de la réaction et la formation de la base [15,16]. Dans notre cas (fig II.2), cette bande est observée à 1591 cm^{-1} pour le 2-CIBHB, et à 1595 , 1613 et 1601 cm^{-1} respectivement pour le 3-CIMHB, le 3-CIBHB et le 4-CIPHO. En ce qui concerne le composé 2-CIMHB, qui est mono-substitué par un groupe Chloro, la présence de l'azométhine (C=N) est confirmée par l'apparition de la bande d'absorption à 1541 cm^{-1} . Cette valeur est relativement décalée par rapport aux valeurs observées dans les composés monosubstitués (3-CIMHB et 4-CIPHO). Nous expliquons ce décalage en raison des interactions intramoléculaires qui existent au sein de la structure du 2-CIMHB comme le montre l'analyse par diffraction des rayons X réalisée sur un monocristal.

Nous remarquons également que les bandes de vibration apparaissant dans la plage de fréquence comprise entre 1200 et 1100 cm^{-1} , sont associées aux vibrations d'élongation de la liaison (N-N) de l'hydrazone [17]. Dans la plage de 3100 à 2900 cm^{-1} , nous observons des pics vibratoires relativement étroits à des fréquences de 3056 , 3064 , 2975 , 2962 et 3105 cm^{-1} dans les cinq composés (1, 2, 3, 4 et 5 respectivement) correspondant aux vibrations d'élongation des liaisons C-H présentes dans les cycles phényles [18]. De plus, les spectres de nos composés hydrazones révèlent la présence d'un pic d'élongation modérée associé au groupe (N-H) dans la plage de 3400 à 3300 cm^{-1} [19]. En comparant ces spectres avec celui du dérivé d'hydrazine, on observe la disparition de la bande caractéristique de l'amine primaire (N-NH_2) un pic large et intense dans la région de 3500 cm^{-1} . Dans les dérivés mono hydrazone (2-CIMHB et 3-CIMHB), nous constatons la présence d'un pic assez intense, correspondant à la vibration d'élongation de la fonction carbonyle à la fréquence de 1700 cm^{-1} . Cela confirme la formation de la mono-hydrazone par la transformation d'un seul groupement carbonyle du substrat benzile, alors que dans la bis-hydrazone cette bande du groupe C=O disparaît. Enfin, nous pouvons observer la vibration correspondant à la liaison simple C-Cl à une fréquence d'environ $800\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ dans tous les spectres infrarouges de nos bases de Schiff de type hydrazones, bien que cette vibration présente une faible intensité [20].

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

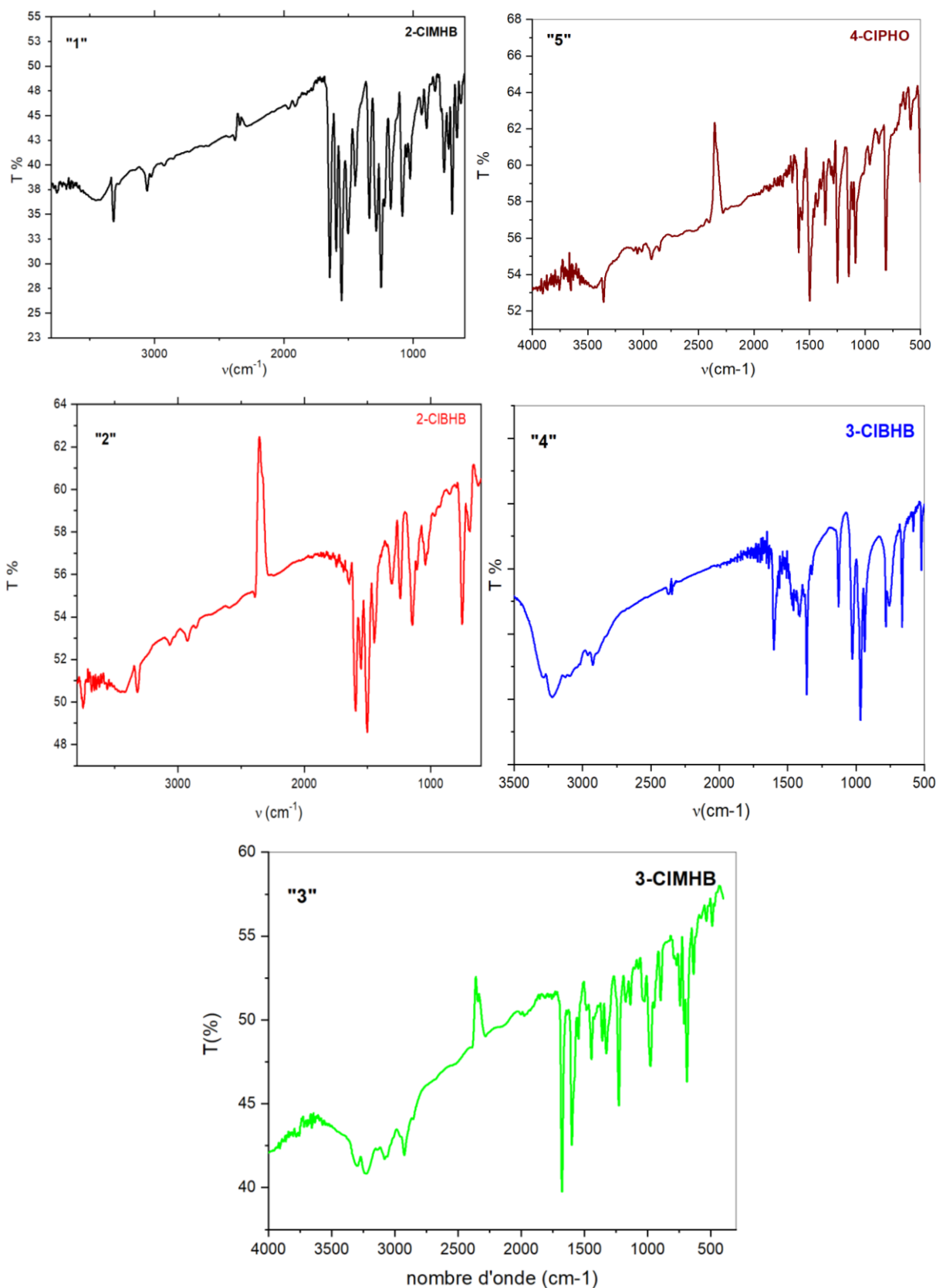


Figure II. 2. Spectres FT-IR des cinq hydrazones préparés (1, 2, 3, 4 et 5).

Tableau II. 3. Principales bandes spectrales IR des hydrazones 1, 2, 3, 4 et 5.

Liaison	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
ν C=N (imine)	1540 _{intense}	1591 _{intense}	1595 _{intense}	1613 _{intense}	1601 _{intense}
ν N-N	1235 _{intense}	1122 _{Moyenne}	1230 _{Moyenne}	1134 _{Moyenne}	1132 _{Moyenne}
ν C=O	1645 _{intense}	-	1673 _{intense}	-	-
ν N-H	3317 _{faible}	3319 _{faible}	3302 _{faible}	3420 _{faible}	3222 _{faible}
ν C-Cl	727 _{Moyenne}	777 _{Moyenne}	745 _{Moyenne}	757 _{Moyenne}	811 _{Moyenne}
ν C-H arm	3056 _{faible}	3064 _{faible}	3070 _{faible}	3057 _{faible}	3040 _{faible}

II.4.6.2. Analyse par spectroscopie UV-visible

La figure ci-dessous (fig II.3) regroupe les spectres UV-Visible de nos cinq dérivés d'hydrazine (1, 2, 3, 4 et 5) couvrant la plage de longueurs d'onde de 200 à 500 nm et qui ont été réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre de type SHIMADZU UV-1800 dans le DMF et DMSO à température ambiante. Pour les composés (2-CIBHB) et (3-CIBHB), il est remarquable que leurs spectres présentent une forme quasiment identique, mais avec des intensités d'absorption différentes en raison de la variation partielle de la concentration à la suite de la dilution de la solution chaque fois avant d'introduire la cuve dans l'appareil afin d'obtenir une gamme spectral bien claire. Cette similitude entre les spectres de ces deux hydrazones est parfaitement logique en raison de leur similarité structurale, qui ne diffère que par la position atomique du chlore sur le noyau benzénique. Les spectres de ces deux produits exhibent trois bandes distinctes aux alentours de 240, 295 et 340 nm correspondant respectivement aux transitions d'énergie de type $\pi \rightarrow \pi^*$ de l'azométhine, $\pi \rightarrow \pi^*$ du cycle aromatique [21,22] et $n \rightarrow \pi^*$ qui impliquent les orbitales moléculaires du chromophore azométhine.

En ce qui concerne (2-CIMHB), deux bandes sont identifiées à 246 nm et 354 nm, la première correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du cycle aromatique et la seconde plus forte est associée à la transition $n \rightarrow \pi^*$ de l'azométhine [23].

Pour le composé (3-CIMHB), on observe une seule bande correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ de l'azométhine qui apparaît sous la forme d'un pic fort et large à 359 nm avec une absorbance $A=2.5$.

En revanche, le spectre UV-Visible de (4-CIPHO), la bande correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ de l'azométhine apparaît sous la forme d'un pic fort à 348 nm, alors que la bande (sous forme d'épaule) apparaissant à 247 nm est associée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du cycle aromatique.

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

Dans l'ensemble des spectres des différentes hydrazones, on constate la variation de l'intensité de la bande de transition $n \rightarrow \pi^*$ caractéristique du groupe azométhine $C=N$ qui peut être justifiée par la nature des substituants portés par le carbone de la fonction imine.

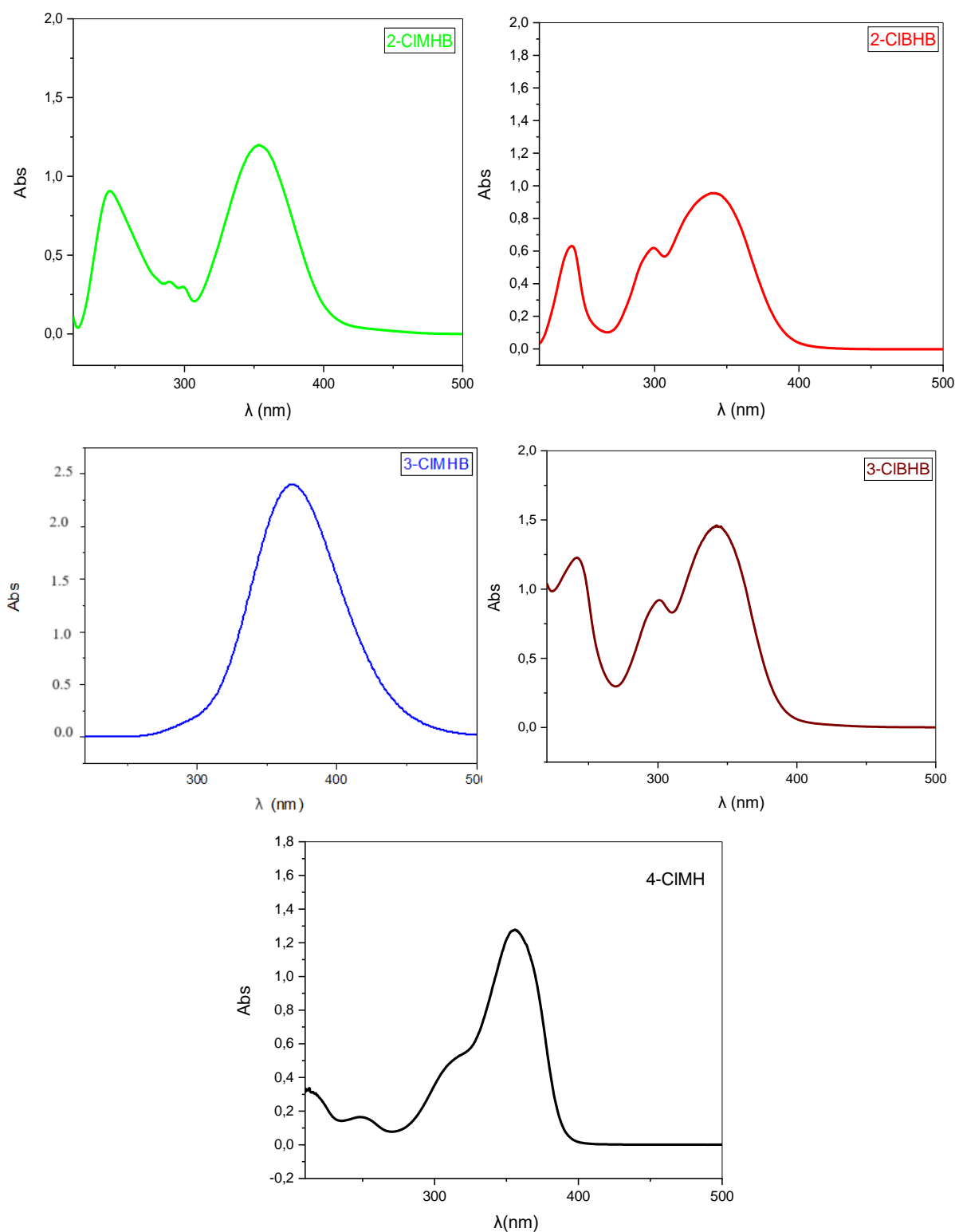


Figure II. 3. Spectres UV-Vis des cinq hydrazones préparées

II.4.6.3. Etude structurale par diffraction des rayons X sur monocristal

Les bases de Schiff de type hydrazone que nous avons synthétisées ont été soumises à divers essais de dissolution utilisant différents solvants, anti-solvants, et techniques de cristallisation dans le but de favoriser la croissance de monocristaux. Malheureusement, les différentes tentatives n'ont abouti qu'à la recristallisation des trois hydrazones (**2-CIMHB**, **2-CIBHB** et **3-CIBHB**) en obtenant des monocristaux parfaits. La réussite de l'obtention de ces hydrazones monocristallines nous a permis de déterminer leurs structures moléculaires au moyen d'une analyse par diffraction des rayons X (DRX).

II.4.6.3.1. Résolution et affinement des structures

Le tableau ci-dessous (tab II.4) regroupe les données cristallographiques, les conditions d'enregistrement, ainsi que les résultats d'affinement pour les hydrazones: **2-CIMHB**, **2-CIBHB** et **3-CIBHB**. Les positions des atomes d'hydrogène ont été déterminées en utilisant des paramètres de vibration thermique isotropes. Les structures correspondantes de ces composés ont été résolues grâce à des méthodes directes et des synthèses de Fourier itératives. L'affinement des paramètres par la méthode des moindres carrés pondérés, en utilisant la matrice complète par rapport à F2, a été effectué à l'aide du logiciel SHELXL, accessible via l'interface WinGX. Tous les atomes, à l'exception de l'hydrogène, ont été soumis à un affinement anisotrope.

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

Tableau II. 4. Données cristallographiques et l'affinage de la structure détaillée pour les hydrazones 2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB.

	2-CIMHB	2-CIBHB	3-CIBHB
Numéro CCDC	2100184	2100180	2101205
Description du cristal	Plaquette	Bloc	aiguilles
Formule brute	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₄	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₄
Masse moléculaire (g/mol)	334.79	459.36	459.36
Radiation	MoK/a ($\lambda = 0.0.71073\text{\AA}$)	MoK/a ($\lambda = 0.0.71073\text{\AA}$)	MoK/a ($\lambda = 0.0.71073\text{\AA}$)
Température (K)	193(2)	173(2)	150 (2)
Système cristallin	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic
Groupe d'espace	P 21/c	P 21/c	P-1
a (Å)	11.0939(6)	8.3861(4)	7.8551(5)
b (Å)	7.1841(3)	11.2512(6)	8.5174(5)
c (Å)	23.0759(12)	13.2089(5)	16.9720(13)
α (°)	90.00	90.00	77.943(3)
β (°)	113.483(3)	117.156(3)	86.730(3)
γ (°)	90.00	90.00	89.118(3)
V (Å ³)	1686.82(14)	1108.92(9)	1108.65(13)
Z	4	2	2
Coefficient d'absorption(mm ⁻¹)	0.235	0.315	0.315
Taille du cristal /mm ³	0.45×0.20×0.05	0.42×0.35×0.15	0.3 x 0.22 x 0.17
D _{calc} (mg/mm ³)	1.318	1.376	1.376
Données/restrictions/paramètre	3879 / 0 / 217	2532/0/149	4925 / 0 / 295
s			
F (000)	696	476	476
Θ (°)	1.92to 27.49	2.73 to 27.48	2.93 to 27.48
Indices limitants(h,k,l)	-14≤h≤10, -9≤k≤8, -29≤l≤29	-10≤h≤8, -13≤k≤14, -17≤l≤16	-8≤h≤10, -8≤k≤11, -21≤l≤21
Réflexions recueillies	10747	7535	13443
S [Goodness of fit on F ²]	1.062	1.029	1.083
Indices R finaux[I>2σ(I)]	R ₁ =0.1384, wR ₂ =0.2077	R ₁ = 0.0475, wR ₂ = 0.1102	R ₁ =0.0708, wR ₂ =0.1227

II.4.6.3.2. Description des structures

Les structures cristallines des trois hydrazones examinées dans ce chapitre partagent une base commune, composée de deux cycles benzéniques issus du benzile et d'un troisième cycle, dérivé de la phénylhydrazine, substitué en position ortho ou méta par un atome de chlore. La figure suivante (fig II.4) présente les structures cristallines de 2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB, avec une numérotation des atomes, les ellipsoïdes de déplacement atomique anisotrope sont représentés avec une probabilité de présence de 50%. Ces structures confirment les conclusions des analyses IR, lesquelles suggéraient la formation de la forme imminique suite à la réaction d'un groupement carbonyle avec une amine primaire.

Les données de la diffraction des rayons X sur monocristal montre que les deux hydrazones synthétisées 2-CIMHB et 2-CIBHB cristallisent dans un système monoclinique et le groupe d'espace P21/c, présentent une densité cellulaire de quatre molécules ($Z = 4$) dans le cas de 2-CIMHB et deux unités dans le cas de 2-CIBHB ($Z = 2$). Alors que la bis-hydrazone 3-CIBHB cristallise dans un système triclinique, dans le groupe d'espace P-1, avec deux molécules par cellule ($Z = 2$).

D'un point de vue géométrique, il semble que les deux hydrazones 2-CIMHB et 2-CIBHB adoptent chacune la conformation s-Trans, où les deux doubles liaisons C=N et C=O se trouvent de part et d'autre de la liaison simple C7-C8 dans 2-CIMHB et C7-C7 dans 2-CIBHB. Cette conformation présente un minimum d'interactions stérique et donc la disposition la plus stable énergétiquement.

La structure moléculaire de la troisième base de Schiff (3-CIBHB) est similaire à celle de (2-CIBHB) avec un atome de chlore en position méta où les deux compartiments moléculaires 3Cl-Ph-HN-N=C9-C29=N-NH-Ph-3Cl ont adopté aussi la conformation s-Trans. Cette disposition spatiale a été définie par les interactions intramoléculaires et les effets stériques qui ont contraint une rotation des deux unités hydrazono par rapport à l'axe de la liaison simple C9-C29.

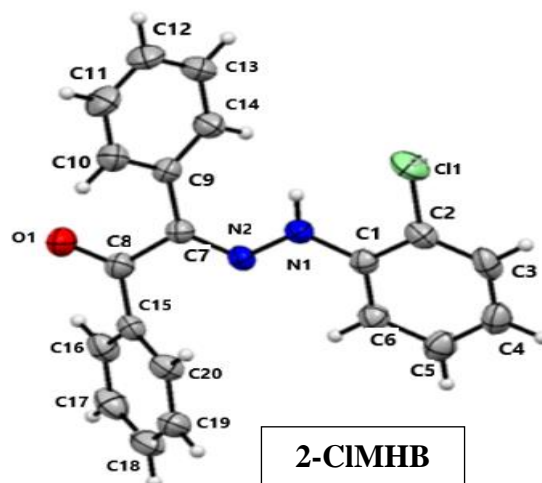
En ce qui concerne l'isomérisation de la configuration par rapport à la double liaison imine C=N, les deux hydrazones dérivées de la 2-Chloro phénylhydrazine (2-CIMHB et 2-CIBHB) présentent une configuration « E » dans tous les groupements imino. Cette dernière est considérée comme étant la configuration la plus stable, en revanche la base hydrazone 3-CIBHB adopte une situation stéréochimique favorable de configuration « Z, Z ».

Les valeurs moyennes des distances de liaison et des angles entre les atomes dans nos systèmes moléculaires préparés sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (tab II.5). Les longueurs de

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

liaison C=N de l'azométhine sont d'environ 1,29 Å dans les trois produits, tandis que celles de la liaison simples N-N dans les unités d'hydrazone se situent entre 1,34 et 1,36 Å. Les longueurs de liaison C-Cl sont presque identiques dans toutes les structures (1,735, 1,7455 et 1,748 Å), et correspondent étroitement à celles des structures similaires rapportées dans la littérature [24-26]. Les valeurs des angles de valence formés par les atomes en état d'hybridation sp² sont généralement en accord avec la valeur normale aux alentours de 119-121°. Cependant certaines anomalies sont constatées au niveau des angles formés entre N2-C7-C8 (115.21°) dans le 2-CIMHB, N2-C7-C8 (124.71°) dans le 2-CIBHB et N7-N8-C9 (116.96°) dans le 3-CIBHB qui devraient être aussi de l'ordre de 120°. Une autre perturbation de valence est relevée dans le 2-CIBHB au niveau de l'angle C1-N1-H1 (119.0°) formé entre des liaisons simples où les atomes sont en état d'hybridation sp³. Ces perturbations sont expliquées par la présence de substituants volumineux d'une part et par la présence d'hétéroatomes porteurs de doublets électroniques non liants d'autre part. Ces deux facteurs stériques et électroniques sont à l'origine des constatations structurales faites sur les trois dérivés d'hydrazine précédents.

Toutes les coordonnées atomiques et paramètres de déplacement atomique isotropiques ainsi que les longueurs et valeurs des angles des liaisons sont disponibles dans les fichiers Cif de chaque molécule, qui peut les télécharger à travers le site de «The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)».



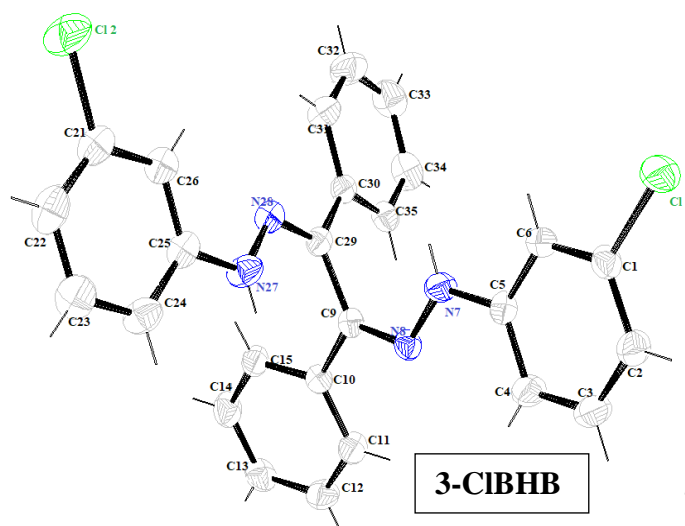
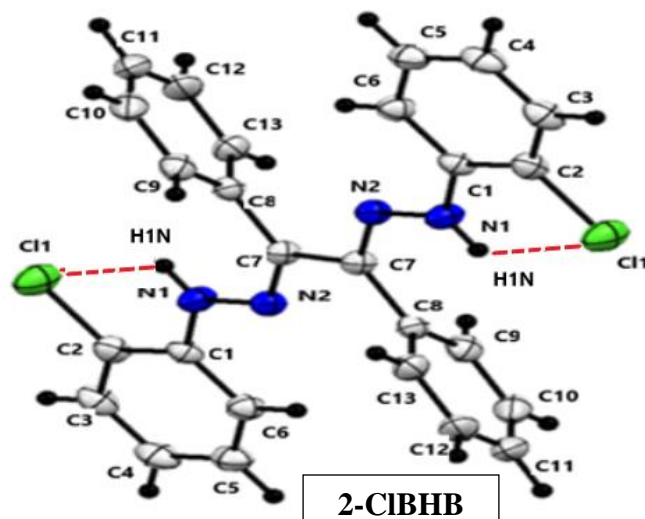


Figure II. 4. Vue de la structure moléculaire des hydrazones préparés. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont donnés avec une probabilité de 50%.

Tableau II. 5. Longueurs (Å) et angles des liaisons (°) des hydrazones 2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB.

liaison	distance (Å)	Angle (°)	
2-CIMHB	Exp		Exp
C1– N1	1.391(3)	N1–C1– C2	119.3(3)
C1– C2	1.397(4)	N2–C7– C8	115.2(3)
C2– Cl1	1.735(3)	O1–C8– C7	119.2(3)
C7– N2	1.295(3)	N2–N1–C1	120.1(2)
C7– C8	1.488(4)	N2–N1–H1	120.0
C8 – O1	1.219(3)	C1–N1–H1	120.0
N1– N2	1.341(3)	C7–N2–N1	120.0
N1– H1N	0.8800	C1–C2–Cl1	119,25(2)

2-CIBHB			
C1– N1	1.3885(17)	N1–C1– C2	120.03(12)
C1– C2	1.3949(19)	C1–C2– C11	119.20(10)
C2– C11	1.7455(15)	N2–C7– C7	115.42(14)
C7– N2	1.2991(17)	N2–C7–C8	124.71(11)
C7– C7	1.468(2)	N2–N1–C1	118.73(12)
N1– N2	1.3527(16)	N2–N1–H1N	122.2(12)
N1– H1N	0.823(18)	C1–N1–H1N	119.0(13)
		C7 N2 N1	118.99(11)
3-CIBHB			
C1-C11	1.748(19)	C6-C1-C11	118.72(15)
C9-C10	1.474(2)	C6-C5-N7	118.08(17)
C9-C29	1.500(3)	C6-C5-C4	120.12(16)
C29-C30	1.475(3)	C4-C5-N7	121.76(17)
C5-N7	1.394(2)	N8-N7-H7	120.2(14)
N7-H7	0.89(2)	C9-N8-N7	116.96(16)
N7-N8	1.360(2)	N8-C9-C10	118.57(17)
N8-C9	1.299(2)	N8-C9-C29	122.20(16)
N27-N28	1.357(2)	N28-C29-C9	122.31(16)
N27-H27	0.86(2)	C29-N28-N27	117.46(16)
N28-C29	1.297(2)	N28-N27-H27	119.8(16)
C25-N27	1.399(2)	C24-C25-N27	118.18(18)
C21-C12	1.744(2)	C26-C25-N27	121.20(18)
C21-C26	1.390(3)	C26-C21-C12	118.47(17)
C30-C31	1.392(3)	C29-C30-C35	119.95(17)
C30-C35	1.394(3)	C31-C30-C35	118.31(18)

Afin d'évaluer la non-planarité des trois systèmes, nous avons choisi trois plans dans chaque composé et les avons marqués avec différentes couleurs (Fig II.5). Chaque plan comprend un fragment plat du composé (phényle, chlorophénylhydrazono). Dans le composé 2-CIMHB, le noyau phényle de l'unité phénylhydrazino forme respectivement des angles dièdres de $41,32^\circ(6)$ et $60,96^\circ(5)$ avec les deux noyaux phényles du benzile (C15–C16) et (C9–C10) et l'angle dièdre entre ces deux derniers est de $78,13^\circ(6)$. En ce qui concerne le produit 2-CIBHB, sa géométrie n'est pas plane. Les deux noyaux phényles du benzile forment angle dièdres avec ceux 2-Chlorés d'hydrazones, de l'ordre de $61,23^\circ(8)$. D'autre part, les deux noyaux du benzile sont parallèles, et la distance entre les deux plans est de $1,210 \text{ \AA}$, et les deux unités d'hydrazone appartiennent au même plan. Cette conformation est déterminée par deux liaisons hydrogène N—HN...Cl intramoléculaires. Alors que, le 3-CIBHB caractérise par deux compartiments moléculaires sont presque perpendiculaires l'un à l'autre avec un angle dièdre N8-C9-C29-N28 de $-80,80^\circ$, en revanche, les deux noyaux phényles du benzile forment des angles dièdres de $-81,2^\circ$, ce qui confirme que la géométrie de notre molécule n'est pas plane.

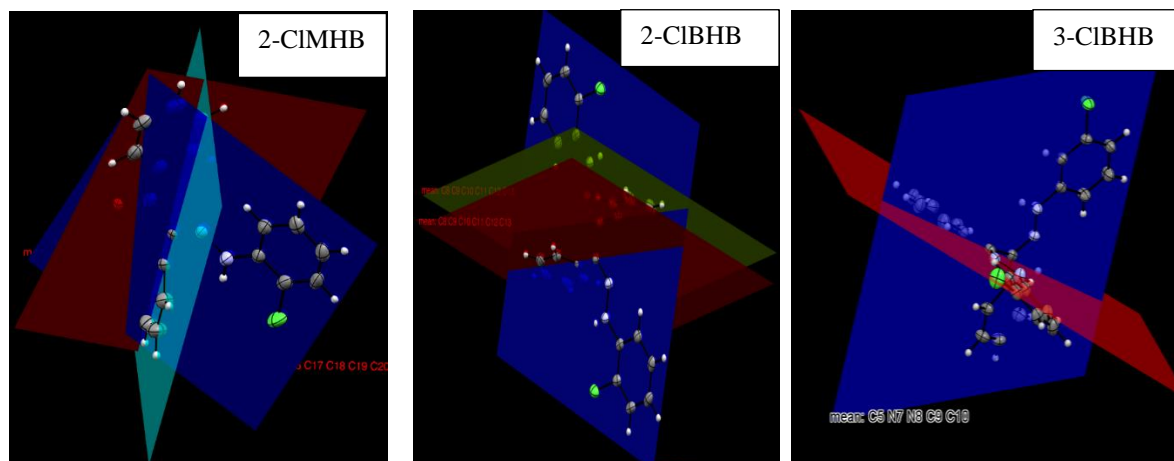


Figure II. 5. Représentation de différents plans dans chaque composé.

II.4.6.3.3. Étude des empilements cristallins et les interactions moléculaires.

L'analyse par diffraction des rayons X révèle que la disposition spatiale de nos hydrazones repose principalement sur les liaisons hydrogène intramoléculaires de type N-H...X (X : O, N ou Cl) et les liaisons C-H...O, comme indiqué dans le [tableau II.6](#). La présence de noyaux aromatiques riches en électrons a également favorisé la formation d'interactions C-H... π , en plus des liaisons hydrogène citées précédemment. Ces interactions jouent un rôle crucial dans la structure des composés, contribuant à leur tridimensionnalité.

Tableau II. 6. Type de liaisons hydrogène présentes dans les trois hydrazones.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
2-CIMHB				
C16-H16...O1	0.949	2.667	2.885 (4)	93.52
C4-H4...O1	0.950	2.621()	3.287 (4)	126.68
C11-H11... Cg1	0.95	3.095	3.739 (4)	126.68
C14-H14... Cg2	0.95	3.759	4.603(4)	149.47
C20-H20... Cg2	0.95	3.26	3.211(4)	74.13
2-CIBHB				
N1-H1...Cl1 $\times 2$	0.823(18)	2.549(18)	2.9588(12)	112.1(14)
3-CIBHB				
N7-H7...N27	0.889	3.185	3.356	93.31
N7-H7...N28	0.889	2.783	3.231	112.60
N27-H27...N8	0.861	2.785	3.237	114.41
N27-H27...N7	0.861	3.166	3.356	95.22

Cg1 et Cg2 correspondent aux centres des cycles C15–C20 et C1–C6, respectivement.

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

Dans l'hydrazone 2-CIMHB, l'atome d'oxygène du groupe carbonyle conduit à la formation de deux liaisons hydrogène : une liaison C16-H16...O1 intramoléculaire et une seconde C4-H4...O1 intermoléculaire qui génèrent une succession de chaînes infinies (Fig II.6.a). Dans le même empilement cristallin, les molécules de 2-CIMHB sont alignées le long de l'axe b et sont liées par plusieurs interactions de type C-H... π , de longueur qui s'étend entre 3.094, 3.262 et 3.759 Å, formant des couches en forme de zigzag parallèles au plan (a,c) (Fig II.6.b).

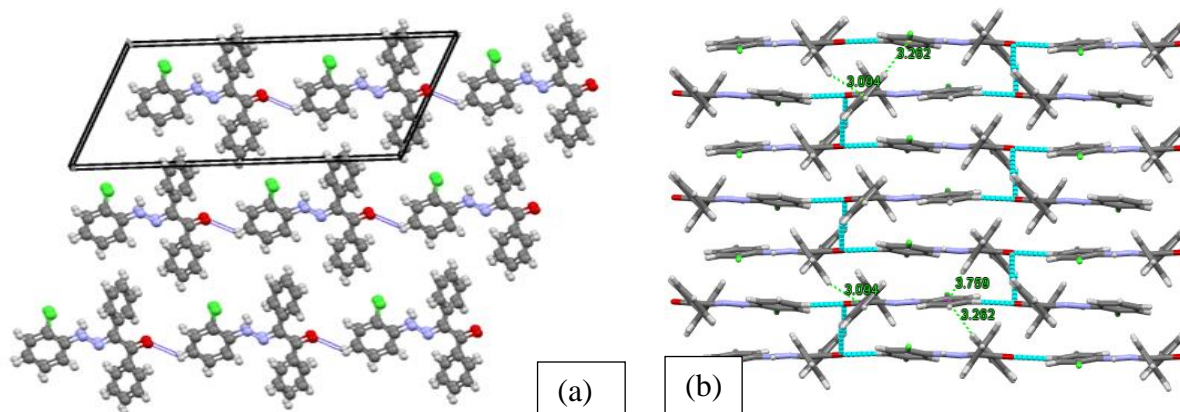


Figure II. 6. Empilement des molécules dans la 2-CIMHB: (a):Vue selon le plan (ab), liaison H intermoléculaire (C4-H4...O1) représentées par des lignes bleu, (b): Vue d'une partie de la structure cristalline, les interactions C-H... π sont représentées par des lignes ver

Dans le cas de 2-CIBHB, on observe la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire N1-H1...C11, dont la longueur est de 2,549 Å (Fig II.7). Ceci suggère une nature forte de la liaison hydrogène intramoléculaire avec la formation de chaînes pseudo-cycliques à 5 centres dans les deux compartiments moléculaires. Dans la structure cristalline, les molécules sont arrangées en couches parallèles au plan (a, c) le long de l'axe b, créant ainsi des colonnes parallèles (Fig II.7).

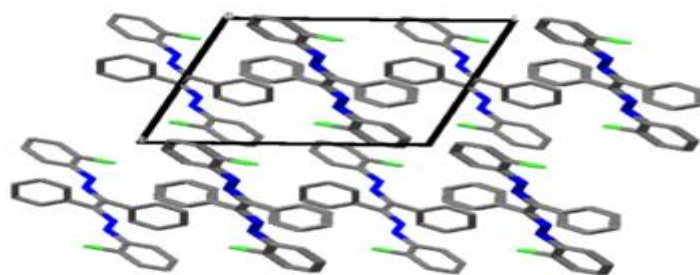


Figure II. 7. Empilement des molécules dans la 2-CIBHB, Vue selon le plan (a, c).

En ce qui concerne l'hydrazone 3-CIBHB, il y a de nombreuses liaisons hydrogène dans le produit, qui contrôleraient la conformation de celui-ci, comme mentionné précédemment, et le rendraient plus stable. Les atomes d'azote et de Chlore agissent comme des accepteurs puissants pour les liaisons hydrogène, où les atomes N7 et N27 donnent un proton, comme le montre la figure (fig II.8a) et le tableau (tab II.4) ci-dessous. De plus, des liaisons intermoléculaires de

types N-H...Cl ont été détectées dans le réseau. La structure cristalline de 3-Cl BHB est orientée tête-bêche le long de l'axe a, formant des colonnes parallèles grâce aux interactions de liaisons hydrogène (N-H...Cl), ce qui résulte en des chaînes infinies, comme on le voit dans la figure suivante (fig II.8b).

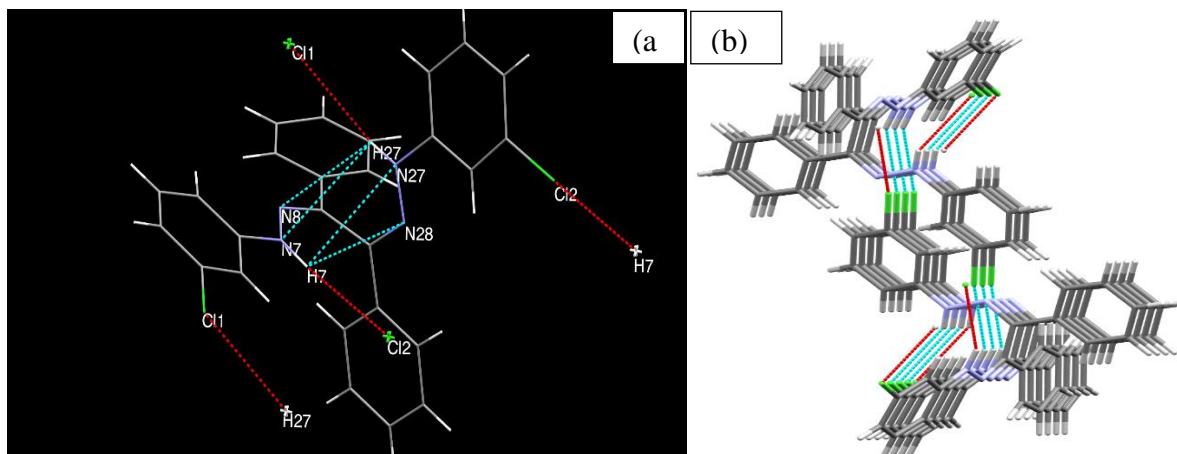


Figure II. 8. Empilement des molécules dans la 3-ClBHB; (a): Les liaisons hydrogène (lignes en pointillés), (b): Vue le long de l'axe a dans la structure cristalline.

II.5. Synthèse des azines

Les bis-bases de schiff dérivées de l'hydrazine et de divers composés carbonyles appartiennent également à une catégorie significative de composés imminiques pouvant être utilisés comme ligands polydentés en chimie de coordination. Dans ces dérivés, deux sites potentiellement donneurs de DNL sont directement reliés par une liaison simple, représentée par $=N-N=$. Les azines se divisent en deux sous-familles, à savoir les cétazines et les aldazines, selon que le composé carbonyle est une cétone ou un aldéhyde. Les azines sont classées en deux types : les azines symétriques et les azines non symétriques.

La synthèse d'une azine symétrique est généralement réalisée dans des conditions réactionnelles standards, conformément aux procédés décrits dans la littérature [27]. Elle implique la condensation d'une molécule d'hydrazine avec deux molécules identiques contenant une fonction carbonyle, sous l'effet de la chaleur et de l'agitation magnétique, entraînant l'élimination de deux molécules d'eau.

En revanche, la synthèse des azines non symétriques implique la condensation d'une molécule d'hydrazine avec deux molécules différentes, chacune comportant un groupe carbonyle. Plusieurs méthodes de synthèse d'azines non symétriques sont décrites dans la littérature, et elles suivent généralement un processus en deux étapes. La première étape consiste en la formation initiale d'une hydrazone, qui réagit ensuite dans une seconde étape avec le second dérivé carbonyle [28].

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

Dans ce chapitre, nous eussions élaboré d'autre type de dérivés d'hydrazine appelés azines, qu'ils soient symétriques ou non, dans le but d'étudier leur pouvoir de coordination ainsi que leurs propriétés biologiques. Les structures ciblées sont présentées dans le Schéma suivante.

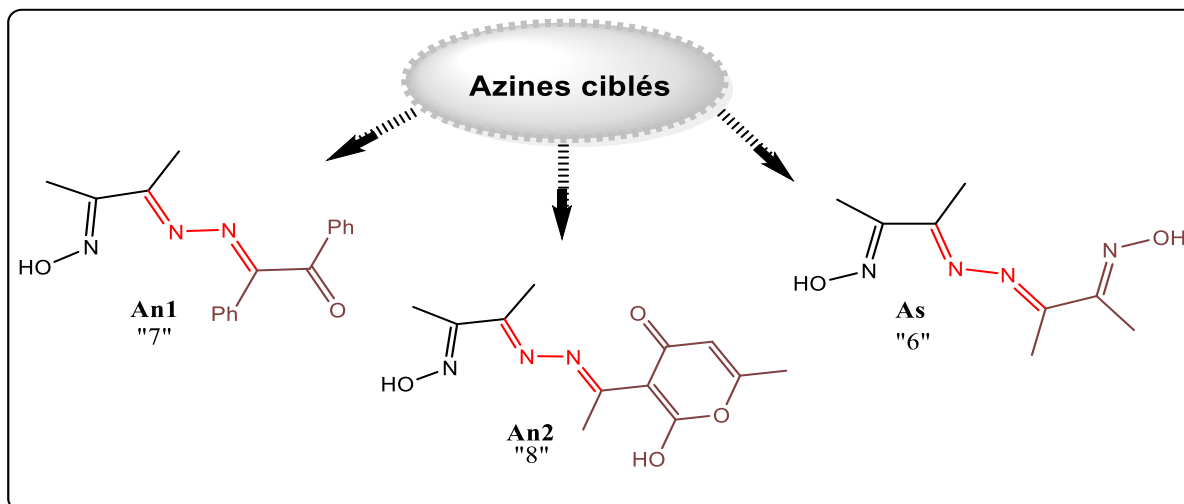


Schéma II. 6. Représentation structurale des azines ciblées (As, An1 et An2)

II.5.1. Synthèse de la base de schiff de type azine symétrie As.

