

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

UNIVERSITE SETIF-1 FERHAT ABBAS

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES

Filière: Chimie

Option: Chimie Appliquée

Par

M^{me} Siham KITOUNI

THEME

***Synthèse et caractérisation d'une nouvelle catégorie d'acide
 α -aminophosphonique à base d'imine : Evaluation expérimentale
et théorique de leurs activités antioxydantes***

Soutenue le 03/07/2024 devant le Jury:

ISSAADI Saïfi	Univ. Sétif 1	Professeur	Président
CHAFAI Nadjib	Univ. Sétif 1	MCA	Rapporteur
MAOUCHE Naima	Univ. Sétif 1	Professeur	Examinatrice
BAHLOUL Ahmed	Univ. Msila	Professeur	Examineur
KERKOUR Rachida	Univ. Mila	MCA	Examinatrice
HAMANI Hanane	Univ. Blida 1	MCA	Examinatrice
CHAFAA Salah	Univ. Sétif 1	Professeur	Invité
BENDAAS Abderrahmane	Univ. Sétif 1	Professeur	Invité

Dédicaces

À mes très chers parents,

À mes chères sœurs et à mon cher frère,

À l'ensemble de ma précieuse famille,

À tous mes proches bien-aimés,

À mes amies et à tous ceux qui, de près ou de loin, ont apporté leur contribution à
l'accomplissement de ce travail.

Que ces dédicaces témoignent de ma profonde gratitude et de l'amour que je porte
à chacun d'entre vous.

S. KITOUNI

Remerciements

Cette thèse n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide de Dieu. Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma gratitude envers Dieu, la source de toute connaissance, qui m'a accordé la force et le courage nécessaires pour mener ce travail à son terme.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mon profond respect envers mon premier directeur de thèse, le Professeur Salah CHAFAA, Professeur retraité de l'Université Ferhat Abbas Sétif 1. Son accueil chaleureux au Laboratoire d'Électrochimie des Matériaux Moléculaires et Complexes (LEMMC), ses conseils constructifs, ainsi que sa compréhension et ses encouragements ont été essentiels à la réalisation de ce travail.

Ma profonde gratitude va à mon deuxième directeur de thèse, le Docteur Nadjib CHAFAI, enseignant à l'UFA de Sétif. Il a accepté sans hésitation de poursuivre le travail avec moi après le départ à la retraite du Professeur S. CHAFAA. Je le remercie sincèrement pour sa générosité, ses suggestions éclairées et surtout son soutien constant tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens ensuite à remercier vivement le Professeur Saïfi ISSADI, qui a généreusement consacré de son temps et a accepté la présidence du jury de cette thèse.

Mes sincères remerciements vont également aux membres respectés du jury, à savoir Pr. Naima MAOUCHE, Pr. Ahmed BAHLOUL, Dr. Rachida KERKOUR et Dr. Hanane HAMANI, pour avoir accepté d'examiner ce travail malgré leurs obligations.

Je voudrais également étendre ces remerciements au professeur invité, Monsieur Abderrahmane BENDAAS.

Enfin, j'adresse mes sincères remerciements à tous les membres du Laboratoire de Phytothérapie Appliquée aux Maladies Chroniques de l'UFA de Sétif pour avoir fourni les moyens nécessaires à la réalisation de l'activité antioxydante de ce travail dans des conditions idéales.

S. KITOUNI

Sommaire

<i>Sommaire</i>	I
<i>Liste des figures</i>	VI
<i>Liste des schémas</i>	X
<i>Liste des Tableaux</i>	XII
<i>Liste des abréviations</i>	XIV
<i>Introduction générale</i>	1
Références bibliographiques.....	4

Chapitre I : Compilation Bibliographique

I-1- Les composés organophosphorés.....	9
I-2- Méthodes classiques de synthèse des α -aminophosphonates.....	10
I-2-1-a- Réaction de Michaelis-Arbuzov.....	10
I-2-1-b- Quelques synthèses des phosphonates assurées par la réaction de Michaelis-Arbuzov.....	11
I-2-2-a- Réaction de Michaelis-Becker.....	12
I-2-2-b- Synthèse des phosphonates par la réaction de Michaelis-Becker selon la littérature.....	13
I-2-3-a- Réaction de Pudovik.....	14
I-2-3-b- Synthèses récentes de nouveaux α -aminophosphonates par la réaction de Pudovik.....	15
I-2-4-a- Réaction d'Abramov.....	16
I-2-4-b- Réalisation de synthèses des α -hydroxyphosphonates au moyen de la réaction d'Abramov.....	16
I-2-5-a- Réaction de Perkow.....	18
I-2-5-b- Synthèses de phosphonates par la réaction de Perkow.....	18
I-2-6-a- Réaction de Kabachnik-Fields.....	19

I-2-6-b- Applications de la réaction de de Kabachnik-Fields.....	20
I-3- Domaines d'application des composés α -aminophosphonates.....	22
I-3-1-a- Dans le domaine de la biomédecine.....	23
I-3-1-b- Activité antioxydante (Domaine de recherche actuel).....	27
I-3-2- Dans le domaine de la corrosion.....	29
I-3-3- Dans le domaine de traitement des eaux.....	31
I-3-4- Dans le domaine d'extraction et de précipitation des métaux des terres rares.....	32
I-4- Quelques recherches réalisées au sein du Laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC) sur les phosphonates.....	33
I-5- Définition d'une base de Schiff.....	44
I-6- Importance des bases de Schiff.....	44
I-6-1-a- Dans le domaine de la santé humaine.....	44
I-6-1-b- Activité antioxydante de certaines bases de Schiff dans la littérature.....	48
I-6-2- Dans le domaine de la protection des métaux contre la corrosion.....	53
I-6-3- Dans le domaine de l'énergie solaire.....	55
I-6-4- Dans le domaine de détection des espèces dans le corps humain.....	56
I-7- Quelques bases de Schiff synthétisées au niveau du laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes.....	58
Conclusion.....	60
Références Bibliographiques.....	61

Chapitre II: Synthèse et Caractérisation

II- 1- Réactifs et matériels.....	74
II-2- Synthèse des produits I1 et P1.....	74
II-2-1- Etapes de préparation de I1.....	75
II-2-2- Etapes de préparation de P1.....	75

II-3- Mécanisme réactionnel général de formation de I1	76
II-4- Mécanisme réactionnel général de formation de P1	78
II-5- Propriétés des produits I1 et P1	80
II-6- Caractérisation spectrale.....	80
II-6-1- Spectre FT-IR enregistrés expérimentalement.....	80
II-6-1-a- Fréquences vibrationnelles des liaisons C-H du groupement méthyle.....	81
II-6-1-b- Fréquences vibrationnelles des liaisons C-C d'un cycle aromatique.....	81
II-6-1-c- Fréquences vibrationnelles des liaisons O-H.....	81
II-6-1-d- Fréquences vibrationnelles des liaisons spécifiques de I1 et P1	82
II-6-2- Spectres FT-IR enregistrés théoriquement.....	83
II-6-3- Spectres RMN.....	84
II-6-3-a- Spectre RMN du ¹ H de I1.....	85
II-6-3-b- Spectre RMN du ¹³ C de I1.....	85
II-6-3-c- Spectre RMN du ¹ H de P1.....	86
II-6-3-d- Spectre RMN du ¹³ C de P1.....	86
II-6-3-e- Spectre RMN du ³¹ P de P1.....	87
Conclusion.....	89
Références Bibliographiques.....	90

Chapitre III: Evaluation expérimentale de l'activité antioxydante

III- Etude expérimentale de l'activité antioxydante.....	92
III-1- Test de piégeage DPPH*.....	92
III-1-1- Protocole expérimental.....	93
III-1-2- Résultats du test DPPH.....	94
III-2- Test FRAP (Pouvoir antioxydant réducteur ferrique).....	95

III-2-1- Protocole expérimental.....	96
III-2-2- Résultats du test FRAP.....	96
III-3- Test de piégeage du radical anion superoxyde par voie électrochimique.....	100
III-3-1- Matériels utilisés.....	100
III-3-1-a- Comportement électrochimique de l'électrolyte support.....	100
III-3-1-b- Comportement électrochimique du radical anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$	101
III-3-1-c- Comportement électrochimique des antioxydants synthétisés P1 et I1.....	102
III-3-2- Détermination des paramètres thermodynamiques.....	107
Conclusion.....	110
Références Bibliographiques.....	111

Chapitre IV: Evaluation computationnelle de l'activité antioxydante

IV- Etude théorique de l'activité antioxydante.....	112
IV-1- Le mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène (HAT).....	113
IV-2- Transfert séquentiel de protons et d'électrons (SPLET).....	113
IV-3- Transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT).....	114
IV-4- Mécanismes HAT, SPLET et SET-PT.....	114
IV-4-1- Le mécanisme HAT.....	114
IV-4-2- Le mécanisme SPLET.....	117
IV-4-3- Le mécanisme SET-PT.....	118
IV-5- Orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO.....	124
IV-6- Etude de la réactivité des produits synthétisés.....	127
IV-6-1- Indices de réactivité globale.....	127
IV-6-2- Indices de Fukui.....	127

Conclusion.....	132
Références Bibliographiques.....	133
<i>Conclusion Générale</i>	136

Liste des figures

Introduction générale

Figure 1	Structures chimiques des composés I1, I2, P1 et P2.....	2
-----------------	---	---

Chapitre I

Figure I.1	Structures chimiques d'un acide α -aminé (1) et d'un acide α -aminophosphonique (2).....	10
Figure I.2	Composés α -Aminophosphonates obtenus par une réaction de Kabachnik-Fields catalysée par une enzyme.....	21
Figure I.3	Structure de éthyl- 4- (((3- (4-fluorophényl)- 1H-pyrazol- 4-yl) (hydroxy (phénoxy) phosphoryl) méthyl) amino) benzoate.....	23
Figure I.4	Structure générale des composés antidiabétiques.....	24
Figure I.5	Structure générale de dérivés α -aminophosphonates anticancéreux.....	24
Figure I.6	Synthèse et évaluation biologique de nouveaux α -aminophosphonates à base d'antipyrine comme agents anti-Alzheimer (R = 3-hydroxyphenyl) et anti-inflammatoire(R = Thiophen-2-yl).....	25
Figure I.7	Utilisation du composé α -aminophosphonates pour la préparation d'une crème topique.....	25
Figure I.8	Structures des composés antiviraux des dérivés α -aminophosphonates (R = H, 4-NO ₂ , 3-Cl, 3-NO ₂ et 2-OH-5-CH ₃).....	26
Figure I.9	Composés α -aminophosphonates présentant une activité anti tumorale élevée ((a) : Ar ₁ = 4-Cl-Ph, (b) : Ar ₂ = thiophène-3-carboxylate de méthyle).....	26
Figure I.10	Activités antibactériennes et antifongiques des dérivés α -aminophosphonates synthétisés.....	27
Figure I.11	Structure d'un inhibiteur de corrosion à base d' α -aminophosphonate.....	30
Figure I.12	Trois nouveaux inhibiteurs de corrosion à base d' α -aminophosphonates (n = 12 et m = 1, n = 12 et m = 6, n = 12 et m = 9).....	30
Figure I.13	Structure chimique d'un inhibiteur de corrosion.....	31
Figure I.14	Structure du dérivé α -aminophosphonate utilisé pour le traitement des eaux.....	31

Figure I.15	Quelques exemples des α -aminophosphonates utilisés pour la séparation des métaux des terres rares et des actinoïde.....	32
Figure I.16	Structures chimiques des bases de Schiff montrant une excellente activité anti-inflammatoire.....	45
Figure I.17	Structures du ligand et son complexe correspondant.....	45
Figure I.18	Activité antimicrobienne d'une nouvelle base de Schiff.....	46
Figure I.19	Evaluation de l'activité antimicrobienne des bases de Schiff synthétisées.....	46
Figure I.20	Structure d'une base de Schiff évaluée pour leur activité antifongique.....	47
Figure I.21	Structures des bases de Schiff symétriques et de leurs complexes Cu, Fe et Zn (1 : R' = H et R = 3, 5-dichloro, 2 : R' = H et R = 5-nitro, 3 : R' = Br et R = 3, 5-dichloro, 4 : R' = Br et R = 5-nitro). 1L-4L : Bases de Schiff synthétisées et 1M-4M : Les complexes des imines (M = Cu, Fe et Zn).....	47
Figure I.22	Inhibition de la corrosion à l'aide des deux bases de Schiff nouvellement synthétisées.....	53
Figure I.23	Structure chimique d'une base de Schiff inhibitrice de corrosion.....	54
Figure I.24	Base de Schiff anticorrosive récemment synthétisée.....	54
Figure I.25	Structure chimique d'une nouvelle série de base de Schiff préparée pour l'utilisation dans le domaine de l'énergie solaire (X = OCH ₃ , CH ₃ , H, Cl, F).....	55
Figure I.26	Préparation d'une base de Schiff utile dans le domaine de l'énergie solaire (R = C _n H _{2n+1} , n = 6).....	56
Figure I.27	Structures des sondes fluorescentes utilisées pour la détection de l'hydrazine.....	57
Figure I.28	Structures des chimio-capteurs utilisés pour la détection des ions Cu ²⁺ et de Zn ²⁺ (R ₁ = -CH ₂ (ph) et R ₂ = -C(ph) ₃).....	58