La synthèse de l'azine symétrique As (3,3'-(hydrazine-1,2-diylidene) bis-(butan-2-one dioxime) implique la condensation de deux molécules de 2,3-butanedione monooxime avec une molécule d'hydrazine hydratée par le biais d'une réaction d'addition nucléophile sous l'effet de la chaleur et de l'agitation. La réaction globale est représentée comme suit (Schéma II.7).

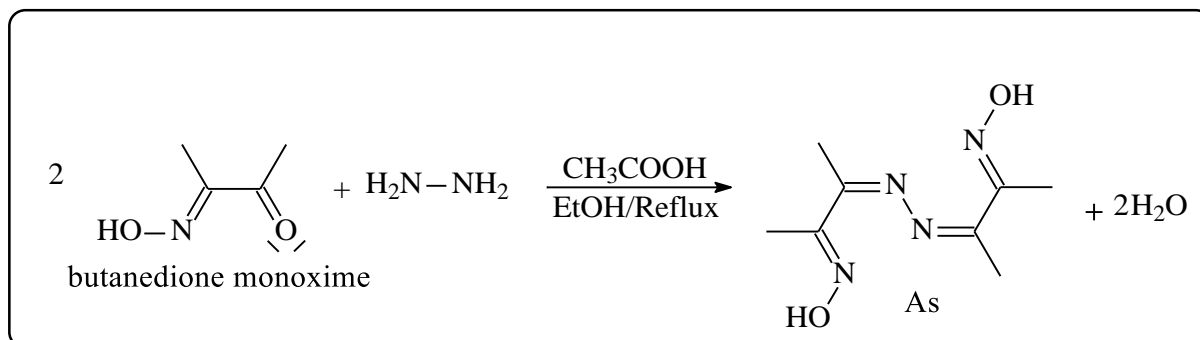


Schéma II. 7. Réaction globale de la synthèse de l'azine symétrique (As).

• Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml surmonté d'un réfrigérant à reflux, contenant 30 ml d'éthanol, on introduit 2,024g (0,02mol) de 2,3-butandione monooxime puis on ajoute 0,5ml d'hydrazine hydratée (0,01mol) et quelques gouttes d'acide acétique. On laisse le mélange sous agitation à température ambiante pendant 45min et l'avancement de la réaction est suivi par CCM (éluant CH₂Cl₂). En fin de la réaction on obtient un précipité jaune qu'on filtre sur Büchner. Le produit brut est soumis à des tests de recristallisation dans divers solvants (EtOH, DMF, DMSO...)

• Mécanisme réactionnel

Une molécule d'hydrazine hydratée réagit avec deux molécules du composé carbonyle la butanedione monoxime en milieu alcoolique. Le détail du mécanisme probable correspond dans une première étape à l'attaque nucléophile de l'un des deux groupements amino de l'hydrazine sur la fonction carbonyle de dérivé d'oxime pour conduire à un amino-alcool qui à son tour réagit avec une autre molécule de substrat carbonyle par attaque nucléophile du double libre du deuxième atome d'azote non engagé de l'hydrazine. L'intermédiaire résultant le bis (amino-alcool) se déshydrate spontanément pour conduire au produit final l'azine symétrique notée **As**. Le mécanisme réactionnel est représenté dans ce cas par l'enchaînement réactionnel suivant (Schéma II.8):

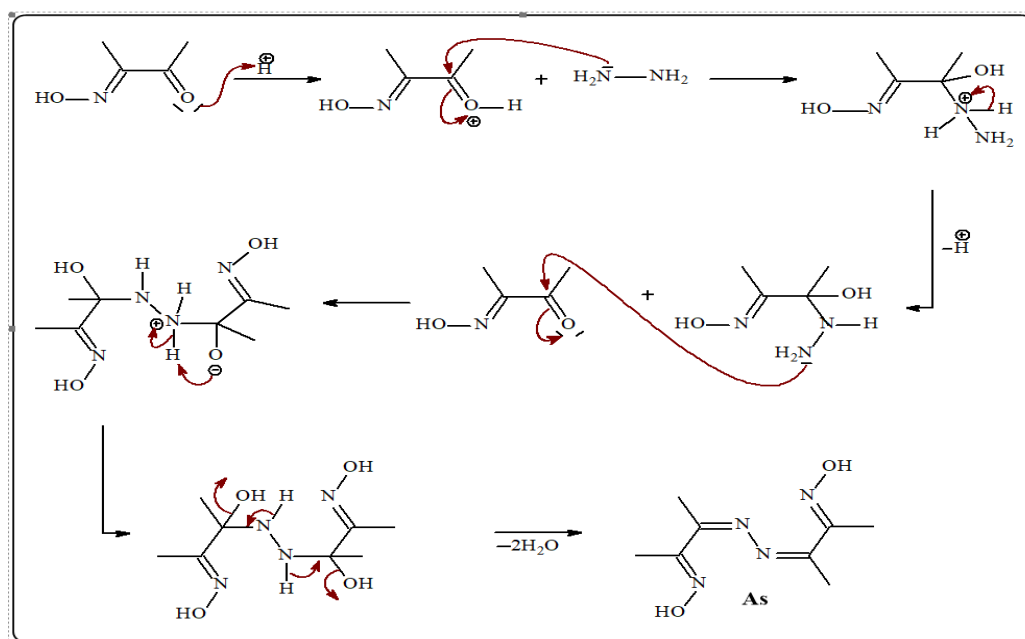


Schéma II. 8. Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'azine symétrique (As).

II.5.2. Synthèse des azines non symétriques An1 et An2

La synthèse de ces deux produits se déroule en deux étapes comme signalé précédemment. La première étape consiste en la préparation de l'intermédiaire, l'hydrazone **2-HMO** dérivée de la 2,3-butanedione oxime. Cette hydrazone est ensuite mise en réaction avec le benzile pour obtenir l'azine non symétrique souhaitée la **An1** (3-(hydroxyimino)butan-2-ylidene)hydrazono)-1,2-diphényléthane-1-one), tandis qu'une autre réaction de l'hydrazone **2-HMO** avec l'acide déshydroacétique (DHA) permettrait d'obtenir la **An2** (2-hydroxy-3-(3-(hydroxyimino) butan-2-ylidene) hydrazono) ethyl)-6-méthyl-4H-pyran-4-one) dans la deuxième étape. Ces synthèses impliquent une réaction d'addition nucléophile sur le groupement carbonyle, accompagnée de l'élimination d'une molécule d'eau. La réaction globale est représentée comme suit dans le schéma II.9.

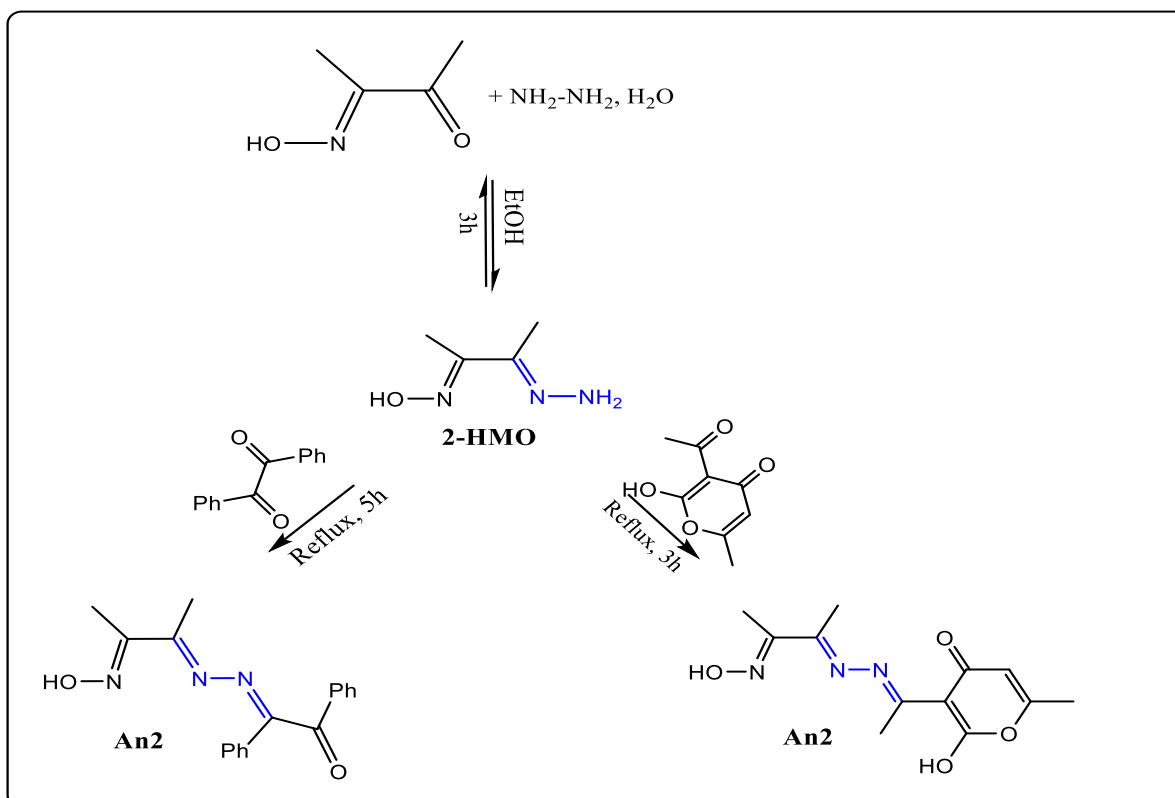


Schéma II. 9. Procédure générale de la synthèse des deux azines non symétrie An1 et An2.

• Mode opératoire

La première étape consiste à préparer l'intermédiaire 2-HMO. Dans un ballon de 100 ml, la 2,3-butanedione oxime (4.084 g, 0.040 mol) dissoute dans 30 ml d'éthanol absolu est traitée avec de l'hydrazine hydratée (2 ml, 0.040 mol) sous agitation pendant 3h à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM et la formation de l'hydrazone a été remarquée par l'apparition d'une teinte jaunâtre dans le mélange réactionnel puis un précipité jaune s'est séparé. Ce dernier correspondant à l'hydrazone **2-HMO** a été mené à plusieurs tests de recristallisation dans différents systèmes de solvants mais en vain.

Dans deuxième partie de la synthèse de l'azine non symétrique, on fait dissoudre, dans un ballon de 100ml contenant 20 ml d'éthanol, l'hydrazone 2-HMO (0.2 g, 0.01 mmol) avec 0.3637g (0.01 mmol) de 1,2-diphényl éthandione (benzile) puis on additionne quelques gouttes d'acide acétique. Le mélange réactionnel est porté jusqu'au reflux et laissé sous agitation pendant 20 heures. Un solide de couleur jaune s'est formé après refroidissement. Ce dernier est récupéré par filtration et purifié par lavage avec l'éthanol puis recristallisé dans le système éthanol/DMSO (1/1). Des cristaux jaunes sous forme d'aiguilles ont été obtenues, et l'azine non symétrie correspondante est notée **An1**.

Pour la synthèse de la deuxième azine non symétrique, les mêmes étapes ont été répétées en utilisant 0,01 ml (0,2 g) de l'hydrazone 2-HMO et 0,01 mmol (0,2924 g) de DHA. Cette réaction

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

a conduit à l'obtention du produit noté azine non symétrique **An2**. Le produit final a été mené à plusieurs tests de recristallisation dans différents systèmes de solvants mais en vain.

• Mécanisme réactionnel

La réaction de formation de l'intermédiaire 2-HMO, implique la réaction de condensation classique de l'hydrazine avec une cétone (2,3-butanedione oxime) en milieu alcoolique. Au cours de la première étape, l'atome d'azote à travers son doublet non liant effectue une attaque nucléophile sur le groupement carbonyle de la cétone, formant ainsi un alcoolate d'hydrazine. Ce composé subit ensuite un réarrangement par transfert de proton intramoléculaire, générant un amino-alcool instable qui se déshydrate spontanément pour donner le produit final l'hydrazone 2-HMO.

Quant au processus mécanistique le plus probable permettant à l'obtention des deux azines non symétriques, n'est autre qu'une réaction de condensation où le groupement amino libre de l'hydrazone 2-HMO réagit avec la fonction carbonyle du benzile et du DHA, pour conduire aux deux dérivés α -diimique symbolisés par (An1) et (An2) respectivement. Chacune des deux réactions est accompagnée d'une élimination d'une molécule d'eau, et le mécanisme complet de ces transformations est détaillé dans le schéma suivant (Schéma II.10).

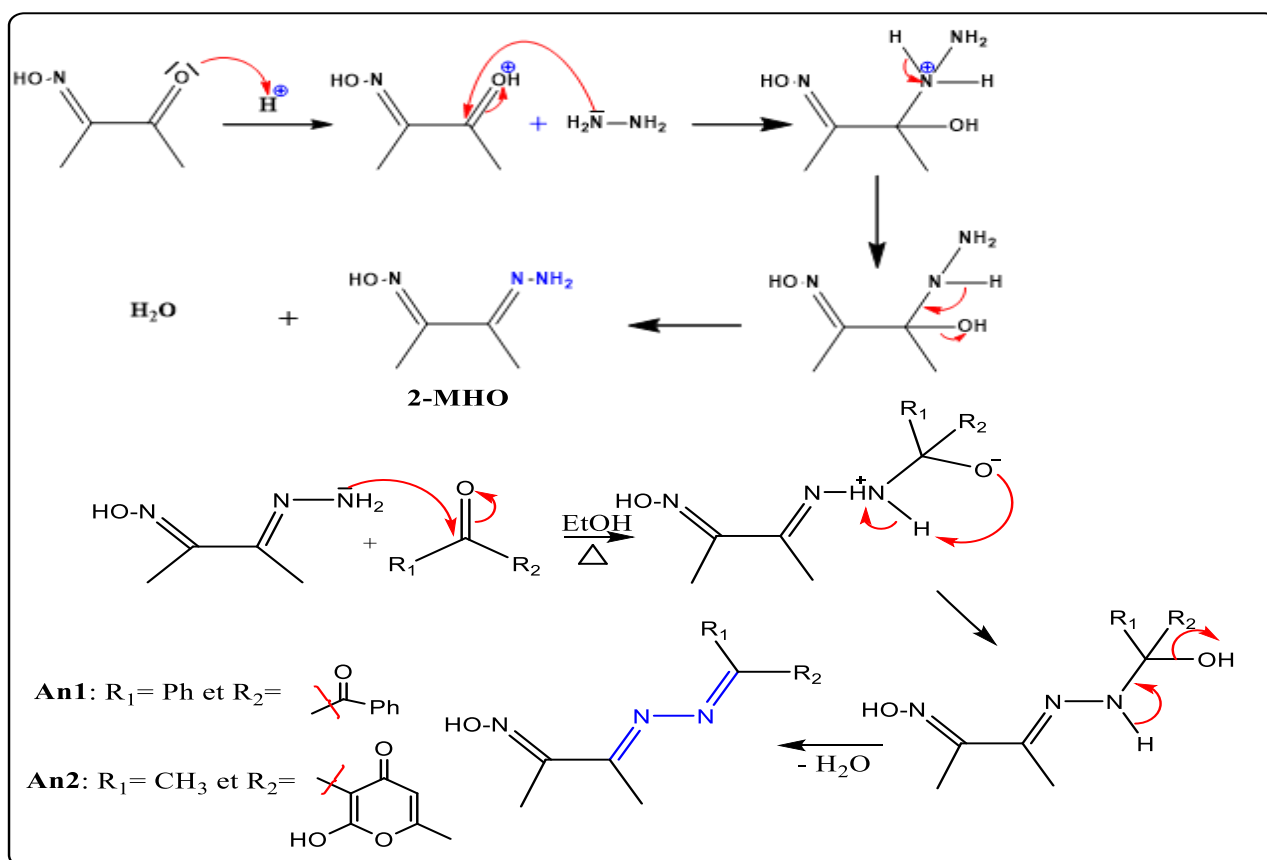


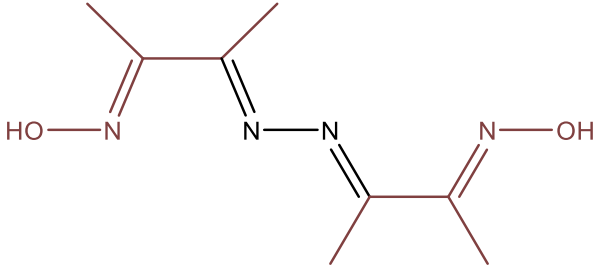
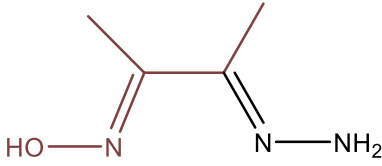
Schéma II. 10. Mécanisme réactionnel de la synthèse des deux azines non symétriques An1 et An2.

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

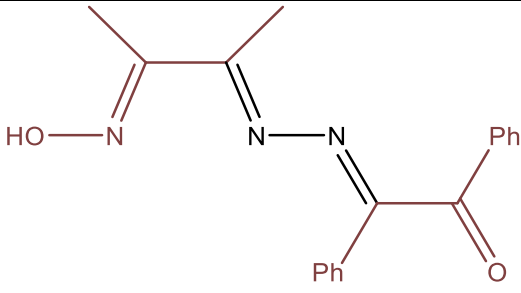
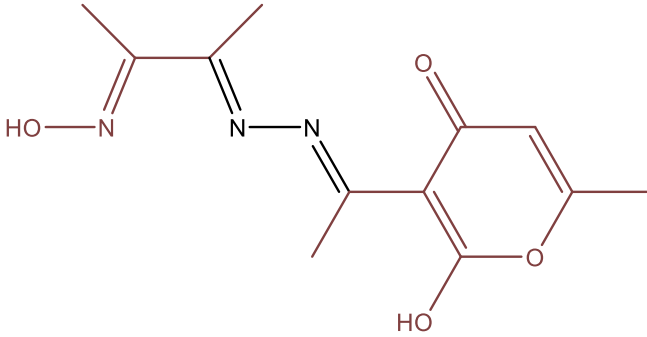
II.5.3. Structures et propriétés physiques et chimiques des azines synthétisées.

Dans le tableau ci-dessous (tab II.) sont représentées les structures des azines dérivées de la 2,3-butandione monoxime, accompagnées de leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques (infrarouges, UV-Visibles).

Tableau II. 7. Propriétés physico-chimiques et spectroscopiques de l'hydrazone 2-HMO et des trois azines As, An1 et An2.

As(6)	
3,3'-(hydrazine-1,2-diylidene) bis(butan-2-one) dioxime	
	-Chemical Formula: $C_8H_{14}N_4O_2$ -Rdt : 70.70 % -Poudre fine jaune -Pf : 234 C° -Rf (Eluant/Révélation : $CH_2Cl_2/254nm$): 0.51
UV (λ_{max} , nm) : 249.04 ($n \rightarrow \pi^*$) IR (KBr) cm^{-1} : ν (O-H, oxime): 3222 , ν (C-H, aliph): 2933 , ν (C=N, azine): 1602 , ν (C=N, oxime): 1416 et ν (N-N): 1131 .	
2-HMO	
3-hydrazonobutan-2-one oxime	
	-Chemical Formula: $C_4H_9N_3O$ -Rdt : 86,95 % -Poudre jaune -Pf : 228 C° -Rf (Eluant/Révélation : $CH_2Cl_2/254nm$): 0.70
UV (λ_{max} , nm) : 248 ($n \rightarrow \pi^*$) IR (KBr) cm^{-1} : ν (O-H, oxime): 3288 , ν (N-H amino): 3223 , ν (C=N, hydrazone): 1603 , ν (C=N, oxime): 1362 et ν (N-N): 1129 .	
An1 (7)	
3-(hydroxyimino)butan-2-ylidene)hydrazono)-1,2-diphenylethan-1-one	

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

	<ul style="list-style-type: none">-Chemical Formula: $C_{18}H_{17}N_3O_2$-Rdt : 66.5 %-Aiguilles jaunes-Pf : 234 C°-Rf (Eluant/Révélation : $CH_2Cl_2/254nm$): 0.63
UV (λ_{max} , nm) : 259($\pi \rightarrow \pi^*$), 301($n \rightarrow \pi^*$)	
IR (KBr) cm^{-1} : ν (O-H): 3245, ν (C-H arm): 3070, ν (C=O benzil): 1682, ν (C=N, Schiff-base): 1600, ν (C=N, oxime): 1448 et ν (N-N): 1330.	
An2 (8)	
2-hydroxy-3-(3-(hydroxyimino)butan-2-ylidene)hydrazono)ethyl)-6-methyl-4H-pyran-4-one	
	<ul style="list-style-type: none">-Chemical Formula: $C_{12}H_{15}N_3O_4$-Rdt : 59.5 %-Poudre jaune foncée-Pf : 233 C°-Rf (Eluant/Révélation : $CH_2Cl_2/254nm$): 0.55
UV (λ_{max} , nm) : 248 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 357($n \rightarrow \pi^*$)	
IR (KBr) cm^{-1} : ν (O-H): 3272, ν (C-H arm): 3070, ν (C=O, DHA): 1706, ν (C=N, Schiff-base): 1649, ν (C=N, oxime): 1568 et ν (N-N): 1361.	

II.5.4. Etude spectrale préliminaire des azines synthétisées

II.5.4.1. Analyse par spectroscopie infrarouge :

Parmi les bandes les plus significatives à noter, qui servent à caractériser les différentes bases de Schiff, se trouvent celles qui correspondent aux groupes hydroxyle et aux azométhines comme illustré dans la figure ci-dessous (Fig II.9).

La position de la bande de (C=N) varie en fonction des modifications de la structure moléculaire des azines, en raison de l'influence stérique et électronique des substituants adjacents (voisins) à cette fonction.

En effet, les spectres IR obtenus présentent les vibrations de valence des fonctions imines sont caractérisées par des pics aigus et intenses centrées à 1600, 1649 et 1602 cm^{-1} pour les azines An1, An2 et As, respectivement. Dans ce région (1700 cm^{-1}), il est à noter l'apparition claire

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

d'un pic plus intense correspondant aux vibrations de valence des fonctions carbonyle C=O dans les deux azines non symétriques An1 (1682 cm^{-1}) et An2 (1706 cm^{-1}).

L'absence de bandes associées aux fonctions amine primaire ($-\text{NH}_2$), qui devraient normalement apparaître à environ 3300 cm^{-1} , témoigne de la condensation complète entre les réactifs initiaux et confirme la formation des trois bases de Schiff finales de type azine.

D'autres pics significatifs ont été observés à des nombres d'onde élevés dans les trois spectres. Certains de ces pics se manifestent à des fréquences de 3245, 3272 et 3222 cm^{-1} pour les azines An1, An2 et As3, respectivement, et sont attribués aux vibrations d'élongation de la liaison hydroxyle O-H. De plus, quelques pics de faible intensité ont été repérés dans la plage de 3100 à 2900 cm^{-1} , correspondant aux vibrations des liaisons C—H présentes dans les noyaux aromatiques et les groupes méthyle.

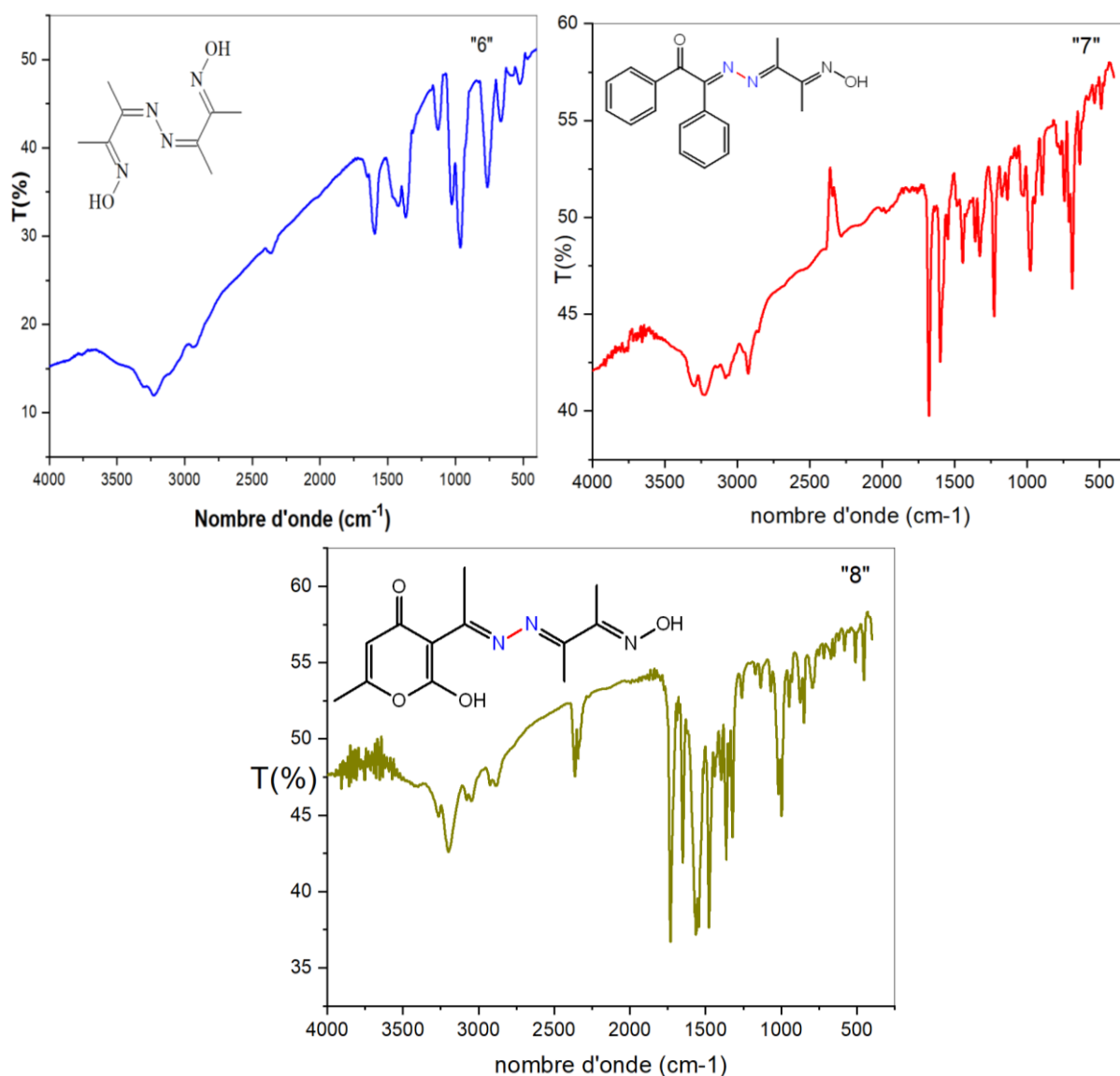


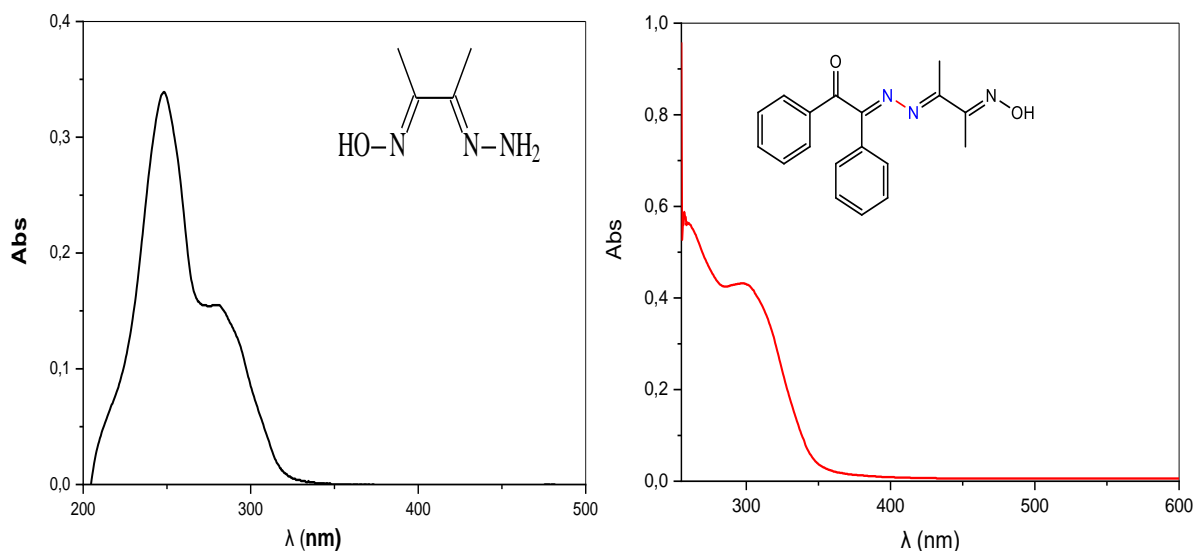
Figure II. 9. Spectres FT-IR des azines préparés 6, 7 et 8

II.5.4.2. Analyse par spectroscopie UV-Visible :

Les spectres d'absorption UV-vis des dérivés imminiques de type azine (Fig II.10), dans lesquels apparaît une large bande, ont été enregistrés entre 600 et 200 nm, dans le solvant DMF de concentration 10^{-4} M.

Les données spectrales d'absorption électronique de l'hydrazone intermédiaire **2-HMO** et celle de son azine symétrie **As** sont très similaires à cause de leurs structures proches. La bande d'absorption inférieure à 250 nm est attribuée aux $\pi \rightarrow \pi^*$ du système fortement conjugué. On retrouve également, un épaulement vers 285 nm dans le spectre de intermédiaire 2-HMO correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ des doublets libres des azotes imminiques pouvant participer à la délocalisation des électrons π . Quant aux spectres d'absorption relatifs au azines non symétriques An1 et An2; ils exhibent une bande d'absorption à 259/248 nm correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ attribuée au système π en délocalisation, ainsi qu'une bande de type $n \rightarrow \pi^*$ située dans la région de petites énergies à 301/357 nm due aux groupements imino présents dans chacune des structures.

Les spectres électroniques de ces azines fournissent une confirmation supplémentaire des modes de transition, ce qui renforce de manière significative l'idée de la formation de liaisons imminiques.



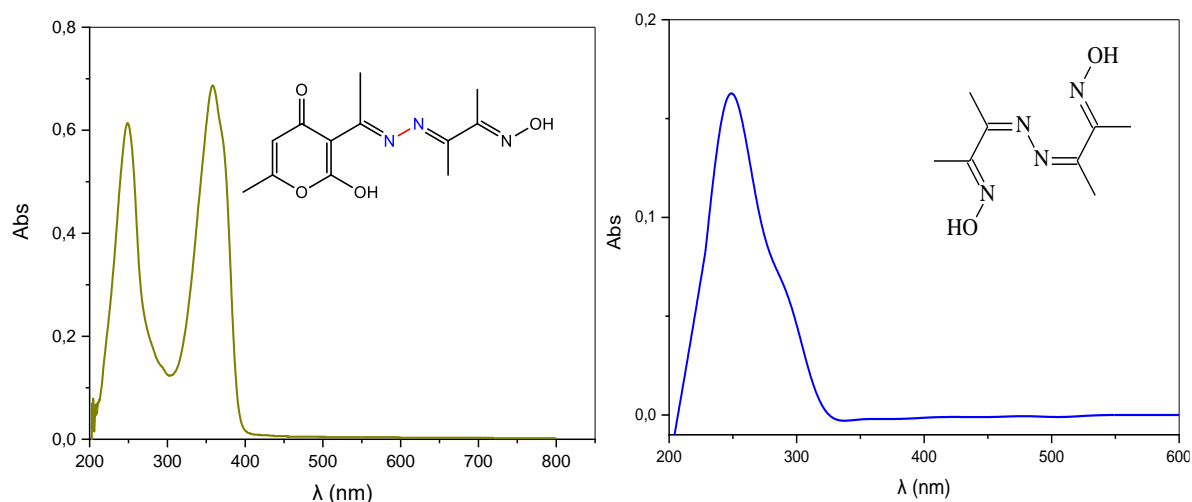


Figure II. 10. Spectres UV-Vis des azines préparés.

II.5.4.3. Etude structurale par diffraction des rayons X sur monocristal de l'azine An1

Les bases de Schiff de type azine que nous avons synthétisés dans notre laboratoire ont été soumis à divers essais utilisant différents solvants, anti-solvants, et techniques de cristallisation dans le but de favoriser la croissance de monocristaux. Malheureusement, cette méthode n'a abouti qu'à la formation de cristaux dans le cas de l'azine non symétrie **An1**. La réussite de la mono cristallisation pour cette base nous a permis de déterminer sa structure moléculaire au moyen d'une analyse par diffraction des rayons X (DRX).

II.5.4.3.1. Résolution et affinement de structure

Un cristal jaune approprié de l'azine non symétrie **An1** de dimensions $0,60 \times 0,32 \times 0,24 \text{ mm}^3$ a été sélectionné et monté sur une boucle en mylar dans de l'huile de perfluoroether sur un diffractomètre Xcalibur, Eos, Nova. Le cristal a été maintenu à une température constante de $T = 100,0(2) \text{ K}$ pendant la collecte des données. La structure a été résolue avec le programme de solution ShelXT 2018/2 [29] en utilisant des méthodes duales et en utilisant Olex21.5 [30] comme interface graphique. Le modèle a été affiné par l'intermédiaire du logiciel ShelXL2018/3 [31] en utilisant la méthode des moindres carrés sur la matrice complète. Les principaux paramètres cristallographiques sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tab.II.8).

Tous les atomes non hydrogénés ont été raffinés de manière anisotrope. Les positions des atomes d'hydrogène ont été déterminées géométriquement et raffinées en utilisant le modèle de positionnement sur les atomes de carbone voisins.



Figure II. 11. Aspect physique du cristal de l'azine An1

Tableau II. 8. Données cristallographiques et l'affinage de la structure détaillée pour An1

Données cristallographique	An1
Numéro CCDC	2217931
Formule brute	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂
Système cristallin	monoclinic
Groupe d'espace	<i>P2₁/c</i>
Temperature/K	100.0(2)
a (Å)	8.0720(2)
b (Å)	23.8522(5)
c (Å)	9.1175(3)
α (°)	90
β (°)	113.439(3)
γ (°)	90
V (Å ³)	1610.59(8)
Z	4
Taille du cristal /mm ³	0.60×0.32×0.24
restrictions/paramètres	0 / 211
<i>D_{calc.}</i> / g cm ⁻³	1.268
Max./min. trans.	0.948 and 0.864
Radiation	MoK/α (λ = 0.071073Å)
réflexions mesurées / unique	21557 / 4066 [R (int) = 0.0331]
Méthode de refinement	Full-matrix least squares on F ²
Final R indices [I>2σ(I)]	R ₁ =0.0510, wR ₂ =0.1230
R indices (all data)	R ₁ =0.0629, wR ₂ =0.1324
S [Goodness of fit on F ²]	1.033
Largest diff. peak/hole/e Å ⁻³	0.467 et -0.383

II.5.4.3.2. Description de la structure et l'empilement moléculaire

La figure suivante (fig II.12) illustre la structure cristalline de l'azine An1 avec une numérotation des atomes. Cette représentation confirme les résultats des analyses IR, lesquels suggèrent la présence de la forme imminique suite à la transformation d'un groupement carbonyle du benzile sous l'influence d'une amine primaire l'hydrazine. L'arrangement spatial de l'azine préparée (An1) (fig II.13) révèle que les deux unités portées par les atomes d'azote N1-N2 adoptent une conformation stéréochimique "s-trans" qui est la plus favorable énergétiquement. En revanche, les trois éléments azométhines C1=N1, C16=N2 et C17=N3

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

présentent respectivement les configurations Z, E, E. C'est pourquoi le nom systématique de la molécule est le suivant : (Z)-2-(((2E,3E)-3-(hydroxyimino)butan-2-ylidene)hydrazono)-1,2-diphényléthan-1-one.

La base de Schiff **An1** cristallise dans un système monoclinique avec un groupe d'espace $P2_1/c$ et $Z=4$ motifs par maille. Les paramètres de maille sont : $a=8.0720(2)$ Å, $b=23.8522(5)$, $c=9.1175(3)$, $\alpha = \gamma = 90.00^\circ$ et $\beta= 113.439^\circ$. Les longueurs des liaisons C-N_{iminium} sont de 1,2886(18), 1,2846(18) et 1,2804(19), ce qui est comparable à ce qui a été observé dans des composés similaires, tandis que la distance N-N se situe dans la plage typique d'une liaison simple, à 1,4108(17) Å [32]. Le groupe carbonyle présente également une longueur typique de double liaison C=O (C8–O1) de 1,217(3) Å. De plus, toutes les longueurs de liaison et les angles mentionnés dans le composé respectent les plages normales [33]. Les valeurs de l'ensemble des angles dans les cycles aromatiques sont également dans les plages normales, autour de 120° .

Tableau II. 9. Longueurs(Å) et Angles des liaisons ($^\circ$) dans l'azine An1

liaison	distance (Å)	Angle	($^\circ$)
O1 - C8	1.2171(17)	C1-N1-N2	110.28(12)
O2 N3	1.3970(15)	C16-N2-N1	114.70(12)
N1 N2	1.4108(17)	C17 N3 O2	113.15(12)
N1 C1	1.2886(18)	N1 C1 C2	120.33(13)
N2 C16	1.2846(18)	N1 C1 C8	120.42(12)
N3 C17	1.2804(19)	N2 C16 C15	126.12(13)
C1 C2	1.4698(19)	N2 C16 C17	114.30(13)
C1 C8	1.525(2)	C17 C16 C15	119.57(12)
C15 C16	1.501(2)	N3 C17 C16	114.65(13)
C16 C17	1.4796(19)	N3 C17 C18	124.23(13)
C17 C18	1.493(2)	C16 C17 C18	121.12(13)

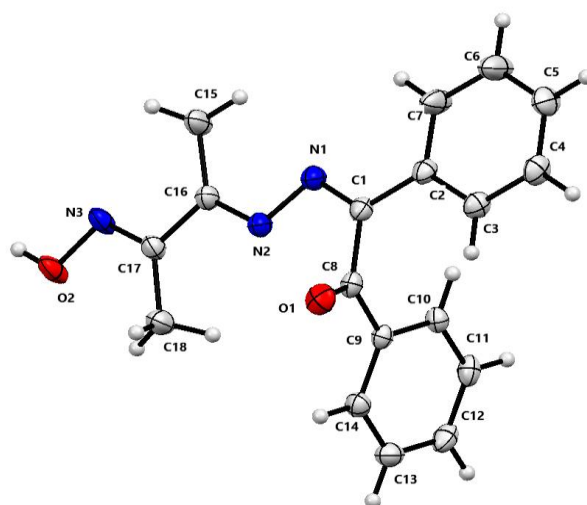


Figure II. 12. Structure cristalline moléculaire de la base **An1**

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

Les deux noyaux phényles du benzile forment des angles dièdres d'une valeur de $80,19^\circ$ (11), tandis que le reste de la molécule (N2-C16-C17-N3) forme un angle dièdre de $-178,39^\circ$. Dans le cristal, les molécules s'empilent en colonnes le long du plan [001], comme illustré dans la figure ci-dessous (Fig II.13 (a,b)), formant des couches parallèles au plan (ab). La structure est stabilisée par une liaison hydrogène intermoléculaire (Tab II.10) impliquant les atomes "N3" et les atomes "O" du groupe hydroxy. Ces interactions assurent la jonction entre les molécules le long de l'axe (c), formant des dimères (Fig II.13c). Les liaisons hydrogène constituent un motif de pseudocycles à six chaînons $R^2_2(6)$ comme illustré dans la figure II.13. Il est à signaler l'inexistence d'autres contacts intermoléculaires significatifs dans l'empilement cristallin.

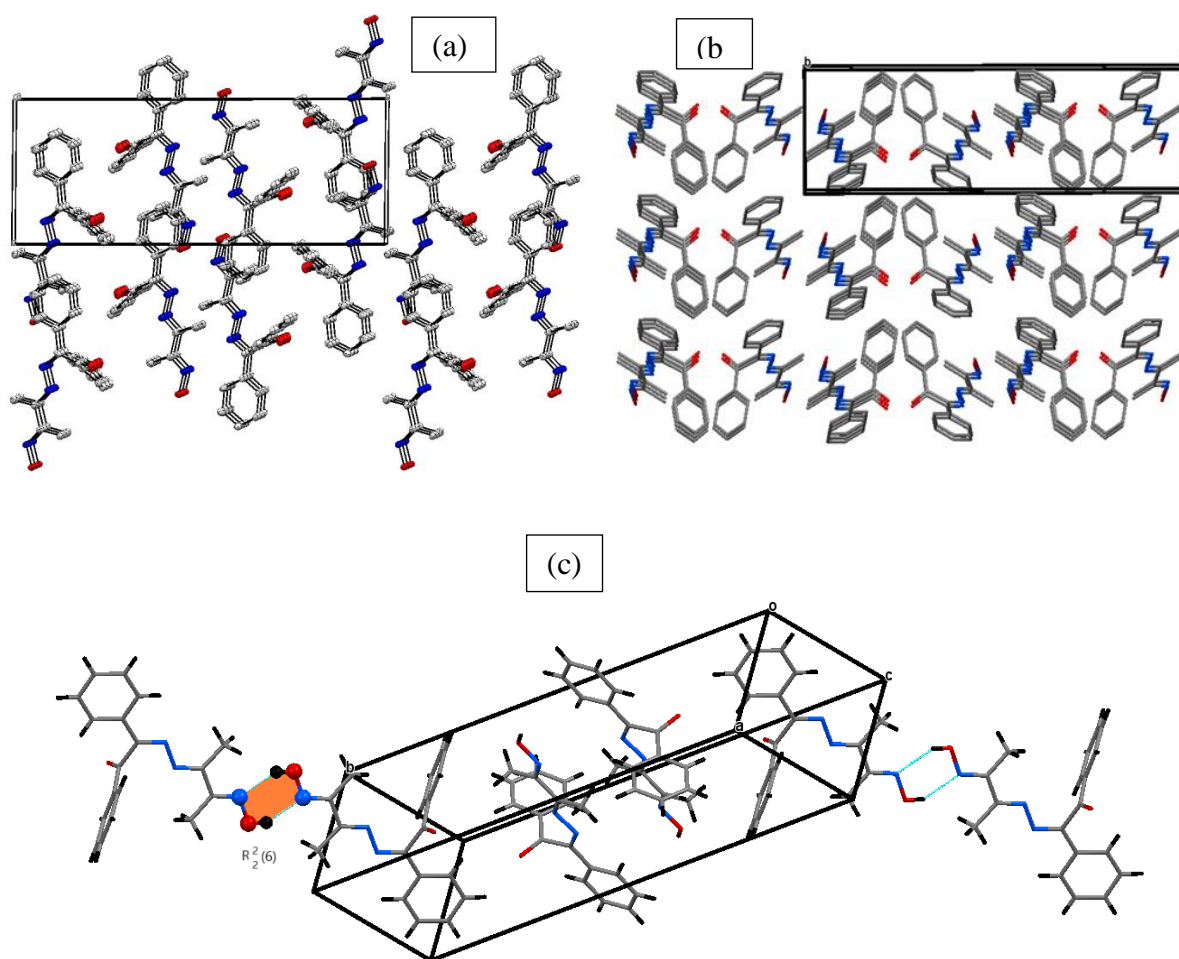


Figure II. 13. (a): Empilement de la molécule (An1), vue selon l'axe cristallographique (a), (b): Vue d'une partie de la structure cristalline selon le plan (ab), les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté, (c): Vue d'une partie de la structure cristalline

Tableau II. 10. Nature des liaisons hydrogène intermoléculaire présentes dans l'azine An1

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O2-H2...N3	0.84	2.02	2.764 (17)	146.8

II.6. Synthèse et caractérisation des complexes métalliques à base de dérivés d'hydrazine

Dans la deuxième partie de notre étude, nous avons examiné la capacité de complexation de deux bases de Schiff dérivées de l'hydrazine préparées précédemment, l'une de type hydrazone (**4-CIPHO**) et l'autre de type azine (**An2**), vis-à-vis du métal le plus piégé par des ligands organiques similaires qui est le cuivre (II). En raison de la présence de différents hétéroatomes donneurs de doublets non liants (DNL) dans ces molécules, elles peuvent présenter des caractéristiques de ligands organiques potentiellement chélatants, ouvrant ainsi la possibilité de concevoir des matériaux moléculaires dotés de propriétés physicochimiques et biologiques pertinentes. Les éléments chimiques présents dans la structure du ligand sont principalement l'atome d'azote de la fonction imine ainsi que d'autres atomes à caractère donneur, tels que l'oxygène. Les deux matériaux moléculaires que nous avons pu synthétiser se présentent sous forme de poudre, et les différentes analyses physico-chimiques que nous avons pu mener sur ces produits, suggèrent leur originalité.

La conception de ces phases moléculaires a été réalisée par le biais de réactions menées à l'air libre, en ajoutant lentement une solution éthanolique de sel métallique Cu(II) à une solution de diméthylsulfoxyde contenant chacune le ligand à complexer. La structure générale des produits obtenus a été proposée en se basant sur des travaux similaires rapportés dans la littérature [34,35]. Il convient de noter que les complexes préparés ne sont pas solubles dans la plupart des solvants organiques courants, mais ils présentent une certaine solubilité variable dans le diméthylsulfoxyde (DMSO).

II.6.1. Synthèse du complexe de Cu à base de l'hydrazone 4-CIPHO, (complexe **C1**)

L'hydrazone **4-CIPHO** synthétisée auparavant, a été combinée avec le sel d'acétate de cuivre hydraté dans un rapport de (2:1) conformément à la procédure illustrée dans le schéma II.11. Cette phase moléculaire est préparée en versant la solution bleuâtre d'acétate de cuivre (II) (0.1mmol, 0.025g de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ dissout dans 15 ml EtOH) dans la solution jaunâtre du ligand 4-CIPHO (0.2mmol, 0.067g dissout dans 20 ml DMSO). Le mélange obtenu est d'un rapport stœchiométrique sel métallique/ligand de 1:2. Au contact des deux solutions, l'ensemble réactionnel vire de la couleur jaune au marron foncé, ceci témoigne qu'il y a une formation instantanée du complexe. Le produit solide précipite après 6 heures de contact entre les réactants avec un chauffage à reflux et sous agitation magnétique. Après refroidissement, le produit obtenu est filtré sur un verre fritté puis lavé avec un peu d'éthanol et enfin séché. Le complexe est présenté sous forme de poudre de couleur marron. A signaler que plusieurs

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

tentatives de recristallisation ont été effectuées dans différents systèmes de solvants mais en vain.

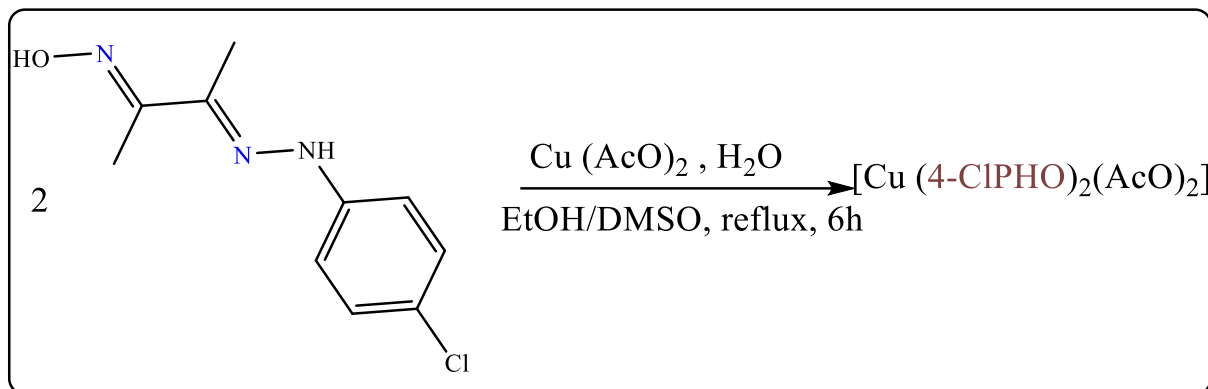


Schéma II. 11. Procédure générale de la synthèse du complexe C1

II.6.2. Synthèse du complexe de Cu à base de l'azine An2 (complexe C₂).

Le ligand précédemment synthétisé (An2) a été mis en contact avec le sel hydraté du chlorure de cuivre en proportion (1/2) selon le schéma réactionnel suivant (Schéma II-12)

On ajoute lentement, goutte à goutte la solution éthanolique de sel hydraté de chlorure de cuivre(II) de couleur (2 mmol, 0,0271g dans 15 ml EtOH) à la solution éthanolique de l'azine An2 (1mmol, 0,0211g dans 10 ml EtOH). Le mélange de rapport stœchiométrique sel métallique/ligand de 2/1, est On chauffé jusqu'au reflux puis laissé sous agitation pendant 24h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (éluant CH₂Cl₂), et en fin de réaction et par refroidissement du mélange on obtient un précipité violet foncé qu'on a séparé de la phase liquide par filtration sur Büchner. Après avoir bien séché le précipité, sa recristallisation dans le DMSO a permis d'obtenir des cristaux sous forme d'aiguilles fines et de couleur violette.

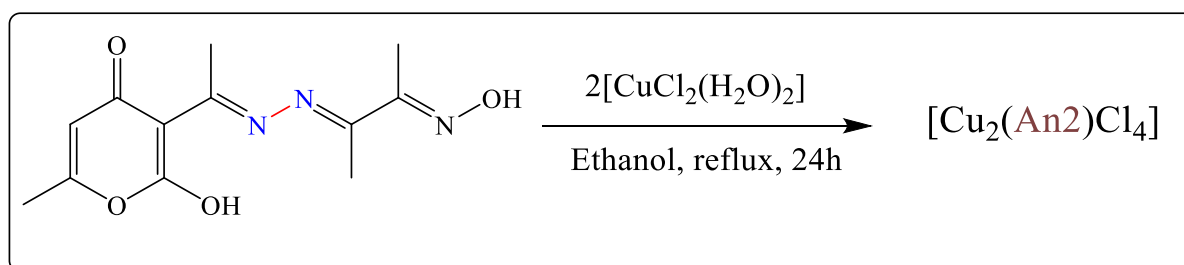
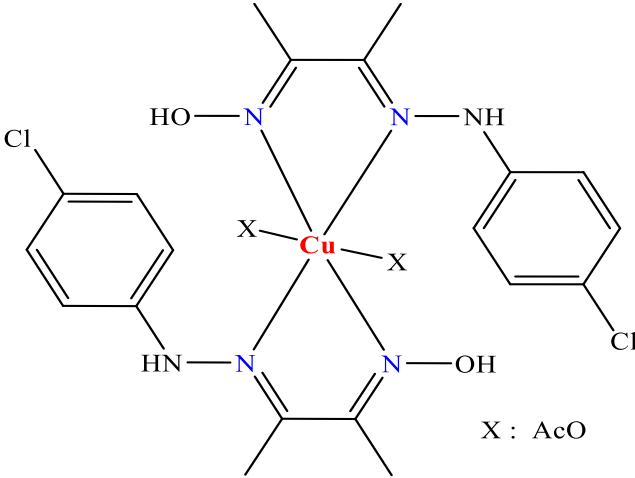
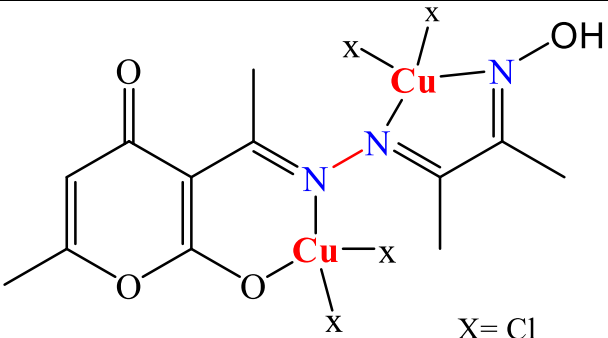


Schéma II. 12. Procédure générale de la synthèse de complexe C2

Les phases moléculaires obtenues C1 et C2 peuvent être sous forme de complexes binucléaires et mononucléaires [36,37]. La structure proposée pour chacun des deux complexes, est basée sur des études similaires publiées dans la littérature portant sur des matériaux moléculaires analogues, comme illustré dans le tableau ci-dessous (tab II.11). Certaines propriétés physico-chimiques des complexes y sont aussi résumées.

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

Tableau II. 11. Structures attendues et Propriétés physico-chimiques des complexes C1 et C2

C1
 <p>-Aspect physique: poudre marron -Pf (C°): 298 -Rdt(%): 36% -Rf(CH₂Cl₂, 254nm): 0.33</p> <p>X : AcO</p>
C2
 <p>-Aspect physique: des aiguilles violettes -Pf (C°): 310 -Rdt(%): 45 % -Rf(CH₂Cl₂, 254nm): 0.45</p> <p>X = Cl</p>

La structure attendue peut être donnée en considérant les sites donneurs de DNL (N Oxime et N Azométhine) présents dans la structure de l'hydrazone 4-CIPHO et que le ligand prendrait la conformation s-Cis la moins stable.

II.6.3. Caractérisations spectroscopiques des complexes

II.6.3.1. Caractérisation par spectroscopie Infra-rouge

Lorsqu'une molécule organique est utilisée en tant que ligand dans la formation d'un complexe métallique, cela entraîne des altérations dans son spectre infrarouge. Ces modifications se manifestent de plusieurs manières telles que des déplacements de certaines bandes, apparitions de nouvelles bandes ou disparitions de certaines bandes préexistantes. Ces observations spectroscopiques résultent d'une modification de la répartition des électrons entre l'ensemble des atomes qui composent la nouvelle structure moléculaire, suite à la coordination avec le cation métallique. Dans le but d'explorer le mode de liaison entre les atomes donneurs du ligand et l'ion métallique dans leurs chélates, nous avons analysé les bases 4-CIPHO et An2, en tant

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

que ligands organiques ainsi leurs complexes de cuivre C1 et C2 correspondants, par spectroscopie infrarouge. Les fréquences IR caractéristiques des produits mentionnés sont présentées dans les figures ci-après (fig II.13). Les principales bandes de vibration des différents chromophores au sein des structures des deux bases sont présentées dans le tableau II.12. Les spectres IR (fig II.13) des complexes C1 et C2 ont été interprétés par comparaison avec ceux des ligands 4-CIPHO et An2 à l'état libre.

Tableau II. 12. Principales bandes de vibration en IR des ligands 4-CIPHO et An2 et leurs complexes de cuivre C1 et C2.

Composé	Principales bandes (Cm ⁻¹)					
	ν O—H	ν C=N(azo)	ν C=N(oxime)	ν N—N	ν Cu—N	ν Cu—O
4-CIPHO	3450	1598	1564	1136	-	-
C1	3445	1630	1580	1146	750	-
An2	3212	1649	1568	1251	-	-
C2	3285	1661	1577	1093	661	540

Le spectre infrarouge du complexe **C1** (Fig II.14) révèle des absorptions de vibration d'élongation caractéristiques de certains groupes fonctionnels, à savoir : O-H oxime (3445 cm⁻¹), C=N imine (1630 cm⁻¹, moyenne), C=N oxime (1580 cm⁻¹) et Cu-N (750 cm⁻¹, de faible intensité). En comparant les bandes d'absorption de ce composé avec celles du spectre infrarouge du ligand **4-CIPHO**, il a été observé un déplacement, vers des valeurs d'ondes plus courtes (déplacement hypsochrome) [38,39] des bandes d'absorption des groupements C=N iminique, et C=N de l'oxime (**4-CIPHO**: C=N imine: 1598 cm⁻¹ et C=N oxime: 1564 cm⁻¹). Ce phénomène indique la coordination des atomes d'azote des deux groupements azométhine C=N et C=N-OH de l'oxime avec le métal. De plus, une nouvelle bande d'absorption apparaît aux environs de 750 cm⁻¹, suggérant la formation de liaisons métal-ligand [40].

En ce qui concerne le complexe **C2**, son spectre IR montre des absorptions de vibration caractéristiques des groupements : OH (3285 cm⁻¹), C=N imine et C=N_{oxime} (1661 et 1577 cm⁻¹) respectivement et d'intensité moyennes; N-N(1093cm⁻¹); Cu-N (661 cm⁻¹) de faible intensité et Cu-O (540 cm⁻¹) de faible intensité aussi. La comparaison des bandes d'absorption du complexe **C2** avec celles relevées sur le spectre IR du ligand **An2**, a permis de constater un déplacement hypsochrome des bandes d'absorption des groupements -OH, C=N_{imine} et C=N_{oxime} (Fréquences relevées dans An2: ν (OH) =3212 cm⁻¹, ν (C=N)_{imine} =1649 cm⁻¹ et ν (C=N_{oxime})=1568 cm⁻¹).

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

En revanche, on a noté un déplacement bathochrome par rapport à la liaison N-N, ce qui indique la coordination des atomes d'azote du groupement azométhine et d'oxygène du groupement hydroxyle (DHA) avec le cation métallique Cu(II). On observe aussi l'apparition de nouvelles bandes d'absorption à 661 et 540 cm^{-1} qui suggèreraient la formation des liaisons métal-ligand Cu-N et Cu-O respectivement.

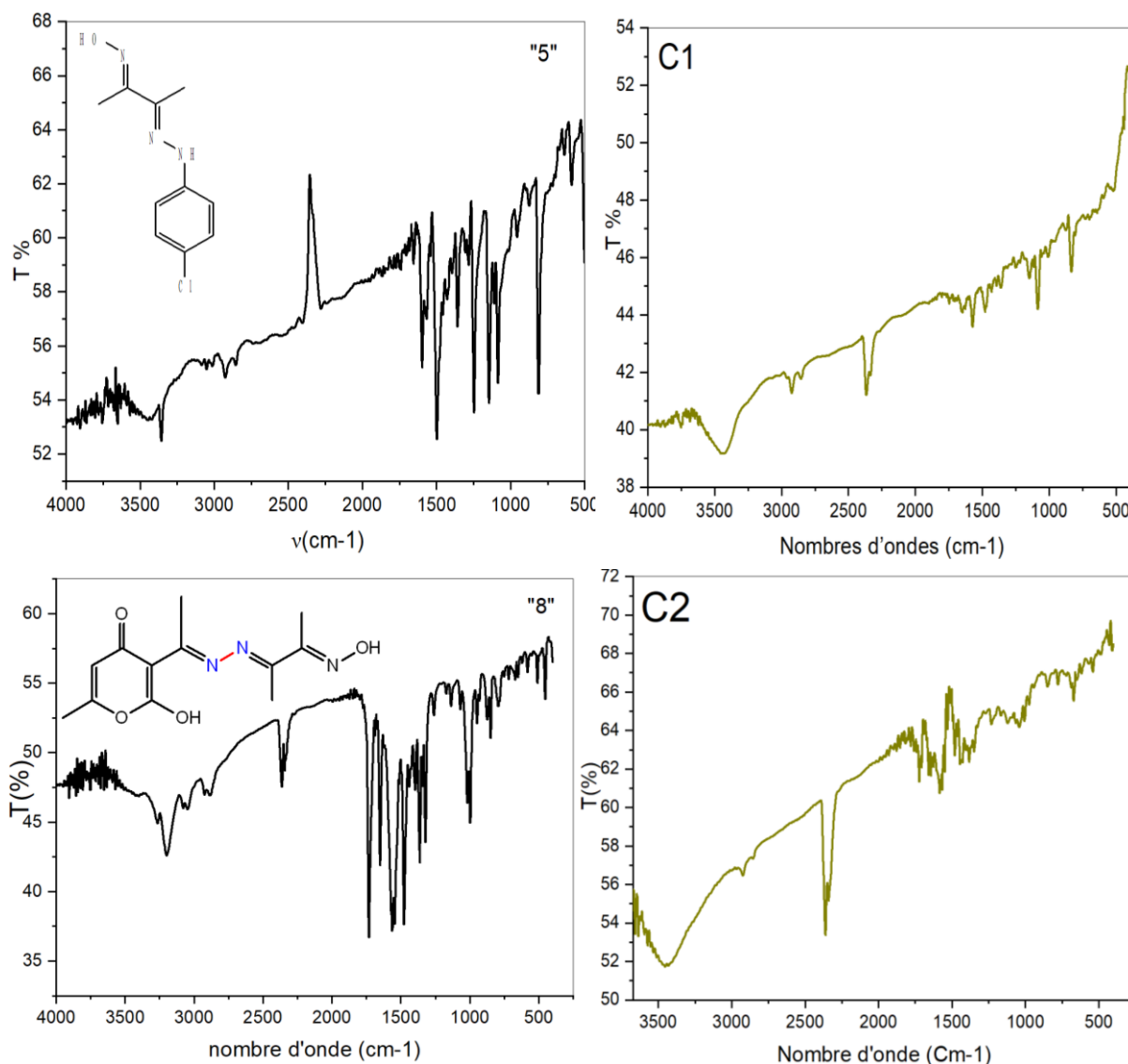


Figure II. 14. Spectres IR dans KBr des ligands (5): 4-CIPHO, (8): An2 et leurs complexes de Cuivre C1 et C2 correspondants.

II.6.3.2. Caractérisation par spectrophotométrie UV-Visible

Le spectre UV-visible de complexe C1 ($\text{Cu}(4\text{-CIPHO})_2(\text{OAc})_2$) dans le DMSO présente deux principales bandes d'absorption, l'une apparaît à la longueur $\lambda=256$ nm avec une absorbance $A=0.146$ probablement due à des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ du noyau aromatique et l'autre à $\lambda=366$ nm attribuée à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe azométhine ($\text{C}=\text{N}$) dont l'absorbance $A=0.466$ [41]. On note par comparaison du spectre du complexe à celui du ligand 4-CIPHO un déplacement

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

bathochrome des deux bandes de transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du noyau aromatique et $n \rightarrow \pi^*$ des groupements C=N (355 nm et 250 nm dans le ligand 4-CIPHO). Ces remarques corroborent de manière significative à la formation de liaisons de coordination entre le métal et le ligand.

De même, le spectre UV du complexe C2 ($\text{Cu}_2(\text{An}_2)\text{Cl}_2$), (Fig II.1), montre un bande d'absorption à $\lambda = 263$ nm attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ ($A = 2.5$) du groupe phényle et une autre bande à $\lambda = 291$ nm signale la transition $n \rightarrow \pi^*$ ($A = 0.4$) du groupement azométhine C=N. On note par comparaison du spectre du composé C2 à celui de son ligand (An2) ($\lambda_1 = 248$ nm, $\lambda_2 = 357$ nm) un déplacement hypsochrome de la bande caractéristique du groupement C=N dans le composé C2 et un autre décalage au niveau de transition $\pi \rightarrow \pi^*$ de type bathochrome. Ces observations nous permettent de considérer la coordination de la base azine non symétrique An2 avec le métal.

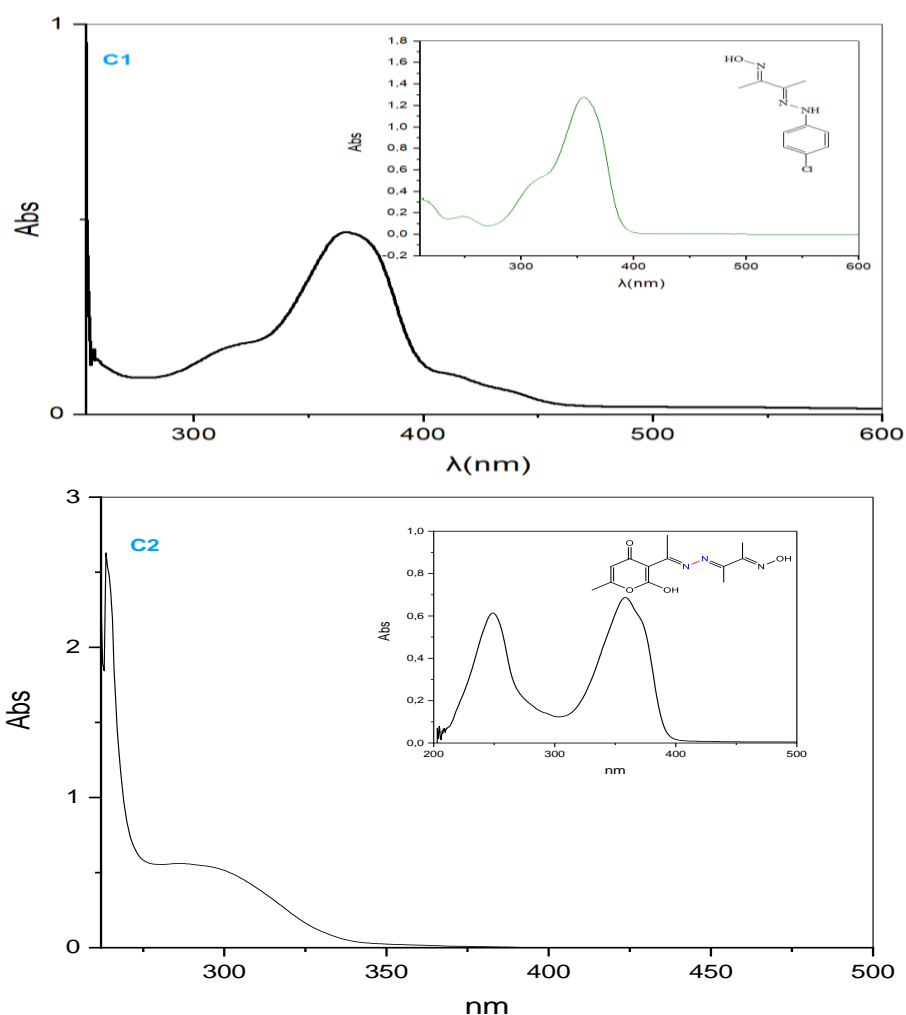


Figure II. 15. Spectres UV-Vis des complexes C1 et C2 dans le DMSO.

Les structures proposées de nos phases moléculaires C1 et C2 à travers les caractérisations IR et UV-vis restent à confirmer en procédant à d'autres méthodes d'analyses physiques plus

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

fiables et efficaces telles que la DRX, MS, RMN. Ces dernières études caractéristiques restent comme perspectives dans notre projet de recherche.

II.7. Etude du comportement électrochimique des deux bases 4-CIPHO, An2 et leur complexe de Cu (II)

L'analyse électrochimique des bases organiques en qualité de ligands et de leur complexe de métaux de transition peut être effectuée dans diverses conditions opératoires, étant donné que chaque système moléculaire présente un comportement électrochimique propre à sa structure. Dans cette section, nous nous efforcerons d'examiner le comportement électrochimique des ligands 4-CIPHO, An2, ainsi que leurs complexes de cuivre (II), à savoir C1 et C2, respectivement en utilisant comme technique la voltampérométrie cyclique dans le but de déterminer leurs propriétés Redox et de confirmer le pouvoir chélatant de chacune des deux bases.

Cette méthode électrochimique qui implique l'application d'un potentiel électrique linéairement variable à une électrode tout en mesurant le courant qui en résulte. Elle est souvent utilisée pour étudier le comportement électrochimique, en particulier dans le domaine de la chimie organique, de coordination, catalyse etc. La voltamétrie cyclique est couramment utilisée pour étudier la complexation de ligands avec des métaux de transition, la réactivité des composés organiques, et d'autres processus électrochimiques. Il s'agit alors d'un processus permettant de mettre en évidence le potentiel complexant de composés organiques et inorganiques vis-à-vis de cations métalliques et mieux comprendre le phénomène de chélation, permettant l'accès à la conception de phases moléculaires à propriétés variées. ^[42,43].

II.7.1. Principe

La voltampérométrie à balayage linéaire en tension est une méthode électrique pour étudier de manière dynamique les systèmes électrochimiques. Dans cette méthode, une tension est appliquée à l'électrode et l'évolution temporelle du courant qui la traverse est analysée ^[44]. Le balayage des potentiels s'effectue de façon cyclique à vitesse constante, après avoir balayé vers les potentiels anodiques et réaliser une oxydation, on inverse le sens de variation du potentiel pour effectuer une exploitation vers les potentiels cathodiques. Si le balayage est suffisamment rapide le produit ainsi formé à l'aller et encore présent au balayage retour et peut se réduire, on enregistre donc sur le voltamogramme les courbes de polarisations anodique et cathodique (dites Voltamogrammes cycliques).

La figure ci-dessous (fig II.16) représente l'allure générale d'un voltampérogrammes $I=f(E)$.

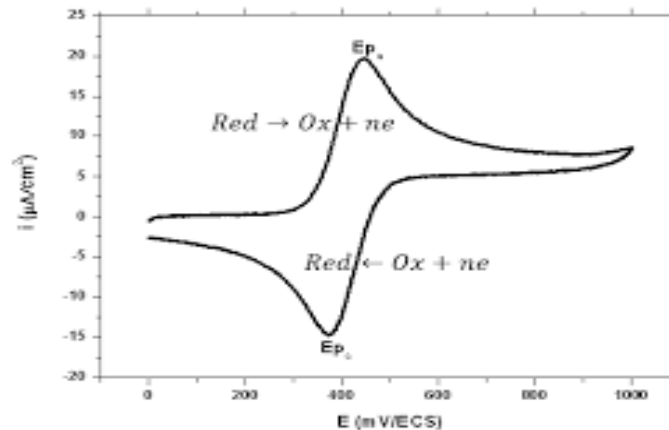


Figure II. 16. Voltampérogramme cyclique pour un couple Ox/Red réversible

L'analyse et l'étude des propriétés fondamentales des processus électrochimiques peuvent être réalisées à partir des courbes intensité-potential, également appelées voltampérogrammes. En pratique, ces courbes sont obtenues en appliquant à l'électrode indicatrice, à partir d'un potentiel initial E_i , un balayage de potentiel qui évolue linéairement avec le temps. À chaque instant, le potentiel est déterminé par l'expression :

$$E_t = E_i \pm v \cdot t$$

Dans laquelle v est la vitesse de balayage, le signe $+$ correspond à un balayage vers les potentiels positifs, le signe $-$ à un balayage vers les potentiels négatifs.

II.7.2. Dispositifs expérimentaux

L'appareillage utilisé pour l'étude électrochimique consiste en un ensemble Voltalab 40 (potentiostat/galvanostat) PGZ 301 de Radiomètre analytique piloté par un logiciel VoltaMaster4).



Figure II. 17. Dispositif expérimental (la cellule et le Voltalab).

La cellule est munie de trois électrodes suivant un montage classique :

- L'électrode de travail (ET) est une électrode de platine, elle est lavée avant chaque utilisation à l'acétone, ensuite à l'eau distillée et enfin sécher avant chaque utilisation.
- L'électrode auxiliaire (EA) parfois aussi appelée contre-électrode est constituée d'un fil de platine.

Chapitre II. Protocoles expérimentaux et détermination structurale

- L'électrode de référence (ER), nous avons utilisé une électrode au calomel en solution aqueuse saturée en KCl (ECS).

Le solvant utilisé est le DMF et le tetrabutyl ammonium perchlorate TBAP a été choisi comme sel de conductibilité dans ce travail.

Avant de procéder à une mesure voltammétrique, la solution à analyser est purgée à l'aide d'un gaz inerte tel que l'azote (N_2) afin d'éliminer l'oxygène dissous. Cette étape est essentielle car l'oxygène, présent à une concentration relativement élevée (environ 3×10^{-4} M dans une solution saturée d'air), est également électroactif. L'électroréduction de l' O_2 génère deux vagues de réduction successives aux électrodes de mercure (correspondant à la réduction de l' O_2 en H_2O_2 et de H_2O_2 en H_2O , respectivement), pouvant potentiellement masquer les signaux des composés à analyser.

II.7.3. Conditions opératoires générales

- Toutes les mesures électrochimiques ont été effectuées sous atmosphère inerte (azote).

Avant toute étude.

- La solution à étudier est dégazée pendant 15 min minutes à l'azote.
- Toutes nos mesures ont été effectuées à température ambiante.
- Les solutions d'études étaient préparées par dissolution des ligands **4-CIPHO**, **An2** et les complexes **C1** et **C2** dans un volume de 10 ml, la concentration en espèce électroactive était toujours de 10^{-3} M. quant à la concentration en sel de conductibilité, elle était dans toutes nos expériences égale à 0.1M.
- La vitesse de balayage utilisé pour les tracés des voltamogrammes cycliques était constante et égale 100 mV/s.

II.7.4. Résultats et discussions

La figure ci-dessous (fig II.18) représente le domaine d'électroactivité de notre milieu de travail qui est une solution de 10 ml composé de DMF et de TBAP (10^{-1} M), enregistré entre -2000 et +2000 mV avec une vitesse de balayage de 100 mV/s. Il convient de noter que l'électrolyte support TBAP dans le DMF ne manifeste aucune activité redox dans la plage de potentiel examinée.

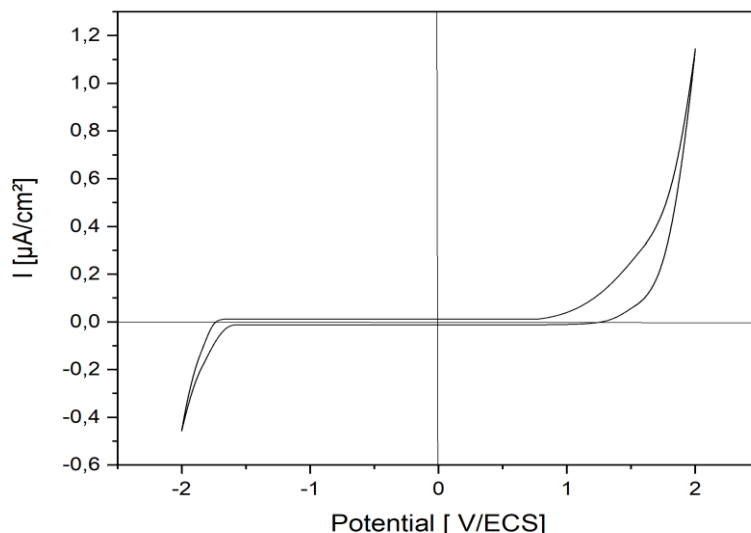


Figure II. 18. Domaine d'électroactivité du DMF + TBAP (10^{-1} M) après barbotage d'azote entre +2000 et -2000 mV/ECS à 100 mV/s.

II.7.4.1. Comportement électrochimique du ligand 4-CIPHO.

En analysant le voltampérogramme du ligand **4-CIPHO**, présenté dans la figure suivante (Fig.II.19) avec une vitesse de balayage de 100 mV/s, deux pics anodiques sont observés à $E_{pa1} = -572$ mV/ECS et $E_{pa2} = +679$ mV/ECS. Le premier pic est attribué à l'oxydation de la fonction azométhine ^[45], tandis que le deuxième pic est probablement dû à l'oxydation du groupement OH de l'oxime. On remarque également l'émergence de plusieurs pics cathodiques que nous avons tenté d'attribuer. Le premier, localisé à $E_{pc1} = -1082$ mV/ECS, est associé à la réduction du groupement azométhine (C=N). Quant au deuxième pic à $E_{pc2} = +313$ mV/ECS, il est probablement dû à la réduction totale du ligand ^[46]. Cependant, le pic situé à -750 et mV/ECS n'a pas pu être attribué.

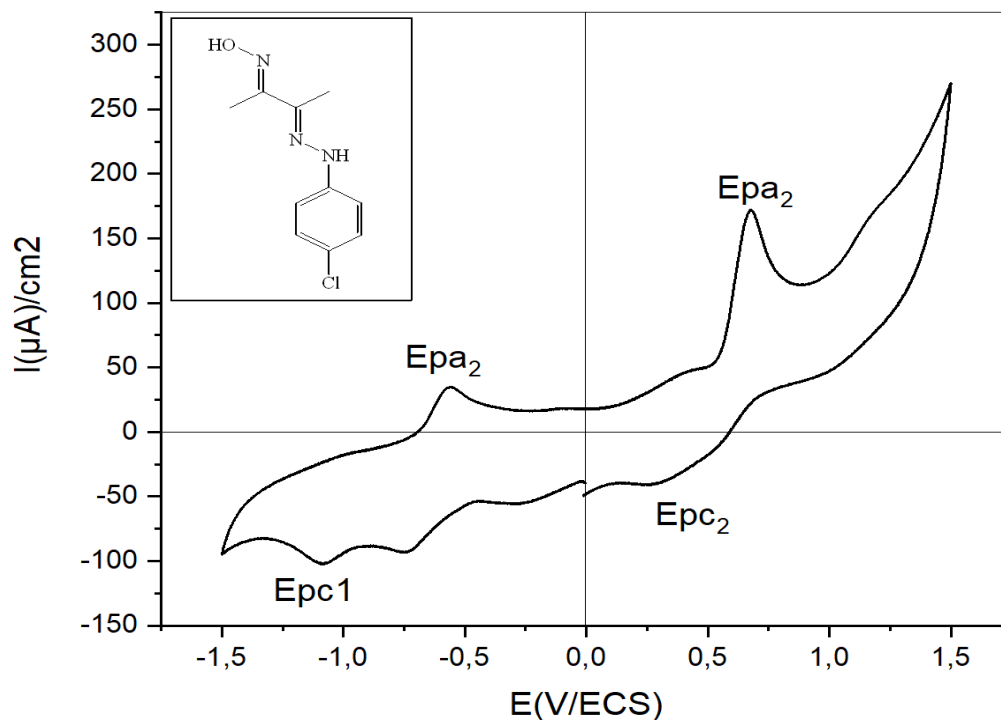


Figure II. 19. Voltamogramme de 4-CIMH (10^{-3}M) dans le DMF + TBAP (10^{-1}M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

II.7.4.2. Comportement électrochimique de complexe C1.

Pour le complexe **C1**, nous avons enregistré le voltampérogramme dans une plage de -2000 à +2000 mV/ECS à une vitesse de balayage de 100 mV/s, comme illustré dans la figure suivante (Fig II.20). On observe un couple redox situé à (-545/-534 mV/ECS), où le pic cathodique ($E_{pc2} = -545$ mV/ECS) correspond à la réduction du Cu (II) en Cu(I), et le pic anodique ($E_{pa2} = -534$ mV/ECS) correspond à l'oxydation du Cu(I) en Cu (II) ^[47]. Concernant l'autre couple redox localisé à (-1260/-1055 mV/ECS), il pourrait être dû à la réduction de la fonction C=N à l'état coordonné et seconde pic (E_{pa1}) est attribué à la réoxydation d'espèce Cu(I) en Cu(II) ^[48]. Une dernière couple redox apparaissant à (+625/+220 mV/ECS) est probablement dû à l'oxydo-réduction des des espèces Cu(II)/Cu(III).

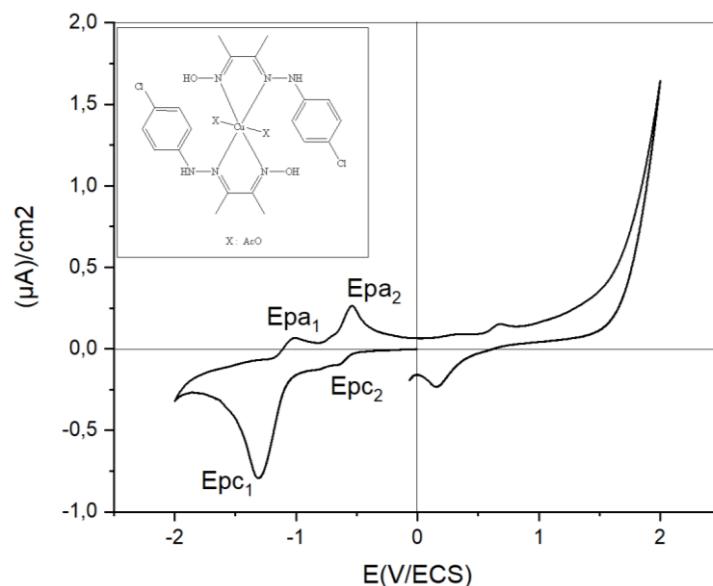


Figure II. 20. Voltammogramme de complexe C1 enregistré dans le DMF + TBAP 0.1M, $v=100\text{mV/s}$.

II.7.4.3. Comportement électrochimique de ligand An2.

Selon le voltampérogramme du ligand An2 présenté dans la figure ci dessus (Fig. II.21), tracé à 100 mV/s, nous observons au cours du balayage aller trois pics d'oxydation situés à -609, +771 et +1212 mV/ECS, le premier pic est attribué à la réoxydation de la fonction azométhine, et le deuxième serait dû à attribué à l'oxydation du groupement OH. Quant au dernier, il est dû à l'oxydation du ligand [49]. Au cours de balayage retour (où il y a une réduction) on note l'apparition de deux pics cathodiques attribués à -508 et +1031 mV/ECS probablement dû à la réduction des groupements de l'azométhine et le carbonyle dans le DHA respectivement [50].