Chapitre II

Figure II.1	Spectres FT-IR théorique (A) et expérimental (B) du composé synthétisé I1.....	82
Figure II.2	Spectres FT-IR théorique (A) et expérimental (B) du composé synthétisé P1.....	83
Figure II.3	Spectres RMN ¹ H et RMN ¹³ C de la base de Schiff synthétisée (I1).....	87
Figure II.4	Spectres RMN ¹ H, RMN ¹³ C et RMN ³¹ P de l'acide α -aminophosphonate synthétisé (P1).....	88

Chapitre III

Figure III.1	Valeurs IC ₅₀ des produits I1 et P1 par rapport à l'étalon BHT.....	95
Figure III.2	Régression linéaire entre la concentration interne et le pourcentage d'inhibition des produits I1 et P1.....	95
Figure III.3	Courbes du pouvoir réducteur de Fe ³⁺ en Fe ²⁺ par les antioxydants standards BHT, Trolox et Quercétine comparés aux antioxydants synthétisés P1 et I1 testés par la méthode FRAP.....	97
Figure III.4	Régression linéaire entre la concentration interne et l'absorbance du produit P1 à 700 nm.....	97
Figure III.5	Régression linéaire entre la concentration interne et l'absorbance du produit I1 à 700 nm.....	98
Figure III.6	Histogramme montrant l'évolution de la concentration effective des produits synthétisé ainsi que les antioxydants de références testés par la méthode FRAP (n = 3).....	99
Figure III.7	Voltampérométrie cyclique de l'électrolyte support en milieu DMF / TBuNPF ₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s ⁻¹	101
Figure III.8	Voltampérométrie cyclique de réduction de l'oxygène en milieu DMF / TBuNPF ₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s ⁻¹	102
Figure III.9	Voltampérométrie cyclique de réduction de l'oxygène en présence de différents volume de P1 en milieu DMF / TBuNPF ₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s ⁻¹	103
Figure III.10	Voltampérométrie cyclique de réduction de l'oxygène en présence de différents volume de I1 en milieu DMF / TBuNPF ₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s ⁻¹	103
Figure III.11	Régression linéaire entre la concentration interne et le pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde O ₂ ⁻ du produit P1.....	105
Figure III.12	Régression linéaire entre la concentration interne et le pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde O ₂ ⁻ du produit I1.....	105
Figure III.13	Histogramme montrant l'évolution croissante de la concentration inhibitrice des produits synthétisés P1 et I1 ainsi que de l'antioxydants de référence BHT testés par la méthode de la Voltampérométrie cyclique.....	107
Figure III.14	Régression linéaire entre $\log\left(\frac{I_{pa}}{I_{pa}^0 - I_{pa}}\right)$ et $\log\left(\frac{1}{C}\right)$ du produit P1.....	108

Figure III.15	Régression linéaire entre $\log\left(\frac{I_{pa}}{I_{pa}^0 - I_{pa}}\right)$ et $\log\left(\frac{1}{C}\right)$ du produit I1.....	109
----------------------	--	-----

Chapitre IV

Figure 1V.1	Structures chimiques avec numérotation des groupes hydroxyles et des cycles aromatiques des composés I1, I2, P1 et P2.....	112
Figure 1V.2	Structures optimisées de I1, I2, P1 et P2 calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d, p) avec la numérotation de chaque atome (les boules grises, blanches, rouges, bleues et oranges représentent respectivement les atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et de phosphore).....	115
Figure 1V.3	Distribution de la densité de spin des radicaux I1, I2, P1 et P2 calculée au niveau B3LYP/6-311+G(d, p) de la théorie en phase gazeuse.....	116
Figure 1V.4	Anions de I1, I2, P1 et P2 calculés au niveau de théorie B3LYP/6-311+G(d, p) : les liaisons hydrogène intramoléculaires sont représentées.....	118
Figure 1V.5	Distribution HOMO - LUMO et énergie des produits I1, I2, P1 et P2 calculées au niveau de théorie B3LYP/6-311+G(d, p).....	125

Liste des schémas

Chapitre I

Schéma I.1	Schéma général de la réaction de Michaelis-Arbuzov (R = Alkyl, alkoxy..., R' = Alkyl, acyl... et X = Cl, Br, I).....	11
Schéma I.2	Optimisation de la réaction de Michaelis-Arbuzov.....	11
Schéma I.3	Réaction modèle pour la synthèse du quinoxalin-2-ylphosphonate de diméthyle....	12
Schéma I.4	Synthèse des dibenzo (1,3) dioxépine-6-ylphosphonates/phosphinates substitués par des alkyles/aryles.....	12
Schéma I.5	Synthèse d'un nouveau phosphonate à l'aide de la réaction de Michaelis-Arbuzov.....	12
Schéma I.6	Schéma général de la réaction de Michaelis-Becker.....	13
Schéma I.7	Réaction de synthèse du 4-(Diéthoxyphosphorylméthyl)-5-méthyl-2-acétylfurane par la méthode de Michaelis-Becker.....	13
Schéma I.8	Préparation d'un dérivé de phosphonate par le biais de la réaction de Michaelis-Becker.....	14
Schéma I.9	Synthèse d'un dérivé de phosphonate selon la réaction de Michaelis-Becker. ZOT _{y-n} -R : Les dialkyle phosphonates de polyfluoroalkyle de formule C _x F _y (CH ₂) _n P(O)(OR) ₂ (x = 1, 2; y = 2x+1; n = 1, 2, 3 et R = Me, Et).....	14
Schéma I.10	Schéma général de la réaction de Pudovik.....	15
Schéma I.11	Synthèse des ligands des α-aminophosphonates par la réaction de Pudovik.....	15
Schéma I.12	Synthèse des dérivés des α-aminophosphonates par une réaction développée de Pudovik.....	15
Schéma I.13	Application de la réaction de Pudovik pour la synthèse d'une série de dérivés α-aminophosphonates.....	16
Schéma I.14	Schéma général de la réaction d' d'Abramov.....	16
Schéma I.15	La réaction d'Abramov catalysée par le disulfonimide énantiosélective.....	17
Schéma I.16	Synthèse de l'intermédiaire α-hydroxyphosphonate via la réaction d'Abramov.....	17
Schéma I.17	Evaluation des conditions de silylation et de réaction d'Abramov du diphenyle phosphite.....	17
Schéma I.18	Synthèse de l'éther diphenylique de l'acide 1-méthyl-1- aminométhyl-1-hydroxyméthyl phosphonique.....	18

Schéma I.19	Schéma général de la réaction de Perkow.....	18
Schéma I.20	Phosphorylation des α -chloro- β -alkoxyvinyl trihalogénométhylcétones avec le triéthyle phosphite par de la réaction de Perkow.....	18
Schéma I.21	Préparation d'analogues du phosphoénol pyruvate.....	19
Schéma I.22	Synthèse du phosphonate par une réaction de Perkow à partir du radical 1-oxyl-4-oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidine.....	19
Schéma I.23	Schéma général de la réaction « one-pot » de Kabachnik-Field.....	20
Schéma I.24	Réactions de Kabachnik-Fields catalysées par le ${}^t\text{Bu}_4\text{PcAlCl}$	20
Schéma I.25	Synthèse catalysée par le nickel des composés diéthylhydroxyphényl α -aminophosphonates.....	22
Schéma I.26	Réaction de Kabachnik-Fields impliquant le 5-(hydroxyméthyl) furfural et 5-(glucosyloxyméthyl) furfural.....	22
Schéma I.27	Schéma général de formation d'une base de Schiff.....	44

Chapitre II

Schéma II.1	Synthèse du 2-hydroxy-5-méthylphényl imino naphthalène-2-ol (II) et de l'acide (2-hydroxynaphthalène-1-yl) méthyl 2-hydroxy-5-méthylphényl amino phosphonique (P1).....	76
Schéma II.2	Mécanisme réactionnel général de la synthèse de II.....	77
Schéma II.3	Mécanismes réactionnels générales pour la synthèse de P1 selon deux méthodes attendues.....	79

Chapitre III

Schéma III.1	Réaction du radical libre DPPH $^{\bullet}$ en présence d'un antioxydant AH.....	93
---------------------	--	----

Liste des Tableaux

Chapitre I

Tableau I.1	Activité de piégeage des radicaux libres de certains composés α -aminophosphonates, mesurée à l'aide de DPPH en termes de IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) par rapport à la IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de l'antioxydant de référence AA (Acide ascorbique).....	28
Tableau I.2	Travaux sur les phosphonates réalisés aux Laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC).....	34
Tableau I.3	Activité de piégeage des radicaux libres de certaines bases de schiff, mesurée à l'aide de DPPH en termes de IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) comparée à la IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) des antioxydants de référence BHT (hydroxytoluène butylé) ou AA (Acide Ascorbique) ou de la vitamine C.....	50
Tableau I.4	Travaux sur les bases de Schiff réalisés aux Laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC).....	59

Chapitre II

Tableau II.1	Quelques propriétés physico-chimiques des produits synthétisés.....	80
Tableau II.2	Fréquences FT-IR théoriques et expérimentales des produits I1 et P1.....	84

Chapitre III

Tableau III.1	Le pouvoir réducteur de Fe^{3+} en Fe^{2+} par les antioxydants standards BHT, Trolox et Quercétine et les produits synthétisés P1 et I1, traduit en concentrations effectives EC_{50} , exprimées en moyenne \pm SD.....	99
Tableau III.2	Evaluation du pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$ des antioxydants synthétisés I1 et P1.....	104
Tableau III.3	Evaluation de la concentration inhibitrice IC_{50} des antioxydants synthétisés I1 et P1.....	106
Tableau III.4	Calcul de Constantes de liaison K_b et des énergies libres standards de Gibbs ΔG^0 de $\text{O}_2^{\cdot-}$ - P1 et $\text{O}_2^{\cdot-}$ - I1.....	109

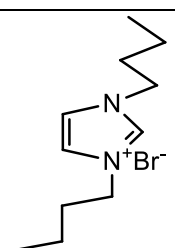
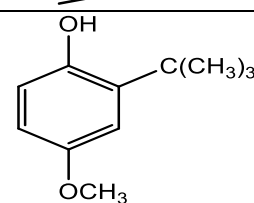
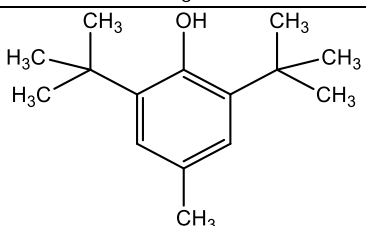
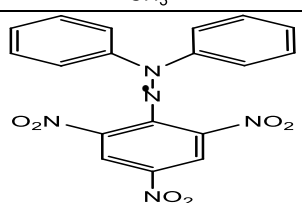
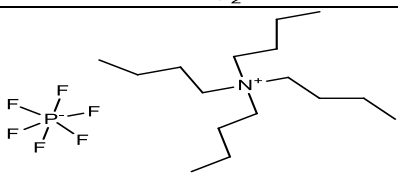
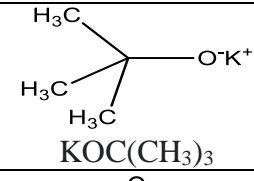
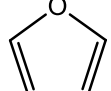
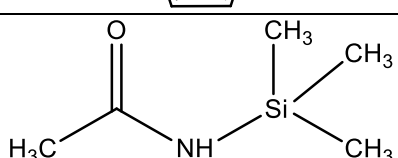
Chapitre IV

Tableau IV.1	Enthalpie de dissociation des liaisons (BDE), potentiel d'ionisation (IP), enthalpie de dissociation des protons (PDE), affinité protonique (PA) et enthalpie de transfert d'électrons (ETE) des produits I1, I2, P1 et P2, calculés en Kcal/mol au niveau B3LYP/6-311+ G (d, p) en phase gazeuse.....	120
Tableau IV.2	Valeurs les plus basses de BDE, PA, ETE, IP et PDE en Kcal/mol des nouveaux composés antioxydants récemment étudiés en phase gazeuse (à l'exception du composé 5a).....	122
Tableau IV.3	Energies des orbitales frontières (eV), potentiel d'ionisation (eV), affinité électronique (eV), potentiel chimique (eV), électronégativité (eV), écart énergétique (eV), dureté (eV), douceur (eV ⁻¹) et électrophilie (eV) des composés I1, I2, P1 et P2 en phase gazeuse, calculés au niveau de théorie B3LYP/6-311+G(d, p).....	126
Tableau IV.4	Paramètres des descripteurs locaux calculés pour les produits I1, I2, P1 et P.....	128

Conclusion Générale

Tableau 1	Récapitulatif des résultats examinés dans ce travail.....	139
------------------	---	-----

Liste des abréviations

<i>Abréviation</i>	<i>Nomenclature</i>	<i>Formule chimique générale</i>	<i>Structure chimique</i>
[bbim]Br	Bromure de 1,3-n-dibutylimidazolium	$C_{11}H_{21}BrN_2$	
BHA	Hydroxyanisole butylé ou butylhydroxyanisole	$C_{11}H_{16}O_2$	
BHT	Hydroxytoluène butylé ou 2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol	$C_{15}H_{24}O$	
DPPH	2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl	$C_{18}H_{12}N_5O_6$	
TBuNPF₆	Tétrabuthylammonium hexafluorophosphate	$C_{16}H_{36}F_6NP$	
^tBuOK	Tert-butylate de potassium	C_4H_9KO	
THF	Tétrahydrofurane	C_4H_8O	
TMS	N-(Trimethylsilyl) acetamide	$C_5H_{13}NOSi$	

Autres abréviations

Acier API 5L X65	Acier au carbone.
BDE	B ond D issociation E nergy.
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (D ensity F unctional T heory).
ETE	E lectron T ransfer E nthalpy.
FRAP	Pouvoir antioxydant réducteur ferrique (F erric R educing A ntioxidant P ower).
HAT	H ydrogen A tom T ransfer.
IP	I onisation P otential.
PA	P roton A ffinity.
PDE	P roton D issociation E nthalpy.
RT	R oom T emperature.
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (S evere A cute R espiratory S ndrome C oronavirus 2) est le virus responsable de la Covid-19.
SET-PT	S ingle- E lectron T ransfer followed by P roton T ransfer.
SPLET	S equential P roton L oss E lectron T ransfer.
TA	T empérature A mbiante.
TAC	Capacité antioxydante totale (T otal A ntioxidant C apacity).
XC48	Acier au carbone utilisé en mécanique générale.