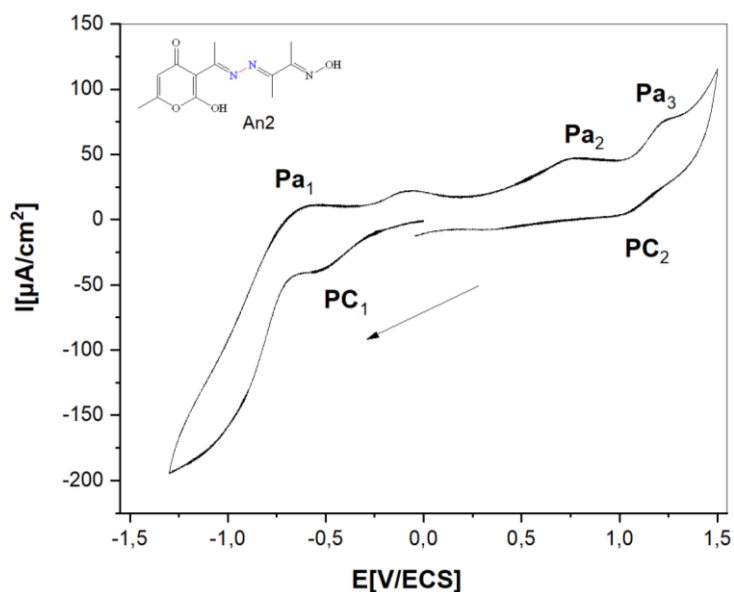


Figure II. 21. Voltammogramme du ligand An2 enregistré en milieu (DMF-TBAP 10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage de 100 mV/s (-1300+1500 mV/ECS)

II.7.4.4. Comportement électrochimique de complexe C2.

Le voltampérogramme cyclique du complexe de cuivre C2: $[\text{Cu}_2(\text{An}_2)(\text{Cl})_2]$ présente deux couples redox à $[(-430 / -313)$ et à $(+525/+250)$ mV/ECS] en l'occurrence (Cu(II)/Cu(I) et (Cu(II)/Cu(III)) [48,51] respectivement (Fig .II.22)

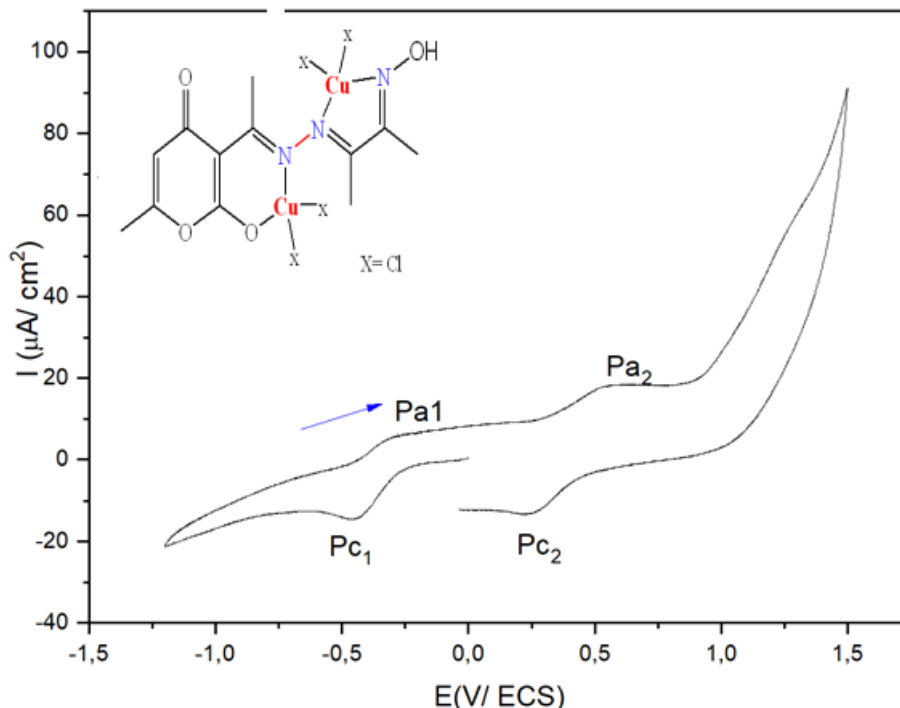


Figure II. 22. Voltamogramme du complexe C2 enregistré dans le DMF- TBAP 10^{-1}M , $V= 100 \text{ mV/s}$, $(-1300+1500 \text{ mV/ECS})$.

En conclusion, l'étude du comportement électrochimique des ligands hydrazone et azine, à l'état libre et celle de leurs complexes de Cu(II) par voltampérométrie cyclique, révèle des déplacements des pics cathodiques et anodiques, accompagnés de l'apparition de nouveaux pics dans le cas des complexes C1 et C2. Cette observation est faite par comparaison des voltamogrammes des ligands et ceux des complexes, ce qui nous a permis de conclure que la réaction de complexation entre le cation métallique et les sites donneurs des ligands aurait effectivement eu lieu.

Références

- [1] Barluenga, J., Iglesias, M. J., & Gotor, V. (1987). Reaction of azines with aromatic ketones; synthesis of α , β -unsaturated azines and 5, 6-dihydro-4 H-1, 2-diazepines. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (8), 582-584.
- [2] Ikeda, I., Kogame, Y., & Okahara, M. (1985). Synthesis of novel pyrazoles containing perfluoroalkyl groups by reactions of perfluoro-2-methylpent-2-ene and hydrazones. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(19), 3640-3642.
- [3] Singh, G., & Malhotra, R. (2017, July). Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazide induced hydrazone of 4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1860, No. 1, p. 020064). AIP Publishing LLC.
- [4] de Pomar, J. C. J., & Soderquist, J. A. (2000). Unsymmetrical azines via triisopropylsilylhydrazine. *Tetrahedron Letters*, 41(18), 3285-3289.
- [5] Elmacı, G., Duyar, H., Aydinler, B., Seferoğlu, N., Naziri, M. A., Şahin, E., & Seferoğlu, Z. (2018). The syntheses, molecular structure analyses and DFT studies on new benzilmonohydrazone based Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1162, 37-44.
- [6] N. Kausar, S, Murtaza, M.N. Arshad, R. Rashid, M. Asiri, N, Javid, M.H. Asim, Z. Ashraf. *J. Molecular Structure* 1210 (2020) 12804
- [7] Madani, A., Sibous, L., Hellal, A., Kaabi, I., & Bentouhami, E. (2021). Synthesis, density functional theory study, molecular dynamics simulation and anti-corrosion performance of two benzidine Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1235, 130224.
- [8] Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(1), 3-8.
- [9] G.M. Sheldrick, SHELXS-97 program for crystal structure determination, *Acta Cryst.* A46 (1990) 467-473
- [10] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *Journal of Applied Crystallography*, 39 (2006) 453-457.
- [11] L. Farrugia, ORTEP 3 for Windows, Version 1.0. 1 β , University of Glasgow, 1997; LJ Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 30 (1997) 565.
- [12] Milcent R., Chapitre 10 : Les réactions d'addition sur les groupes carbonyle, imine et nitrile, In : Chimie organique stéréochimie, entités réactives et réactions, EDP Sciences, Paris, France., 2007, 517-601.
- [13] Rupa, S. A., Moni, M. R., Patwary, M. A. M., Mahmud, M. M., Haque, M. A., Uddin, J. and Abedin, S. T. (2022). "Synthesis of Novel Tritopic Hydrazone Ligands: Spectroscopy, Biological Activity, DFT, and Molecular Docking Studies". *Molecules*, 27, 1656.
- [14] Çakmak, R., Başaran, E., Kaya, S. and Erkan, S. (2022). "Synthesis, spectral characterization, chemical reactivity and anticancer behaviors of some novel hydrazone derivatives: Experimental and theoretical insights". *Journal of Molecular Structure*, 1253, 132224.
- [15] Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D., Bryce, D. L., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 8th Edition. Wiley, (2014).
- [16] Carreño, A., Gacitúa, M., Páez-Hernández, D., Polanco, R., Preite, M., Fuentes, J. A., ... & Arratia-Pérez, R. (2015). Spectral, theoretical characterization and antifungal properties of

two phenol derivative Schiff bases with an intramolecular hydrogen bond. *New Journal of Chemistry*, 39(10), 7822-7831.

[17] M. Arshad, K. Ahmed, M. Bashir, N. Kosar, M. Kanwal, M. Ahmed, H.U. Khan, S. Khan, A. Rauf, A. Waseem, T. Mahmood, Synthesis, structural properties and potent bioactivities supported by molecular docking and DFT studies of new hydrazones derived from 5-chloroisatin and 2-thiophenecarboxaldehyde, *Journal of Molecular Structure*, 1246 (2021) 131204.

[18] Alkhafaji, S., &Farid, M. (2008). Modelling the inactivation of Escherichia coli ATCC 25922 using pulsed electric field. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 9(4), 448-454.

[19] Pokharia, M., Yadav, S. K., Mishra, H., Pandey, N., Tilak, R., &Pokharia, S. (2017). Synthesis, spectroscopic characterization, biological activity and theoretical studies of (E)-N3-(2-chlorobenzylidene)-H-1, 2, 4-triazole-3, 5-diamine. *Journal of Molecular Structure*, 1144, 324-337.

[20] Asiri, A. M., Karabacak, M., Sakthivel, S., Al-Youbi, A. O., Muthu, S., Hamed, S. A., &Alagesan, T. (2016). Synthesis, molecular structure, spectral investigation on (E)-1-(4-bromophenyl)-3-(4-(dimethylamino) phenyl) prop-2-en-1-one. *Journal of Molecular Structure*, 1103, 145-155.

[21] Bouhidel, Z., Cherouana, A., Durand, P., Doudouh, A., Morini, F., Guillot, B., &Dahaoui, S. (2018). Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and antimicrobial activities of two triazole Schiff bases and their silver complexes. *InorganicaChimicaActa*, 482, 34-47.

[22] Chawla, A., & Kaur, P. (2013). Microwave Synthesis as a Part of Green Chemistry for the Synthesis of Novel 1, 2, 4-Triazole Derivatives. *ChemInform*, 44(36), no-no.

[23] Salehi, M., Amirnasr, M., Meghdadi, S., Mereiter, K., Bijanzadeh, H. R., &Khaleghian, A. (2014). Synthesis, characterization, and X-ray crystal structure of cobalt (III) complexes with a N2O2-donor Schiff base and ancillary ligands. Spectral, antibacterial activity, and electrochemical studies. *Polyhedron*, 81, 90-97.

[24] P. Sivajeyanthi, M. Jeevaraj, B. Edison, K. Balasubramani, Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (E)-2-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene) hydrazinecarbothioamide dimethyl sulfoxidemonosolvate, *ActaCrystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 74 (2018) 119-123.

[25] N. Ghichi, C. Bensouici, A. Benboudiaf, Y. DJebli, H. Merazig, Crystal structures and antioxidant capacity of (E)-5-benzyloxy-2-[[4-(4-chlorophenyl) imino] methyl] phenol and (E)-5-benzyloxy-2-([2-(1H-indol-3-yl) ethyl] iminiumyl) methyl phenolate, *ActaCrystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 74 (2018) 478-482.

[26] G. Elmacı, E. Aktan, N. Seferoğlu, T. Hökelek, Z. Seferoğlu, Synthesis, molecular structure and computational study of (Z)-2-((E)-4-nitrobenzylidene) hydrazone)-1, 2-diphenylethan-1-one, *Journal of Molecular Structure*, 1099 (2015) 83-91.

[27] Chouiter, A. D., Mousser, M. O., Mousser, H. B., Krid, A., Belkhiri, L., Fleutot, S., & François, M. (2023). Synthesis, spectra, crystal, DFT, molecular docking and in vitro cholinesterase inhibition evaluation on two novel symmetrical Azine Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1281, 135171.

[28] Bingul, M., Ercan, S., Boga, M., & Bingul, A. A. (2023). Antioxidant and Anticholinesterase Potentials of Novel 4, 6-Dimethoxyindole based Unsymmetrical Azines:

Synthesis, Molecular Modeling, In Silico ADME Prediction and Biological Evaluations. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1-22.

[29] Sheldrick, G.M., (2015). Crystal structure refinement with ShelXL, *Acta Cryst.*, C71, 3-8.

[30] O.V. Dolomanov and L.J. Bourhis and R.J. Gildea and J.A.K. Howard and H. Puschmann, Olex2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Cryst.*, (2009), **42**, 339-341.

[31] Sheldrick, G.M.,(2015). ShelXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst.*, A71, 3-8.

[32] Alpaslan, G., Özdamar, O., Ersanlı, C. C., Erdönmez, A., & Ocaklıskeleli, N. (2005). (Z)-Ethyl 4-chloro-2-[2-(2-methoxyphenyl) hydrazono]-3-oxobutanoate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 61(10), o3442-o3444.

[33] Yahyaoui, M., Bouchama, A., Anak, B., Chiter, C., Djedouani, A., & Rabilloud, F. (2019). Synthesis, molecular structure analyses and DFT studies on new asymmetrical azines based Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 69-77.

[34] Westcott, B. L., Crundwell, G., Remesic, M., Knopf, K., Chandler, K., McMaster, J., & Davies, E. S. (2016). Crystal structure and magnetic properties of di-copper and di-zinc complexes with di-2-pyridyl ketone oxime. *Inorganic Chemistry Communications*, 74, 79-81.

[35] Sengupta, S., Khan, S., Chattopadhyay, S. K., Banerjee, I., Panda, T. K., & Naskar, S. (2020). Trinuclear copper and mononuclear nickel complexes of oxime containing Schiff bases: Single crystal X-ray structure, catecholase and phenoxazinone synthase activity, catalytic study for the homocoupling of benzyl amines. *Polyhedron*, 182, 114512.

[36] El-Saied, F. A., Salem, T. A., Shakdofa, M. M., Al-Hakimi, A. N., & Radwan, A. S. (2018). Antitumor activity of synthesized and characterized Cu (II), Ni (II) and Co (II) complexes of hydrazone-oxime ligands derived from 3-(hydroxyimino) butan-2-one. *Beni-Suef University journal of basic and applied sciences*, 7(4), 420-429.

[37] Bera, S., Majumdar, S., & Chattopadhyay, S. (2022). A comprehensive overview on the synthesis and characterization of nickel, copper and hetero-nuclear copper/lanthanoid and nickel/lanthanoid complexes with salicylaldehyde-based azine ligands. *Polyhedron*, 225, 116068.

[38] Osowole, A. A., Kolawole, G. A., & Fagade, O. E. (2005). Synthesis, physicochemical, and biological properties of nickel (II), copper (II), and zinc (II) complexes of an unsymmetrical tetradentate Schiff base and their adducts. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 35(10), 829-836.

[39] Abd-Elzaher, M. M. (2001). Spectroscopic characterization of some tetradentate Schiff bases and their complexes with nickel, copper and zinc. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 48(2), 153-158.

[40] Bhattacharjee, C. R., Goswami, P., & Mondal, P. (2012). Synthesis, reactivity, thermal, electrochemical and magnetic studies on iron (III) complexes of tetradentate Schiff base ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 387, 86-92.

[41] Karadeniz, Ş., Ataoğlu, C. Y., Özen, T., Demir, R., Ögütçü, H., & Bati, H. (2019). Synthesis, characterization and biological activities of Ni (II), Cu (II) and UO₂ (VI) complexes of N'-((2Z, 3E)-3-(hydroxyimino) butan-2-ylidene)-2-phenylacetohydrazide. *Journal of Molecular Structure*, 1175, 39-48.

[42] Ourari, A., Aggoun, D., Karce, H. E., Berenguer, R., Morallon, E., Lanez, T., & Ouennoughi, Y. (2022). Electrochemistry and study of indirect electrocatalytic properties of a

novel organometallic Schiff base nickel (II) complex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 976, 122441.

[43] Tabti, S., Djedouani, A., Aggoun, D., Warad, I., Rahmouni, S., Romdhane, S., & Fouzi, H. (2018). New Cu (II), Co (II) and Ni (II) complexes of chalcone derivatives: Synthesis, X-ray crystal structure, electrochemical properties and DFT computational studies. *Journal of Molecular Structure*, 1155, 11-20.

[44] Aggoun, D., Messasma, Z., Bouzerafa, B., Berenguer, R., Morallon, E., Ouennoughi, Y., & Ourari, A. (2021). Synthesis, characterization and DFT investigation of new metal complexes of Ni (II), Mn (II) and VO (IV) containing N, O-donor Schiff base ligand. *Journal of molecular Structure*, 1231, 129923.

[45] Sarigül, M., Kariper, S. E., Deveci, P., Atabey, H., Karakaş, D., & Kurtoglu, M. (2017). Multi-properties of a new azo-Schiff base and its binuclear copper (II) chelate: Preparation, spectral characterization, electrochemical, potentiometric and modeling studies. *J. Mol. Struct.*, 1149, 520-529.

[46] Gili, P., Reyes, M. M., Zarza, P. M., Machado, I. L. F., Da Silva, M. G., Lemos, M. A. N. D. A., & Pombiero, A. J. L. (1996). Synthesis, spectroscopic, magnetic and electrochemical properties of Cu (II) and Fe (III) complexes with the new ligand N, N'-[1, 1'-dithiobis (phenyl)] bis (5'-methoxysalicylalimine). *Inorganica chimica acta*, 244(1), 25-36.

[47] Raman, N., Kulandaisamy, A., Shunmugasundaram, A., & Jeyasubramanian, K. (2001). Synthesis, spectral, redox and antimicrobial activities of Schiff base complexes derived from 1-phenyl-2, 3-dimethyl-4-aminopyrazol-5-one and acetoacetanilide. *Transition Metal Chemistry*, 26, 131-135.

[48] Fernández-G, J. M., López-Durán, F. A., Hernández-Ortega, S., Gómez-Vidales, V., Macías-Ruvalcaba, N., & Aguilar-Martínez, M. (2002). The structures and cyclic voltammetry of three copper (II) complexes derived from bulky ortho-hydroxy Schiff bases. *Journal of molecular structure*, 612(1), 69-79.

[49] Tai, X., Yin, X., Chen, Q., & Tan, M. (2003). Synthesis of some transition metal complexes of a novel Schiff base ligand derived from 2, 2'-bis (p-methoxyphenylamine) and salicylaldehyde. *Molecules*, 8(5), 439-443.

[50] Sieh, D., Lacy, D. C., Peters, J. C., & Kubiak, C. P. (2015). Reduction of CO₂ by Pyridine Monoimine Molybdenum Carbonyl Complexes: Cooperative Metal–Ligand Binding of CO₂. *Chemistry—A European Journal*, 21(23), 8497-8503.

[51] Benramdane, R., Benghanem, F., Ourari, A., Keraghel, S., & Bouet, G. (2015). Synthesis and characterization of a new Schiff base derived from 2, 3-diaminopyridine and 5-methoxysalicylaldehyde and its Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes. Electrochemical and electrocatalytical studies. *Journal of Coordination Chemistry*, 68(3), 560-572.

Chapitre III

*Etude Computationnel et Simulation par
Docking Moléculaire*

III.1. Introduction

L'étude théorique en chimie organique consiste en l'application de concepts, de modèles et de méthodes de la chimie théorique pour comprendre, prédire et analyser les réactions, les structures et les propriétés des composés organiques. Cette approche repose sur des calculs et des simulations informatiques pour explorer les relations entre les structures moléculaires, les propriétés chimiques, et interpréter les résultats des réactions chimiques [1]. Elle permet de comprendre les mécanismes de réaction dans la conception de nouvelles molécules organiques, d'optimiser les conditions de synthèse, et de prédire les propriétés physico-chimiques des composés préparés. Cette investigation théorique permet de fournir des informations qui ne sont pas accessibles par le biais de l'expérience et joue alors un rôle complémentaire à celui de l'étude expérimentale.

L'étude théorique en chimie organique inclut notamment l'utilisation de méthodes de chimie quantique pour calculer les énergies des différentes structures moléculaires possibles, la modélisation moléculaire pour simuler des interactions présentes et la spectroscopie computationnelle pour prédire et interpréter les spectres de molécules organiques.

Par ailleurs, l'une des méthodes de la chimie quantique qui permet de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules est la DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité (ou aussi Density Functional Theory)). Nous l'avons utilisée pour étudier théoriquement quelques molécules originales que nous avons pu synthétiser [2]. Cette méthode d'investigation théorique, considère la densité électronique comme la variable fondamentale et elle utilise des équations mathématiques pour décrire comment cette densité électronique évolue en fonction de la distribution électronique. En utilisant cette approche, la DFT peut calculer des propriétés telles que les énergies des états électroniques, les géométries moléculaires, les énergies de réaction, les spectres électroniques, et bien d'autres [3].

Le Docking Moléculaire ou « amarrage moléculaire » est une technique de modélisation plus couramment utilisée en chimie et en biologie structurale qui vise à prédire comment des molécules, telles que les médicaments, interagissent avec des cibles biologiques, généralement des protéines. Cette méthode est largement utilisée en pharmacologie et en recherche médicale pour concevoir de nouveaux médicaments ou pour comprendre comment des composés chimiques interagissent avec des protéines spécifiques dans le corps [4]. Elle consiste à déterminer la conformation et l'affinité d'un produit organique en tant que ligand « petite molécule » (activateur ou inhibiteur) dans le site actif d'une macromolécule généralement de

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

nature protéique, ainsi la prédiction et l'optimisation de nouveaux agents inhibiteurs et les différentes interactions probables entre la protéine et le ligand.

Ce chapitre se compose de deux sections distinctes. Dans la première partie, nous présenterons une synthèse succincte des concepts et des outils théoriques que nous avons employés. Nous examinerons également les caractéristiques électroniques des bases de Schiff préparées, notamment la structure optimisée, l'énergie du système moléculaire, les orbitales frontières HOMO/LUMO, les indices de réactivité globale, ainsi que les surfaces électrostatiques MEP. La deuxième section sera consacrée à une analyse théorique par docking moléculaire des ligands **3-CIBHB**, **2-CIMHB**, **2-CIBHB** et **An1** vis-à-vis de diverses cibles biologiques (récepteurs protéiques). Cette étude vise à comprendre et à évaluer l'affinité ainsi que les interactions dans les complexes biologiques (ligand/protéine), dans le but de prédire l'impact des produits synthétisés sur ces cibles protéiques.

III.2. Etude Computationnel des dérivés d'hydrazine synthétisés par l'approche DFT

Actuellement, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT : Density Functional Theory), est largement reconnue comme la méthode préférentielle pour analyser la structure électronique des composés organiques. Cette approche s'est avérée très efficace pour étudier des systèmes complexes, tels que de grands ligands ou complexes contenant plusieurs centaines d'atomes. Avec le temps, ces méthodes ont évolué pour offrir des calculs de manière assez raisonnable et fournir des résultats satisfaisants.

III.2.1. Méthodologie de calcul

Les calculs basés sur la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) ont été réalisés en utilisant le logiciel Gaussian 09, développé par Frisch et son équipe. L'optimisation de la structure moléculaire ainsi que les calculs des fréquences vibratoires en phase gazeuse et en solution ont été effectués en appliquant la fonctionnelle hybride de Lee-Yang-Parr à trois paramètres de Becke, également connue sous le nom de B3LYP [5,6]. Le choix de cette méthode particulière est justifié par sa capacité à prendre en compte la corrélation électronique, tout en étant économique en termes de temps de calcul, contrairement à d'autres méthodes de corrélation plus coûteuses telles que la Configuration Interaction (CI) ou la Moller-Plesset d'ordre 2 (MP2).

III.2.2. Paramètres de la chimie quantique

Dans le but d'établir une corrélation entre les structures moléculaires du composé examiné et leur réactivité chimique, divers calculs de chimie quantique ont été réalisés. Ces calculs ont permis d'obtenir différents paramètres de la chimie quantique, tels que l'énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée (E_{HOMO}), l'énergie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

(E_{LUMO}), l'écart énergétique (ΔE_{gap}), le moment dipolaire (Deby), l'affinité électronique (A), la dureté globale (η), la mollesse (σ), l'électronégativité (χ), l'électrophilicité globale (ω) et le potentiel chimique (μ) des molécules étudiées, en utilisant la méthode de la DFT (Density Functional Theory).

III.2.2.1. La structure optimisée d'une molécule

La structure optimisée est donc la configuration spatiale des atomes qui correspond à l'état d'énergie minimum de la molécule ou du matériau, selon les paramètres et les contraintes définis dans le calcul. Cette configuration représente l'équilibre entre les forces répulsives et attractives entre les atomes, ce qui signifie que la molécule est à un minimum local de l'énergie potentielle. Cette structure est cruciale pour comprendre les propriétés chimiques et physiques du système étudié, car elle détermine la géométrie la plus stable et la plus probable à observer expérimentalement.

III.2.2.2. Energies des Orbitales Moléculaires Frontières (HOMO et LUMO) et le Gap énergétique (ΔE)

Deux orbitales moléculaires, appelées orbitales frontières puisqu'elles se trouvent aux limites les plus externes des électrons des molécules, jouent un rôle particulier dans de nombreuses réactions chimiques et dans les mécanismes réactionnels.

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), la plus haute orbitale moléculaire occupée traduit le caractère électrodonneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), la plus basse orbitale moléculaire non occupée traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons. Les énergies de ces orbitales sont des paramètres très importants dans la chimie quantique [7]. La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelée gap ou l'écart énergétique HOMO-LUMO. Ce gap énergétique permet de caractériser la stabilité chimique moléculaire. Plus l'écart énergétique HOMO-LUMO est grand, plus la molécule est stable ou moins réactive [8-10].

III.2.2.3. Les grandeurs de réactivités globales

Les grandeurs de réactivité globale sont des paramètres en chimie quantique qui fournissent des informations sur la réactivité chimique d'une molécule. Elles sont importantes pour comprendre comment les molécules interagissent chimiquement et réagissent avec d'autres substances, comme elles aident à prédire la réactivité chimique et sont largement utilisées en

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

chimie théorique pour la réalisation de réactions chimiques complexes et conception de matériaux. Les principales grandeurs de réactivité globale incluent :

Le potentiel d'ionisation (I) : Le potentiel d'ionisation ou l'énergie d'ionisation d'un atome ou d'une molécule est l'énergie qu'il faut fournir à un atome neutre pour arracher un électron et former un ion positif, il est calculé par la formule ^[11] (1)

Affinité électronique (A) : L'affinité électronique mesure l'énergie libérée lorsqu'un électron est ajouté à une molécule. Une affinité électronique élevée est associée à une forte tendance à attirer des électrons, ce qui peut indiquer une réactivité élevée ^[12] (2)

Potentiel chimique (μ) : Le potentiel chimique est lié à l'énergie totale du système et peut fournir des informations sur les échanges d'électrons ^[13] (3)

Électronégativité (χ) : L'électronégativité mesure la capacité d'un atome à attirer des électrons. Elle est souvent utilisée pour évaluer les différences d'électronégativité entre les atomes dans une liaison chimique..... (4)

Dureté globale (η) : La dureté est la résistance d'une molécule à subir des changements d'électrons. Une dureté élevée est associée à une faible réactivité, tandis qu'une dureté faible indique une réactivité plus élevée ^[11] (5)

Mollesse (σ) : La mollesse est l'inverse de la dureté, ce qui signifie qu'elle est inversement corrélée à la réactivité..... (6)

Électrophilicité globale (ω) : L'électrophilicité globale est une mesure de la capacité d'une molécule à agir en tant qu'électrophile, c'est-à-dire à accepter des électrons lors de réactions chimiques, on note que cet indice d'électrophilicité a été utilisé pour classer une série de réactifs intervenant dans les réactions de substitution électrophilique ^[14] (7)

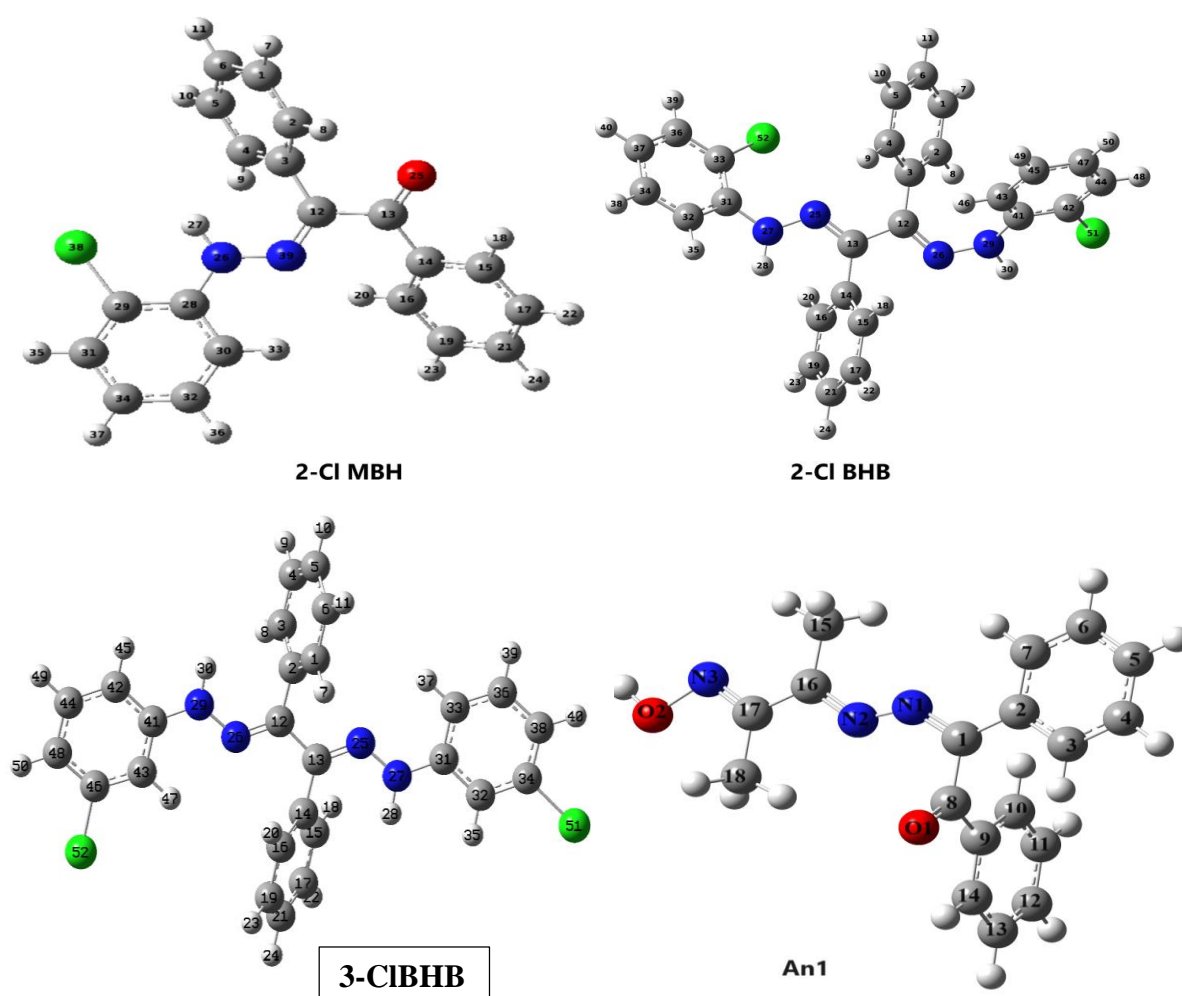
Tableau III. 1. Les équations quantiques permettent de calculer les divers indices de réactivité.

Indice de réactivité	Equation	code
Le potentiel d'ionisation (I)	$-E_{HOMO}$	(1)
Affinité électronique (A)	$-E_{LUMO}$	(2)
Potentiel chimique (μ)	$(E_{HOMO} + E_{LUMO}) / 2$	(3)
Électronégativité (χ)	$-(E_{LUMO} + E_{HOMO}) / 2$	(4)
Dureté globale (η)	$(E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2$	(5)
Mollesse (σ)	$1/\eta$	(6)
Électrophilicité globale (ω)	$\mu^2 / 2\eta$	(7)

III.2.3. Analyse théorique des dérivées d'hydrazine: 2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIMHB et An1.

III.2.3.1. Structures optimisées

L'optimisation géométrique joue un rôle essentiel dans l'analyse des structures moléculaires, l'évaluation des caractéristiques moléculaires et la prédiction des réactions chimiques. Son objectif est de trouver la disposition la plus stable ou la plus énergétiquement favorable des atomes, groupes d'atomes ou des molécules au sein d'un système donné. Dans ce contexte, nous avons employé la méthode DFT avec le niveau B3LYP et la base 6-31 G (d, p) pour ajuster les structures moléculaires et déterminer les paramètres géométriques essentiels de nos dérivés iminiques préparés. Chacune des structures moléculaires optimisées a été générée à l'aide du logiciel Gaussian 09 et est illustrée dans la [figure III.1](#).



[Figure III. 1](#). Structures optimisées des dérivées d'hydrazine étudiées.

Dans la conformation la plus favorable, l'énergie totale calculée pour les hydrazones 2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB était respectivement de -38504.11, -58259.57 -58281.69 ev, indiquant ainsi que le composé 2-CIMHB portant une fonction carbonyle est le plus réactif. La [figure III.1](#) illustre la géométrie optimisée des hydrazones synthétisés, lesquelles présentent une non-planarité et adoptent une conformation s-Trans par rapport aux liaisons simples $N=C-C=N$.

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

En outre, dans chacune des hydrazones, tous les groupes imines $>C=N-$ adoptent la configuration E, conformément aux résultats de l'analyse de diffraction des rayons X que nous avons obtenue. Par conséquent, les longueurs de liaison et les angles calculés pour les trois hydrazones affichent une corrélation linéaire avec les données de diffraction des rayons X, comme indiqué dans les tableaux (Tab III.2 et Tab III.3)

En ce qui concerne la géométrie optimisée de l'azine **An1**, qui comporte 40 atomes avec une énergie minimale de -27496,287161 ev, ainsi que la numérotation des atomes, est représentée dans la Fig III.1, indiquant la grande stabilité de l'azine analysée dans sa conformation la plus stable. L'optimisation par la méthode DFT de la molécule **An1** à l'état gazeux, montre qu'elle adopte une configuration E pour les deux groupes imine ($N2=C16$ et $N3=C17$), alors que la troisième fonction azométhine ($N1=C1$) est de configuration Z. De plus, cette base optimisée présente une structure non planaire avec une conformation s-Trans par rapport aux liaisons simples $N1-N2$ et $C16-C17$. Par la suite, une étude comparative a été menée avec les données de diffraction des rayons X (DRX). Le tableau ci-dessous (Tab III.4) présente les valeurs des longueurs de liaison sélectionnées et des angles de liaison (DRX/DFT), révélant une forte corrélation. Cette concordance entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées par DFT confirme la fiabilité de la géométrie optimisée et son accord avec la structure réelle.

Tableau III. 2. Distances des liaisons (Å) et angles (°) sélectionnées issus de la diffraction des rayons X et de l'optimisation structure par DFT pour le 2-CIMHB et 2-CIBHB.

liaison	longueurs (Å)		Angle	Angle (°)	
	Exp	Calc		Exp	Calc
(2-CIMHB)					
C1– N1	1.391(3)	1.398	N1–C1– C2	119.3(3)	120.12
C1– C2	1.397(4)	1.4044	N2–C7– C8	115.2(3)	116.04
C2– C11	1.735(3)	1.8355	O1–C8– C7	119.2(3)	118.52
C7– N2	1.295(3)	1.3125	N2–N1–C1	120.1(2)	120.12
C7– C8	1.488(4)	1.4907	N2–N1–H1	120.0	120.73
C8 – O1	1.219(3)	1.2559	C1–N1–H1	120.0	119.04
N1– N2	1.341(3)	1.3488	C7–N2–N1	120.0	120.99
N1– H1N	0.8800	1.0162	C1–C2–C11	119,25(2)	119.22
(2-CIBHB)					
C1– N1	1.3885(17)	1.4024	N1–C1– C2	120.03(12)	119.38
C1– C2	1.3949(19)	1.4074	C1–C2– C11	119.20(10)	118.90
C2– C11	1.7455(15)	1.8202	N2–C7– C7	115.42(14)	113.33
C7– N2	1.2991(17)	1.3113	N2–C7–C8	124.71(11)	123.06
C7– C7	1.468(2)	1.4779	N2–N1–C1	118.73(12)	122.26
N1– N2	1.3527(16)	1.3604	N2–N1–H1N	122.2(12)	119.26
N1– H1N	0.823(18)	1.0167	C1–N1–H1N	119.0(13)	117.46
			C7 N2 N1	118.99(11)	119.57

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

Tableau III. 3. Distances de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnées issus de la diffraction des rayons X et de l'optimisation structure par DFT pour le 3-CIBHB.

liaison (Å)	Exp.	Calc.	angles (°)	Exp.	Calc.
C1-C11	1.748(19)	1.832	C6-C1-C11	118.72(15)	118.21
C9-C10	1.474(2)	1.496	C6-C5-N7	118.08(17)	118.36
C9-C29	1.500(3)	1.466	C6-C5-C4	120.12(16)	119.88
C29-C30	1.475(3)	1.496	C4-C5-N7	121.76(17)	121.76
C5-N7	1.394(2)	1.397	N8-N7-H7	120.2(14)	120.18
N7-H7	0.89(2)	1.015	C9-N8-N7	116.96(16)	120.36
N7-N8	1.360(2)	1.358	N8-C9-C10	118.57(17)	123.63
N8-C9	1.299(2)	1.313	N8-C9-C29	122.20(16)	116.24
N27-N28	1.357(2)	1.358	N28-C29-C9	122.31(16)	116.39
N27-H27	0.86(2)	1.015	C29-N28-N27	117.46(16)	120.44
N28-C29	1.297(2)	1.312	N28-N27-H27	119.8(16)	120.29
C25-N27	1.399(2)	1.397	C24-C25-N27	118.18(18)	118.98
C21-C12	1.744(2)	1.832	C26-C25-N27	121.20(18)	121.09
C21-C26	1.390(3)	1.388	C26-C21-C12	118.47(17)	118.16
C30-C31	1.392(3)	1.407	C29-C30-C35	119.95(17)	120.14
C30-C35	1.394(3)	1.409	C31-C30-C35	118.31(18)	118.82

Tableau III. 4. Distances de liaisons (Å) et angles (°) sélectionnées issus de la diffraction des rayons X et de l'optimisation structure par DFT pour l'azine An1.

liaison	longueurs (Å)		Angle	Angle(°)	
	Exp	Calc		Exp	Calc
O1 - C8	1.2171(17)	1.2502	C1-N1-N2	110.28(12)	119.76
O2 N3	1.3970(15)	1.4511	C16-N2-N1	114.70(12)	118.90
N1 N2	1.4108(17)	1.3804	C17 N3 O2	113.15(12)	110.62
N1 C1	1.2886(18)	1.2989	N1 C1 C2	120.33(13)	119.58
N2 C16	1.2846(18)	1.3024	N1 C1 C8	120.42(12)	120.93
N3 C17	1.2804(19)	1.3017	N2 C16 C15	126.12(13)	122.88
C1 C2	1.4698(19)	1.4750	N2 C16 C17	114.30(13)	116.18
C1 C8	1.525(2)	1.5192	C17 C16 C15	119.57(12)	120.93
C15 C16	1.501(2)	1.5045	N3 C17 C16	114.65(13)	115.18
C16 C17	1.4796(19)	1.4781	N3 C17 C18	124.23(13)	1.23.82
C17 C18	1.493(2)	1.5013	C16 C17 C18	121.12(13)	121.00

III.2.3.2. La théorie FMO et les descripteurs de réactivité chimique globale

La théorie FMO (Frontière Moléculaire Orbitale, HOMO et LUMO) nous permet de comprendre la tendance du processus de transfert de charge intramoléculaire, les propriétés électriques et optiques au sein des molécules en question, et contribue également à l'identification de la réactivité chimique et de la stabilité cinétique. Comme on peut le voir dans la Fig III.2, le résultat du diagramme illustre que dans les trois hydrazones (2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB), l'orbitale moléculaire la plus élevée occupée HOMO (π -donneur) est localisée autour des groupes phénylhydrazyl pour les trois composés, et du fragment carbonyle

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

dans le cas de 3-CIMHB, tandis que l'orbitale moléculaire la moins élevée non occupée LUMO (π -accepteur) est principalement répartie sur l'ensemble de la molécule dans les trois base. Les couleurs prédominantes sont le vert et le rouge, la phase négative est représentée par le vert, tandis que la phase positive est représentée par le rouge. La différence d'énergie entre HOMO, qui agit comme donneur d'électrons, et LUMO, qui agit comme accepteur d'électrons, est connue par le paramètre ΔE_{gap} [15,16]. Une valeur de ΔE_{gap} plus faible indique que la molécule est plus réactive ou moins stable et l'excitation est facile, tandis qu'une valeur de ΔE_{gap} élevée indique que la molécule est chimiquement stable et moins réactive car elle est énergiquement défavorable d'ajouter les électrons à une LUMO élevée. À des fins de comparaison, le calcul DFT révèle que la valeur de ΔE_{gap} de 3-CIBHB (3,58 eV) est inférieure à celle de 2-CIBHB (3,61 eV) et de 2-CIMHB (3,84 eV). En conséquence, l'hydrazone 3-CIBHB est moins stable et plus réactif que les deux molécules.

Comme le montre la Fig III.2, le diagramme relative au l'azine **An1** indique que l'orbitale moléculaire HOMO, est répartie sur l'un des deux phényles et le fragment insaturé linéaire de cette molécule. En revanche, l'orbitale moléculaire LUMO, est localisée uniquement autour du deuxième phényle. La différence d'énergie calculée entre HOMO et LUMO ($\Delta E = |E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$) pour **An1** est de 4,1625 eV. Cette valeur significative de ΔE_{gap} suggère que la molécule est chimiquement stable et présente une réactivité plus faible par rapport aux hydrazones synthétisés.

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

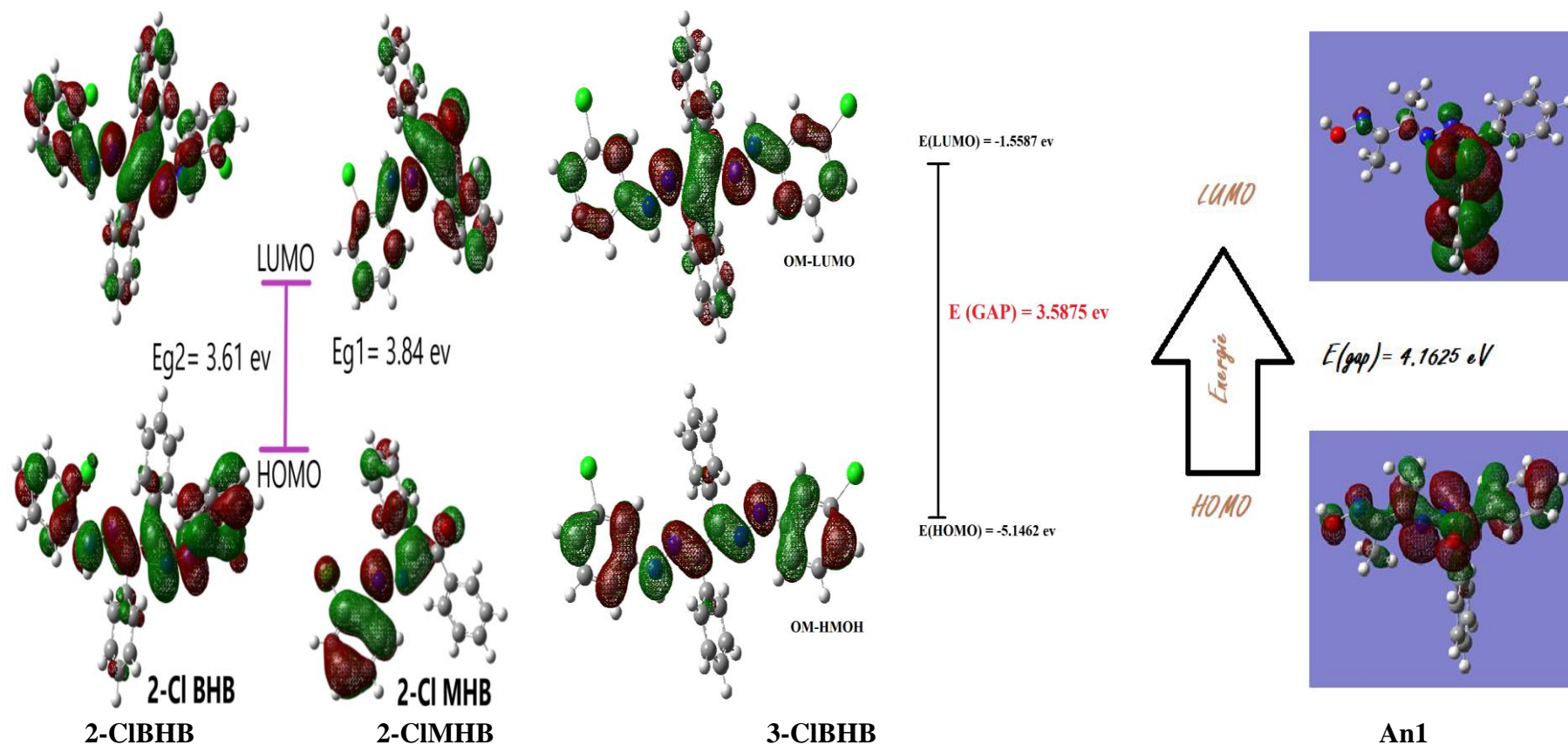


Figure III. 2. Orbitales moléculaires HOMO-LUMO et E_{gap} des bases 2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB et An1 calculées au B3LYP/6-31G (d, p).

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

D'un autre côté, les descripteurs de réactivité chimique globale des composés en question, tels que le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), le potentiel chimique (μ), l'électronégativité (χ), la dureté chimique (η), la Mollesse (σ) et l'indice d'électrophilicité (ω), sont calculés à l'aide des valeurs d'énergie de HOMO et LUMO. Tous ces paramètres descriptifs globaux calculés sont répertoriés dans le [Tab III.5](#). Les valeurs de la dureté chimique calculées pour toutes les hydrazones suggèrent que le composé 2-CIMHB est plus résistant (dur et stable) que les autres composés en raison de la présence d'un espace stérique libre dans sa structure par rapport aux bis hydrazones dans lesquelles on relève un gêne stérique. Dans le même contexte cette hydrazone (2-CIMHB) est caractérisée par une affinité électronique élevée est associée à une forte tendance à attirer des électrons (2.0623 ev), Cela pourrait s'expliquer par la présence de l'atome d'oxygène hautement électro-négatif dans sa structure, et cette observation a été étayée par les valeurs d'électronégativité élevées de chacune des trois hydrazones en raison de leur richesse en noyaux phényles et en atomes de chlore. La présence du groupement carbonyle dans la molécule 2-CIMHB lui confère la plus grande électrophilicité parmi ses homologues (4,1301 ev), ce qui signifie qu'elle a la capacité d'accepter des électrons lors de réactions chimiques.

Les valeurs de la dureté et de la douceur chimique indiquent que la structure optimisée de l'azine en question montre une tendance à interagir et à partager son nuage électronique avec l'environnement ^[17]. En outre, avec une valeur d'indice d'électrophilicité d'environ 2,01 ev, l'azine **An1** est classé parmi les électrophiles forts ^[18].

Tableau III. 5. Les valeurs des descripteurs de réactivité chimique des dérivés d'hydrazine synthétisés au niveau de la théorie B3LYP/6-31G (d, p).

Energie moléculaire (ev)	2-CIMHB	2-CIBHB	3-CIBHB	An1
E_{HOMO}	-5.8999	-5.0468	-5.1462	-6.1770
E_{HOMO-1}	-6.6284	-5.9622	-	-6.2758
E_{LUMO}	-2.0623	-1.4375	-1.5587	-2.0145
E_{LUMO+1}	-0.8291	-0.5768	-	-1.6743
Le potentiel d'ionisation (I)	5.8999	5.0468	5.1462	6.1770
Affinité électronique (A)	2.0623	1.4375	1.5587	2.0145
Potentiel chimique (μ)	-3.9810	-3.2422	-3.3525	-4.0958
Électronégativité (χ)	3.9810	3.2422	3.3525	4.0958
Dureté globale (η)	1.9186	1.805	1.7938	4.1625
Mollesse (σ)	0.5212	0.5540	0.2787	0.2402
Électrophilicité globale (ω)	4.1301	2.9118	3.1328	2.0151

III.2.3.3. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est une méthode visuelle qui permet de représenter la forme des molécules à l'aide de nuages de couleurs graduées. Le rouge indique les régions où le potentiel électrostatique est le plus négatif (c'est-à-dire où la densité électronique est la plus élevée), tandis que le bleu représente les régions où le potentiel électrostatique est le plus positif (c'est-à-dire où la densité électronique est la plus faible). Les zones de charge négative et positive du MEP sont liées à la réactivité électrophile et nucléophile ^[19]. La carte d'énergie du MEP (Fig III.3) des trois hydrazones (**2-CIMHB**, **2-CIBHB** et **3-CIBHB**) révèle que les zones riches en charges électroniques élevées (high e-riche), signalées en rouge, englobent l'atome d'oxygène de groupe carbonyle dans le cas de **2-CIMHB** et les atomes d'azote iminiques dans le cas des deux autres hydrazones (**2-CIBHB** et **3-CIBHB**) (sites nucléophiles). Parallèlement, la zone entourant les atomes de chlore, colorée en jaune, correspond à une charge partielle négative (e-riche) dans les trois composés. En revanche, les régions à potentiel positif (e-poor) se situent autour des atomes d'hydrogène liés au fragment amine (N-H), identifiables par une couleur bleue intense (ce sont des sites électrophiles). Il est important de noter que les sites à potentiel positif jouent un rôle crucial en cédant des atomes d'hydrogène et des électrons aux agents oxydants lors de processus de réduction. En ce qui concerne l'azine **An1**, il est pertinent de noter que l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyle se trouve au sein d'une région positive (colorée en bleu), ce qui traduit son caractère appauvri en électrons. À l'inverse, la plus grande densité de charge négative (en rouge) est concentrée autour de l'atome d'oxygène dans le groupe carbonyle, révélant ainsi sa forte réactivité. De plus, une charge négative partielle (colorée en jaune) est observée au niveau des groupes azométhine. Ces observations concordent avec les interactions intramoléculaires et intermoléculaires que nous avons identifiées à travers notre analyse en diffraction des rayons X.

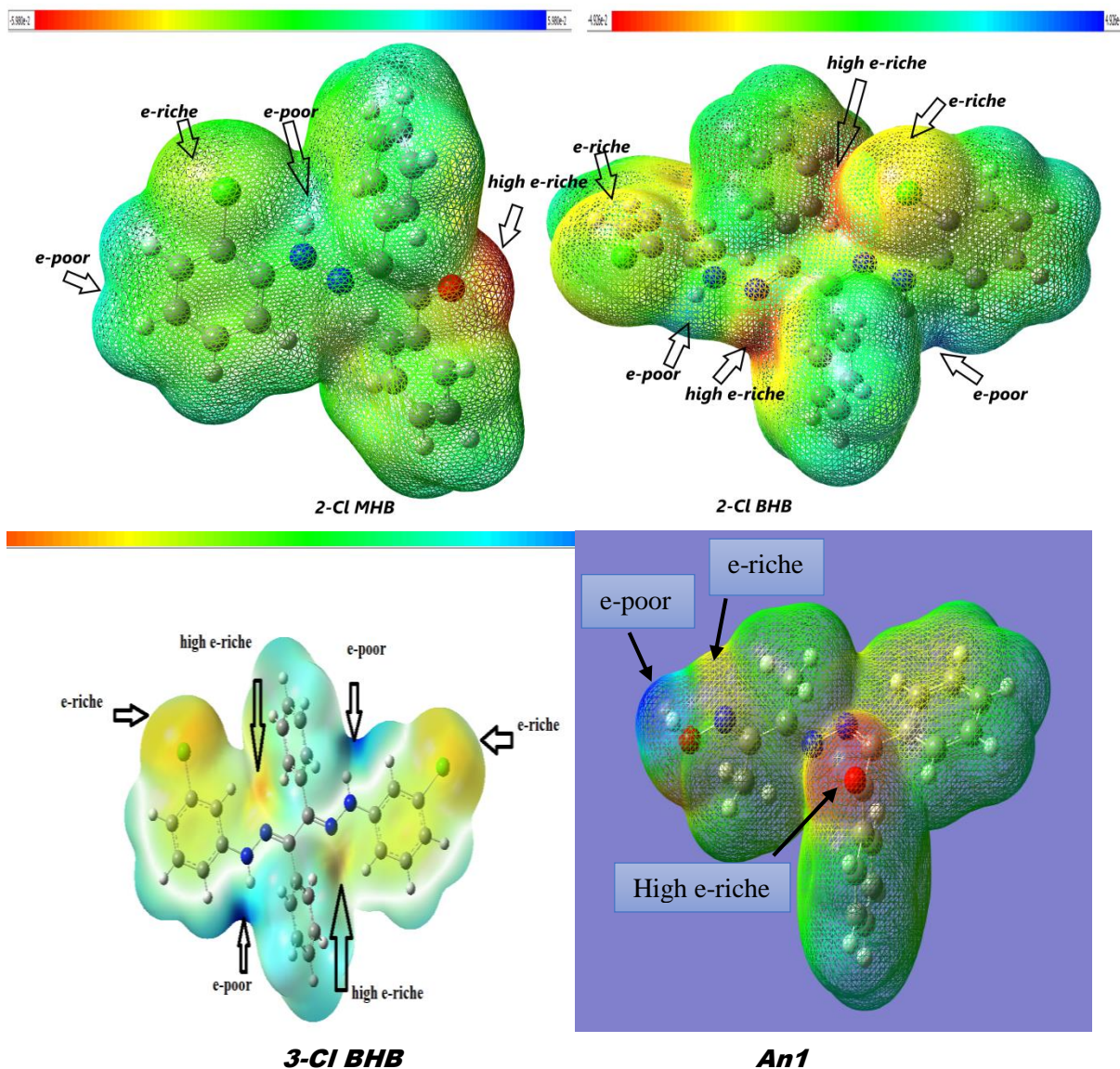


Figure III. 3. Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) des dérivés d'hydrazine étudiés.

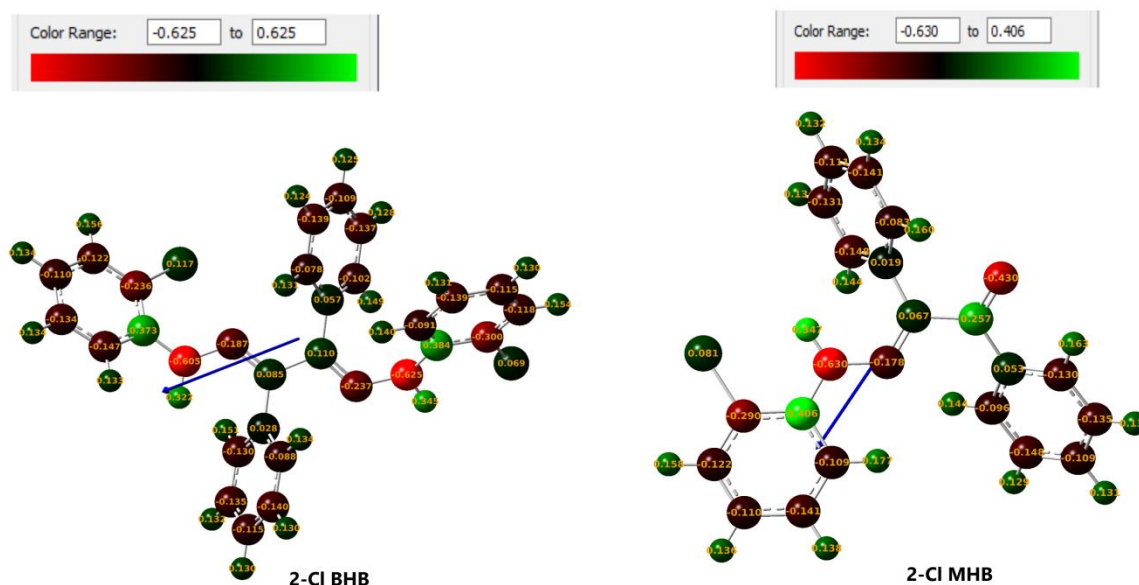
III.2.3.4. Les charges atomiques de Mulliken

Les charges atomiques de Mulliken, également connues sous le nom de charges de Mulliken, sont une notion en chimie quantique utilisée pour estimer la distribution des charges électriques sur les atomes individuels à l'intérieur d'une molécule. Ces charges sont importantes pour comprendre la nature des liaisons chimiques, la réactivité des atomes, et d'autres propriétés moléculaires. Pour atteindre cet objectif, les charges de population de Milliken des dérivés d'hydrazine synthétisées ont été calculées en utilisant la basse B3LYP/6-31G (d, p), et sont mappées en chiffres sur la Fig III.4. Dans les trois hydrazones, les atomes d'hydrogène et de carbone dans le noyau aromatique, qui sont directement liés à l'azote du fragment hydrazine, affichent la plus forte charge positive. De plus, dans le composé 2-CIMHB, l'atome de carbone de la fonction carbonyle présente également une charge positive élevée (site favorable pour une

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

attaque Nu). Cependant, les atomes d'hydrogène liés aux atomes d'azote affichent des charges atomiques positives plus élevées que les autres atomes d'hydrogène, ce qui témoigne de leur forte électrophilie et indique leur capacité à former des liaisons hydrogène. En revanche, la charge négative la plus élevée se trouve sur tous les atomes d'azote portant l'hydrogène (-NH-) dans les trois de produits (2-CIMHB, 2-CIBHB et 3-CIBHB), ainsi que sur l'atome d'oxygène dans le cas de 2-CIMHB. Cela suggère une capacité à former des liaisons hydrogène (H-bonds), comme démontré dans notre analyse en diffraction des rayons X.

Concernant l'azine **An1**, nous avons observé que, à l'exception des atomes de carbone directement liés à l'atome d'azote (C1, C8, C16 et C17), la totalité des atomes de carbone présente une charge négative. Les atomes de carbone situés dans les groupes méthyle hybrides sp^3 montrent la plus grande électronégativité (-0,470 et -0,440 u.a). En ce qui concerne les atomes d'hydrogène, ils sont de manière générale électropositifs, mais ceux qui sont liés à l'atome d'oxygène (O-H) exhibent une charge atomique positive plus élevée (+0,391 u.a), suggérant des propriétés électrophiles renforcées et la capacité à former des liaisons hydrogène, ce qui a été confirmé par notre analyse en diffraction des rayons X. À l'inverse, les atomes d'azote et d'oxygène présentent des charges négatives, l'atome O2 dans le groupe hydroxyle étant le plus électronégatif (-0,494 u.a), ce qui en fait un candidat potentiel pour participer à des interactions de liaison hydrogène tant à l'intérieur qu'entre les molécules.



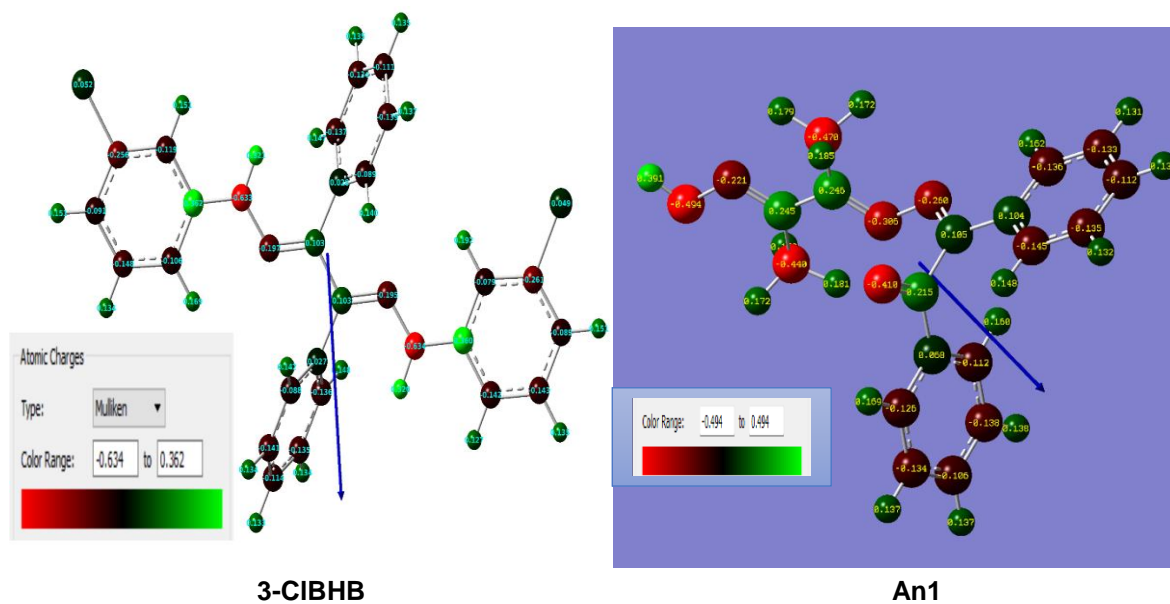


Figure III. 4. Distribution des charges atomiques de Milliken des dérivés d'hydrazine étudiés.

III.3. Simulation de pouvoir inhibiteur des dérivés d'hydrazine synthésés par Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une technique utilisée en chimie et en biologie moléculaire pour prédire l'interaction préférentielle entre deux molécules. Plus précisément, il s'agit de prédire comment une petite molécule qui généralement intréagit en qualité de ligand, se lie à une cible biologique spécifique (généralement une protéine) pour former un complexe moléculaire (Fig III.5). Cet outil est actuellement largement utilisé dans la recherche de nouvelles molécules à des fins thérapeutiques. Il est employé pour effectuer des criblages rapides et économiques afin d'identifier des molécules potentiellement actives sur une protéine cible, ou inversement, pour déterminer la cible d'une molécule présentant des activités biologiques intéressantes. Par ailleurs, lorsque la structure tridimensionnelle d'une protéine cible est connue, le docking permet de mettre en lumière les régions et les résidus à explorer en vue d'optimiser l'affinité d'une molécule organique en tant que ligand avec cette cible. Ainsi, il est également utilisé pour améliorer la sélectivité d'une molécule entre deux ou plusieurs protéines. Voici comment fonctionne généralement le processus de docking moléculaire :

-Représentation des molécules: Les structures tridimensionnelles des molécules (ligand et cible) sont généralement représentées sous forme de grilles tridimensionnelles. Ces structures peuvent provenir de bases de données de composés chimiques ou être générées informatiquement.

-Recherche des sites de liaison potentiels: Le docking moléculaire explore différents sites sur la cible où le ligand pourrait se lier. Cela est souvent basé sur des caractéristiques telles que les poches de liaison, les sites actifs ou d'autres régions spécifiques de la cible.

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

-Évaluation des interactions: Des algorithmes complexes sont utilisés pour évaluer les interactions possibles entre le ligand et la cible. Cela inclut des calculs de l'énergie de liaison, des interactions électrostatiques, des interactions hydrophobes, etc.

-Prédiction des conformations préférentielles: Le docking moléculaire cherche à prédire les conformations (arrangements tridimensionnels) les plus favorables pour le ligand lorsqu'il est lié à la cible. Ces conformations sont évaluées en fonction de critères tels que l'énergie de liaison et la complémentarité structurale.

-Analyse des résultats: Les résultats du docking moléculaire sont généralement analysés pour identifier les poses de ligand les plus prometteuses. Les chercheurs examinent souvent plusieurs poses pour déterminer la plus plausible sur le plan biologique.

Le docking moléculaire est une technique essentielle dans la conception de médicaments et la recherche en biologie structurale. Il permet de prédire comment différentes molécules interagissent, ce qui est crucial pour le développement de médicaments et la compréhension des processus biologiques au niveau moléculaire. Cependant, il est important de noter que les prédictions du docking moléculaire peuvent avoir des limites, et des expériences expérimentales sont souvent nécessaires pour valider les résultats prédits.

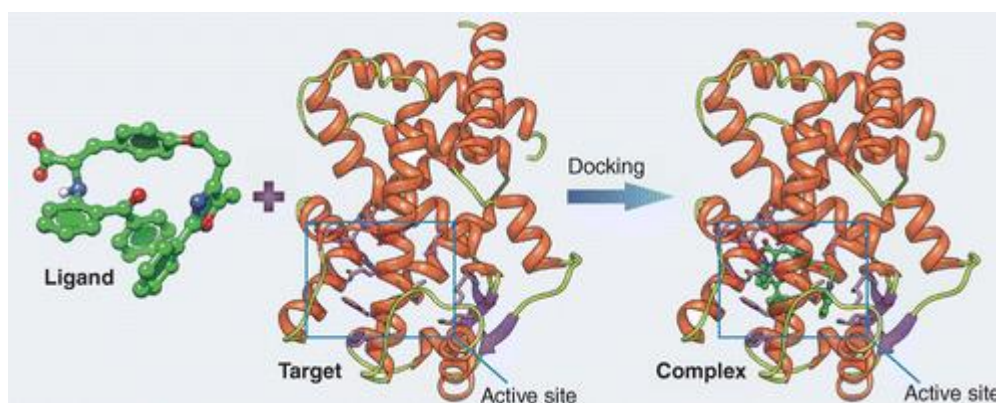


Figure III. 5. Illustration schématique de l'encrage d'une petite molécule à une cible protéique produisant un complexe stable

III.3.1. Les outils requis pour effectuer un docking

- **Récepteur:**

Les structures 3D des différentes protéines sont disponibles et accessibles gratuitement dans la base de données PDB. Les coordonnées atomiques des structures sont présentées dans un format (.pdb). Ainsi, il suffit de consulter la PDB, d'inscrire le nom de la structure, et de télécharger le fichier du récepteur au format pdb nécessaire à l'opération de docking ^[20].

- **Ligand:**

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

Pour réaliser un docking, la structure du ligand doit être en 3D. Il existe deux méthodes pour obtenir sa stéréochimie:

- 1) Par le biais des bases de données de structures chimiques, appelées chimiothèques telles que PubChem, ZINC, qui contiennent diverses informations sur les ligands (structure, activité, propriétés physicochimiques). Les structures dans ces bases sont enregistrées dans les formats SMILES, SDF, MOL2 et PDB.
- 2) En utilisant des ligands provenant de la PDB ou de la littérature, que l'on peut dessiner, optimiser et sauvegarder sous des formats tels que pdb, mol, mol2, à l'aide de logiciels de modélisation moléculaire tels qu'HyperChem, Avogadro, Arguslab, etc. [21].

III.3.2. Les interactions Protéine-Ligand (complexe protéine-ligand) :

La reconnaissance moléculaire constitue un critère essentiel qui repose sur une complémentarité spatiale entre le ligand et son récepteur (Fig III.6). Cette complémentarité est cruciale, car elle facilite l'entrée du ligand, bien que cela ne soit pas suffisant pour assurer son maintien au sein de la protéine. Dans ce contexte, une complémentarité chimique Protéine-Ligand devient indispensable, faisant généralement intervenir des interactions non covalentes telles que les liaisons hydrogène, ioniques, hydrophobes, etc.

Les liaisons non covalentes se produisent à des distances plus importantes que les liaisons covalentes. Bien que ces interactions présentent une énergie bien moindre par rapport à une liaison covalente, comme une liaison C-C ou C-N, leur importance est considérable en raison de leur influence sur l'évolution des biomolécules, notamment les changements conformationnels. En effet, les liaisons non covalentes peuvent être formées et rompues plus facilement, jouant ainsi un rôle essentiel dans la dynamique des interactions moléculaires.

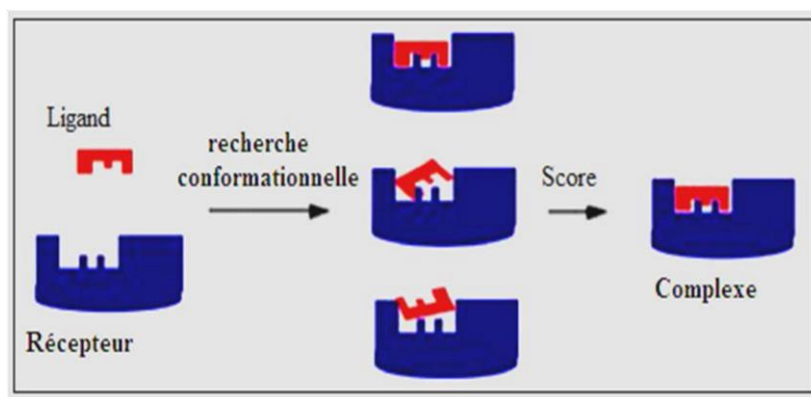


Figure III. 6. Représentation la complémentarité spatiale entre le ligand et son récepteur.

* **Les liaisons hydrogènes:** Ces liaisons surviennent lorsqu'un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (le donneur) est attiré par un autre atome électronégatif (l'accepteur). Elles

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

agissent à des distances très courtes, généralement entre 0,8 et 2,8 Å. Bien que peu nombreuses, les liaisons hydrogènes s'adaptent remarquablement à la flexibilité moléculaire.

* **Les interactions de Van der Waals:** Ces interactions résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes adjacents, créant une force attractive pour des distances de l'ordre de 3 à 4 Å. Bien que généralement de faible intensité, leur importance découle du nombre cumulé de liaisons créées.

* **Les interactions hydrophobes:** Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène sont qualifiées de substances hydrophobes. En raison de leur incapacité à s'hydrater, ces molécules présentent un effet hydrophobe, se regroupant par coalescence.

* **Les interactions électrostatiques:** Ces liaisons ioniques faibles résultent de l'interaction entre dipôles de charges opposées, engendrant une force attractive.

III.3.3. Les programmes et les bases de données employés dans de Docking moléculaire

Plusieurs programmes informatiques sont utilisés dans le docking moléculaire pour effectuer ces simulations. Voici quelques-uns des programmes populaires dans ce domaine :

AutoDock tools: AutoDock est un logiciel open source largement utilisé pour le docking moléculaire. Il permet de prédire les structures de liaison ligand-protéine en utilisant des méthodes de recherche efficaces ^[22]. <http://mgltools.scripps.edu/>

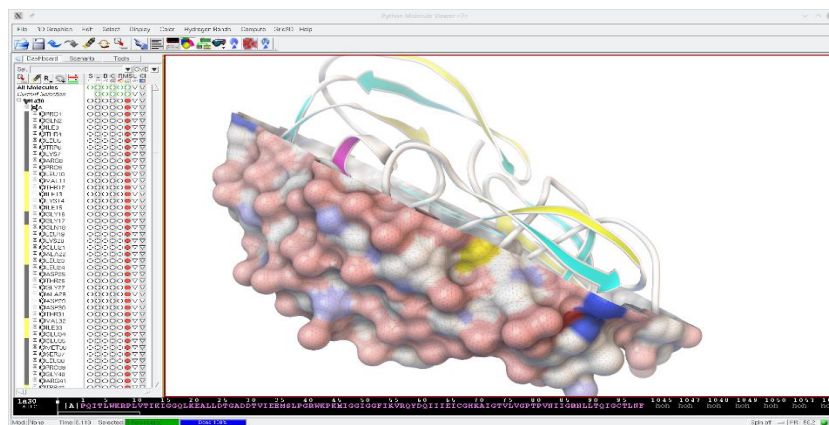


Figure III. 7. Interface du logiciel AutoDock

AutoDock Vina: C'est une version améliorée d'AutoDock qui met l'accent sur l'efficacité et la rapidité. AutoDock Vina est également open source et est utilisé pour prédire les conformations des complexes ligand-protéine. Vina utilise le même format de fichier de structure moléculaire PDBQT utilisé par AutoDock, les fichiers PDBQT peuvent être générés et visualisés à l'aide de MGLTools. <http://vina.scripps.edu/download.html>

Chimera: UCSF Chimera est un programme pour la visualisation et l'analyse interactives des structures moléculaires et des données associées, y compris les cartes de densité, les trajectoires

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

et les alignements de séquences. Il est disponible gratuitement pour une utilisation non commerciale [23]. [chimera-1.11.2-mac_x11.dmg](#)

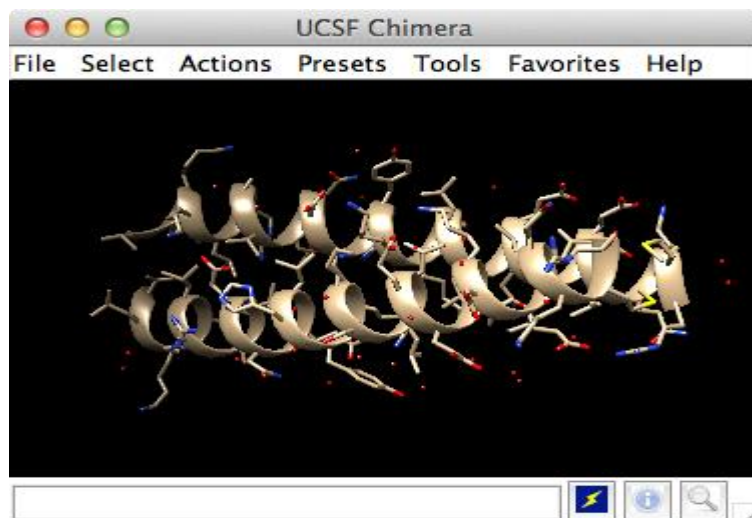


Figure III. 8. Interface du logiciel Chimera.

BIOVIA Discovery Studio Visualizer: est un outil graphique permettant aux chercheurs de visualiser et d'analyser les interactions des structures moléculaires en 3D et aussi en 2D. Par BIOVIA Discovery Studio Visualizer peuvent aussi de superposer différentes structures moléculaires pour comparer et analyser les similitudes et les différences [24].

<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>

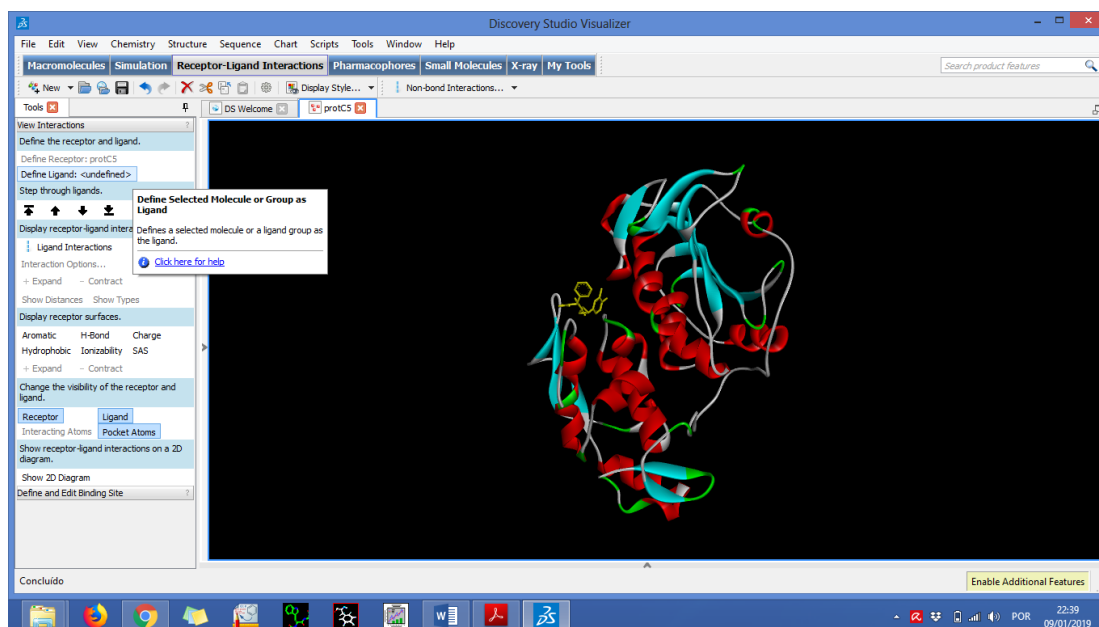


Figure III. 9. Interface du logiciel BIOVIA Discovery.

PubChem: PubChem est la plus grande collection au monde d'informations chimiques librement accessibles. Recherchez des produits chimiques par nom, formule moléculaire, structure et autres identifiants. Trouvez des propriétés chimiques et physiques, des activités

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

biologiques, des informations sur la sécurité et la toxicité, des brevets, des citations de la littérature et plus encore. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

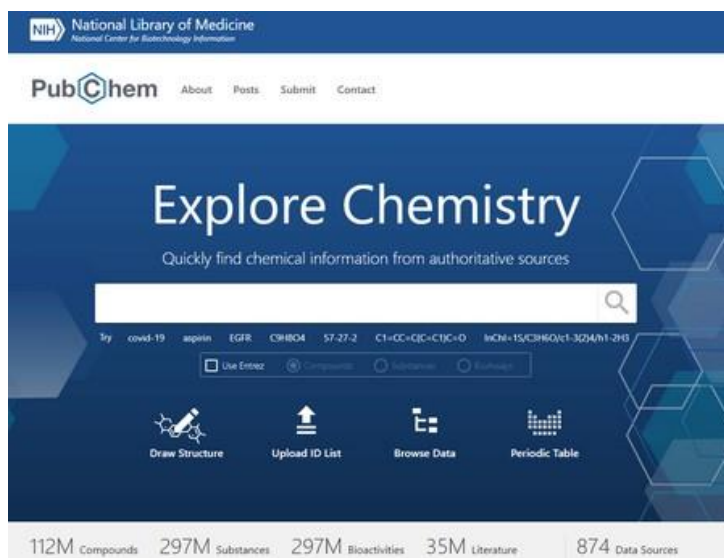


Figure III. 10. Interface principale de la base de données PubChem
PDB :(protein-data-bank): La Protein Data Bank (PDB) est l'unique archive mondiale de données structurales de macromolécules biologiques. Il comprend des données obtenues par cristallographie aux rayons X et spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) soumises par des biologistes et des biochimistes du monde entier. Actuellement, PDB est sous la tutelle de la World wide Protein Data Bank (wwPDB), un réseau de quatre organisations (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) PDB).

<https://www.rcsb.org/>

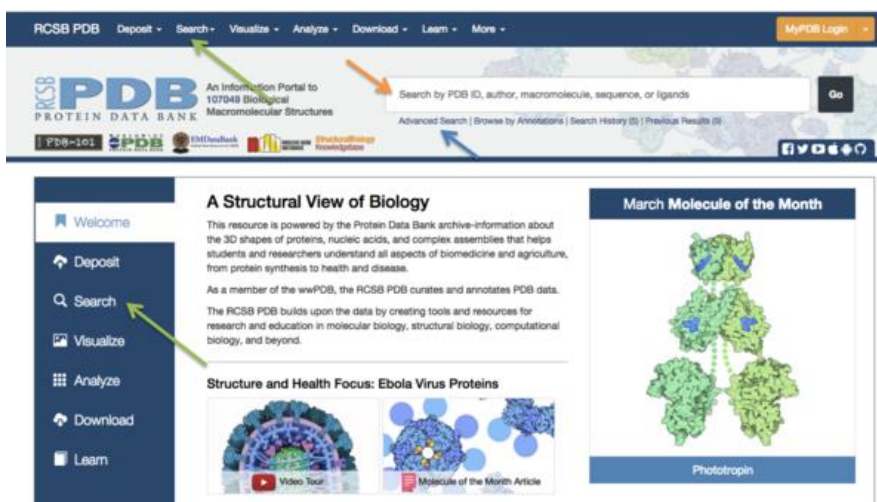


Figure III. 11. Interface principale de la base de données PDB.

III.3.4. Modélisation moléculaire du pouvoir anticholinestérase des deux hydrazones, 2-CIMHB et 2-CIBHB.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la formation de plaques séniles composées principalement de protéines bêta-amyloïdes dans le cerveau. Les enzymes acétylcholinestérase (AChE) et butyrylcholinestérase (BuChE) sont impliquées dans la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur crucial pour les fonctions cognitives. L'AChE est principalement localisée dans les synapses et est responsable de la dégradation de l'acétylcholine après sa libération, régulant ainsi la transmission cholinergique. Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, la diminution des niveaux d'acétylcholine dans le cerveau est associée à une détérioration cognitive. Bien que la BuChE ait une fonction similaire à l'AChE, elle est présente dans une moindre mesure dans le cerveau et n'est pas localisée de manière aussi spécifique dans les synapses. Cependant, certaines études ont suggéré que la BuChE pourrait contribuer à la dégradation de l'acétylcholine dans des conditions pathologiques. Dans ce contexte l'inhibition de l'AChE est une stratégie courante dans le traitement de la maladie d'Alzheimer [25,26].

Après une brève revue de la neuropathologie et de l'efficacité de l'hydrazone contre ces cibles protéiques sélectionnées dans de nombreuses études publiées [27,28] notre équipe de recherche a déployé de grands efforts pour synthétiser de nouveaux composés d'hydrazones (**2-CIMHB** et **2-CIBHB**) et évaluer leur activité anti-cholinestérase théoriquement par docking moléculaire en vue de confirmer expérimentalement ces résultats dans le chapitre IV.

III.3.4.1. Préparation de la protéine (récepteur)

Le fichier du récepteur utilisé par Autodock doit être sous format (.pdb), en consultant la banque de données PDB et en télécharger les structures cristallisés des enzymes butyrylcholinestérase (BuChE) et acétylcholinestérase (AChE) avec les identifiants 4BDS contenant du tacrine (co-cristallisé) et 3I6Z complexé avec la N-saccharinohexyl-galantamine, respectivement, avec la meilleure résolution (Fig III.12). Avant le faire les calculs il faut séparer le récepteur de son ligand afin de l'obtenir avec un site actif libre. Ensuite en éliminant les molécules d'eau et rajoutant les hydrogènes dite polaires avec "Chimera" après en définissant les charges des atomes par l'intermédiaire du programme "Autodock tools" qui attribue des charges de type "Kollman" et dans la dernière étape en convertir le format pdb à un nouveau format pdbqt.