Introduction Générale

Introduction Générale

Une base de Schiff résulte de la condensation aisée et réversible d'un aldéhyde avec une amine primaire, aboutissant ainsi à la formation d'une imine [1-3]. Cette imine s'est révélée extrêmement bénéfique dans divers domaines tels que la médecine, la biologie et la chimie. La caractéristique distinctive de cette imine réside dans ses multiples activités biologiques, comprenant notamment des propriétés antifongiques [4-6], antibactériennes [7-13], antipaludiques [14-19], antivirales [20-23], et anti-inflammatoires [24-29]. Ces molécules ont suscité un intérêt particulier dans les travaux de recherche dédiés à la synthèse de nouveaux composés bioactifs.

L'addition directe d'acide phosphoreux à une imine génère une molécule hautement intrigante ; un acide aminophosphonate. Cet acide a attiré l'attention d'un large éventail de chercheurs. En raison de l'importance des acides aminophosphoniques et de leurs dérivés, leur utilisation est répandue dans divers domaines, notamment en tant qu'agents antibactériens [30], anticorps catalytiques [31,32], et inhibiteurs de protéases [33-35]. Les dérivés α -aminophosphonates exercent une influence significative sur les parasites responsables d'infections chez les patients atteints du SIDA [36]. Des études ont démontré que les acides α -aminophosphoniques inhibent le développement de divers types de tumeurs et de virus [37,38].

De nombreux chercheurs ont focalisé leurs études sur les propriétés antioxydantes des bases de Schiff et des acides α -aminophosphonates [39]. Ainsi, leurs potentiels antioxydants méritent une analyse approfondie, étant donné leurs capacités à piéger les radicaux libres formés lors des réactions d'oxydation [40-43].

Dans cette étude, les caractéristiques d'une imine et de son acide α -aminophosphonate ont été rigoureusement examinées. Nous avons opté pour la synthèse de l'imine par une méthode conventionnelle, suivie de l'addition d'acide phosphoreux dans des conditions bien définies, permettant ainsi d'obtenir son acide α -aminophosphonate avec un rendement satisfaisant. Les structures du 2-hydroxy-5-méthylphényl imino naphthalène-2-ol (I1) et de l'acide (2-hydroxynaphthalène-1-yl) méthyl 2-hydroxy-5-méthylphényl amino phosphonique (P1) (Figure 1) ont été confirmées en se basant sur les résultats expérimentaux IR, comparés à leurs données théoriques, et grâce à la spectroscopie RMN. Des analyses détaillées des spectres IR et RMN sont fournies.

Les propriétés antioxydantes de I1 et P1 sont évaluées expérimentalement à travers l'utilisation de la méthode de piégeage des radicaux (DPPH), du test du pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP), et du test de piégeage du radical anion superoxyde par voie électrochimique. Ces tests ont révélé une efficace inhibition des réactions d'oxydation.

Les objectifs de cette étude consistent à fournir une explication théorique de la corrélation entre l'activité antioxydante des produits synthétisés et leurs propriétés structurales, électroniques et thermodynamiques. Dans le but d'approfondir cette étude, une comparaison analytique a été réalisée envers les produits générés par HOUAS et al. [44] (HIN = I2 et HMHP = P2) (Figure 1), au moyen de calculs DFT de haute précision. Les calculs ont été exécutés à l'aide de la DFT en utilisant le niveau de théorie B3LYP/6-311G+(d, p). Les paramètres thermodynamiques associés aux mécanismes HAT, SPLET et SET-PT, tels que BDE, PA, ETE, IP et PDE, ont été déterminés en phase gazeuse. Les mécanismes impliqués dans les activités antioxydantes de I1, I2, P1 et P2 ont été déterminés avec précision. Les densités de spin ont été calculées afin d'évaluer le potentiel antioxydant de ces produits. Par ailleurs, la stabilité et la réactivité des composés étudiés ont été examinées en calculant leur réactivité globale ainsi que les indices de Fukui. Une confrontation entre les résultats expérimentaux et théoriques a été effectuée.

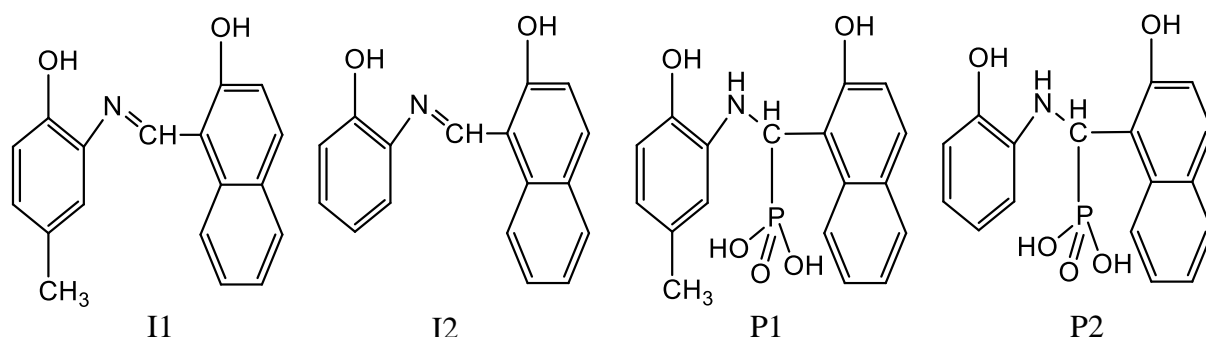


Figure 1 : Structures chimiques des composés I1, I2, P1 et P2.

Le travail exposé dans ce manuscrit est articulé autour de quatre axes principaux :

- La première section se compose d'un aperçu bibliographique examinant diverses méthodes de synthèse, mettant en lumière l'importance significative des α -aminophosphonates et des bases de Schiff. Elle précise leurs domaines d'application et prend en considération les résultats récents. Ce chapitre offre également une synthèse

bibliographique des travaux pertinents réalisés dans notre laboratoire, incitant les chercheurs à approfondir l'étude de ces composés.

- La deuxième partie décrit les techniques et les protocoles de synthèse des produits d'étude P1 et I1, accompagnés d'explications détaillées sur les résultats de leurs caractérisations.
- Le chapitre suivant se consacre à des études expérimentales sur le pouvoir antioxydant, utilisant diverses méthodes telles que le test DPPH, le test FRAP et l'étude électrochimique par voltampérométrie cyclique.
- Le dernier chapitre englobe une étude théorique de l'activité antioxydante des produits I1, I2, P1 et P2. Il précise le mécanisme entre les antioxydants analysés et les radicaux libres, calcule les paramètres thermodynamiques (BDE, PA, ETE, IP et PDE) des molécules optimisées, et examine les mécanismes connus dans la littérature (HAT, SPLET et SET-PT). Une étude de la réactivité chimique de ces molécules est également effectuée. Les calculs des paramètres globaux (potentiel chimique (μ), dureté (η), douceur (S) et indice d'électrophilie (ω)), ainsi que des fonctions de Fukui des composés étudiés, sont réalisés et discutés pour spécifier les sites d'interaction de ces produits.
- Nous clôturons cette thèse par une conclusion générale récapitulant les résultats de cette étude sur la pertinence des produits analysés. Parallèlement, nous évoquons des perspectives futures visant à optimiser l'exploitation de cette catégorie de composés en utilisant d'autres substituants et en les appliquant dans des environnements variés.

Références Bibliographiques

- [1] Cari D. Meyer, C. Steven Joiner, J. Fraser Stoddart, Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation A Patent Review (2010-2015), *J. Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 1705–1723, doi: 10.1039/b513441m.
- [2] A. Hameed, M. al-Rashida, M. Uroos, S. Ali, K. M.Khan, Schiff Bases in Medicinal Chemistry, *J. Exp. Opinion on Therap. Pat.* 27 (2016) 63-79, doi: 10.1080/13543776.2017.1252752.
- [3] G. Bosica, R. Abdilla, K. Demanuele, J. Fiteni, Facile imine synthesis under green conditions using Amberlyst® 15, *PeerJ Org. Chem.* (2022), doi: 10.7717/peerj-ochem.7.
- [4] P. G. More, R. B. Bhalvankar, S. C. Pattar, Schiff bases derived from substituted-2-aminothiazole and substituted salicylaldehyde and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde exhibits antibacterial and antifungal activity, *J. Ind. Chem. Soc.* 78 (2001) 474-475.
- [5] A. A. Jarrahpour, M. Motamedifar, K. Pakshir, N. Hadi, M. Zarei, Synthesis of Novel Azo Schiff Bases and Their Antibacterial and Antifungal Activities, *Mol.* 9 (2004) 815-824, doi: 10.3390/91000815.
- [6] L. Wei, W. Tan, G. Wang, Q. Li, F. Dong, Z. Guo, The antioxidant and antifungal activity of chitosan derivatives bearing Schiff bases and quaternary ammonium salts, *Carb. Pol.* 226 (2019) 115256, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115256.
- [7] R. Pignatello, A. Panico, P. Mazzone, M. R. Pinizzotto, A. Garozzo, P. M. Fumeri, Schiff bases of N-hydroxy-N'-aminoguanidines as antiviral, antibacterial and anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 29 (1994) 781–785, doi: 10.1016/0223-5234(94)90137-6.
- [8] J. Parekh, P. Inamdhar, R. Nair, S. Baluja, S. Chanda, Synthesis and antibacterial activity of some Schiff bases derived from 4-aminobenzoic acid, *J. Serb. Chem. Soc.* 70 (2005) 1155–1162, doi: 10.2298/JSC0510155P.
- [9] X. Yin, J. Chen, W. Yuan, Q. Lin, L. Ji, F. Liu, Preparation and antibacterial activity of Schiff bases from O-carboxymethyl chitosan and para-substituted benzaldehydes, *Polym. Bull.* 68 (2012) 1215–1226, doi: 10.1007/s00289-011-0599-4.
- [10] M. A. F. A. Manan, M. I. M. Tahir, K. A. Crouse, F. N. F. How, D. J. Watkin, Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Schiff Base Derived from S-Methyldithiocarbamate and Methylisatin, *J. Chem. Crystallogr.* 42 (2012) 173–179, doi: 10.1007/s10870-011-0220-6.

- [11] S. Imran, M. Taha, N. Ismail, K. Khan, F. Naz, M. Hussain, S. Tauseef, Synthesis of Novel Bisindolylmethane Schiff bases and Their Antibacterial Activity, *Mol.* 19 (2014) 11722–11740, doi: 10.3390/molecules190811722.
- [12] A. Goszczyńska, H. Kwiecień, K. Fijałkowski, Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases and amines derived from alkyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy) alkanooates, *Med. Chem. Res.* 24 (2015) 3561–3577, doi: 10.1007/s00044-015-1397-6.
- [13] K. H. M. E. Tehrani, M. Hashemi, M. Hassan, F. Kobarfard, S. Mohebbi, Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins, *Chin. Chem. Lett.* 27 (2016) 221-225, doi: 10.1016/j.ccllet.2015.10.027.
- [14] P. Rathelot, P. Vanelle, M. Gasquet, F. Delmas, M.P. Crozet, P. Timon-David, J. Maldonado, Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity, *Eur. J. Med. Chem.* 30 (1995) 503–508, doi: 10.1016/0223-5234(96)88261-4.
- [15] Thi Thuy, Le; Xuan Tien, Hoang; Dinh Hoang, Vu; Khac Vu, Tran, Design, Synthesis and In Vitro Antimalarial Evaluation of New Quinolinyhydrazone Derivatives, *Lett. in Drug Design & Disc.* 9 (2012) 163-168.
- [16] W. Qin, S. Long, M. Panunzio, S. Biondi, Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool, *Mol.* 18 (2013) 12264-12289, doi: 10.3390/molecules181012264.
- [17] G. Murtaza, A Mumtaz, F. A. Khan, S. Ahmad, S. Azhar, M. Najam-Ul-Haq, M. Atif, S. Ali Khan, A. Maalik, F. Alam, I. Hussain, Recent pharmacological advancements in Schiff bases: a review, *Act. Pol. Pharm. Drug Res.* 71 (2014) 531-535.
- [18] S. Aggarwal, D. Paliwal, D. Kaushik, G. K. Gupta, A. Kumar, Pyrazole Schiff Base Hybrids as Anti-Malarial Agents: Synthesis, In Vitro Screening and Computational Study, *Comb. Chem. High Thr. Scr.* 21 (2018) 194-203, doi: 10.2174/1386207321666180213092911.
- [19] A. A. Bekhit, M. N. Saudi, A. M. M. Hassan, S. M. Fahmy, T. M. Ibrahim, D. Ghareeb, A. M. El-Seidy, S. N. Nasralla, A. E. A. Bekhit, Synthesis, in silico experiments and biological evaluation of 1,3,4-trisubstituted pyrazole derivatives as antimalarial agents, *Eur. J. Med. Chem.* 163 (2019) 353-366, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.067.

- [20] K. S. Kumar, S. Ganguly, R. Veerasamy, E. De Clercq, Synthesis, antiviral activity and cytotoxicity evaluation of Schiff bases of some 2-phenyl quinazoline-4(3H)-ones, *Europ. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5474-5479, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.07.058.
- [21] C. M. da Silva, D. L. da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. B. Martins, Â. de Fátima, Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, *J. Adv. Res.* 2 (2011) 1-8, doi: 10.1016/j.jare.2010.05.004.
- [22] L. Li, Z. Li, K. Wang, S. Zhao, J. Feng, J. Li, P. Yang, Y. Liu, L. Wang, Y. Li, H. S. Q. - Wang, Design, Synthesis, and Biological Activities of Aromatic Gossypol Schiff Base Derivatives, *J. Agric. Food Chem.* 62 (2014) 11080-11088, doi: 10.1021/jf504411g.
- [23] D. Iacopetta, J. Ceramella, A. Catalano, C. Saturnino, M. G. Bonomo, C. Franchini, M. S. Sinicropi, Schiff Bases: Interesting Scaffolds with Promising Antitumoral Properties, *Appl.Sci.* 11 (2021) 1877, doi: 10.3390/app11041877.
- [24] W. Al Zoubi, Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works, *Inter. J. Org. Chem.* 3 (2013) 73-95, doi: 10.4236/ijoc.2013.33A008.
- [25] B. M. Sahoo, S. C. Dinda, R. Kumar, J. Panda, S. Brahmikshatriya, Design, Green Synthesis, and Anti-Inflammatory Activity of Schiff Base of 1,3,4-oxadiazole Analogues, *Lett. in Drug Design & Disc.* 11 (2014) 82-89.
- [26] K. P. Rakesh, H. M. Manukumar, D. Channe Gowda, Schiff's bases of quinazolinone derivatives: Synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 25 (2015) 1072-1077, doi: 10.1016/j.bmcl.2015.01.010.
- [27] S. Murtaza, M. S. Akhtar, F. Kanwal, A. Abbas, S. Ashiq, S. Shamim, Synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-aminophenazone as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent, *J. Saudi Chem. Soc.* 21 (2017) S359-S372, doi: 10.1016/j.jscs.2014.04.003.
- [28] S. A. Sameh, E. R. Kenawy, I.F. Sonbol, J. Sun, M. Al-Etewy, A. Ali, L. Huizi, N. A. El-Zawawy, Pharmaceutical Potential of a Novel Chitosan Derivative Schiff Base with Special Reference to Antibacterial, Anti-Biofilm, Antioxidant, Anti-Inflammatory, Hemocompatibility and Cytotoxic Activities, *Pharm. Res.* 36 (2019) 1-18, doi: 10.1007/s11095-018-2535-x.

- [29] F. Ayaz, I. Gonul, B. Demirbag, K. Ocakoglu, Novel Copper Bearing Schiff Bases with Photodynamic Anti-Inflammatory and Anti-Microbial Activities, *App. Biochem. and Biotech.* 191 (2020) 716-727, doi: 10.1007/s12010-019-03223-7.
- [30] A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai, L. Touafri, Synthesis, antibacterial screening and DFT studies of series of α -aminophosphonates derivatives from aminophenols, *J. Mol. Struct.* 1134 (2017) 217-225, doi: 10.1016/j.molstruc.2016.12.079.
- [31] P. Kafarski, B. Lejczak, Biological Activity of Aminophosphonic Acids, *Phos. Sulf. and Silic. and the Related Elem.* 63 (1991) 193-215, doi: 10.1080/10426509108029443.
- [32] B. Lejczak, P. Kafarski, Biological Activity of Aminophosphonic Acids and Their Short Peptides, *Top Heterocycl. Chem.* 20 (2009) 31-63, doi: 10.1007/7081_2008_14.
- [33] M. Sienczyk, J. Oleksyszyn, Irreversible Inhibition of Serine Proteases – Design and In Vivo Activity of Diaryl α -Aminophosphonate Derivatives, *Curr. Med. Chem.* 16 (2009) 1673-1687, doi: 10.2174/092986709788186246.
- [34] F. Orsini, G. Sello, M. Sisti, Aminophosphonic Acids and Derivatives, Synthesis and Biological Applications, *Curr. Med. Chem.* 17 (2010) 264-289, doi: 10.2174/092986710790149729.
- [35] H. Tlidjane, N. Chafai, S. Chafaa, C. Bensouici, K. Benbougerra, New thiophene-derived α -aminophosphonic acids: Synthesis under microwave irradiations, antioxidant and antifungal activities, DFT investigations and SARS-CoV-2 main protease inhibition, *J. Mol. Struct.* 1250 (2022) 131853, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131853.
- [36] S. S. Reddy, V. K. Rao, B. S. Krishna, C. S. Reddy, P. V. Rao, C. N. Raju, Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Activity of New α -Aminophosphonates, *Phos. Sulf. and Silic. and the Related Elem.* 186 (2011) 1411-1421, doi: 10.1080/10426507.2010.514682.
- [37] I. Kraicheva, A. Bogomilova, I. Tsacheva, G. Momekov, K. Troev, Synthesis, NMR characterization and in vitro antitumor evaluation of new aminophosphonic acid diesters, *Europ. J. Med. Chem.* 44 (2009) 3363-3367, doi: 10.1016/j.ejmech.2009.03.017.
- [38] K. Benbougerra, N. Chafai, S. Chafaa, Y.I. Touahria, H. Tlidjane, New α -Hydrazinophosphonic acid: Synthesis, characterization, DFT study and in silico prediction of its potential inhibition of SARS-CoV-2 main protease, *J. Mol. Struct.* 1239 (2021) 130480, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130480.

- [39] S. Zaout, S. Chafaa, A. Hellal, O. Boukhemis, L. Khattabi, H. Merazig, N. Chafai, C. Bensouici, L. Bendjeddou, Hydroxyphenylamine phosphonate derivatives: Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and evaluation of their anti-Alzheimer effects and antioxidant activities, *J. Mol. Struct.* 1225 (2021) 129121, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129121.
- [40] M. Mehri, N. Chafai, L. Ouksel, K. Benbougerra, A. Hellal, S. Chafaa, Synthesis, electrochemical and classical evaluation of the antioxidant activity of three α -aminophosphonic acids: Experimental and theoretical, *J. Mol. Struct.* 1171 (2018) 179-189, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.05.074.
- [41] H. Tlidjane, N. Chafai, S. Chafaa, C. Bensouici, K. Benbougerra, New thiophene-derived α -aminophosphonic acids: Synthesis under microwave irradiations, antioxidant and antifungal activities, DFT investigations and SARS-CoV-2 main protease inhibition, *J. Mol. Struct.* 1250 (2022) 131853, doi : 10.1016/j.molstruc.2021.131853.
- [42] L. Adjissi, N. Chafai, K. Benbougerra, I. Kirouani, A. Hellal, H. Layaida, M. Elkolli, C. Bensouici, S. Chafaa, Synthesis, characterization, DFT, antioxidant, antibacterial, pharmacokinetics and inhibition of SARS-CoV-2 main protease of some heterocyclic hydrazones, *J. Mol. Struct.* 1270 (2022) 134005, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131853.
- [43] M. Elkolli, N. Chafai, S. Chafaa, I. Kadi, C. Bensouici, A. Hellal, New phosphinic and phosphonic acids: Synthesis, antidiabetic, anti-Alzheimer, antioxidant activity, DFT study and SARS-CoV-2 inhibition, *J. Mol. Struct.* 1268 (2022) 133701, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133701.
- [44] N. Houas, S. Chafaa, N. Chafai, S. Ghedjati, M. Djenane, S. Kitouni, Synthesis, characterization, DFT study and antioxidant activity of (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonic acid, *J. Mol. Struct.* 1247 (2022) 131322, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131322.

CHAPITRE 1

Compilation Bibliographique

Dans le vaste paysage de la chimie organique, les composés organophosphorés, en particulier les phosphonates, émergent comme des entités chimiques d'un intérêt singulier, suscitant une interrogation inéluctable : quelle est la raison de leur importance substantielle? Ce rappel bibliographique se déploie avec une visée claire : Notre quête nous emmène à travers les inventions scientifiques et explore les développements méthodologiques de la synthèse des phosphonates au fil du temps. Cependant, ce chapitre va au-delà de la simple collecte d'informations; il vise à comprendre en profondeur l'impact des phosphonates et des bases de Schiff dans différents secteurs de notre existence quotidienne. Notre laboratoire de recherche révèle des résultats étonnants, ce qui nous incite à examiner et à approfondir de plus en plus la recherche sur ce type de composés. Enfin, en parcourant la littérature relative à la classe des phosphonates et aux bases de Schiff, un aspect surprenant apparaît : leur potentiel en tant qu'antioxydants puissants. Dans cette analyse bibliographique, chaque paragraphe révèle un aspect important et approfondi des phosphonates et des bases de Schiff qui sera utile dans toutes les études sur ces composés.

I-1- Les composés organophosphorés:

Les composés organophosphorés représentent une classe significative de composés hautement actifs dans divers secteurs industriels, agricoles et médicaux. Ils sont communément classifiés en molécules neutres et acides, ces derniers comportant au moins un proton acide. En outre, ils peuvent être catégorisés en quatre sous-groupes distincts : les phosphates ((RO)₃P(O)), les phosphonates ((RO)₂P(O)R'), les phosphinates ((RO)P(O)R'₂) et les oxydes de phosphine (P(O)R'₃), en fonction de leurs groupes fonctionnels (R=H, substituant organique ; R' = substituant organique) [1].

Comme précédemment évoqué, les phosphonates constituent une catégorie de composés organophosphorés stables, caractérisés par la présence de la liaison phosphore-carbone (P-C). Cette liaison confère une résistance notable à l'hydrolyse chimique et enzymatique, à la décomposition thermique [2], ainsi qu'à la photolyse [3]. La grande stabilité chimique des phosphonates, ainsi que leur résistance à la biodégradation, confère à ces composés un intérêt particulier dans le domaine de la conception de médicaments. Leurs propriétés distinctives sur le plan toxicologique, pharmacologique et biochimique en font des candidats prometteurs pour le développement de médicaments.

En conséquence, les α -hydroxyphosphonates peuvent être appréhendés comme des analogues des phosphates naturels et des acides carboxyliques hydroxylés. Ces composés ont suscité un

intérêt substantiel en tant que molécules biologiquement actives, agents complexants et intermédiaires chimiques d'importance [4].

Au cours des dernières années, une attention accrue a été accordée à l'étude des acides α -aminophosphoniques et de leurs dérivés, généralement reconnus en tant qu'analogues d'acides aminés dans lesquels le groupe carboxylique est substitué par un acide phosphonique, comme illustré dans la figure I.1.

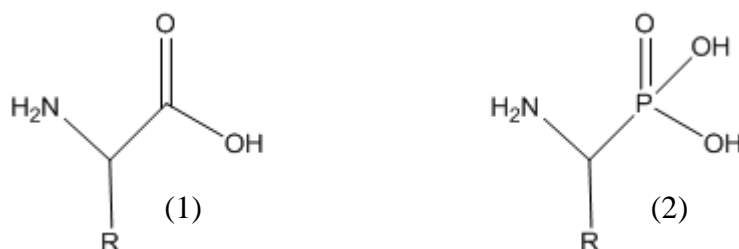


Figure I.1 : Structures chimiques d'un acide α -aminé (1) et d'un acide α -aminophosphonique (2).

I-2- Méthodes classiques de synthèse des α -aminophosphonates :

Bien que les étapes de synthèse des composés α -aminophosphonates aient connu des évolutions, les méthodes de préparation traditionnelles demeurent valides, moyennant les ajustements appropriés. Dans la suite, nous exposons l'historique de la découverte des acides α -aminophosphonates et de leurs dérivés.

I-2-1-a- Réaction de Michaelis-Arbuzov :

La synthèse des dérivés d'acides phosphoniques peut être réalisée via la réaction de Michaelis-Arbuzov, une avancée scientifique attribuée à Michaelis en 1898 [5] et approfondie ultérieurement par Arbuzov en 1905 [6]. Au cours de cette réaction, illustrée dans le Schéma I.1, un phosphore trivalent subit une transformation vers un état pentavalent. Pendant ce processus, le groupe alkyle présent dans l'halogénure d'alkyle forme une liaison P-C, tandis qu'un des groupes alkyles du phosphite s'associe à l'halogène, donnant ainsi naissance à un nouvel halogénure d'alkyle.