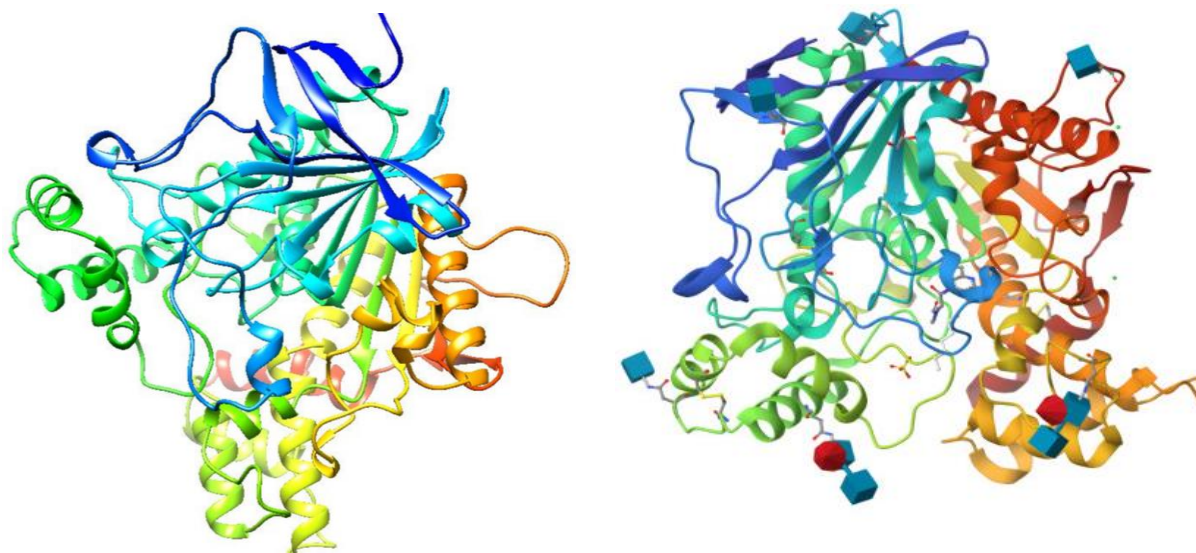


Figure III. 12. Structure 3D deux récepteurs AChE et BuChE.

III.3.4.2. Préparation des ligands

Les structures tridimensionnelles (3D) des molécules ont été dessinées dans Chem Draw Ultra 8.0. Ensuite, ces structures ont été utilisées pour l'optimisation de la géométrie à l'aide du package Gaussian 09 (Fig III.13) et la structure de chaque molécule a été enregistrée sous forme de fichier (.pdb). Le fichier d'entrée (.pdbqt) des structures pour la simulation d'amarrage a été généré à l'aide d'Auto Dock Tools (ADT).

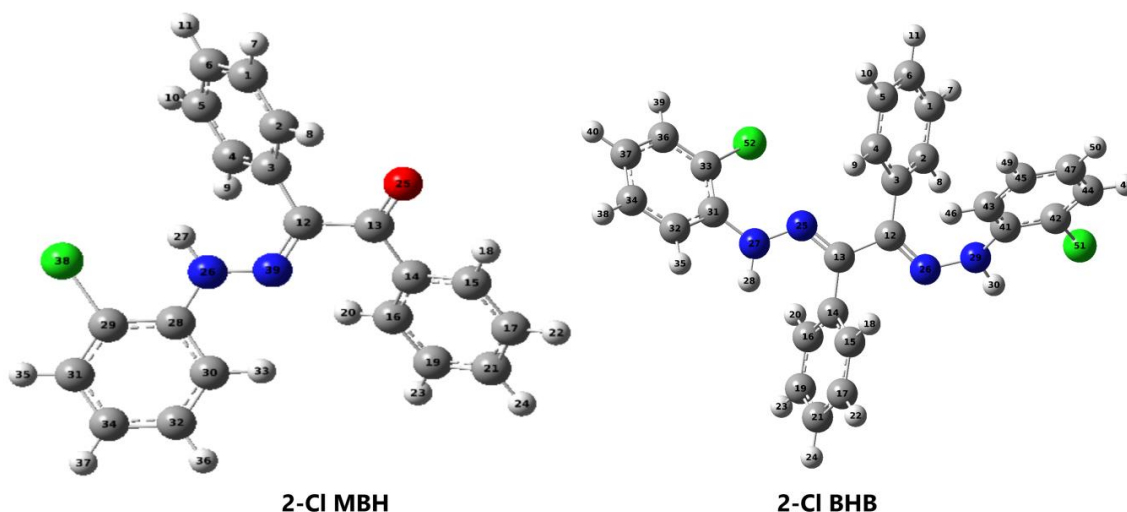


Figure III. 13. Structures optimisées des molécules testées.

III.3.4.3. Boîte de Grille (Grid BOX) :

Afin de réaliser une recherche conformationnelle du ligand dans le site actif de son récepteur, les paramètres de la boîte de grille (GRID BOX) doivent être définis par les codes de Dock. À partir du ligand de référence, la boîte de grille est définie par un volume $a \times b \times c \text{ \AA}^3$, avec son centre déterminé par les coordonnées x , y et z . Cette boîte est centrée sur le ligand de référence

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

(Fig III.14), et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés. Ces informations sont ensuite enregistrées dans un fichier texte, une étape nécessaire pour lancer les calculs de docking. La figure suivante illustre la boîte où s'effectue l'amarrage.

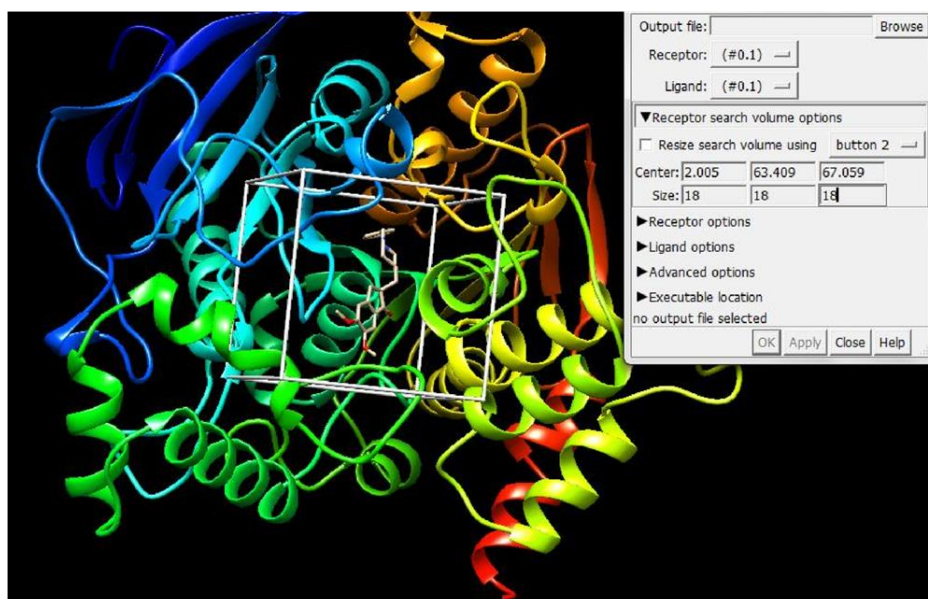


Figure III. 14. Positionnement de laGrid Box dans le site actif de l'enzyme.

La phase subséquente implique l'exécution des commandes visant à calculer l'affinité entre les divers types d'atomes de la protéine et le ligand. Les résultats de ces calculs sont ensuite générés dans un fichier texte portant l'extension pdbqt. Ce fichier contient les coordonnées atomiques des 10 positions les plus favorables du ligand dans le site actif de l'enzyme.

III.3.4.4. Analyse des résultats

En termes d'affinité de liaison, on a observé que l'hydrazone **2-CIMHB** présente une énergie de liaison de -12,1373 kcal/mol avec l'enzyme butyrylcholinestérase et de -11,8446 kcal/mol avec l'enzyme acétylcholinestérase. De manière similaire, dans le cas du **2-CIBHB** lié à l'enzyme butyrylcholinestérase, il a présenté une énergie de liaison de -10,5984 kcal/mol, tandis que les enzymes acétylcholinestérases capturent le ligand profondément dans la poche et montrent une énergie de liaison de -11,5742 kcal/mol. L'énergie de liaison (Kcal/mol) est utilisée pour évaluer et comparer la manière dont les deux molécules se fixent aux récepteurs de leurs cibles respectives, c'est-à-dire que plus l'affinité du ligand avec le récepteur est forte, plus l'énergie de liaison est basse.

Suite à une analyse approfondi de toutes les interactions du **2-CIMHB** lié aux deux enzymes ciblées, des interactions spécifiques telles que l'interaction π - π , les interactions vdW (van der Waals) et hydrophobes ont été identifiées dans la poche active. Le motif de liaison du composé **2-CIMHB** avec la butyrylcholinestérase pourrait entraver l'accessibilité du substrat et présente

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

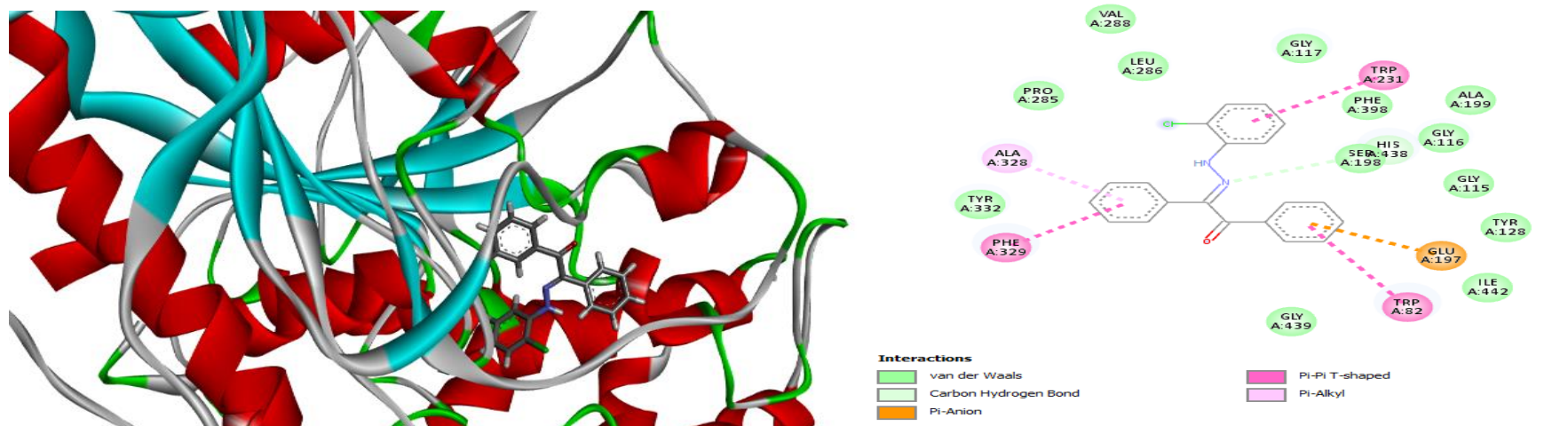
des interactions vdW fortes favorables engagées par les résidus GLY115, GLY116, GLY117, TYR128, SER198, ALA199, LEU286, PRO285 et PHE398 (Fig III.15). Le diagramme 2D a montré qu'il y avait 3 interactions π - π entre les phényles du **2-CIMHB** et les acides aminés TRP82, TRP231 et PHE329. GLU197 a également été observé dans la formation de l'interaction π -anion. En revanche, le mode de liaison de la molécule **2-CIMHB** en complexe avec l'acétylcholinestérase montre des interactions similaires mais diffère dans les résidus des acides aminés (Fig III.16). Indépendamment des interactions vdW et π - π que nous avons observées avec BuChE, d'autres types d'interactions ont été enregistrés, tels que des heurts défavorables (entre l'oxygène du carbonyle et SER122 et l'azote du groupe imine avec TYR121), une interaction π -alkyle (PHE290, PHE331, TRP297 avec l'atome de chlore) et une interaction π -anion (ASP72).

De manière similaire, le diagramme de liaison du 2-CIBHB lié à la butyrylcholinestérase a révélé des interactions vdW fortes associées aux résidus ASN82, TRP82, GLU197, GLY115, ALA199 et PHE398 (Fig III.15). GLY117 et SER198 sont les seuls résidus impliqués dans la formation de l'interaction conventionnelle par liaison hydrogène, tandis que le mécanisme de liaison du 2-CIBHB en complexe avec l'acétylcholinestérase comme représenté dans la Fig III.16 montre la formation d'un heurt défavorable avec les résidus PHE330, TRP84 et TYR70, une interaction π - π (TYR334, TYR121), une interaction π -sigma (TRP84 avec le phényle) et d'autres résidus qui entrent en contact avec des interactions vdW fortes.

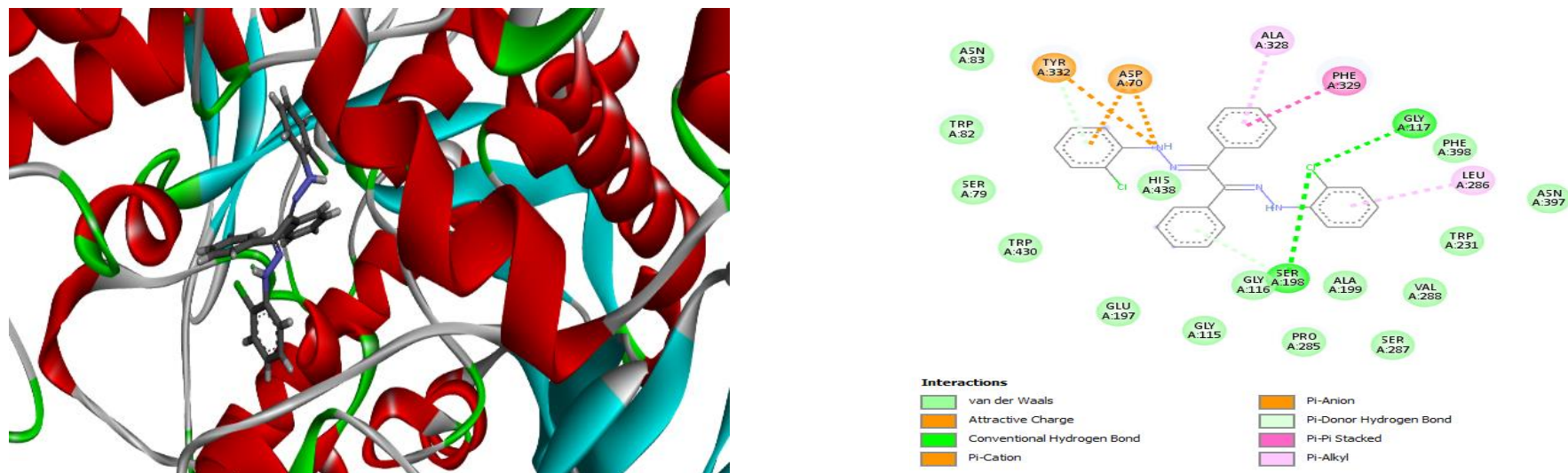
Les conclusions tirées de cette étude, ainsi que les résultats du docking moléculaire, indiquent une affinité significative des enzymes BuChE et AChE envers les deux ligands synthétisés, comparativement aux inhibiteurs similaires déjà publiés [29-31]. Il est observé que, conformément au principe selon lequel une énergie de liaison minimale entraîne une affinité plus importante pour le complexe, l'hydrazone 2-CIMHB démontre une grande sélectivité au sein du site actif de la BuChE. L'ordre décroissant d'affinité est ainsi établi comme suit :

BuChE Vs 2-CIMHB (-12,1373 kcal/mol) > Ache Vs 2-CIMHB (-11,8446 kcal/mol) > Ache Vs 2-CIBHB (-11,5742 kcal/mol) > BuChE Vs 2-CIBHB (-10,5984 kcal/mol)

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire



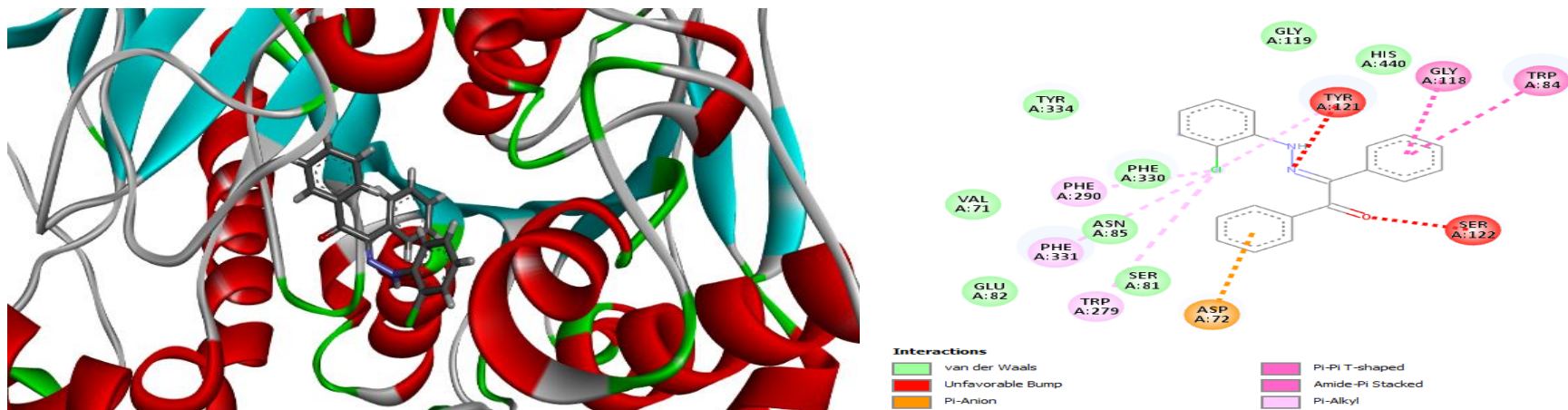
Complexe: BuChE Vs 2-CIMHB



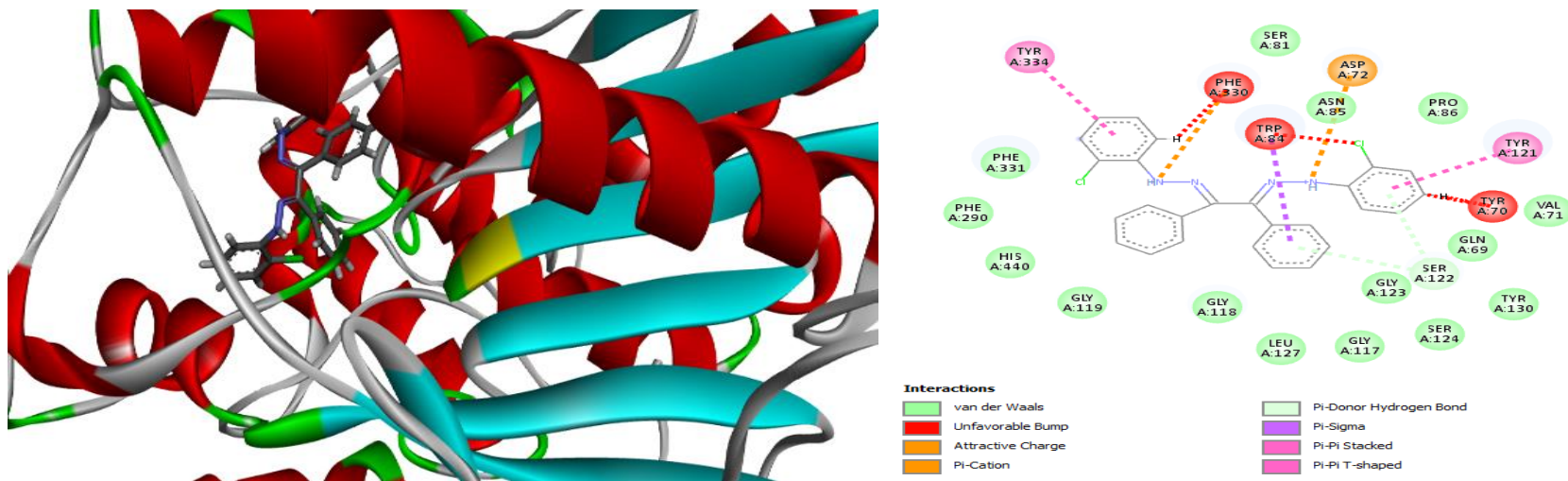
Complexe: BuChE Vs 2-CIBHB

Figure III. 15. Les diagrammes des interactions de 2-CIMHB et de 2-CIBHB avec le récepteur BuChE.

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire



Complexe: AchE Vs 2-CIMHB



Complexe: AchE Vs 2-CIBHB

Figure III. 16. Les diagrammes des interactions de 2-CIMHB et de 2-CIBHB avec le récepteur AchE.

III.3.5. Modélisation moléculaire du pouvoir anti-Covide de l'hydrazone 3-Cl BHB

Dans cette étude, nous avons effectué des calculs de docking du ligand 3-Cl BHB avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro) et la polymérase ARN dépendante de l'ARN (RdRp). Cette méthode est couramment utilisée pour prédire l'affinité d'un ligand pour une protéine, ainsi que la position et l'orientation les plus favorables d'un ligand interagissant avec une protéine cible. Ces simulations ont été réalisées à l'aide du logiciel AutoDock version 4.2.6, avec une boîte de grille de taille $30 \text{ \AA} \times 30 \text{ \AA} \times 30 \text{ \AA}$ centrée sur la poche de la protéine aux coordonnées XYZ (-10.85, 12.58, 68.72). De plus, les structures PDB des protéines cibles ont été obtenues à partir de la banque de données sur les protéines RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) avec les identifiants Mpro→6LU7 et RdRp→7BV2. Les atomes d'hydrogène polaires ont été ajoutés aux résidus d'acides aminés, les molécules d'eau ont été éliminées, et toutes les charges des atomes de la protéine ont été attribuées selon la méthode de Gasteiger [32]. Les complexes 3-Cl BHB-Mpro et 3-Cl BHB-RdRp ont été visualisés à l'aide du logiciel Discovery Studio Visualizer (2021) d'Accelrys, comme illustré dans les Fig III.17.a et Fig III.17.b, respectivement.

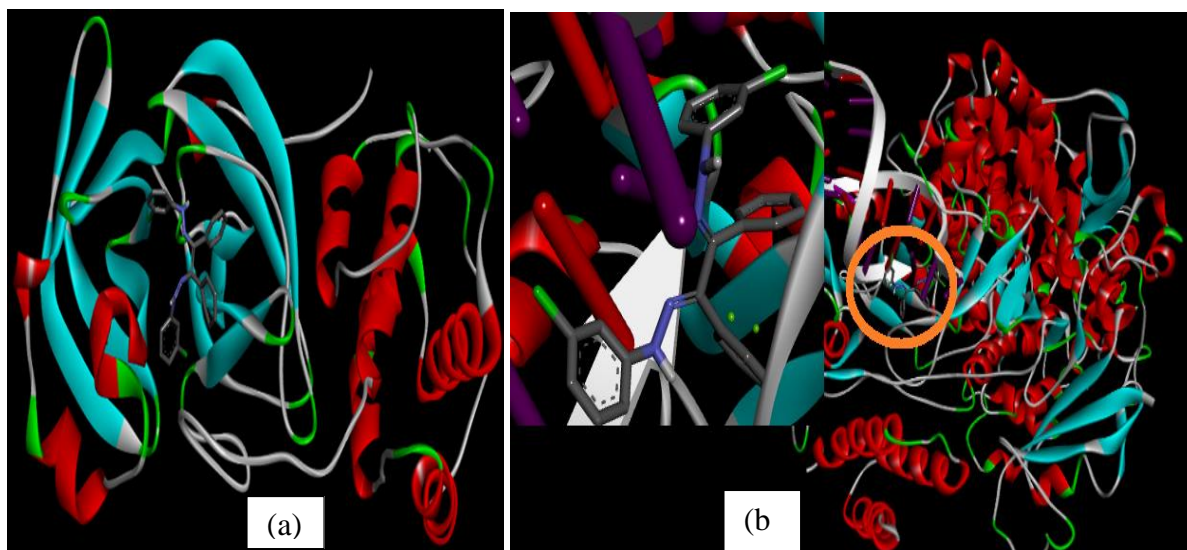


Figure III. 17. Visualisation du meilleur modèle d'amarrage de la molécule étudiée avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (a) et la polymérase ARN dépendante de l'ARN (b).

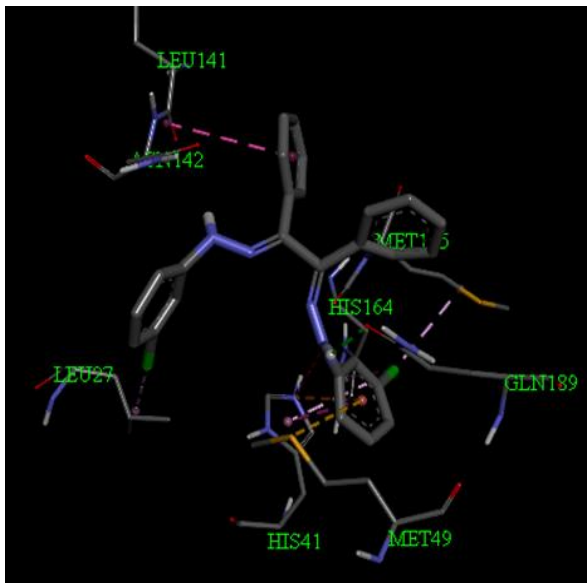
Le docking moléculaire du ligand 3-Cl BHB avec les récepteurs Mpro et RdRp a été réalisé pour définir la conformation précise du composé en question dans le récepteur, ainsi que les forces secondaires résultant de l'interaction entre 3-Cl BHB et les acides aminés actifs du récepteur.

***Interaction entre SARS-CoV-Mpro et 3-Cl BHB**

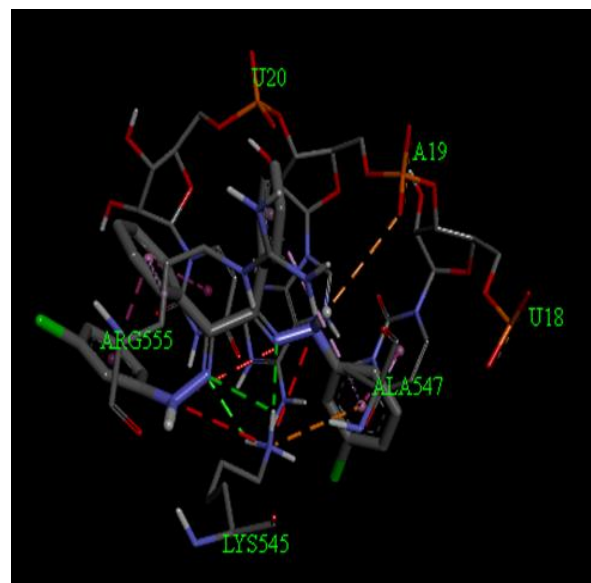
La présentation détaillée des modes de liaison de la molécule étudiée dans le récepteur Mpro est illustrée dans la [Fig III.18.a](#). En examinant ce diagramme, on observe que le composé en question se connecte par une liaison de van der Waals avec l'acide aminé ASN142, à travers une interaction pi-soufre entre le phényle du ligand et l'atome de soufre de l'acide aminé MET49. De plus, il interagit par une seule liaison hydrogène avec GLN189. Des interactions pi-alkyl se forment également entre les atomes de chlore de notre bis-hydrazone et les résidus d'acides aminés LEU27, HIS41, HIS164 et MET165 de Mpro. Toutes les longueurs de ces interactions sont affichées dans un diagramme en 2D, tandis que l'énergie totale de liaison de ce complexe est de l'ordre de -8,90 Kcal/mol.

***Interaction entre la polymérase ARN dépendante de l'ARN et 3-Cl BHB**

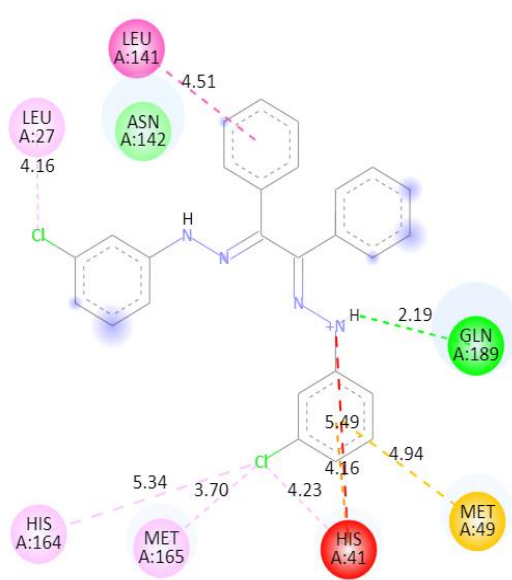
Notre ligand actuel présente une bonne interaction de liaison avec RdRp (énergie libre de -8,60 Kcal/mol), comme le montre la [Fig III.18.b](#) dans laquelle sont représentées les interactions importantes dans le complexe 3-Cl BHB-RdRp. Selon le diagramme en 2D, nous constatons que la base 3-Cl BHB interagit avec les acides ALA547 et ARG555 par des liaisons pi-alkyl, puis elle établit une interaction pi-cation entre A19 et l'azote du composé en question. En général, les liaisons hydrogène se développent lorsque l'hydrogène est lié à un atome plus électronégatif, tel que le soufre, l'azote ou l'oxygène, et un autre atome porteur d'une paire d'électrons ^[33], comme illustré dans le cas de notre composé avec l'acide aminé LYS545. En outre, l'empilement pi-pi pourrait constituer une autre interaction hydrophobe entre le médicament et les récepteurs, comme dans le cas des cycles aromatiques de 3-Cl BHB avec les nucléotides U20 et U18.



(a) 3-CIBHB Vs M^{pro}

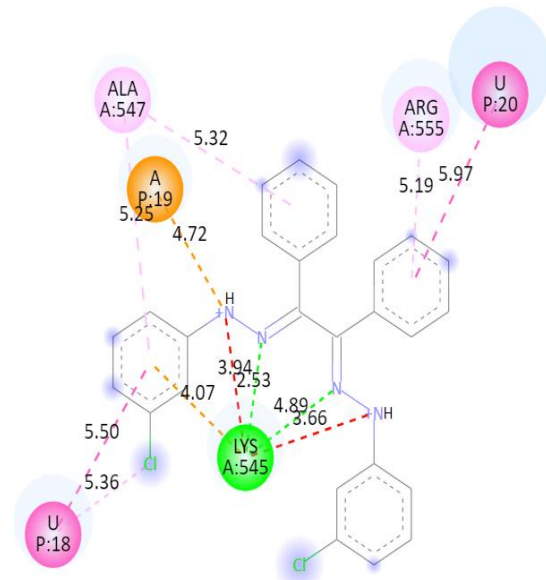


3D (b) 3-CIBHB Vs RdRp



(a)

2D



(b)

Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Positive-Positive
- Pi-Cation
- Pi-Sulfur

- Pi-Pi Stacked
- Amide-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

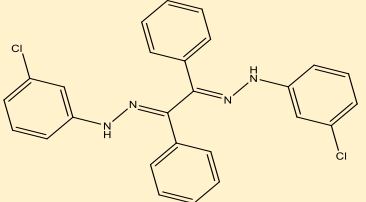
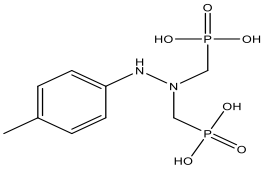
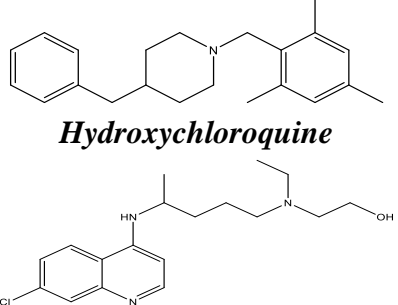
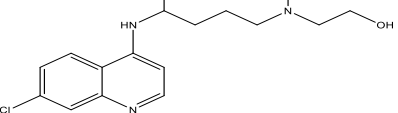
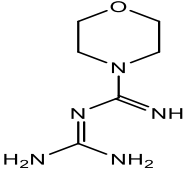
Figure III. 18. Diagrammes des interactions en 3D et 2D de 3-CIBHB avec la protéase principale du SARS-CoV-2 (a) et l'ARN dépendante polymérase (b).

Lorsque nous examinons le tableau suivant (tab III.6), qui contient les valeurs d'énergie de liaison de notre molécule et d'autres inhibiteurs publiés tels que HDZPA [34], M1BZP [35],

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

l'hydroxychloroquine [36] et la moroxydine [37] avec les mêmes récepteurs, nous constatons que ces résultats donnent une vue claire que le 3-ClBHB présente les valeurs les plus basses d'énergie de liaison par rapport aux autres médicaments, ce qui confirme que notre ligand a une affinité de liaison plus forte envers les deux récepteurs Mpro et RdRp du SARS-CoV-2. Cette liaison harmonieuse peut être due à l'abondance de la densité électronique due essentiellement à la présence de quatre cycles aromatiques, 2 atomes de chlore et 4 atomes d'azote dans le 3-ClBHB et à la flexibilité de sa structure. Selon les conclusions de notre recherche, nous pouvons considérer que le 3-Cl-BHB est un inhibiteur potentiel contre le virus Corona et plus efficace avec d'autres composés ayant une activité similaire. Cependant, des études et des expériences supplémentaires sur ce composé sont nécessaires pour développer son activité.

Tableau III. 6. Résultats des scores de docking de 3-Cl BHB et de certains inhibiteurs avec les récepteurs Mpro et RdRp.

<i>Inhibiteurs</i>	Énergie de liaison avec M ^{pro} (Kcal/mol)	Énergie de liaison avec RdRp (Kcal/mol)
3-Cl BHB (molecule étudiée) 	-8.90	-8.60
HDZPA 	-6.00	-7.70
MIBZP 	-6.5	-7.4
Hydroxychloroquine 	-5.5	-5.6
Moroxydine 	-5.7	-5.8

III.3.6. Modélisation moléculaire du pouvoir anti-cancéreux de l'azine An1

Le développement d'un éventail croissant d'agents anticancéreux est en cours, mais les défis liés à la faible sélectivité et à l'émergence de la résistance aux médicaments présentent des obstacles redoutables à l'efficacité du traitement du cancer. Par conséquent, il est crucial de découvrir de nouveaux agents anticancéreux puissants et sélectifs, capables soit de détruire les cellules tumorales, soit d'au moins stopper leur prolifération. La kinase Pim-1 est un type d'enzyme appelé kinase sérine/thréonine. Elle fait partie de la famille des kinases Pim, qui comprend Pim-1, Pim-2 et Pim-3. Ces kinases sont impliquées dans divers processus cellulaires et ont été largement étudiées dans le contexte de la recherche sur le cancer [38-40]. La kinase Pim-1 continue d'être un sujet de recherche dans les domaines de la biologie du cancer et du développement de médicaments. Les scientifiques étudient son rôle précis dans différents types de cancer et les avantages thérapeutiques potentiels du ciblage de Pim-1 [41,42].

Dans cette étude *in silico*, nous avons déterminé la capacité d'interaction de notre azine **An1** avec l'enzyme clé de la maladie du cancer : la Kinase Pim-1. Dans ce contexte, la Fig III.19 illustre la pose de docking la plus favorable pour le ligand étudié avec la Kinase Pim1. Le choix de cette position optimale est principalement influencé par la présence de liaisons hydrogène. Les interactions diverses entre le ligand étudié et la Kinase Pim1 ont été identifiées et visualisées en utilisant le visualiseur Biovia Discovery Studio (DS).

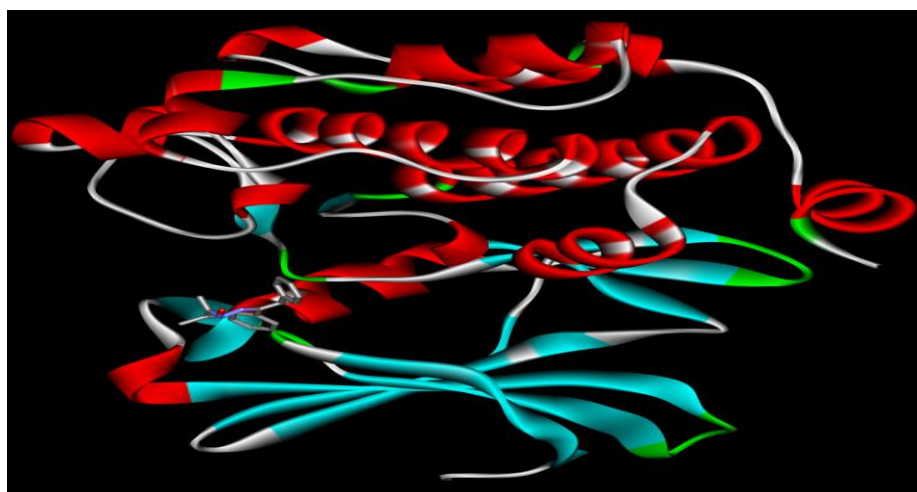


Figure III. 19. Visualisation de la meilleure pose de docking du l'azine avec la Kinase Pim-1.

La Fig III.20 illustre les schémas des interactions en 3D et 2D représentant les liaisons entre la cible de protéine Kinase Pim-1 et le ligand étudié (**An1**). En se basant sur les graphiques 3D et 2D présentés dans la Fig III.20 ainsi que les résultats de Tab III.7, il est évident que l'azine étudié, **An1**, établit des fortes interactions avec les résidus d'acides aminés situés dans le site actif. Plus précisément, il forme des liaisons hydrogène conventionnelles avec GLY48 à une

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

distance de 2,3 Å et avec ASP186. De plus, il interagit l'intermédiaire par des forces de van der Waals avec les acides aminés GLY48, PHE49, ARG73, ASP186 et GLY188. Par ailleurs, notre ligand présente une interaction avec la protéine cible, aboutissant à une énergie totale de liaison de -76,99 kcal/mol (Tab III.7). En examinant ce tableau, qui présente les valeurs d'énergie de liaison pour notre molécule aux côtés d'autres inhibiteurs précédemment rapportés ciblant le même récepteur, il devient évident que l'azine **An1** possède les valeurs d'énergie de liaison les plus basses par rapport aux autres inhibiteurs. Cette énergie est principalement associée aux liaisons hydrogène et aux interactions de van der Waals, aussi nous remarquons d'après le tableau ci dessous (Tab III.8) que les types d'interactions dominantes les plus robustes sont les forces de van der Waals avec une valeur d'énergie de -67,97 kcal/mol, où elles couvrent la valeur d'énergie la plus négative. Cette constatation confirme que notre ligand présente une affinité de liaison excellente vis à vis la Kinase Pim-1.

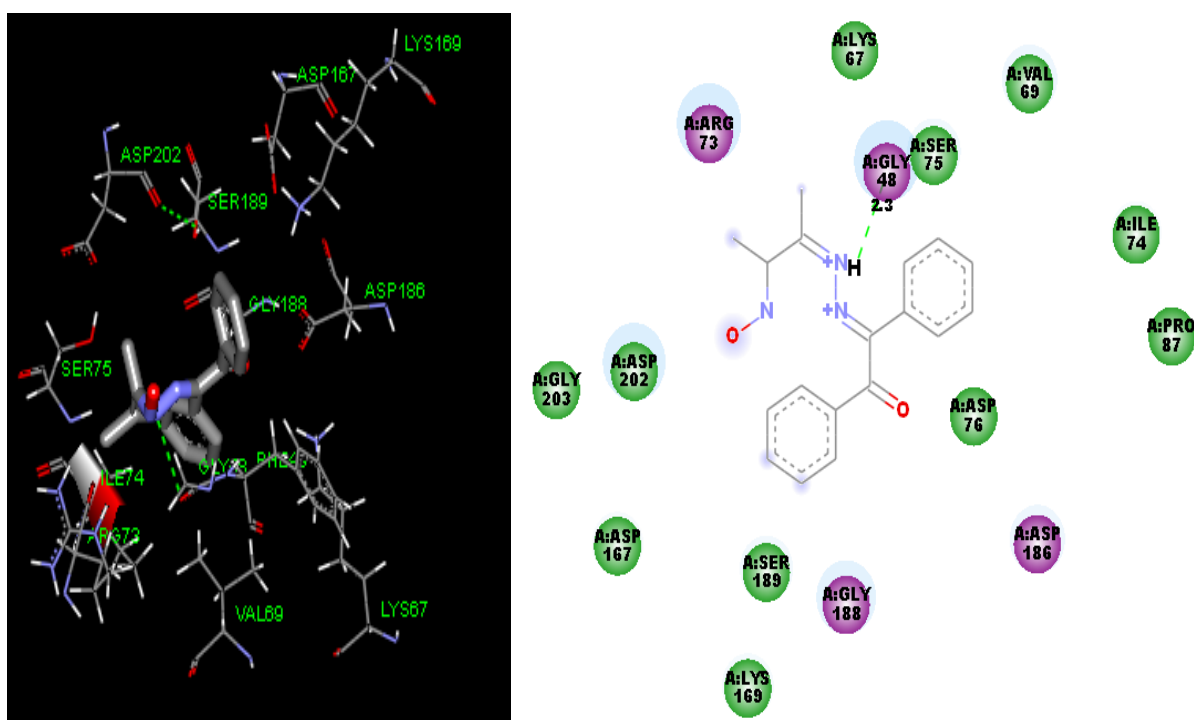
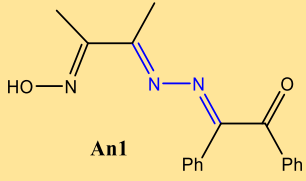
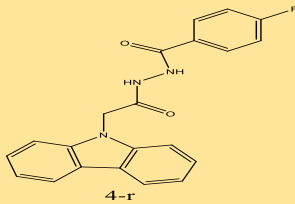
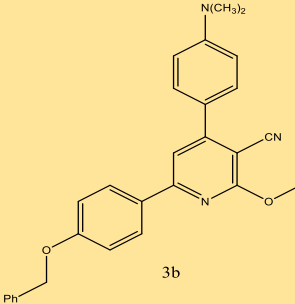
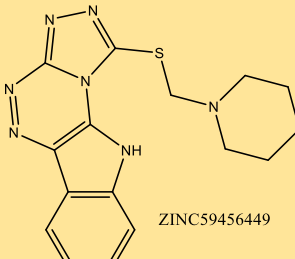


Figure III. 20. Diagrammes des interactions en 3D et 2D du l'azine An1 avec la Kinase Pim1.