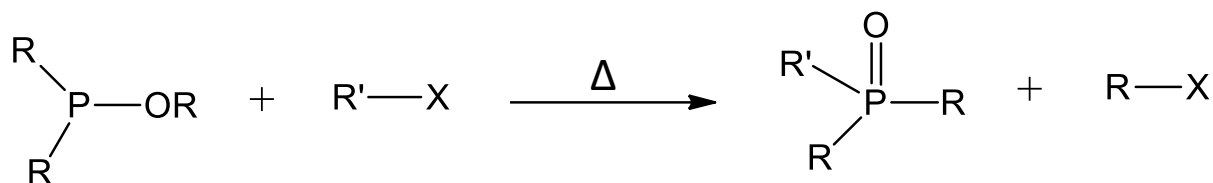


Schéma I.1 : Schéma général de la réaction de Michaelis-Arbuzov (R = Alkyl, alkoxy..., R' = Alkyl, acyl... et X = Cl, Br, I).

I-2-1-b- Quelques synthèses des phosphonates assurées par la réaction de Michaelis-Arbuzov :

S. Rasheed et al. [7] ont mis au point une méthode efficace de synthèse de phosphonates en utilisant la réaction de Michaelis-Arbuzov. Cette approche implique le traitement du bromure d'aryl et des triéthylphosphites dans un liquide ionique [bbim]Br, à la température ambiante, en présence d'un catalyseur de Lewis hétérogène BF₃-SiO₂ (Schéma I.2). Les avantages notables de ce protocole comprennent la simplicité opérationnelle, un rendement élevé des produits, un temps de réaction réduit (20-38 minutes) et la possibilité de réutiliser le catalyseur et le liquide ionique. L'étude démontre que le nano-BF₃-SiO₂ fonctionne comme un catalyseur récupérable et accessible pour la formation de la liaison C (sp²)-P dans un liquide ionique.

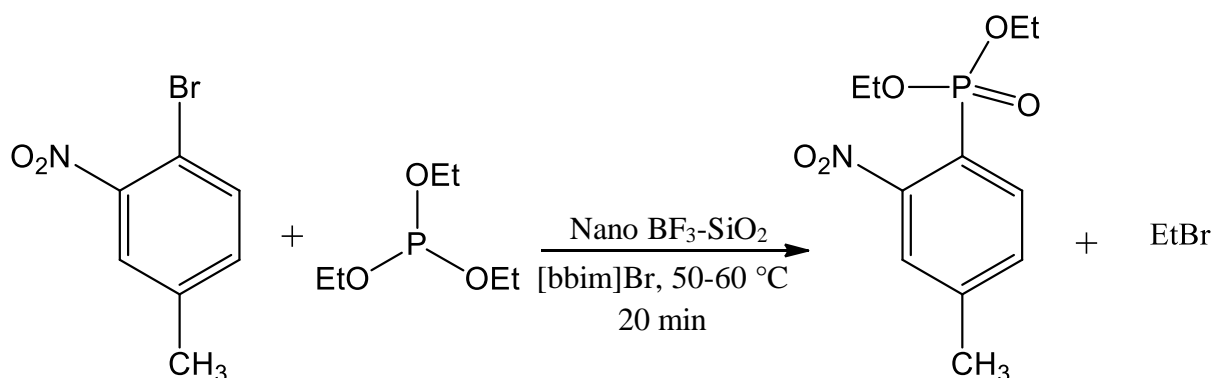


Schéma I.2 : Optimisation de la réaction de Michaelis-Arbuzov.

Dans une approche similaire, SK. T. Basha et al. [8] ont décrit la synthèse de divers phosphonates/phosphinates substitués par des aryles/hétérocycliques à l'aide de la réaction de Michaelis-Arbuzov. Ils ont utilisé un catalyseur rapide, le chlorure de niobium(V), pour faciliter la réaction, notamment avec la 2-chloroquinoxaline (Schéma I.3) et la 6-iododibenzo(1,3)dioxépine (Schéma I.4).

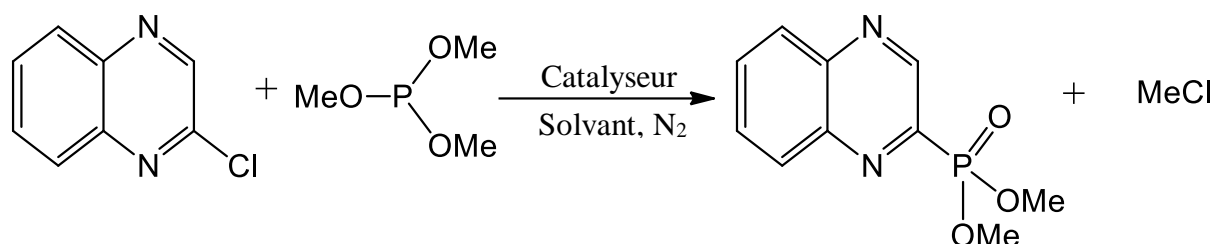


Schéma I.3 : Réaction modèle pour la synthèse du quinoxalin-2-ylphosphonate de diméthyle.

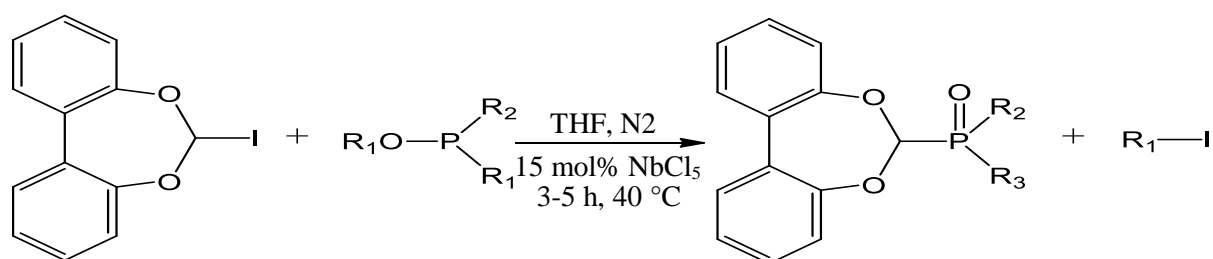


Schéma I.4 : Synthèse des dibenzo (1,3) dioxépine-6-ylphosphonates/phosphinates substitués par des alkyles/aryles.

G. S. Prasad et al. [9] ont contribué à cette exploration en synthétisant des nouveaux phosphonates d'aryle/d'alkyle par le biais d'un réarrangement de type Michaelis-Arbuzov. Cette fois-ci, l'halogénure d'aryle/d'alkyle a réagi avec le triéthyle phosphite dans du toluène sec à la température du reflux, comme illustré dans le Schéma I.5.

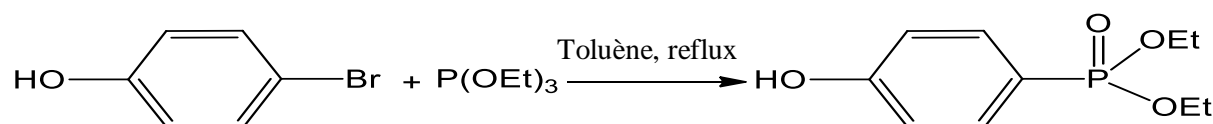


Schéma I.5 : Synthèse d'un nouveau phosphonate à l'aide de la réaction de Michaelis-Arbuzov.

I-2-2-a- Réaction de Michaelis-Becker:

La stratégie de Michaelis-Becker émerge comme l'une des approches les plus fréquemment employées pour la synthèse d'esters phosphoniques, notamment les dialcyl alkyl phosphonates. En contraste avec le mécanisme inhérent à la réaction de Michaelis-Arbuzov, cette méthode repose sur l'utilisation de trialkyle phosphite ou de dialcyle phosphonate d'hydrogène en tant que réactifs, avec un halogénure d'alkyle jouant le rôle d'agent d'alkylation (Schéma I.6). Le mécanisme sous-jacent à la réaction de Michaelis-Becker implique l'interaction d'un phosphonate d'hydrogène avec une base, suivi d'une substitution

nucléophile du phosphore sur un haloalcane, résultant en la formation d'un phosphonate d'alkyle. Il est à noter que les rendements obtenus par cette méthode sont souvent inférieurs à ceux de la réaction équivalente de Michaelis-Arbuzov [10].

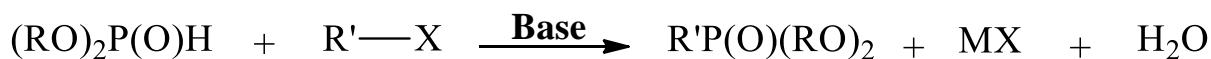


Schéma I.6 : Schéma général de la réaction de Michaelis-Becker.

I-2-2-b- Synthèse des phosphonates par la réaction de Michaelis-Becker selon la littérature :

Selon les observations de L. M. Pevzner et al. [11], la phosphorylation du composé de départ dans les conditions de la réaction de Michaelis-Becker s'est avérée plus efficace. La réaction a été effectuée dans le benzène avec un léger excès de diéthylphosphite de sodium à 80 °C pendant 9 heures, aboutissant à l'isolement du phosphonate par distillation sous vide, avec un rendement de 47 % (Schéma I.7).

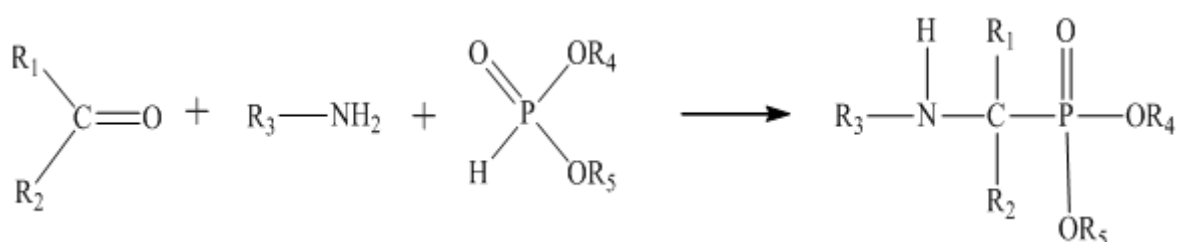


Schéma I.7 : Réaction de synthèse du 4-(Diéthoxyphosphorylméthyl)-5-méthyl-2-acétylfurane par la méthode de Michaelis-Becker.

Dans une démarche similaire, N. M. Harmon et al. [12] ont utilisé le bromure de méthylmagnésium pour traiter la cyclopropylméthylcétone, produisant un bromure homoallylique qui a été ensuite transformé en phosphonate par la réaction de Michaelis-Becker (Schéma I.8) [13].

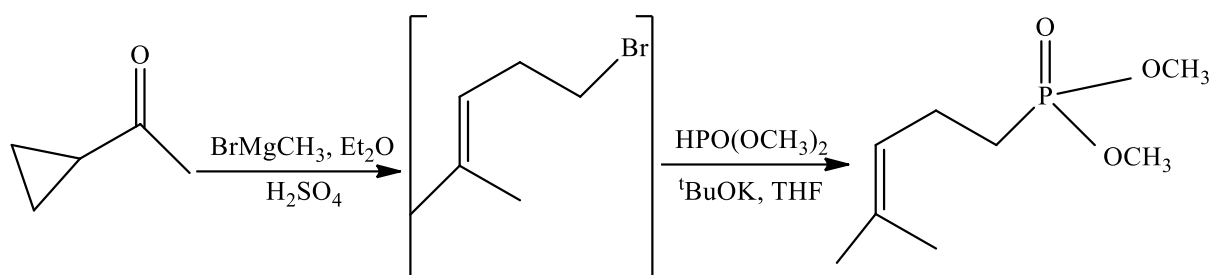


Schéma I.8 : Préparation d'un dérivé de phosphonate par le biais de la réaction de Michaelis-Becker.

De même, P. M. Zagórski et al. [14] ont opté pour le protocole de Michaelis-Becker afin de synthétiser un dérivé de phosphonate. Ils ont généré un nucléophile phosphonique anionique à partir du diméthyle H-phosphonate et de l'hydrure de sodium dans une solution de DMF (Schéma I.9, réaction 1), suivi d'un traitement avec un iodure approprié à température ambiante (Schéma I.9, réaction 2).

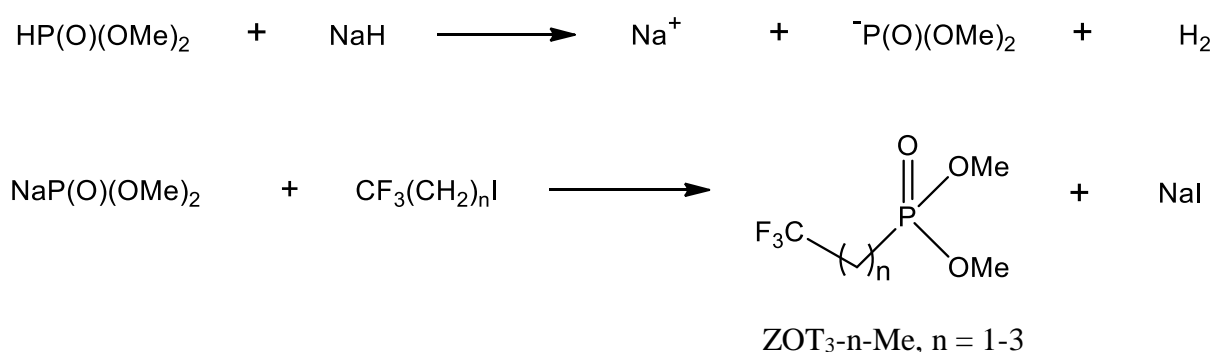


Schéma I.9 : Synthèse d'un dérivé de phosphonate selon la réaction de Michaelis-Becker.

ZOT_y-n-R : Les dialkyle phosphonates de polyfluoroalkyle de formule C_xF_y(CH₂)_nP(O)(OR)₂ (x = 1, 2; y = 2x+1; n = 1, 2, 3 et R = Me, Et).

I-2-3-a- Réaction de Pudovik :

Au sein de la chimie des organophosphorés, la réaction de Pudovik se distingue en l'une des méthodes les plus pratiques pour établir des liaisons P-C en vue de la préparation variée d'aminophosphonates et d'imines phosphorylées. Cette méthode implique l'addition de composés renfermant une liaison P-H à des imines [15], en présence d'un catalyseur tel que l'acide de Lewis.

Pour être plus précis, dans des conditions basiques, la liaison P-H d'un dialkylphosphite, (RO)₂P(O)H, s'engage dans une addition à la double liaison carbone-azote d'une imine, procédé connu sous le nom d'hydrophosphonylation [16]. Dans la réaction de Pudovik, une

imine, $RCH=NR'$, entre en réaction avec un réactif phosphoré tel que le diéthylphosphite, selon le schéma réactionnel suivant [17]:

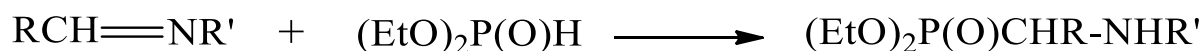


Schéma I.10 : Schéma général de la réaction de Pudovik.

I-2-3-b- Synthèses récentes de nouveaux α -aminophosphonates par la réaction de Pudovik :

Récemment, S. Hkiri et al. [18] ont préparé des ligands de type α -aminophosphonates en utilisant la réaction de Pudovik, impliquant des imines réagissant avec du diéthylphosphite sous irradiation micro-ondes (Schéma I.11), avec des rendements remarquables oscillant entre 76 % et 93 %.

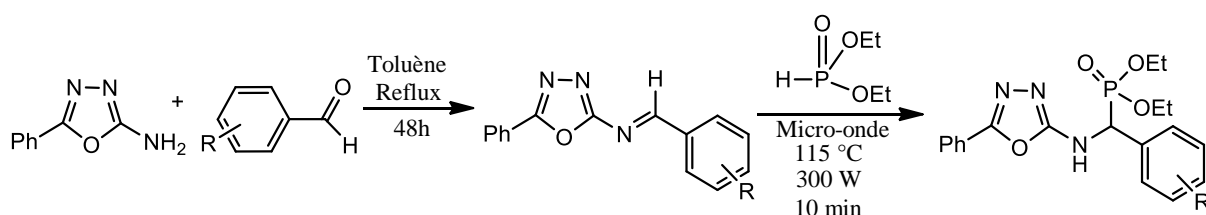


Schéma I.11 : Synthèse des ligands des α -aminophosphonates par la réaction de Pudovik.

En 2023, S. Hkiri et al. [19] ont approfondi ces avancées en développant une méthode efficace et simple pour la synthèse de dialkyl/aryl [(5-phényl-1,3,4-oxadiazol-2-ylamino)(aryl)méthyl] phosphonates par la réaction de Pudovik (Schéma I.12).

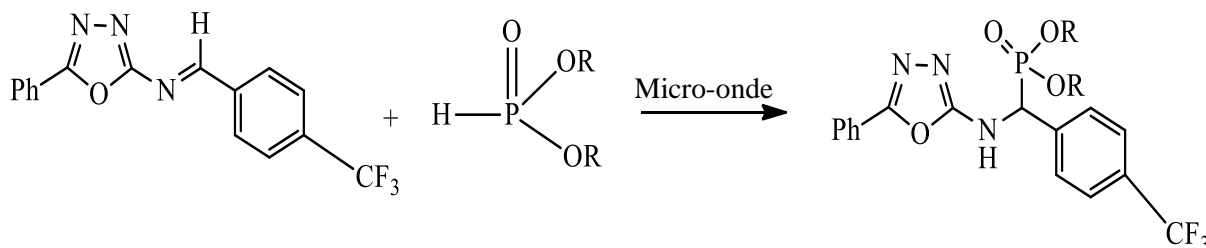


Schéma I.12 : Synthèse des dérivés α -aminophosphonates par une réaction développée de Pudovik.

Parallèlement, dans le cadre des travaux menés par M. Abbod et al. [20], la réaction de Pudovik a été mise en œuvre pour la préparation d'une série de dérivés α -aminophosphonates (Schéma I.13).

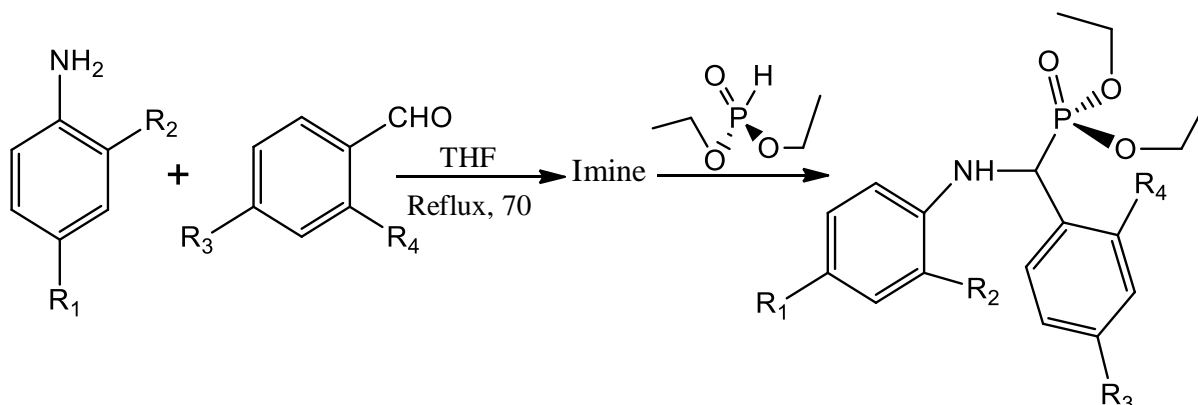


Schéma I.13 : Application de la réaction de Pudovik pour la synthèse d'une série de dérivés α -aminophosphonates.

I-2-4-a- Réaction d'Abramov :

Les dialcyle phosphites sont sujets à diverses réactions d'addition, dont celle aux groupements carbonyles (C=O) présents dans les aldéhydes et les cétones, engendrant ainsi la formation de composés α -hydroxyphosphonates. Cette transformation chimique est communément désignée comme la réaction d'Abramov [21] et se caractérise par le schéma réactionnel suivant :

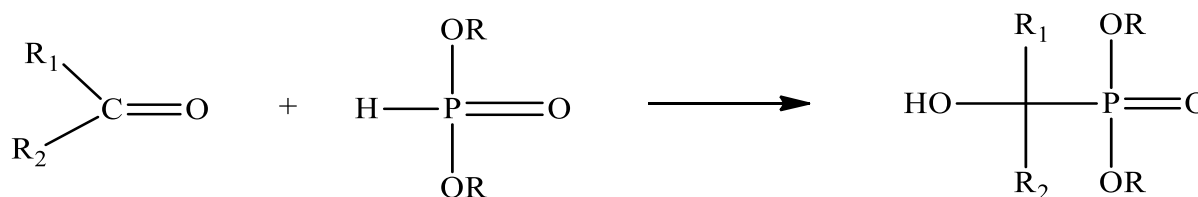


Schéma I.14 : Schéma général de la réaction d'Abramov.

Expérimentalement, cette réaction relativement simple s'avère encore plus aisée avec l'introduction d'un catalyseur [22, 23].

I-2-4-b- Réalisation de synthèses des α -hydroxyphosphonates au moyen de la réaction d'Abramov :

La première réaction catalytique énantiosélective d'Abramov, telle que décrite par J. Guin et al. [24] (Schéma I.15), a permis la synthèse de plusieurs α -hydroxyphosphonates avec des

rendements satisfaisants et d'excellents rapports énantiomériques (> 99 %).

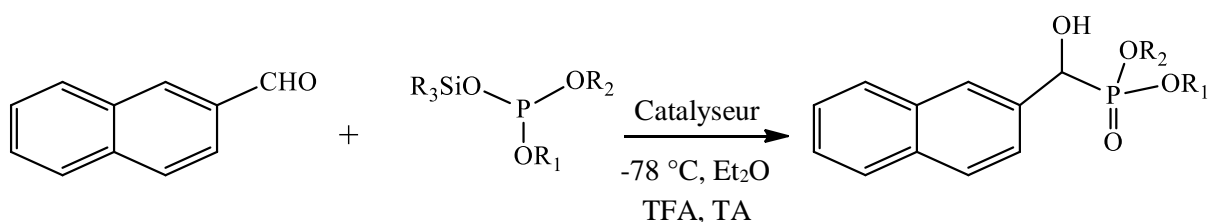


Schéma I.15 : La réaction d'Abramov catalysée par le disulfonimide énantiosélective.

Dans le contexte du Schéma I.16, la synthèse du α -hydroxyphosphonate a été effectuée par la réaction d'Abramov, dans des conditions sans solvant et avec un catalyseur recyclable, l'hétéropolyacide HPA, selon une méthode récemment développée par Z. Aouf et al. [25].

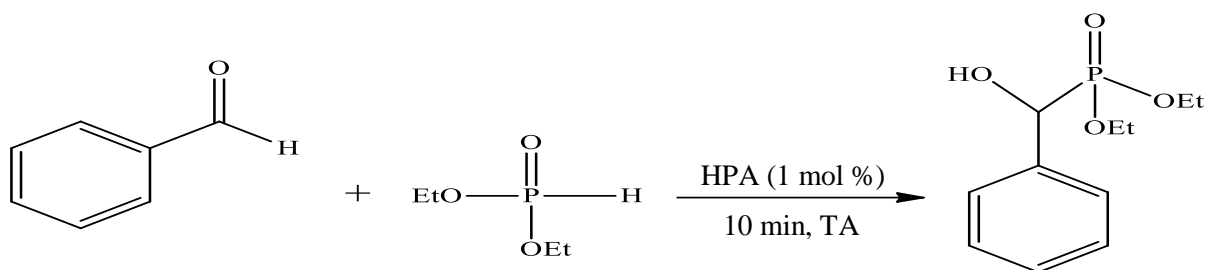


Schéma I.16: Synthèse de l'intermédiaire α -hydroxyphosphonate via la réaction d'Abramov.

Par ailleurs, A. Ambrosi et al. [26] ont réalisé la silylation du diphenyle phosphite à l'aide de N,O-bis(triméthylsilyl)-trifluoroacétamide (BSTFA), suivie d'une réaction d'Abramov avec du paraformaldéhyde à 90 °C, conduisant à l'obtention de l'éther silylique (Schéma I.17).

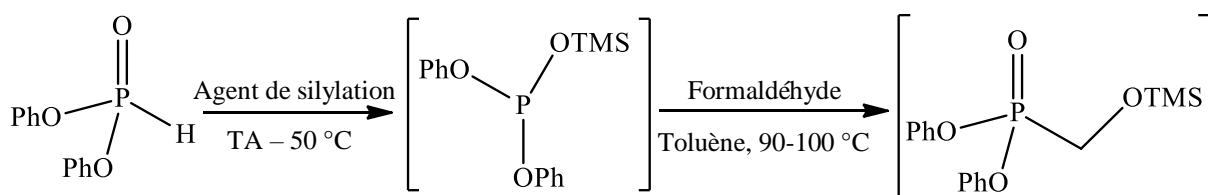


Schéma I.17 : Evaluation des conditions de silylation et de réaction d'Abramov du diphenyle phosphite.

En outre, selon les investigations de L. V. Ryapisova et al. [27], le dérivé phosphorylé ne résulte pas d'une phosphorylation directe du diméthylhydrazone d'acétone, mais plutôt d'une réaction d'Abramov impliquant l'aminoacétone obtenue lors de l'interaction de l'acide diphenylphosphoreux avec la N,N-diméthylhydrazone d'acétone (Schéma I.18).