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

Tableau III. 7. Résultats du docking moléculaire et les types interactions du ligand étudié et de certains inhibiteurs publiés avec la Kinase Pim-1.

Ligand	Enzyme ciblée	Énergie de liaison par kcal/mol	Interactions
 <p>An1</p>	Kinase Pim-1	- 76.99	Elc: Non H-bonds: GLY48 and ASP186 vdW: GLY48, PHE49, ARG73, ASP186 and GLY188
 <p>4-r</p>	Kinase Pim-1	-50.10	[43]
 <p>3b</p>	Kinase Pim-1	-57,83 = - 242.2 (kJ/mol)	[44]
 <p>ZINC59456449</p>	Kinase Pim-1	-53.147	[45]

Elc: interactions électrostatiques, **H-bonds:** liaison d'hydrogène et **vdW:** forces de van der Waals

Tableau III. 8. Répartition de l'énergie du complexe étudié entre les forces de Van der Waals, les liaisons hydrogène et les interactions électrostatiques.

Énergie de liaison (kcal/mol)	Forces de van der Waals (kcal/mol)	liaison d'hydrogène (kcal/mol)	Interactions électrostatique (kcal/mol)
- 76.99	- 67.97	- 9.01	- 0.00

III.4. Conclusion

Les résultats obtenus par la DFT ont permis de caractériser les propriétés électroniques fondamentales des dérivées d'hydrazine synthétisées, offrant des informations détaillées sur la distribution des électrons, les états énergétiques, et les propriétés liées à la réactivité chimique. Ces données sont cruciales pour interpréter et prédire le comportement des systèmes à l'échelle électronique. Les résultats énergétiques et les interactions significatives observées par docking moléculaire entre les composés étudiés et les sites actifs des différents récepteurs laissent présager une stabilité et une force d'interaction substantielles. Ces observations renforcent l'idée selon laquelle ces ligands pourraient constituer des candidats prometteurs pour le développement de médicaments anti-Alzheimer, anti-Covid, et anticancéreux. Ces résultats, bien que prometteurs, doivent être interprétés avec prudence, car le docking moléculaire reste une approche *in silico*, et les résultats nécessitent des validations expérimentales pour confirmer leur pertinence biologique. De futures études pourraient explorer davantage les mécanismes d'action spécifiques, la sélectivité du ligand, et son potentiel dans d'autres contextes thérapeutiques. En somme, cette étude ouvre la voie à de nouvelles avenues de recherche et souligne l'importance continue de la modélisation moléculaire dans la conception de médicaments.

Références

- [1] J.P. Doucet, J. Weber, (1996). Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London. (1996) 266.
- [2] Kohn, W., & Sham, L. J. Density functional theory. In *Conference Proceedings-Italian Physical Society* (Vol. 49, pp. 561-572). Editrice Compositori.
- [3] de Souza, M. A., de Castro, K. K., Almeida-Neto, F. W., Bandeira, P. N., Ferreira, M. K., Marinho, M. M., ... & Teixeira, A. M. (2022). Structural and spectroscopic analysis, ADMET study, and anxiolytic-like effect in adult zebrafish (*Danio rerio*) of 4'-[(1E, 2E)-1-(2-(2', 4'-dinitrophenyl) hydrazono-3-(4-methoxyphenyl) allyl) aniline. *Journal of Molecular Structure*, 1251, 132064.
- [4] Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*, 6(3), 402-406.
- [5] Wu, Q., & Yang, W. (2002). Empirical correction to density functional theory for van der Waals interactions. *The Journal of chemical physics*, 116(2), 515-524.
- [6] Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., & Preuss, H. (1989). Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters*, 157(3), 200-206.
- [7] Fukui, K. 2006. Theory of orientation and stereoselection. Orientation and Stereoselection. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1-85.
- [8] Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chemical reviews*, 103(5), 1793-1874.
- [9] Manna, D., & Ghanty, T. K. (2012). Complexation behavior of trivalent actinides and lanthanides with 1, 10-phenanthroline-2, 9-dicarboxylic acid based ligands: insight from density functional theory. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(31), 11060-11069.
- [10] Chattaraj, P. K., & Maiti, B. (2003). HSAB principle applied to the time evolution of chemical reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 125(9), 2705-2710.
- [11] Lamchouri, F., Toufik, H., Elmalki, Z., Bouzzine, S. M., Ait Malek, H., Hamidi, M., & Bouachrine, M. (2013). Quantitative structure–activity relationship of antitumor and neurotoxic β -carboline alkaloids: nine harmine derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 39, 2219-2236.
- [12] Vektariene, A., Vektaris, G., & Svoboda, J. (2009). A theoretical approach to the nucleophilic behavior of benzofused thieno [3, 2-b] furans using DFT and HF based reactivity descriptors. *Arkivoc: Online Journal of Organic Chemistry*, 311.
- [13] Chattaraj, P. K., & Maiti, B. (2003). HSAB principle applied to the time evolution of chemical reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 125(9), 2705-2710.
- [14] Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- [15] Oueslati, Y., El Bakri, Y., Valkonen, A., García, C. J. G. and Smirani, W. (2021). “Growth, single crystal investigation, hirshfeld surface analysis, DFT studies, molecular docking, physico-chemical characterization and, in vitro, antioxidant activity of a novel hybrid complex”. *Journal of Solid State Chemistry*, 301, 122319.
- [16] Choudhary, V., Bhatt, A., Dash, D. and Sharma, N. (2019). DFT calculations on molecular structures, HOMO–LUMO study, reactivity descriptors and spectral analyses of newly

- synthesized diorganotin (IV) 2-chloridophenylacetohydroxamate complexes. *Journal of computational chemistry*, 40, 2354-2363.
- [17] Garkusha, N. A., Anikeeva, O. P., Bayıl, I., Taskin-Tok, T., & Safin, D. A. DFT, ADMET, molecular docking and molecular dynamics studies of pyridoxal. *Journal of the Indian Chemical Society*, 100(3), (2023), 100926.
- [18] M.J.A. Luis, R. Domingo, P. Pérez, R. (2002). Contreras, Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-alder reactions, *Tetrahedron*. 58, 4417–4423.
- [19] M.K. Awad, M.F Abdel-Aal, F.M. Atlam, H.A. Hekal. (2019). Molecular docking, molecular modeling, vibrational and biological studies of some new heterocyclic α -aminophosphonates. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 206 78–88
- [20] Martin L. 2006. Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéine kinase FAK. thèse de doctorat d'université : Bioinformatique .Montpellier : Université Montpellier 2.France .149 p
- [21] Monge A. 2006. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche < in silico > de nouvelles composés bioactifs. Thèse de doctorat d'université : Chimie Informatique et Théorique .Orléans : Université d'Orléans.France.154 p
- [22] Sriramulu, D. K., & Lee, S. G. (2021). Effect of molecular properties of the protein-ligand complex on the prediction accuracy of AutoDock. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 106, 107921.
- [23] Goddard, T. D., Huang, C. C., & Ferrin, T. E. (2005). Software extensions to UCSF chimera for interactive visualization of large molecular assemblies. *Structure*, 13(3), 473-482.
- [24] Sharma, S., Sharma, A., & Gupta, U. (2021). Molecular Docking studies on the Anti-fungal activity of *Allium sativum* (Garlic) against Mucormycosis (black fungus) by BIOVIA discovery studio visualizer 21.1. 0.0.
- [25] Wichur, T., Więckowska, A., Więckowski, K., Godyń, J., Jończyk, J., del Río Valdivieso, Á. and Malawska, B. (2020). 1-Benzylpyrrolidine-3-amine-based BuChE inhibitors with anti-aggregating, antioxidant and metal-chelating properties as multifunctional agents against Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 187, 111916.
- [26] Waly, O. M., Saad, K. M., El-Subbagh, H. I., Bayomi, S. M. and Ghaly, M. A. (2022). Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling simulations of new heterocyclic hybrids as multi-targeted anti-Alzheimer's agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 231, 114152.
- [27] Ibrahim, M., Latif, A., Ahmad, M., Ahmad, S., Ali, A., Siddique, A. B. & Ali, M. (2022). Sulfonylbis (acylhydrazones) as anticholinesterase inhibitors: Synthesis, in vitro biological evaluation and computational studies. *Journal of Molecular Structure*, 1252, 132215.
- [28] Bingul, M., Ercan, S., & Boga, M. (2020). The design of novel 4, 6-dimethoxyindole based hydrazide-hydrazones: Molecular modeling, synthesis and anticholinesterase activity. *Journal of Molecular Structure*, 1213, 128202.
- [29] Coşar, E. D., Dincel, E. D., Demiray, S., Sucularlı, E., Tüccaroğlu, E., Özsoy, N., & Ulusoy-Güzeldemirci, N. (2022). Anticholinesterase activities of novel indole-based hydrazide-hydrazone derivatives: Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking study and in silico ADME prediction. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131398.

- [30] Eghtedari, M., Sarrafi, Y., Nadri, H., Mahdavi, M., Moradi, A., Moghadam, F. H., ... & Foroumadi, A. (2017). New tacrine-derived AChE/BuChE inhibitors: Synthesis and biological evaluation of 5-amino-2-phenyl-4H-pyrano [2, 3-b] quinoline-3-carboxylates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 128, 237-246.
- [31] Hussain, R., Ashraf, M., Khan, S., Rahim, F., Rehman, W., Taha, M., ... & Shah, S. A. A. (2024). Molecular modeling, synthesis, and in vitro acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activities of novel benzimidazole-bearing thiadiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1295, 136582.
- [32] M. Hagar, H.A. Ahmed, G. Aljohani, O.A. Alhaddad, (2020). Investigation of some antiviral N-heterocycles as COVID 19 drug: molecular docking and DFT calculations, *International Journal of Molecular Sciences*, 21 3922.
- [33] X.D. Dexlin, J.D. Tarika, S.M. Kumar, A. Mariappan, T.J. Beaula, (2021). Synthesis and DFT Computations on Structural, Electronic and Vibrational Spectra, RDG Analysis and Molecular Docking of novel Anti COVID-19 molecule 3, 5 Dimethyl Pyrazolium 3, 5 Dichloro Salicylate, *Journal of Molecular Structure*, 1246 131165.
- [34] K. Benbouguerra, N. Chafai, S. Chafaa, Y.I. Touahria, H. Tlidjane, (2021). New α -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 130480.
- [35] R.N. Asha, B.R.D. Nayagam, N. Bhuvanesh, (2021). Synthesis, molecular docking, and in silico ADMET studies of 4-benzyl-1-(2, 4, 6-trimethyl-benzyl)-piperidine: Potential Inhibitor of SARS-CoV2, *Bioorganic chemistry*, 112 104967.
- [36] S. Nallusamy, J. Mannu, C. Ravikumar, K. Angamuthu, B. Nathan, K. Nachimuthu, G. Ramasamy, R. Muthurajan, M. Subbarayalu, K. Neelakandan, (2020). Shortlisting phytochemicals exhibiting inhibitory activity against major proteins of SARS-CoV-2 through virtual screening, *Research Square*, 1–26.
- [37] M. Mandal, S.K. Chowdhury, A.A. Khan, N. Baildya, T. Dutta, D. Misra, N.N. Ghosh, (2021). Inhibitory efficacy of RNA virus drugs against SARS-CoV-2 proteins: An extensive study, *J Mol Struct*, 1234 130152.
- [38] Bachmann, M., & Möröy, T. (2005). The serine/threonine kinase Pim-1. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(4), 726-730.
- [39] S.M. Photini, W. Chaiwangyen, M. Weber, B. Al-Kawlani, R.R. Favaro, U. Jeschke, E. Schleussner, D.M. Morales-Prieto, U.R. Markert, (2017). PIM kinases 1, 2 and 3 in intracellular LIF signaling, proliferation and apoptosis in trophoblastic cells, *ECR (Exp. Cell Res.)* 359 (1) 275e283.
- [40] N.A. Keane, M. Reidy, A. Natoni, M.S. Raab, M. O'dwyer, (2015). Targeting the Pim kinases in multiple myeloma, *J. Blood Cancer*. 5 (7) 325.
- [41] Dhiabi, M., Bouattour, A., Fakhfakh, M., Abid, S., Paquin, L., Robert, T., ... & Ammar, H. (2023). Practical approach to N-benzyl derivatives of 2-amino-8-methoxy-4H-chromene-3-carbonitrile by reductive amination: Exploration of their effects against protein kinases and in silico ADME profiling. *Journal of Molecular Structure*, 1274, 134319.
- [42] Casuscelli, F., Ardini, E., Avanzi, N., Badari, A., Casale, E., Disingrini, T., ... & Papeo, G. (2022). Stereoselective synthesis of 3, 4-dihydropyrrolo [1, 2-a] pyrazin-1 (2H)-one derivatives as PIM kinase inhibitors inspired from marine alkaloids. *Chirality*, 34(11), 1437-1452.

Chapitre III. Etude Computationnel et Simulation par Docking Moléculaire

[43] Chen, C. H., Xu, M. J., Zheng, Q., Li, D. D., Cheng, L., Sun, J., & Wu, Z. M. (2023). Biological evaluation of carbazoyl hydrazine derivatives as potential Pim-1 kinase inhibitors for the treatment of human liver cancer. *Journal of Molecular Structure*, 136742.

[44] Ibrahim, M. H., Harras, M. F., Mostafa, S. K., Mohyeldin, S. M., Altwaijry, N., & Sabour, R. (2022). Development of novel cyanopyridines as PIM-1 kinase inhibitors with potent anti-prostate cancer activity: Synthesis, biological evaluation, nanoparticles formulation and molecular dynamics simulation. *Bioorganic Chemistry*, 129, 106122.

[45] Asati, V., Agarwal, S., Mishra, M., Das, R., & Kashaw, S. K. (2020). Structural prediction of novel pyrazolo-pyrimidine derivatives against PIM-1 kinase: In-silico drug design studies. *Journal of Molecular Structure*, 1217, 128375.

Chapitre IV

*Évaluation biologique de quelques
composés synthétisés*

IV.1. Introduction

Les dérivés d'hydrazine, qui contiennent le groupe fonctionnel $>C=N-$, également connus sous le nom base de Schiff, affichent des activités biologiques diverses depuis le 19^{ème} siècle, ce qui a conduit à leur utilisation répandue. Parmi ces bases, les hydrazones et les azines émergent comme une classe de composés avec un large éventail d'applications biologiques et thérapeutiques. Elles ont été l'objet d'investigations approfondies en raison de leurs propriétés antioxydantes, antibactériennes [1], antifongiques [2], antineuroinflammatoires [3] et anticholinestérase [4]. Il est important de noter qu'ils agissent comme de puissants agents anticancéreux [5, 6].

En parallèle, la résistance aux antibiotiques est devenue un problème extrêmement déterminant dans la santé publique. Elle cause une crise dans beaucoup d'hôpitaux autour du monde. La recherche des agents anti-infectieux s'avère un besoin incontournable. De plus, les effets nuisibles du stress oxydant sur la santé des personnes sont devenus un problème grave. Les antioxydants synthétiques, tels que l'hydroxy toluène butylé (BHT), ont été employés couramment comme antioxydants dans l'industrie alimentaire. C'est dans cette section que nous cherchons à mettre en avant le potentiel inhibiteur biologique de certains dérivés d'hydrazine que nous avons préparés précédemment. Nous visons également à recueillir des informations sur la procédure d'évaluation de l'activité anti-oxydante, antibactérienne et anticholinestérase. Nous avons entrepris l'évaluation in vitro des activités biologiques des bases et complexes que nous avons préalablement synthétisés. L'objectif était d'analyser leurs propriétés antioxydantes, anticholinestérasiques et antibactériennes. Ces bases présentent des structures étroitement similaires à celles de molécules décrites dans la littérature, qui ont déjà montré des propriétés biologiques significatives.

IV.2. Évaluation de l'activité anti-oxydante

IV.2.1. Stress oxydatif

Dans l'ensemble de nos tissus sains, les défenses antioxydantes sont capables de neutraliser et éliminer les radicaux et les espèces réactives de l'oxygène (ROS, pour reactive oxygen species) produits en excès [7]. On parle alors d'un équilibre dans la balance oxydants/antioxydants. Cependant, dans certaines situations, telles qu'une surproduction de radicaux libres due à la consommation du tabac, de l'alcool, à la pollution, etc ou une diminution des capacités antioxydantes (causée par un apport insuffisant en micronutriments antioxydants), un déséquilibre entre la production de radicaux libres et le système de défense peut entraîner un état redox altéré de la cellule, communément appelé stress oxydatif [8]. Pour atténuer le stress

oxydatif, il est nécessaire d'apporter des antioxydants secondaires tels que la vitamine C, les caroténoïdes et les polyphénols, afin d'aider la cellule et l'organisme à restaurer l'équilibre dans leur système antioxydant.

IV.2.2. Piégeage du radical DPPH[•]

De nombreuses méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité anti-oxydante. La plupart d'entre elles sont basées sur la coloration ou décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel à la suite de la réduction du réactif en question. Dans cette approche de détermination de cette activité ; qualifiée également d'anti-radicalaire, on s'intéresse au test chimique basé sur le piégeage du radical 2,2- diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]) selon le mécanisme expliqué sur le schéma IV.1.

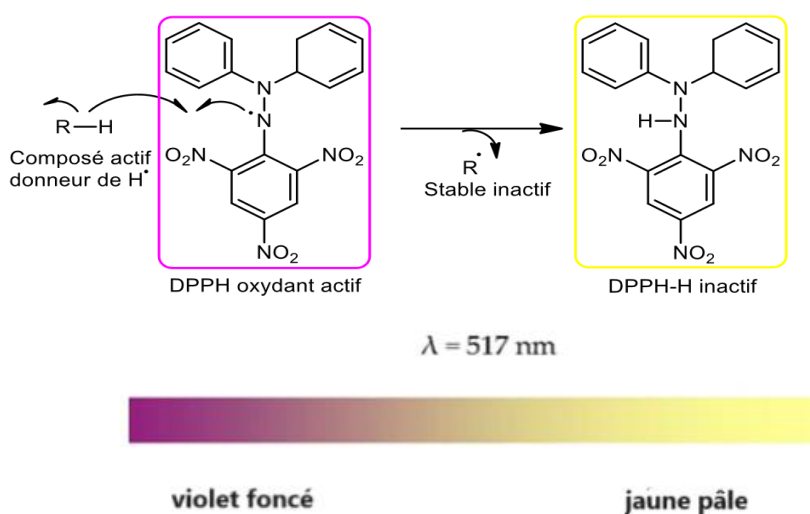


Schéma IV. 1. Piégeage du radical libre DPPH[•].

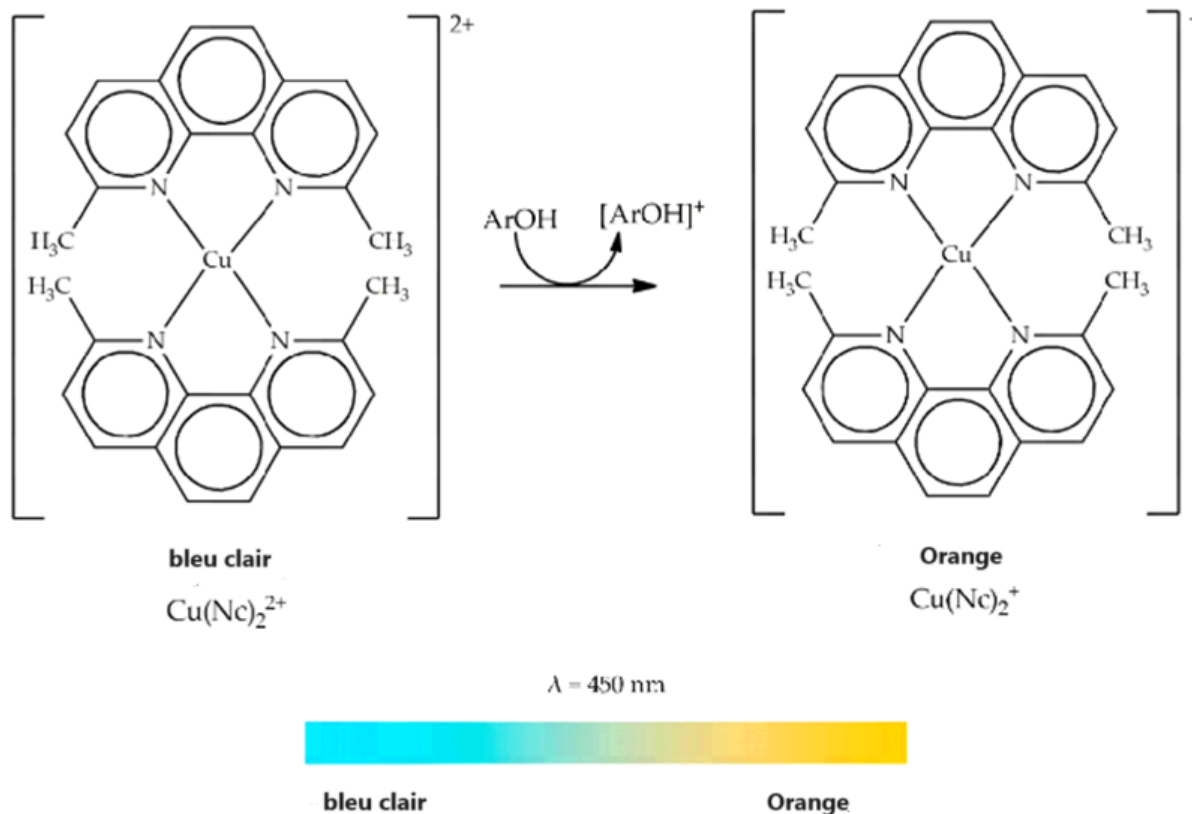
Le DPPH[•] (2,2-Diphényl-1- picrylhydrazyl) est un radical libre qui possède un électron célibataire porté par l'atome d'azote, il est de couleur violacée qui absorbe à 517nm. En présence d'un antioxydant l'électron célibataire devient apparié, ce qui conduit à la décoloration du radical DPPH[•] du violet au jaune pour obtenir sa forme réduite DPPH-H (Schéma IV.1). Ceci peut être estimé quantitativement en mesurant la diminution de l'absorbance à cette longueur d'onde [9]. Ces absorbances servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH[•], qui est proportionnel au pouvoir anti-radicalaire de l'échantillon.

IV.2.3. Méthode de réduction du complexe cuivre-néocuproïne

La méthode "CUPRAC" est basée sur la mesure l'absorbance du complexe cuivre néocuproïne II [Cu(Nc)₂]⁺ formé en raison de la réaction redox entre un antioxydant et le complexe cuivre néocuproïne I [Cu(Nc)₂]²⁺. En effet, en présence d'un agent antioxydant, le complexe cuivre-

Chapitre IV. Evaluation biologique de quelques composés synthétisés.

néocuproïne est réduit produisant ainsi un complexe chromogène de $\text{Cu} + 2\text{x-Nc}$, cette réaction est quantifiée à une longueur d'onde de 450 nm [10].



Shéma IV. 2. Réduction du complexe chromogène de $[\text{Cu}(\text{Nc})_2]^{2+}$.

Les antioxydants standards utilisés dans cette étude sont : le **BHT** (butylhydroxy toluène) et le **BHA** (butylhydroxy anisole), Ces deux composés sont largement utilisés dans l'industrie alimentaire et d'autres secteurs en raison de leurs propriétés antioxydantes, qui aident à prolonger la durée de conservation des produits en empêchant la détérioration due à l'oxydation. Structuellement, ce sont des dérivés phénoliques qui se présentent sous les formes suivantes :

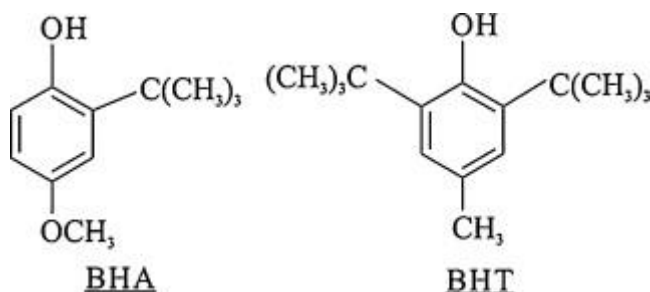


Figure IV. 1. Structure chimique de BHT et BHA

IV.2.3. Mise en œuvre pratique

L'activité antiradicalaire au DPPH[•] est déterminée selon la méthode décrite par M.Blois, 1958 [11]. L'étude est menée à partir de mélanges contenant chacun 160 µl d'une solution du DPPH[•] et 40 µl de différentes concentrations de produit sur une microplaque a 96 puits. Le contrôle négatif est préparé de la même manière, sauf que le solvant (DMSO) a été utilisé à la place de produit à étudier. Chaque mélange est incubé à une température ambiante et à l'obscurité pendant 30 min et l'absorbance est mesurée à 517 nm. Le BHA et le BHT ont été utilisés comme antioxydants standards. Le pourcentage d'inhibition est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Inhibition (\%)} = [(\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}) / \text{Abs contrôle}] \times 100$$

Abs contrôle : absorbance du contrôle négatif (solution DPPH[•] + solvant).

Abs échantillon : absorbance du test effectué (du DPPH[•] avec l'espèce antioxydante).

En ce qui concerne la méthode de CUPRAC, elle a été utilisée selon le protocole décrite par R.Apak et al, 2004 [12]. Un mélange contenant 60 µl d'acétate d'ammonium, 50 µl de chlorure de cuivre, 50 µl de néocuproïne et 40 µl d'extrait en différentes concentrations a été introduit dans une microplaque à 96 puits. Ensuite le mélange est incubé pendant une heure puis l'absorbance est mesurée à 450 nm. Comme dans le cas précédent les deux produits BHA et le BHT ont été utilisés comme antioxydants standards. Les résultats ont été calculés à titre de A_{0,5}.

IV.2.4. Discussion des résultats

- **Activité antiradicalaire au DPPH[•] :**

La décoloration observée est un indicateur de l'efficacité du composé mis en évidence dans la capture des radicaux libres. Les composés BHA et BHT ont été utilisés comme points de référence dans cette démarche visant à piéger les radicaux libres. La méthode DPPH[•] repose sur la réduction d'une solution alcoolique de DPPH en présence d'un antioxydant, générant ainsi un hydrogène H[•] ou un électron conduisant à la forme non radicalaire DPPH-H. Les graphiques ci-dessous illustrent la variation du pourcentage du pouvoir inhibiteur en fonction de la concentration de chaque produit à étudier. Selon les résultats présentés dans la Fig IV.2, il semble que le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration, que ce soit pour les antioxydants pris comme référence (BHA et BHT) ou pour les produits synthétisés étudiés.

La **IC50** ou concentration inhibitrice de 50 % est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50 % de radical DPPH[•]. Les IC50 sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés : pourcentages d'inhibition en fonction des différentes concentrations des fractions de produits à tester.

Tableau IV. 1. Inhibition du radical DPPH[•] par les différents produits synthétisés.

Concentration		% d'inhibition						IC ₅₀ (µg/ml)
(µg/ml)		50	100	200	400	800	1600	
Produits Et standards								
2-CIMHB		7,73±0.72	15,04±0.95	28,09±0.072	58,16±2.23	60,50±1.25	67,59±1.35	291,37±1.88
2-CIBHB		5,06±0.53	11,01±1.44	18,81±0.60	56,15±2,24	61,55±1.32	68,69±1.89	312,97±3.24
4-CIPHO		12.40±1,42	43.70±0,37	70.49±2,29	82.48±1,07	83.75±0,10	84.05±1.15	123.83±2.50
C1		30.01±0.50	52.77±0.88	61.56±1.55	66.14±2.23	76.99±2.75	77.01±1.75	61.65±0.60
An2		26,13±0.00	47,81±1.88	61,42±2,37	73,94±1.23	84,95±3.75	NT	23,44±1.44
C2		54,69±0,41	64,60±1.95	71,37±1.00	77,56±0.72	84,12±0.75	NT	15,13±0.53
BHA		79,89±0,26	81,73±0,10	84,18±0,10	87,13±0,17	89,36±0,19	90,14±0,00	6.14±0.41
BHT		72,63±2,06	88.73±0,89	94.00±0,31	94.97±0,08	95.38±0,41	95.02±0,23	12.99±0.41

À la lumière des résultats obtenus, il est observé que nos six produits originaux en l'occurrence: **2-CIMHB**, **2-CIBHB**, **4-CIPHO**, **C1**, **An2** et **C2** démontrent la capacité de neutraliser le radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]), par la visualisation du passage de la couleur violette à la couleur jaune du diphényl-picrylhydrazine. De plus, il est noté que les deux complexes **C1** et **C2** pour lesquels IC₅₀ = 61.65 et 15.13 µg/ml, respectivement affichent une activité supérieure à celle des ligands **4-CIPHO** et **An2** à l'état libre où leur IC₅₀ = 123.83 et 23.44 µg/ml, respectivement. Dans toutes les concentrations, le pourcentage d'inhibition des contrôles positifs (BHA et BHT) est observé comme étant supérieur à celui des produits testés. Cette observation découle de la plus grande activité des structures phénoliques présentes dans les standards BHA et BHT par rapport aux composés aniliniques tels que les hydrazones et les azines. Cette disparité s'explique par les faibles énergies de dissociation des liaisons O–H, qui sont inférieures à celles des liaisons N–H. Par conséquent, les composés phénoliques ont une aptitude relativement plus élevée à perdre un atome d'hydrogène que les aniliniques [13].

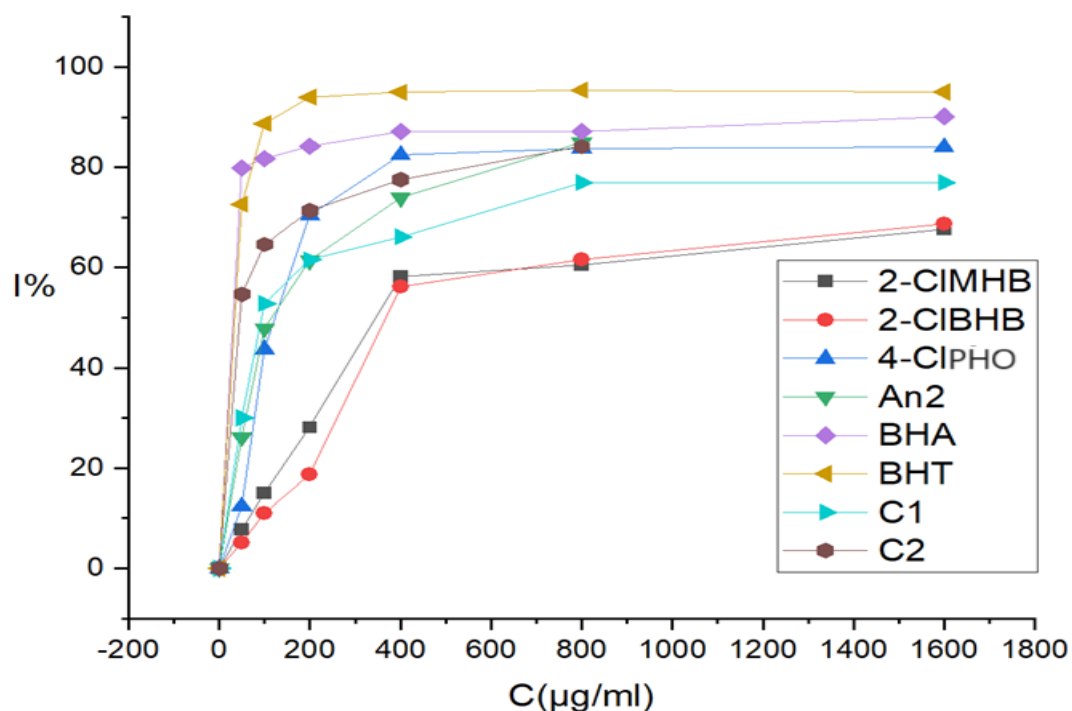


Figure IV. 2. Variations des % d'inhibition en fonction des concentrations des produits testés.

En ce qui concerne l'histogramme illustré dans la figure suivante (Fig IV.3), présentant les valeurs de l'IC₅₀ de chacun de nos bases testées en comparaison avec les produits standards, il est clairement observé que le complexe C2 démontre un pouvoir antioxydant intéressant, légèrement proche de celui des antioxydants de référence (BHT et BHA). Cette constatation nous incite à envisager des travaux futurs visant à la conception de nouveaux complexes à base de nouveaux dérivés d'hydrazine qui seraient dotés de propriétés antioxydantes pertinentes.

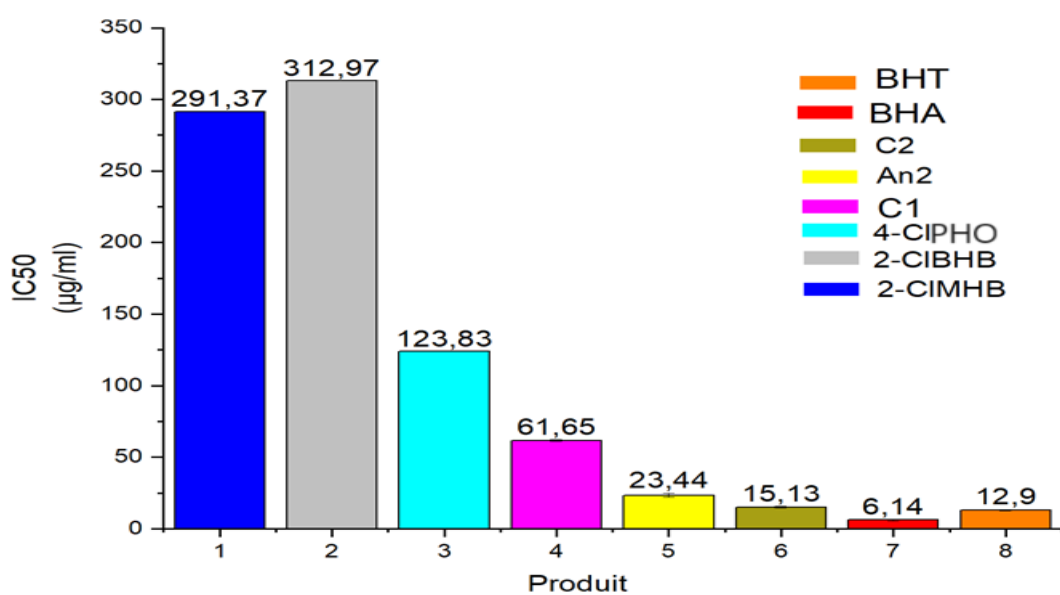


Figure IV. 3. Valeurs des IC₅₀ du test DPPH• pour les différents produits synthétisés.

- **Activité antioxydante par la réduction du complexe cuivre-néocuproïne (CUPRAC) :**

La méthode CUPRAC repose sur la mesure de l'absorbance à 450 nm de la réduction du complexe stable néocuproïne-cuivre (II), de couleur bleue, en présence d'un antioxydant, aboutissant au complexe stable néocuproïne-cuivre (I), de couleur orange. Les valeurs $A_{0,50}$ de la réaction ont été déterminées pour les hydrazones **2-CIMHB** et **2-CIBHB**, ainsi que pour les produits standards BHA et BHT, comme indiqué dans le [tableau IV.2](#)

Selon les résultats répertoriés dans ce tableau ([Tab IV.2](#)), le composé **2-CIMHB** semble exhiber une activité de réduction importante du complexe cuivre-néocuproïne ($A_{0,50} = 6.61 \pm 0.47 \mu\text{M}$), presque équivalente aux antioxydants standards BHA et BHT ($A_{0,50} = 5.66 \pm 0.12$ et $5.99 \pm 0.29 \mu\text{M}$). En revanche, l'hydrazone **2-CIBHB** a présenté une faible activité ($A_{0,50} = 12.65 \pm 0.19 \mu\text{M}$) par rapport au composé standard BHT. Cette étude confirme que la mono-hydrazone **2-CIMHB** possède une meilleure capacité de réduction du complexe cuivre-néocuproïne que la bis-hydrazone **2-CIBHB** comme fut observé dans le test avec le DPPH[•]. Cette supériorité s'expliquerait par la présence de groupements carbonyle dans la **2-CIMHB**, caractérisé par des propriétés oxydatives significatives permettant la réduction aisée du complexe néocuproïne-cuivre (II).

Tableau IV. 2. Capacité antioxydante des hydrazones **2-CIMHB** et **2-CIBHB** dans la réduction du complexe cuivre (II)-néocuproïne

produits	Absorbance							
	3.12 μM	6.25 μM	12.5 μM	25 μM	50 μM	100 μM	200 μM	$A_{0,50} \mu\text{M}$
2-CIMHB	0,31±0,00	0,47±0,02	0,70±0,01	1,04±0,05	1,52±0,04	1,85±0,38	3,07±0,05	6,61±0,47
2-CIBHB	0,26±0,02	0,35±0,01	0,48±0,03	0,62±0,00	0,85±0,02	1,48±0,04	2,10±0,02	12.65±0.19
BHA	0.34±0.02	0.55±0.02	0.91±0.04	1.51±0.07	2.46±0.07	3.47±0.07	3.86±0.09	5.66±0.12
BHT	0.28±0.01	0.52±0.01	0.74±0.03	1.19±0.03	1.88±0.04	2.90±0.06	3.75±0.11	5.99±0.29

IV.3. Évaluation de l'activité anti-cholinestérase

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurologique chronique caractérisé par des troubles de la mémoire, un dysfonctionnement cognitif, des troubles du comportement et des déficits dans les activités de la vie quotidienne. La MA s'est avérée être associée à un déficit cholinergique dans le cerveau post-mortem caractérisé par une diminution significative de la quantité d'acétylcholine. L'activité anti-cholinestérase se réfère à la capacité d'une substance à inhiber les enzymes cholinestérases, telles que l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE). Ces enzymes sont responsables de la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur dans le système nerveux, et leur inhibition peut avoir des implications dans divers domaines, notamment la neurologie. Les médicaments actuels (tacrine,

rivastigmine et donépézil) ayant une activité inhibitrice de l'AChE ont des effets secondaires et ne sont efficaces que dans les formes bénignes de la maladie d'Alzheimer. Il est donc impératif de développer de nouveaux principes actifs contre la MA.

IV.3.1. Inhibition de la butyrylcholinestérase et acétylcholinestérase par la méthode d'Ellman

La méthode d'Ellman est une technique couramment utilisée pour mesurer l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) ou le butyrylcholinestérase (BuChE). AChE est une enzyme qui décompose l'acétylcholine dans le système nerveux. L'AChE est essentielle pour la terminaison de la transmission synaptique cholinergique, et son inhibition peut avoir des implications dans divers domaines, notamment en toxicologie et en pharmacologie. En ce qui concerne l'inhibition de la butyrylcholinestérase, elle va engendrer une augmentation de la concentration de la butyrylcholine, ce qui est considéré comme un traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer ^[14]. Cette inhibition peut être évaluée in vitro selon la méthode d'Ellman et al, (1961) ^[15].