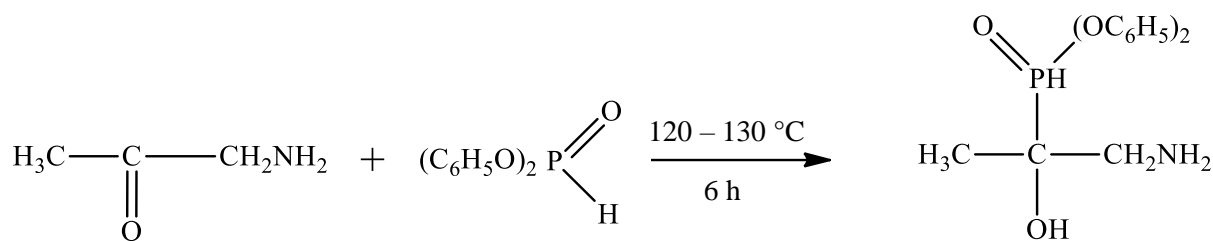


Schéma I.18 : Synthèse de l'éther diphenylique de l'acide 1-méthyl-1-aminométhyl-1-hydroxyméthyl phosphonique.

I-2-5-a- Réaction de Perkow :

La réaction de Perkow, mise en œuvre par le chimiste allemand Werner Perkow (1915–1994), consiste en l'interaction d'un trialkyle phosphite avec une halocétone, conduisant à la formation d'un phosphate de dialkyle-vinyle et d'un halogénure d'alkyle, comme illustré ci-dessous [28]:

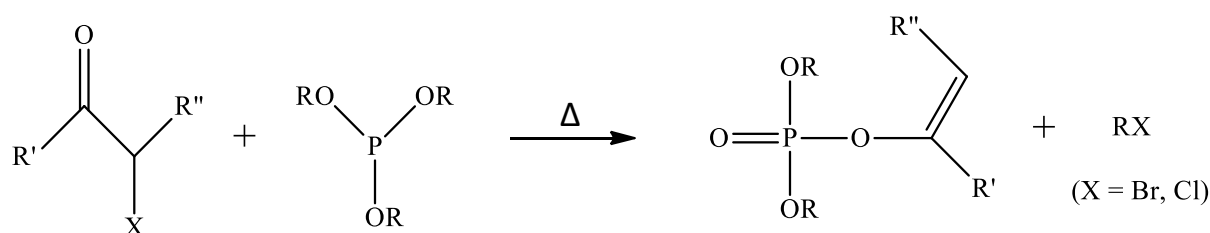


Schéma I.19 : Schéma général de la réaction de Perkow.

I-2-5-b- Synthèses de phosphonates par la réaction de Perkow :

La réaction de Perkow, appliquée entre le triéthyle phosphite et des cétones trihalogénométhyliques β -alkoxyvinyliques, a généré des phosphates de diényle :

$-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{C}[\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})_2]=\text{CX}_2$, où $\text{X} = \text{F}$ ou Cl [29] (Schéma I.20).

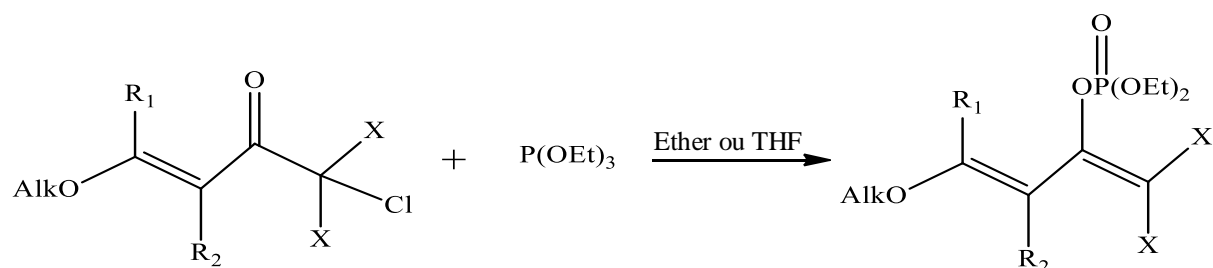


Schéma I.20 : Phosphorylation des α -chloro- β -alkoxyvinyl trihalogénométhylcétone avec le triéthyle phosphite par de la réaction de Perkow.

Cette synthèse ultérieure repose également sur la réaction de Perkow (Schéma I.21) et a été mise en œuvre par L. F. Garcia-Alles et al. [30].

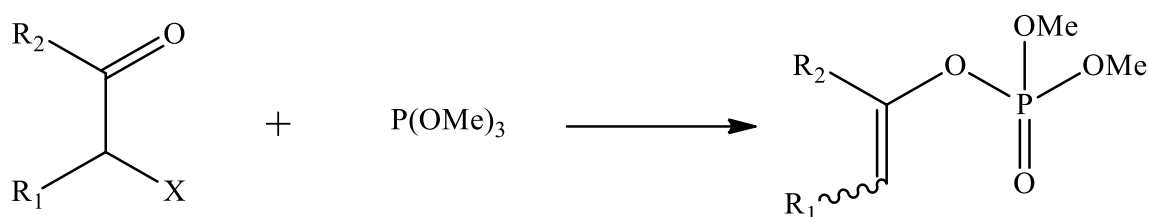


Schéma I.21 : Préparation d'analogues du phosphoénol pyruvate.

De manière similaire, la réaction de Perkow a été constatée avec le radical de la 3-bromo-1-oxyl-4-oxo-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine. Lorsque chauffé avec du triéthylphosphite à 120 °C, elle a engendré l'ester de vinylphosphate paramagnétique avec un rendement de 34 % [31] (Schéma I.22).

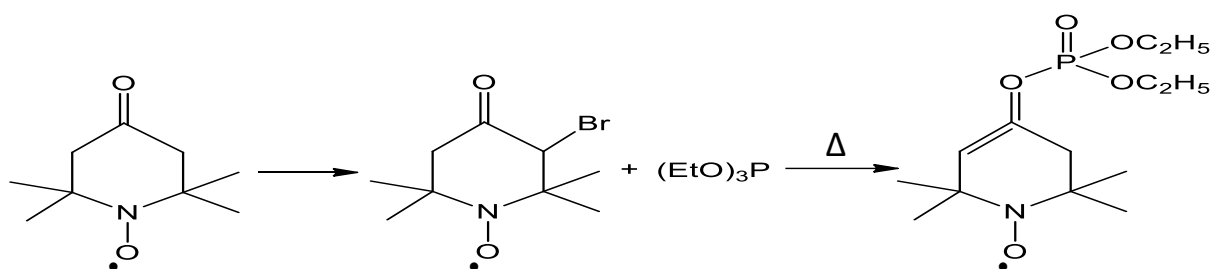


Schéma I.22 : Synthèse du phosphonate par une réaction de Perkow à partir du radical 1-oxyl-4-oxo-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine.

1-2-6-a- Réaction de Kabachnik-Fields :

Il y a plus de soixante-dix ans, les chercheurs Martin I. Kabachnik et Ellis K. Fields ont dévoilé la réaction classique de Kabachnik-Fields, également connue sous le nom de phospho-Mannich [32, 33]. Cette réaction tri-composant engage la condensation d'une amine primaire ou secondaire, d'un aldéhyde ou d'une cétone, ainsi que d'un réactif contenant un groupement P(O)H, notamment un dialcyle phosphite. Cependant, il peut tout aussi bien s'agir d'un alkyl-H-phosphinate ou d'un oxyde de phosphine secondaire. Cette réaction conduit à la formation respective d' α -aminophosphonates, d' α -aminophosphinates, et d'oxydes α -aminophosphine (Schéma I.23).

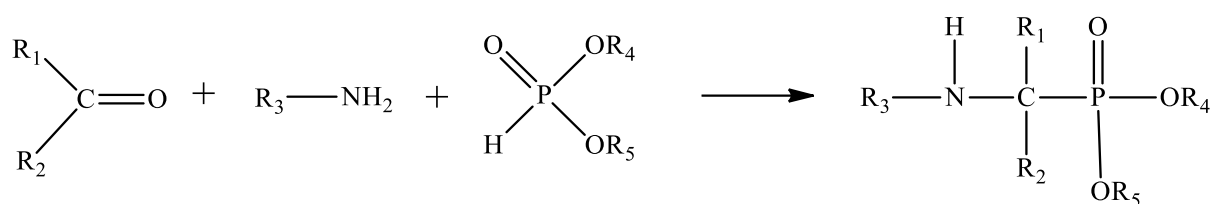


Schéma I.23 : Schéma général de la réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields.

I-2-6-b- Applications de la réaction de de Kabachnik-Fields :

D'après les travaux de P. R. Varga et al. [34], une série d'amines, l'acétophénone et le phosphite diéthylique, ont subi une condensation en présence du chlorure d'aluminium (tétra-tert-butylphthalocyaninato) comme catalyseur. Cette réaction a donné lieu à la formation des α -aminophosphonates (1) avec des rendements jugés acceptables (Schéma I.24 (1)). Simultanément, la benzylamine, l'indanone, et l'éthylphényl-H-phosphinate ont réagi pour produire le phosphinate (2) (Schéma I.24 (2)) [35].

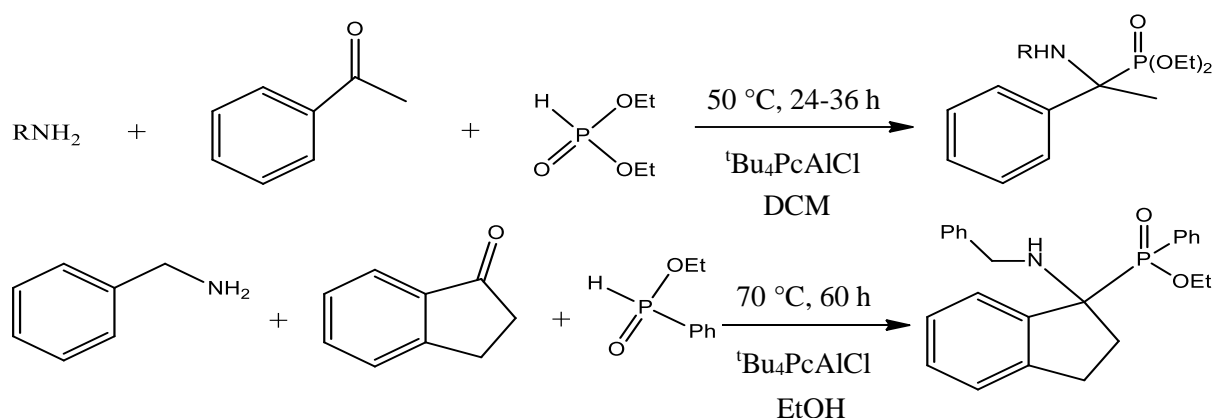


Schéma I.24 : Réactions de Kabachnik-Fields catalysées par le $t\text{Bu}_4\text{PcAlCl}$. (R = CH_2Ph , 2-pyridyl, 4-pyridyl - DCM : Dichlorométhane - $t\text{Bu}_4\text{PcAlCl}$ Chlorure d'aluminium (tétra-tert-butylphthalocyaninato)).

Dans une démarche distincte, D. Koszelewski et al. [36] ont présenté une nouvelle approche pour la synthèse de nouveaux dérivés α -aminophosphonates, pharmaceutiquement pertinents, par le biais d'une réaction de Kabachnik-Fields catalysée par une lipase. Les rendements obtenus ont atteint jusqu'à 93 % (Figure I.2).

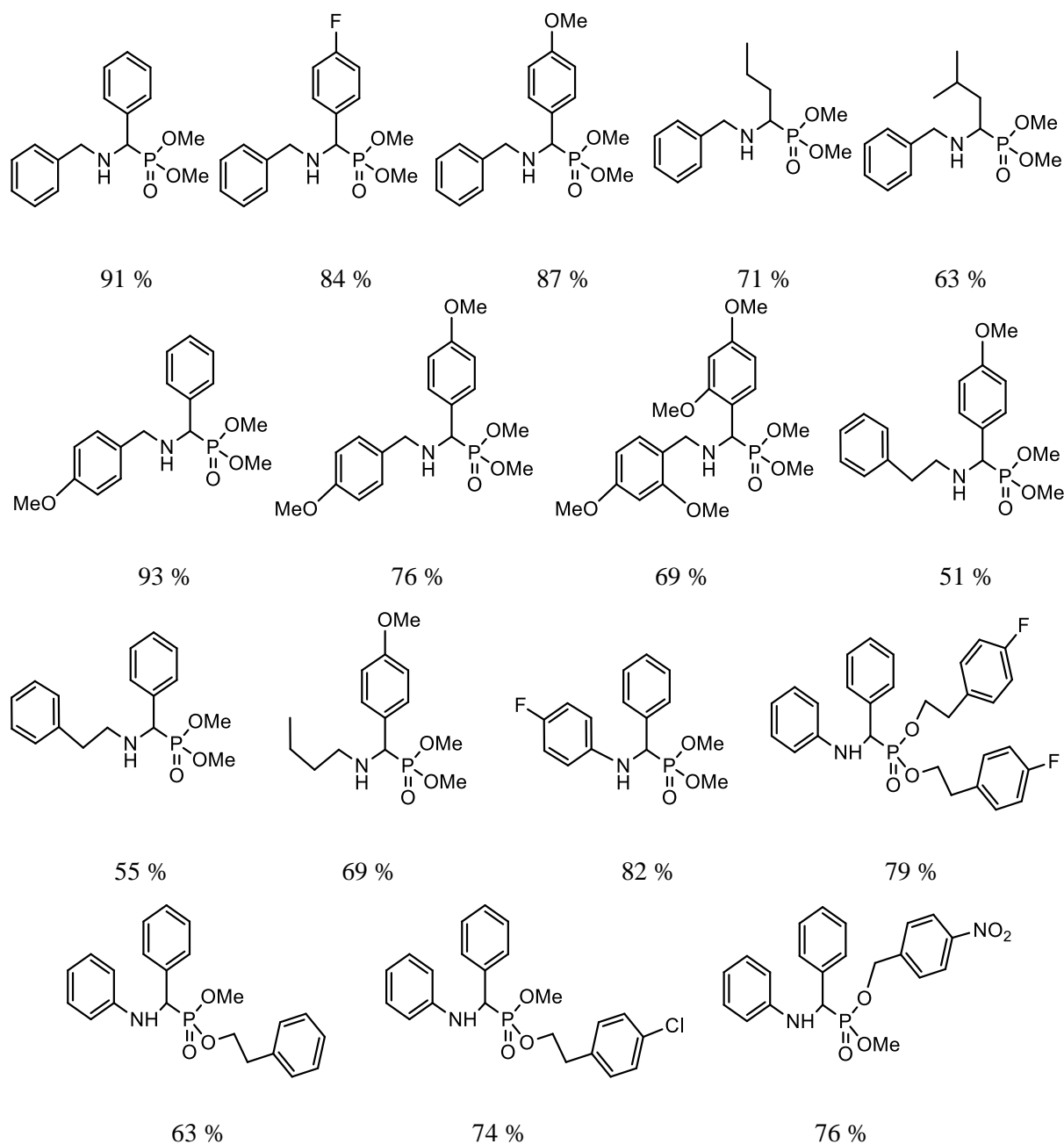


Figure I.2 : Composés α -Aminophosphonates obtenus par une réaction de Kabachnik-Fields catalysée par une enzyme.