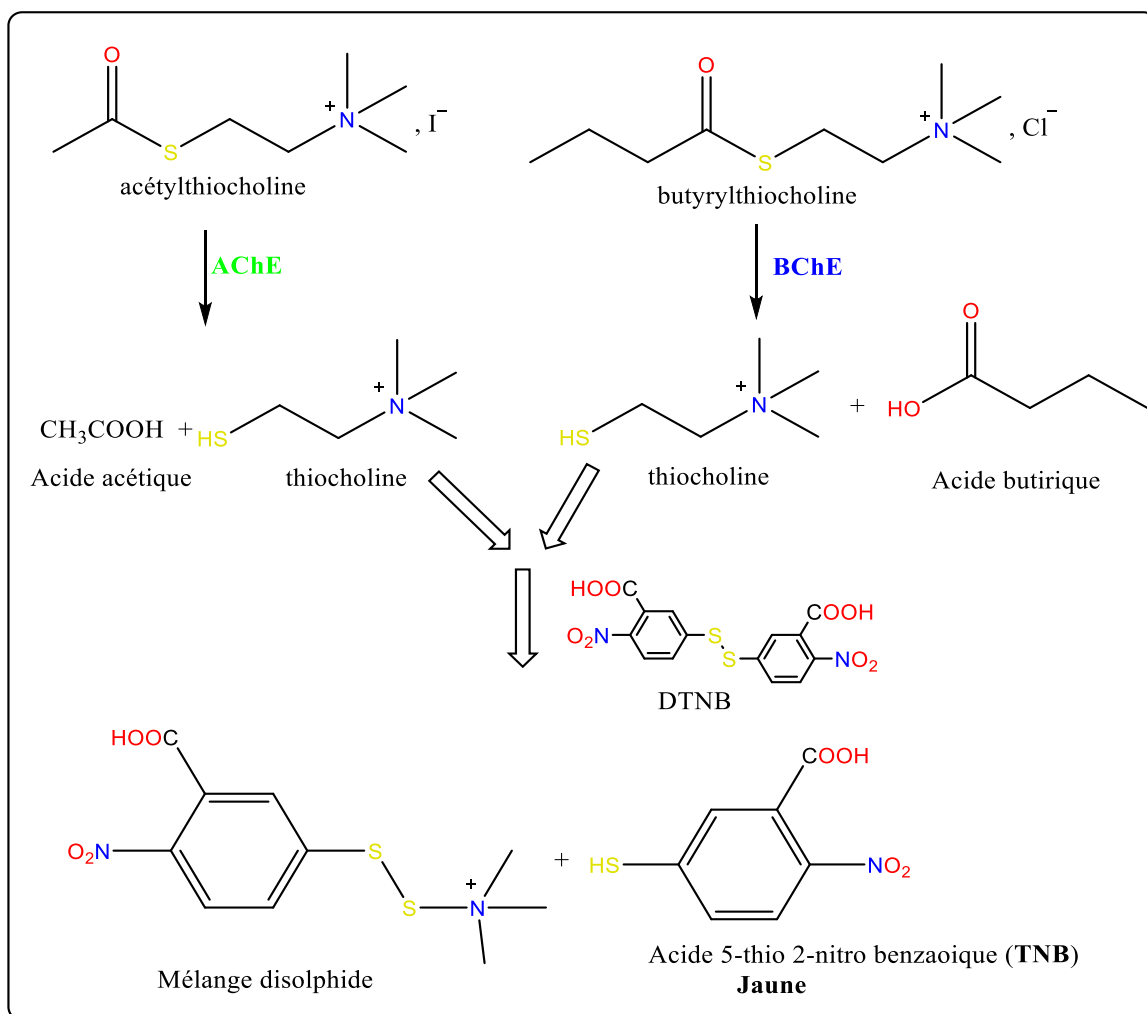
La méthode d'Ellman repose sur l'utilisation d'un composé appelé DTNB (acide 5,5'-dithio bis (2-nitrobenzoïque), également connu sous le nom de réactif d'Ellman. Ce composé réagit avec les groupes thiol (-SH) présents dans les cystéines des protéines, formant un produit jaune détectable à une longueur d'onde de 412 nm. Voici comment la méthode d'Ellman est généralement réalisée pour mesurer l'inhibition de l'AChE :

Préparation des solutions d'enzymes (AChE et BuChE): Ces deux enzymes sont des extraits à partir de tissus ou isolées de sources biologiques, puis elles sont diluées dans un tampon approprié.

Préparation de la solution de substrat: Les solutions des substrats contiennent l'acétylthiocholine et chlorure de butyrylthiocholine, sont des substrats artificiels de l'AChE et de BuChE, respectivement.

Réaction enzymatique: L'AChE catalyse la décomposition de l'acétylthiocholine en acide acétique et thiocholine. Cette dernière réagit avec le réactif d'Ellman (DTNB), formant un produit jaune le thio-nitrobenzoate, détectable spectrophotométriquement à 412 nm, Il est de même avec le BuChE.

Mesure de l'inhibition: En présence d'un inhibiteur de l'AChE ou BuChE, la réaction enzymatique est réduite, conduisant à une diminution de la production du produit jaune. La mesure de cette diminution permet d'évaluer le degré d'inhibition des deux enzymes l'AChE et BuChE.



Shéma IV. 3. Mécanisme chimique de la méthode d'Ellman et al, (1961).

IV.3.2. Mise en œuvre pratique

Les activités inhibitrices de l'AChE (acétylcholinestérase) et de la BChE (butyrylcholinestérase) ont été déterminées en utilisant une méthode spectrophotométrique légèrement modifiée basée sur celle d'Ellman, précédemment décrite dans différentes études. Les substrats pour les deux réactions étaient l'iodure d'acétylthiocholine et le chlorure de butyrylthiocholine pour les enzymes AChE et BChE, respectivement.

Un volume de réaction de 200 μL a été utilisé dans cette expérience [16], dans laquelle 10 μL de l'échantillon des composés synthétisés à différentes concentrations dans le DMSO ont été mélangés avec 20 μL d'enzyme (AChE et BuChE) et 150 μL de solution tampon de phosphate de sodium (100 mM, pH = 8,0) et incubés pendant 15 minutes à 37 °C. Cette incubation a été suivie de l'ajout de 10 μL de DTNB (0,5 mM) et de 10 μL de la solution de substrat. Ce mélange a été incubé une deuxième fois dans les mêmes conditions. L'absorbance de la solution a été

estimée par le spectrophotomètre à $\lambda = 412$ nm. Toutes les mesures ont été effectuées en triplicata, avec la galantamine servant de standard pour la comparaison d'activité.

Le pourcentage d'inhibition (I %) a été calculé en utilisant la formule ci-dessous :

$$I \% = \frac{E - S}{E} \times 100$$

Où : **E** : la densité optique de l'enzyme sans échantillon.

S : la densité optique de l'enzyme en présence de l'échantillon.

IV.3.3. Discussion des résultats

Les hydrazones nouvellement synthétisées (**2-CIMHB** et **2-CIBHB**) ont été testées in vitro pour leurs propriétés anti-cholinestérase contre les enzymes **AChE** et **BuChE** à différentes concentrations de composés étudiés (de 3,125 à 200 μ M), en utilisant la technique spectrophotométrique et prenant la Galantamine comme composé de référence. Toutes les inhibitions en pourcentage et les valeurs d'IC₅₀ ont été calculées et résumées dans les tableaux (Tab IV.3 et IV.4). Les résultats ont révélé que les deux composés hydrazones ont un effet inhibiteur modéré sur l'enzyme AChE, avec des valeurs de IC₅₀ de l'ordre de 21,80 \pm 1,10 μ M pour 2-CIMHB et 10,38 \pm 1,27 μ M pour 2-CIBHB, qui étaient extrêmement proches de celles du médicament de référence Galantamine (6,27 \pm 1,15). De même, comme on peut le voir dans le Tab IV.4, les valeurs de IC₅₀ obtenues ont révélé que les composés cibles étaient des inhibiteurs puissants de enzyme BuChE, avec des valeurs de IC₅₀ égales à 20,95 \pm 1,29 et 31,21 \pm 1,50 μ M pour 2-CIMHB et 2-CIBHB, respectivement, montrant ainsi une plus grande puissance d'activité que celle observée dans le cas de la galantamine (34,75 \pm 1,99 μ M). En comparaison avec l'enzyme AChE, les deux hydrazones synthétisées étaient plus sélectives pour la BuChE que le médicament standard galantamine. En conséquence, on peut considérer que les deux hydrazones préparées pourraient être des candidats agents anticholinestérasiques pour une utilisation dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Tableau IV. 3. Pourcentage d'inhibition (%) des produits testés contre l'acétylcholinestérase.

Conc. (μ M)	2-CIMHB	2-CIBHB	Galantamine
3.125	13.59 \pm 0.00	7.73 \pm 3.06	35.93 \pm 2.28
6.25	19.22 \pm 2.63	39.78 \pm 2.83	43.77 \pm 0.00
12.5	25.58 \pm 2.42	54.17 \pm 3.95	68.50 \pm 0.31
25	57.97 \pm 2.58	88.69 \pm 2.57	80.69 \pm 0.41
50	62.62 \pm 2.91	93.64 \pm 1.61	85.78 \pm 1.63
100	81.39 \pm 1.93	97.48 \pm 1.93	91.80 \pm 0.20
200	84.12 \pm 0.09	98.60 \pm 2.57	94.77 \pm 0.34
IC₅₀ (μM)	21.80 \pm1.10	10.38 \pm1.27	6.27 \pm 1.15

Tableau IV. 4. Pourcentage d'inhibition (%) des produits testés contre le butrylcholinestérase.

Conc. (μM)	2-CIMHB	2-CIBHB	Galantamine
3.125	22.62 \pm 0.32	6.62 \pm 1.27	3.26 \pm 0.62
6.25	36.19 \pm 1.77	12.47 \pm 0.06	6.93 \pm 0.62
12.5	36.52 \pm 1.67	36.01 \pm 0.19	24.03 \pm 2.94
25	51.31 \pm 1.22	44.69 \pm 0.51	45.13 \pm 2.60
50	67.49 \pm 1.68	64.77 \pm 2.46	63.87 \pm 2.85
100	84.85 \pm 1.13	81.50 \pm 1.60	73.57 \pm 0.77
200	97.43 \pm 0.83	86.17 \pm 1.97	78.95 \pm 0.58
IC ₅₀ (μM)	20.95\pm1.29	31.21\pm1.50	34.75\pm1.99

IV.4. Évaluation de l'activité antibactérienne

Les dérivés d'hydrazine comprennent des structures qui renferment des fragments azométriques caractérisés par une double liaison azote-carbone, conférant ainsi des propriétés distinctives à ces molécules. Au-delà de leur importance en chimie organique, les bases de Schiff suscitent un intérêt croissant dans le domaine de la recherche biomédicale en raison de leurs potentiels effets biologiques, notamment leur activité antibactérienne [17,18]. L'évaluation de l'activité antibactérienne des bases de Schiff revêt une importance significative dans le contexte de la lutte contre les infections bactériennes, un défi perpétuel pour la santé humaine. Les propriétés structurales uniques de ces composés pourraient conduire au développement de nouveaux agents antibactériens prometteurs. Cette étude vise à explorer et à comprendre les mécanismes sous-jacents de l'action antibactérienne des bases de Schiff, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives dans la recherche de solutions thérapeutiques novatrices.

Dans cette optique, cette recherche s'attache à évaluer de manière approfondie l'efficacité antibactérienne des bases de Schiff synthétisées, en utilisant des méthodes standardisées de tests microbiologiques. Les résultats de cette évaluation pourraient non seulement contribuer à la compréhension des interactions moléculaires entre les bases de Schiff et les micro-organismes, mais également à l'identification de composés spécifiques présentant un potentiel antibiotique.

IV.4.1. Méthode de diffusion sur milieu gélosé

La méthode de diffusion est l'un des plus vieilles approches de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Cette technique consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différents produits à tester [19,20]. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformémentensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Cette méthode permet de mesurer *in vitro* le diamètre d'inhibition (zone claire)

qui représente la zone de non croissance bactérienne. Plus le diamètre d'inhibition est grand, plus l'activité antibactérienne est importante.

IV.4.2. Microorganismes utilisés

L'activité antibactérienne des produits a été évaluée sur des souches obtenues auprès du laboratoire de microbiologie Appliquée département de microbiologie.

- **Staphylococcus aureus** : les staphylocoques sont des bactéries, impliquées dans des pathologies variées et souvent responsables d'infections contractées dans les hôpitaux. Leur habitat naturel est constitué par les flores cutanées et muqueuses humaines et animales. Les staphylocoques sont des cocci à gram positif classiquement disposés en amas. Certaines espèces de staphylocoques sont actuellement identifiées, dont l'espèce principale : *Staphylococcus aureus* (plus communément appelé staphylocoque doré) [21].
- **Bacillus subtilis** : est un genre de bactérie Gram-positives retrouvés généralement dans les sols ainsi que dans le microbiote intestinal du tractus digestif. Le genre *Bacillus* correspond à des bactéries en forme de bâtonnets (1,2 à 10µm de long), chimio-hétérotrophes, généralement mobiles, Ce sont des bactéries aérobies strictes ou facultatives. Elle peut provoquer une intoxication alimentaire [22].
- **Escherichia coli Escherichia coli (E.coli)** : est un bacille à coloration de gram négative, mobile, aérobic qui appartient à la famille des entérobactéries. Cette bactérie présente la caractéristique unique d'être à la fois un germe commensal de la flore intestinale présent chez tous les individus a des taux de 10^6 à 10^9 ufc /g de selles et le premier germe pathogène responsable d'infection communautaire [23].
- **Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas aeruginosa (PA)** : ou bacille pyocyanique, est un germe gram négative, très répandu dans l'environnement, pathogène opportuniste, parfois commensal de sujets sains, fréquemment résistant aux biocides et aux antibiotiques [24].

IV.4.3. Mise en œuvre pratique

L'évaluation de l'activité antibactérienne des produits synthétisés se fait en plusieurs étapes:

Préparation des solutions des différentes concentrations: tout d'abord on prépare des solutions mère de concentration 1 mg/ml des deux produits l'hydrazone **4-CIPHO** et l'azine **As** dans le DMSO, en suite on a procédé à des dilutions de concentrations différentes réparties comme suit : $C_1= 1$, $C_2= 10 \cdot 10^{-2}$, $C_3= 5 \cdot 10^{-2}$ et $C_4= 2.5 \cdot 10^{-2}$ mg/ml,

Chapitre IV. Evaluation biologique de quelques composés synthétisés.

Repiquage des espèces bactériennes: Les différentes espèces bactériennes ont été repiquées par la méthode des stries, puis incubées à 37 °C afin d'obtenir des colonies isolées qui vont servir à la préparation de l'inoculum.

Préparation de l'inoculum: Pour préparer l'inoculum, on racle 4 colonies bien isolées et parfaitement identiques à partir d'une culture de 18h, sur le milieu d'isolement puis déchargées dans de l'eau physiologique stérile pour diminuer la concentration de 10^8 à 10^6 M. La suspension bactérienne est ensuite homogénéisée à l'aide d'un vortex [25].

Préparation des disques: Pour préparer des disques de 6 mm de diamètre, on utilise le papier filtre de wattman N°6, puis on les met dans un tube à essai pour les stériliser à une température de 140 °C sous une pression de 2 bar pendant 90 minute.

Stérilisation du matériel utilisé : Les embouts, les tubes de préparation des solutions, le tout est stérilisé dans l'autoclave et ceci pour éviter la contamination des boîtes de Pétri.

Préparation de milieu de culture : L'évaluation de l'activité antibactérienne de nos composés, a été réalisée par la méthode de diffusion en milieu solide. Ce milieu est liquéfié dans l'autoclave (à une température de 120°C et une pression de 1 bar) puis, on prélève à chaque fois un flacon contenant le milieu de culture que l'on coule sur des boîtes de Pétri sur une épaisseur de 4 mm tout en veillant à manipuler obligatoirement dans la zone stériles autour du bec bensen. On les laisse refroidir et bien séchées avant l'emploi [26].

Ensemencement: Un écouvillon stérile est trempé dans la suspension bactérienne, essoré en le pressant fermement sur la paroi interne du tube afin de le décharger au maximum, puis frotté sur la totalité de la surface gélosée sèche, de haut en bas, en stries serrées. L'opération est répétée deux fois en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même, l'ensemencement est fini en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose, l'écouvillon est rechargé à chaque fois qu'une boîte de Pétri est ensemencée [27]. L'ensemencement s'effectue de telle sorte à assurer une distribution homogène des bactéries. A l'aide d'une pince stérile, les disques de papier filtre sont déposés sur la surface de la gélose préalablement ensemencé par les suspensions microbiennes, les disques doivent être espacés d'au moins 24mm centre à centre. Pour chaque boîte de pétri, on dépose 4 disques. A l'aide d'une micropipette, on injecte 20 µl de différentes solutions de nos produits synthétisés préalablement dissouts dans le DMSO sur les disques.

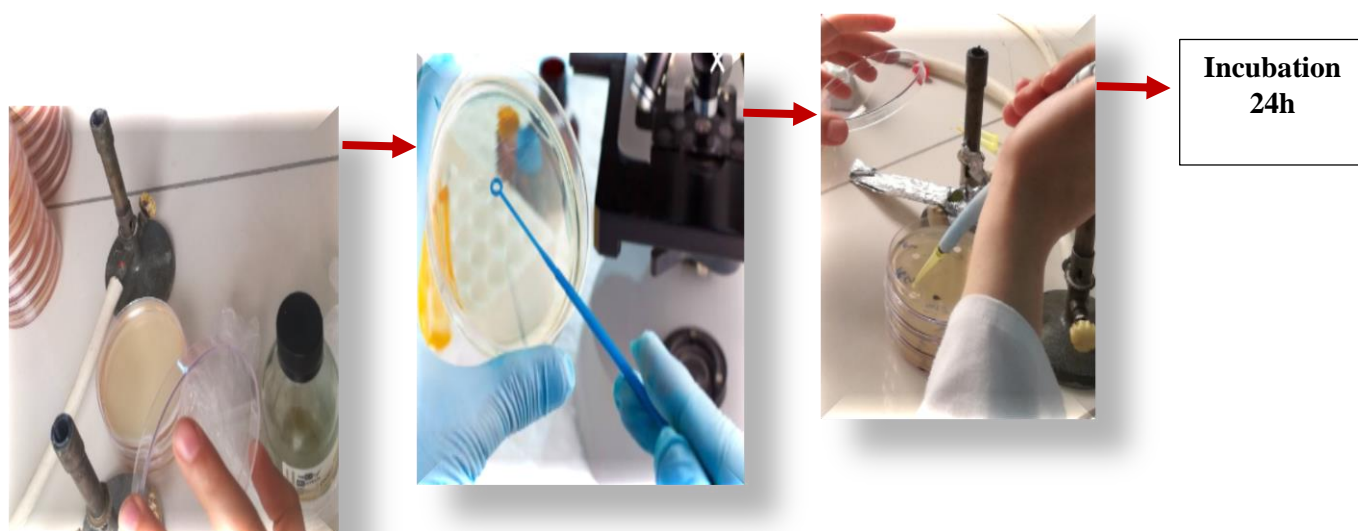


Figure IV. 4. Principales étapes dans l'étude de l'activité anti bactérienne

Un disque qu'on imprègne de 20 μ l de DMSO comme témoin négative également prélevé à l'aide de la micropipette. Des disques d'antibiotiques utilisés comme témoins positifs (la gentamicine) pour chaque souche bactérienne, les boîtes sont ensuite incubées immédiatement pendant 18 à 24 heures à 37°C. L'activité antibactérienne est déterminée en termes de diamètre de la zone d'inhibition produite autour des disques après 24 h d'incubation à 37° C [28].

IV.4.4. Lecture et discussion des résultats

La lecture s'effectue en mesurant sur chaque disque le diamètre d'inhibition du produit synthétisé. Cette distance millimétrique est ensuite reportée sur l'échelle de concordance afin que la souche soit interprétée sensible, intermédiaire ou résistante vis à-vis des produits étudiés [29]. Les bactéries montrant une sensibilité aux deux bases (4-CIPHO et As), sont sélectionnées pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI). Plus la zone d'inhibition mesurée est grande, plus le germe est sensible.

En utilisant une règle, les diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne autour des disques imprégnés de diverses solutions des deux produits sont mesurés pour toutes les souches testées. Les résultats de l'évaluation de l'activité antimicrobienne de nos composés sont détaillés dans le tableau ci-dessous (Tab IV. 5):

Chapitre IV. Evaluation biologique de quelques composés synthétisés.

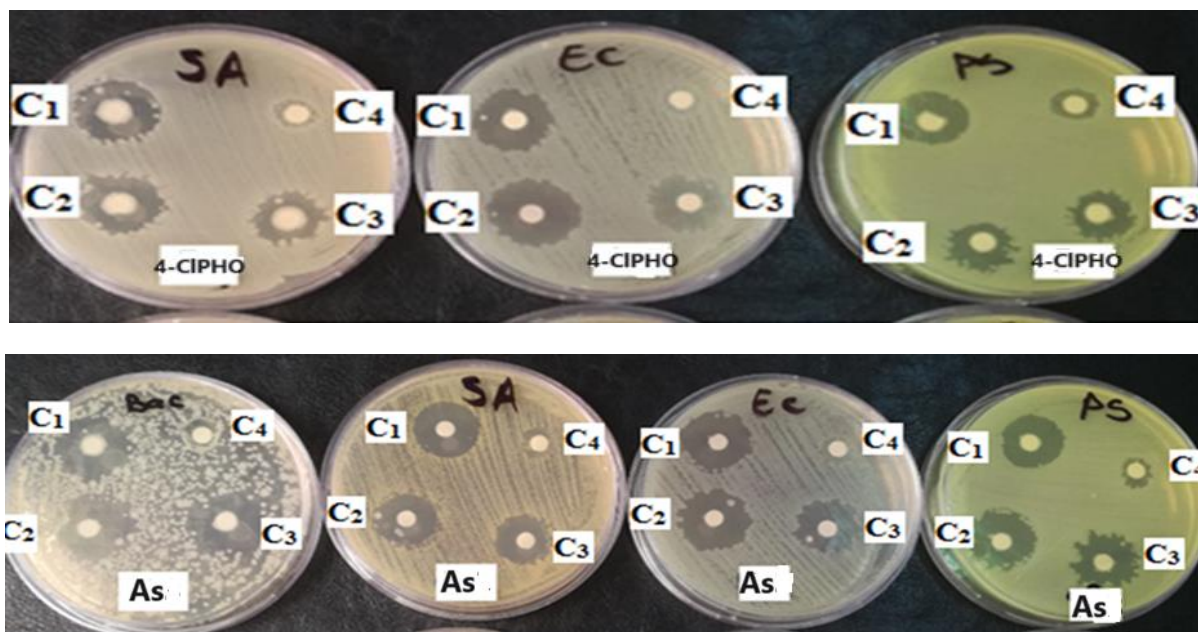


Figure IV. 5. Zones d'inhibition obtenues par la méthode de diffusion sur disque.

Tableau IV. 6. Diamètres des zones d'inhibition des différentes concentrations en (mm) pour les composés étudiés.

Produit	Conc (mg/ml)	Bacillus (G+) (ATCC6633)	E. Coli (G-) (ATCC 8739)	P. aeruginosa (G-) (ATCC 6538P)	S. aureus (G+) (ATCC 6538P)
4-CIPHO	1	NA	10.5 ± 0.5	10.0 ± 0.5	9.5 ± 0.5
	10.10 ⁻²	NA	11.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5	9.5 ± 0.5
	5.10 ⁻²	NA	5.0 ± 0.5	2.5 ± 0.5	5.5 ± 0.5
	2.5.10 ⁻²	NA	NA	NA	2.0 ± 0.5
As	1	17.5 ± 0.5	12.0 ± 0.5	12.0 ± 0.5	9.0 ± 0.5
	10.10 ⁻²	17.5 ± 0.5	11.0 ± 0.5	11.5 ± 0.5	9.0 ± 0.5
	5.10 ⁻²	14.0 ± 0.5	10.0 ± 0.5	9 ± 0.5	7.5 ± 0.5
	2.5.10 ⁻²	4.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5	NA	1.0 ± 0.5
T⁺	1	21.5 ± 0.5	12.0 ± 0.5	22 ± 0.5	11.0 ± 0.5
T⁻	NA	NA	NA	NA	NA

Témoin positif (T⁺): Gentamicine, Témoin négative (T⁻): DMSO, NA : produit non active (0.00 mm)

Comme indiqué dans le tableau, l'activité antibactérienne varie en fonction du microorganisme testé et des concentrations des échantillons. En effet, l'hydrazone **4-CIPHO** démontre un effet inhibiteur de la croissance bactérienne à l'égard des trois germes (Escherichia coli, Staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa), mais n'affecte en rien la croissance du

Chapitre IV. Evaluation biologique de quelques composés synthétisés.

germe Bacillus. Cette activité est plus intéressante dans l'azine **As**, où l'on observe des zones d'inhibition de diamètre significatif, presque équivalentes à celles du témoin positif (T⁺), la gentamicine. La disparité dans le comportement antibactérien entre ces deux bases pourrait s'expliquer par les interactions inter-membranaires au sein des parois cellulaires des microorganismes examinés.

Cette évaluation vise à définir la Concentration Minimale Inhibitrice (**CMI**), qui représente la quantité minimale par unité de volume du produit testé, empêchant toute croissance bactérienne visible à l'œil nu. En l'occurrence, la valeur de ce paramètre (**CMI**) pour les deux produits, **4-CIPHO** et **As**, est de 5.10^{-1} mg/ml pour les quatre souches considérées, correspondant à la deuxième dilution.

Cette investigation requiert des recherches plus approfondies, notamment avec d'autres souches bactériennes, et l'application de simulations bio-informatiques telles que le Docking et la QSAR, qui permettraient d'obtenir davantage d'informations sur l'interaction entre le ligand et les membranes cellulaires des bactéries.

Références

- [1] Ristić, M. N., Radulović, N. S., Dekić, B. R., Dekić, V. S., Ristić, N. R., & Stojanović-Radić, Z. (2019). Synthesis and spectral characterization of asymmetric azines containing a coumarin moiety: the discovery of new antimicrobial and antioxidant agents. *Chemistry & Biodiversity*, 16(1), e1800486.
- [2] Kurteva, V. B., Simeonov, S. P., & Stoilova-Disheva, M. (2011). Symmetrical acyclic aryl aldazines with antibacterial and antifungal activity. *Pharmacology & Pharmacy*, 2(01), 1.
- [3] Subedi, L., Kwon, O. W., Pak, C., Lee, G., Lee, K., Kim, H., & Kim, S. Y. (2017). N, N-disubstituted azines attenuate LPS-mediated neuroinflammation in microglia and neuronal apoptosis via inhibiting MAPK signaling pathways. *BMC neuroscience*, 18(1), 1-12.
- [4] Chouiter, A. D., Mousser, M. O., Mousser, H. B., Krid, A., Belkhiri, L., Fleutot, S., & François, M. (2023). Synthesis, spectra, crystal, DFT, molecular docking and in vitro cholinesterase inhibition evaluation on two novel symmetrical Azine Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1281, 135171.
- [5] H.A. Arjun, R. Elancheran, N. Manikandan, K. Lakshmithendral, M. Ramathan, A. Bhattacharjee, N.K. Lokanath, S. Kabilan, (2019). Design, synthesis, and biological evaluation of (E)-N'-((1-chloro-3,4-dihydronaphthalen-2-yl) methylene)benzohydrazide derivatives as anti-prostate cancer agents, *Front. Chem.* 7474.
- [6] Liang, C., Xia, J., Lei, D., Li, X., Yao, Q., & Gao, J. (2014). Synthesis, in vitro and in vivo antitumor activity of symmetrical bis-Schiff base derivatives of isatin. *European journal of medicinal chemistry*, 74, 742-750.
- [7] Kisaoglu, A., Borekci, B., Yapca, O. E., Bilen, H., and Suleyman, H. (2013) Tissue damage and oxidant/antioxidant balance, *The Eurasian journal of medicine* 45, 47.
- [8] Sohal, R. S., Mockett, R. J., and Orr, W. C. (2002) Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, *Free Radical Biology and Medicine* 33, 575-586
- [9] Venkatachalam, H., Nayak, Y., and Jayashree, B. (2012) Evaluation of the antioxidant activity of novel synthetic chalcones and flavonols, *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 3, 216.
- [10] Karadag, A., Ozcelik, B., & Saner, S. (2009). Review of methods to determine antioxidant capacities. *Food analytical methods*, 2, 41-60.
- [11] Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
- [12] Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., & Karademir, S. E. (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(26), 7970-7981.
- [13] Bendary, E., Francis, R., Ali, H., Sarwat, M., and El Hady, S. (2013) Antioxidant and structure–activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds, *Annals of Agricultural Sciences* 58, 173-181.
- [14] Orhan, I., Şener, B., Choudhary, M. I., & Khalid, A. (2004). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of some Turkish medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(1), 57-60.

- [15] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V. and Featherstone, R. M. (1961). "A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity". *Biochemical pharmacology*, 7, 88-95.
- [16] Sandeli, A. E. K., Khiri-Meribout, N., Benzerka, S., Gürbüz, N., Dündar, M., Karçı, H. and Özdemir, İ. (2021). Silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis and characterization, biological evaluation of Anti-Cholinesterase, anti-alpha-amylase, anti-lipase, and antibacterial activities, and molecular docking study. *Inorganica Chimica Acta*, 525, 120486.
- [17] Adjissi, L., Chafai, N., Benbouguerra, K., Kirouani, I., Hellal, A., Layaida, H., ... & Chafaa, S. (2022). Synthesis, characterization, DFT, antioxidant, antibacterial, pharmacokinetics and inhibition of SARS-CoV-2 main protease of some heterocyclic hydrazones. *Journal of Molecular Structure*, 1270, 134005.
- [18] El-Etrawy, A. A. S., & Sherbiny, F. F. (2021). Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling investigation of new N'-(2-Thiouracil-5-oyl) hydrazone derivatives as potential anti-breast cancer and anti-bacterial agents. *Journal of Molecular Structure*, 1232, 129993.
- [19] Chiter, C., Bouchama, A., Mouas, T. N., Allal, H., Yahiaoui, M., Warad, I., ... & Djedouani, A. (2020). Synthesis, crystal structure, spectroscopic and hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, DFT computations and antibacterial activity of new asymmetrical azines. *Journal of Molecular Structure*, 1217, 128376.
- [20] Fadda, A. A., Ghanem, R. A., Gaffer, H. E., Waly, M. M., & Tawfik, E. H. (2023). Synthesis, Antimicrobial Evaluation, and Molecular Docking of New Azole, Azine, Thiazole, and Chromene Derivatives. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(4), 3429-3449.
- [21] Bachmann, B. J. (1990). Linkage map of Escherichia coli K-8. *Microbiological reviews*, 54(2), 130-197.
- [22] Kunst, F. J., Ogasawara, N., Moszer, I., Albertini, A. M., Alloni, G., Azevedo, V., & Yoshikawa, H. (1997). The complete genome sequence of the gram-positive bacterium Bacillus subtilis. *Nature*, 390(6657), 249-256.
- [23] O. ZEYONS Études des interactions physicochimiques et biologiques entre des nanoparticules manufacturées et des bactéries de l'environnement .doc. Physicochimie : université de Paris VI - Pierre et Marie Curie, (2008).
- [24] Leclerc, H. (2002). Bactériologie de Pseudomonas aeruginosa. *La Presse thermale et climatique*, 139, 9-13.
- [25] Gachkar, L., Yadegari, D., Rezaei, M. B., Taghizadeh, M., Astaneh, S. A., & Rasooli, I. (2007). Chemical and biological characteristics of Cuminum cyminum and Rosmarinus officinalis essential oils. *Food chemistry*, 102(3), 898-904.
- [26] Rahmoun, N. M., Boucherit-Otmani, Z., Boucherit, K., Benabdallah, M., Villemin, D., & Choukchou-Braham, N. (2012). Antibacterial and antifungal activity of lawsone and novel naphthoquinone derivatives. *Medecine et maladies infectieuses*, 42(6), 270-275.
- [27] Bouyahya, A., Abrini, J., Bakri, Y., & Dakka, N. (2017). Screening phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'Origanum compactum. *Phytothérapie*, 15(6), 379-383.
- [28] Adesokan, A. A., Akanji, M. A., & Yakubu, M. T. (2007). Antibacterial potentials of aqueous extract of Enantia chlorantha stem bark. *African journal of biotechnology*, 6(22).

Chapitre IV. Evaluation biologique de quelques composés synthétisés.

[29] Le Houérou, H. N.(2001). Biogeography of the arid steppeland north of the Sahara. *Journal of Arid Environments*, 48(2), 103-128.

Conclusion générale

Conclusion générale et Perspectives

Conclusion Générale et Perspectives

La présente thèse a abordé de manière exhaustive le processus de synthèse, caractérisation et étude théorique par DFT/Docking moléculaire, suivi d'une évaluation biologique approfondie de nouveaux dérivés d'hydrazine. L'objectif principal était de combiner des approches expérimentales et théoriques pour comprendre en profondeur la structure, les interactions moléculaires qui peuvent y exister, les propriétés physico-chimiques et biologiques de l'ensemble des produits préparés.

Au cours de cette étude, la synthèse de huit nouvelles bases de Schiff dérivées d'hydrazine, de type Hydrazone et Azine, a été accomplie en utilisant l'hydrazine et la chlorophénylhydrazine pour réagir avec les dérivés carbonyles, le benzile, la butandione monoxime et l'acide dehydroacétique. La synthèse de chacun des dérivés a été suivie d'une caractérisation approfondie et détermination de sa structure chimique par les méthodes spectroscopiques UV-vis et IR et DRX effectuée sur des monocristaux ainsi que de ses propriétés physico-chimiques. Les produits résultants présentent dans leurs structures en plus de l'atome d'azote «N» l'hétéroatome oxygène «O», leur conférant la capacité de se coordonner avec des ions métalliques, permettant l'accès à la conception de nouvelles phases moléculaires organométalliques à propriétés physico-chimiques et biologiques intéressantes.

Les structures des nouvelles hydrazones et azines synthétisées en l'occurrence la 2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB et An1 ont été déterminée par la technique de diffraction RX effectuée sur un monocristal, suggérant une stéréochimie (Z, E) des différentes doubles liaisons des groupes iminiques présents dans chacune des molécules. Quant aux deux phases moléculaires de Cu^{2+} à base des deux dérivés d'hydrazine 4-CIPHO et An2, elles ont été obtenues sous forme de précipité. Différentes tentatives de recristallisation de ces complexes dans différents systèmes de solvants ont été entreprises mais en vain. Cependant une étude électrochimique a été effectuée sur les deux phases et la comparaison de leurs comportements avec celui de chacun des ligands (4-CIPHO et An2), nous a permis de confirmer que la réaction de complexation entre le cation métallique et les sites donneurs des ligands a effectivement eu lieu.

Un autre volet de ce travail a été consacré à une étude de certaines propriétés structurales et électroniques, effectuée sur les quatre nouvelles bases de Schiff 2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB et An1, en utilisant la méthode théorique fonctionnelle de la densité (DFT) avec la base hybride B3LYP. Les résultats théoriques déterminant la stéréochimie conformationnelle et configurationnelle de chacune des quatre bases, sont totalement en accord avec les résultats de la diffraction RX. Une légère différence a été enregistrée concernant les paramètres

Conclusion générale et Perspectives

géométriques notamment les distances et les angles de liaisons, concluant que les résultats de cette étude théorique sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. De plus une investigation théorique par le Docking Moléculaire a pu être menée sur quelques bases dérivées d'hydrazine, nous permettant d'élucider et prédire le comportement de ces dernières dans un milieu biologique.

L'évaluation biologique de certains composés synthétisés, a constitué une étape importante de cette thèse, permettant de déterminer leurs activités biologiques, en agissant d'une façon intéressante en tant qu'agents anti-Oxydantes, anti-Alzheimer et antibactérienne. Les résultats obtenus ont non seulement confirmé l'efficacité des approches théoriques utilisées, mais ont également ouvert la voie à de nouvelles perspectives dans le domaine de la conception de composés bioactifs.

En conclusion, cette thèse a permis d'intégrer avec succès des aspects expérimentaux et théoriques, offrant une compréhension holistique du processus de synthèse, de caractérisation, d'étude théorique et d'évaluation biologique. Les connaissances générées au cours de cette recherche contribuent non seulement à la science fondamentale, mais également à l'avancement des domaines de la chimie médicinale et de la conception de médicaments. Ces résultats apportent une contribution significative sur la base des connaissances actuelles et ouvrent de nouvelles perspectives pour des recherches futures dans le domaine de la chimie pharmaceutique et de la biologie moléculaires.

Trois parties des travaux effectués au cours de cette thèse ont pu faire l'objet de publications dans des revues de renommé international de catégorie A :

Deux dans "Journal of Molecular Structure" (2022,2024).

Une dans "Journal of Biomolecular Structure and Dynamics" (2024).

Résumé

À la recherche de nouvelles molécules bioactives, nous avons synthétisé une série de dérivés d'hydrazine, notamment des hydrazones et des azines, par le biais de la réaction de condensation d'hydrazine et du chlorophéylhydrazine avec des dérivés carbonyles (benzile, butandione monoxime et le DHA). Une évaluation du pouvoir chélatant de deux de ces dérivés envers le Cu(II) a été réalisée. Les structures des dérivés d'hydrazine ainsi que les phases moléculaires obtenues ont été élucidées à l'aide de méthodes spectrales telles que l'IR, l'UV-vis et la diffraction des rayons X sur monocristal. Une étude électrochimique par voltamétrie cyclique a été menée sur les deux complexes C1, C2, ainsi que sur leurs ligands, afin d'explorer leurs propriétés redox. Une étude computationnelle basée sur la méthode DFT a été réalisée pour des bases spécifiques, pour lesquelles nous disposons de données cristallographiques (2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB et An1). L'objectif était de comparer les résultats expérimentaux et théoriques afin d'obtenir des informations approfondies sur les propriétés électroniques de ces composés iminiques. En outre, des études in silico par docking moléculaire ont été effectuées dans les sites actifs de certaines protéines cibles pour prédire les modes d'interaction possibles et les énergies de liaison des différentes bases synthétisées au niveau moléculaire. Enfin, l'évaluation biologique des composés synthétisés a constitué une étape cruciale de cette thèse, visant à déterminer leur activité biologique et leur potentiel en tant qu'agents anti-oxydants, anti-Alzheimer et antibactériens.

Mots clés : Hydrazone, Azine, DRX, DFT, Doking Moléculaire, Activité biologique.

Abstract

In the search for new bioactive molecules, we synthesized a series of hydrazine derivatives, including hydrazones and azines, through the condensation reaction of hydrazine and chlorophyllhydrazine with carbonyl derivatives (benzil, butanone monoxime, and DHA). An evaluation of the chelating power of two of these derivatives towards Cu (II) was conducted. The structures of the hydrazine derivatives and the obtained molecular phases were elucidated using spectral methods such as IR, UV-vis, and single-crystal X-ray diffraction. An electrochemical study by cyclic voltammetry was carried out on the two complexes, C1 and C2, as well as their ligands, to explore their redox properties. A computational study based on the DFT method was performed for specific bases with available crystallographic data (2-CIMHB, 2-CIBHB, 3-CIBHB, and An1). The objective was to compare experimental and theoretical results to obtain in-depth information on the electronic properties of these iminic compounds. In addition, in silico studies through molecular docking were performed in the active sites of certain target proteins to predict possible interaction modes and binding energies of the different synthesized bases at the molecular level. Finally, the biological evaluation of the synthesized compounds constituted a crucial step in this thesis, aiming to determine their biological activity and potential as antioxidants, anti-Alzheimer and antibacterials agents.

Keywords: Hydrazone, Azine, DRX, DFT, Molecular Docking, Biological Activity.

المخلص

بحثاً عن جزيئات جديدة نشطة بيولوجياً، قمنا بتصنيع سلسلة من مشتقات الهيدرازين، بما في ذلك الهيدرازونات والأزينات، من خلال تفاعل تكثيف الهيدرازين والكلوروفينيل هيدرازين مع المشتقات الكربونية (البنزيل، البوتانديون مونوكسيم وحمض الهيدروأسيستيك). وقد أجري تقييم للقدرة المخيلية لإثنين من هذه المشتقات على النحاس الثنائي. تم توضيح هياكل مشتقات الهيدرازين والمعقدات التي تم الحصول عليها باستخدام طرق طيفية مثل الأشعة تحت الحمراء، الأشعة فوق البنفسجية المرئية و الأشعة السينية البلورية المفردة. أجريت دراسة كهروكيميائية باستخدام تقنية الفلظمترية الدورية على المعقدين C2, C1 وكذلك على مركباتهما المرتبطة من أجل استكشاف خصائص الأكسدة/إرجاع. تم إجراء دراسة حسابية تستند إلى طريقة DFT لبعض القواعد التي لدينا بياناتها البلورية.

كان الهدف هو مقارنة النتائج التجريبية والنظرية من أجل الحصول على معلومات معمقة عن الخصائص الإلكترونية لهذه المركبات المحاكاة. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء دراسات الالتحام الجزيئي في السيليكو في المواقع النشطة لبعض البروتينات المستهدفة للتنبؤ بأنماط التفاعل المحتملة وطاقات الربط للقواعد المختلفة المصنعة على المستوى الجزيئي.

أخيراً، كان التقييم البيولوجي للمركبات المصنعة خطوة حاسمة في هذه الأطروحة، بهدف تحديد نشاطها البيولوجي وإمكاناتها كعوامل مضادة للأكسدة ومضادة لمرض الزهايمر ومضادة للبكتيريا. الكلمات المفتاحية: الهيدرازون، الأزين، الأشعة السينية البلورية المفردة، الالتحام الجزيئي، النشاط البيولوجي.