La synthèse des diéthylhydroxyphényl α -aminophosphonates a été effectuée par une réaction de Kabachnik-Fields à plusieurs composants, condensant l'hydroxybenzaldéhyde, une aniline substituée, et le diéthylphosphite [37], utilisant du $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur [38]. Cette réaction a eu lieu sans solvant, à température ambiante, et en un temps de réaction court (Schéma I.25).

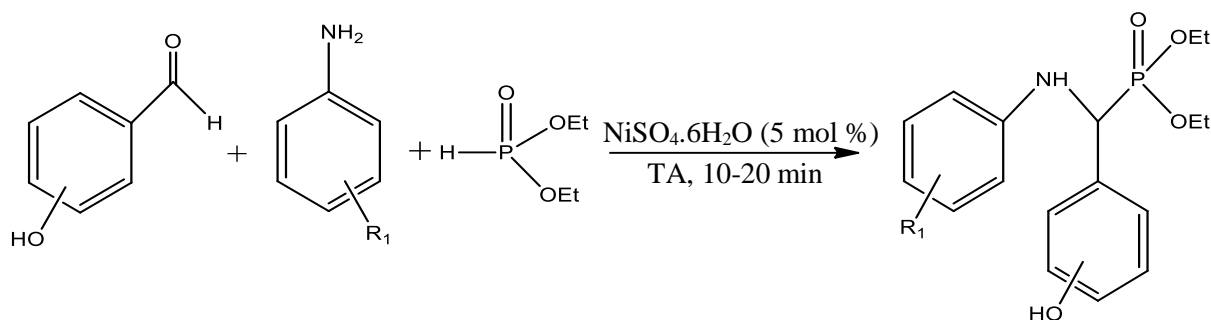


Schéma I.25: Synthèse catalysée par le nickel des composés diéthylhydroxyphényl α -aminophosphonates.

W. Fan et al. [39] ont approfondi l'étude en explorant une large gamme d'amines et de dialkylphosphites, générant des composés α -aminophosphonates avec des rendements allant de moyens à excellents, via une réaction de Kabachnik-Fields (Schéma I.26).

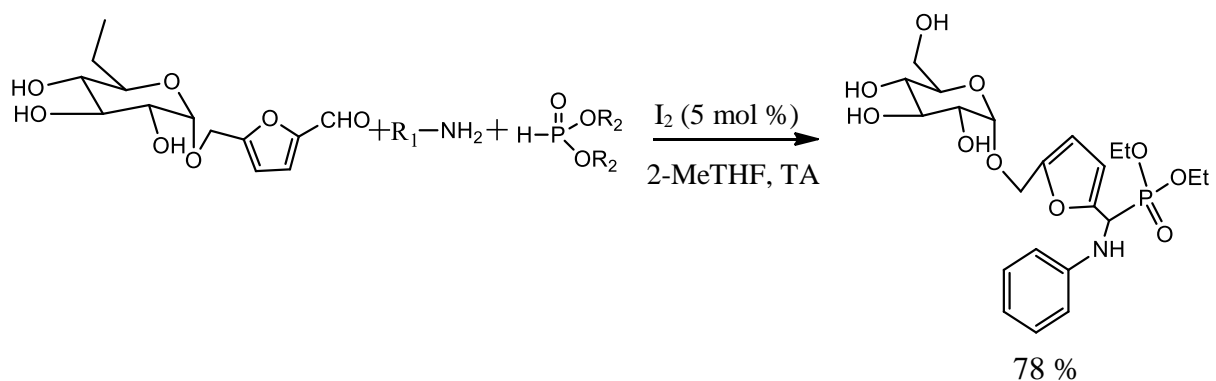
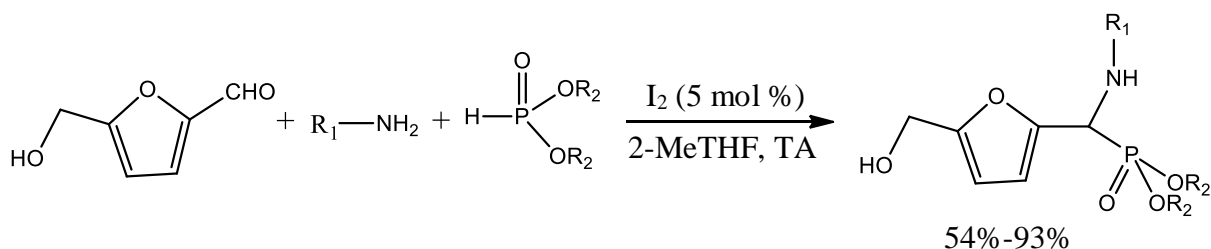


Schéma I.26 : Réaction de Kabachnik-Fields impliquant le 5-(hydroxyméthyl) furfural et 5-(glucosyloxyméthyl) furfural.

I-3- Domaines d'application des composés α -aminophosphonates :

Comme énoncé antérieurement, un nombre infini de recherches a été dédié aux acides α -aminophosphonates et à leurs dérivés en raison de leur significative pertinence dans divers domaines. Dans les paragraphes subséquents, nous présentons quelques travaux récents se penchant sur ces entités moléculaires.

I-3-1-a- Dans le domaine de la biomédecine :

Explorons les frontières dynamiques de la biomédecine, où des esprits innovants ont façonné des avancées significatives. À travers une série de travaux de recherche, différents laboratoires ont convergé vers la création de composés aux propriétés diverses, ouvrant ainsi des perspectives novatrices dans le domaine médical. De la lutte contre les infections fongiques à la quête de traitements antidiabétiques, de l'exploration de composés anticancéreux à la recherche d'inhibiteurs cholinestérasiques, chaque volet de cette exploration offre un éclairage unique sur le potentiel des composés synthétisés.

Dans le domaine de la biomédecine, les composés synthétisés par A. Cordero-Díaz et al. [40] ont été évalués contre 23 souches différentes de l'espèce *Scedosporium*. Il a été constaté que le composé illustré à la figure 1.3 présente une activité antifongique la plus élevée, tout en étant moins toxique que le voriconazole dans les cellules COS-7 à des concentrations équivalentes.

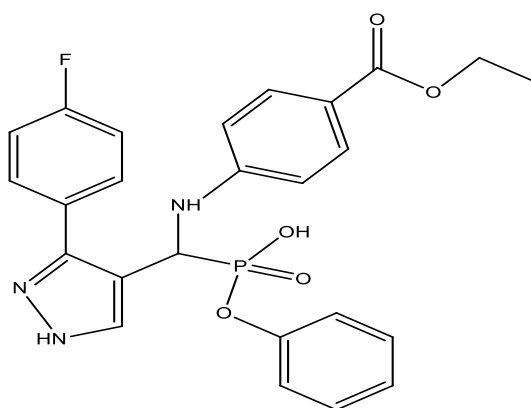


Figure I.3 : Structure de éthyl-4(((3-(4-fluorophényl)-1H-pyrazol-4-yl)(hydroxy(phénoxy)phosphoryl)méthyl)amino) benzoate.

Dans le même contexte de recherche, S. M. Altaf et al. [41] ont démontré que les composés synthétisés (Figure I.4) agissent comme des médicaments antidiabétiques, traitant efficacement les complications du diabète en inhibant significativement l' α -amylase.

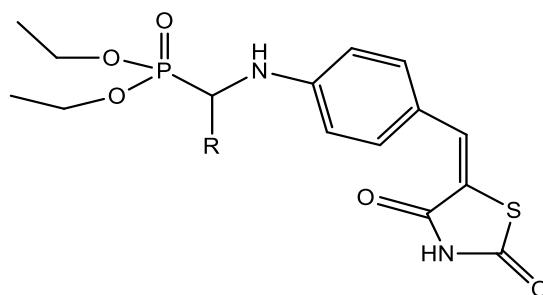


Figure I.4 : Structure générale des composés antidiabétiques.

Parallèlement, le travail de S. Poola et al. [42] a abouti à la création d'une nouvelle famille de composés organophosphorés (Figure I.5) ayant des propriétés anticancéreuses. Certains des composés synthétisés ont démontré une activité anticancéreuse plus robuste que la norme et sont susceptibles d'être exploités en tant que médicaments. Les composés substitués par des groupements F, Cl, OCH₃ et NO₂ ont manifesté une activité cytotoxique supérieure à celle du standard (la doxorubicine).

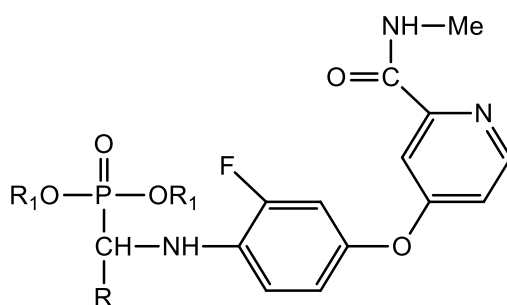


Figure I.5: Structure générale de dérivés α -aminophosphonates anticancéreux.

Dans une perspective d'inhibition du cholinestérase, les résultats analysés par Sarfaraz Shaikh et al. [43] révèlent que le composé soumis à l'essai (Figure I.6) agit comme un inhibiteur double de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BuChE). Cette constatation suggère qu'il exerce une inhibition simultanée de l'AChE/BuChE. Par ailleurs, des expériences visant à évaluer l'activité anti-inflammatoire in vitro ont été menées à travers des tests de dénaturation des protéines et d'inhibition des protéinases. Il a été observé que le composé représenté dans la figure I.6 présente une activité significativement supérieure à celle du diclofénac, notamment en ce qui concerne la dénaturation des protéines et l'inhibition de la protéinase.

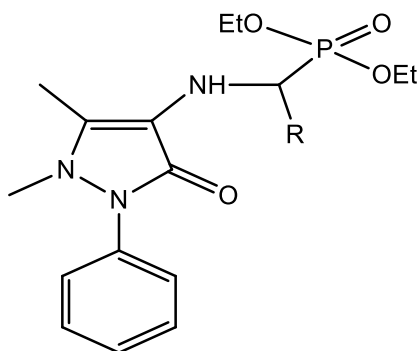


Figure I.6 : Synthèse et évaluation biologique de nouveaux α -aminophosphonates à base d'antipyrine comme agents anti-Alzheimer (R = 3-hydroxyphenyl) et anti-inflammatoire (R = Thiophen-2-yl).

Dans le domaine de la recherche dermatologique, l'étude de D. Kocsis et al. [44] vise à fournir des informations sur la pénétration cutanée de trois α -aminophosphonates lors de leur application en tant que crème topique. Les résultats suggèrent que l'aminophosphonate (Figure I.7), sans substituant en position para, présente la plus forte absorption à travers la peau excisée, et la crème à 2 % de cet aminophosphonate offre la formulation la plus homogène.

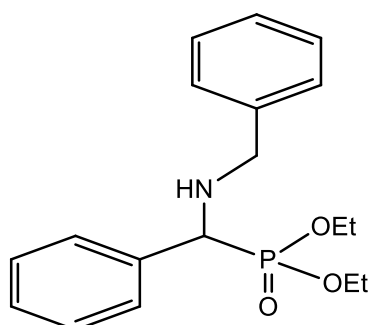


Figure I.7 : Utilisation du composé α -aminophosphonates pour la préparation d'une crème topique.

J. Tian et al. [45] ont synthétisé une nouvelle série de dérivés α -aminophosphonates contenant de l'hydrazone. Les résultats des tests biologiques ont révélé que les composés illustrés dans la figure I.8 présentent des activités prometteuses contre le virus de la mosaïque du tabac, comparables à celles des agents antiviraux commerciaux tels que la dufuline.

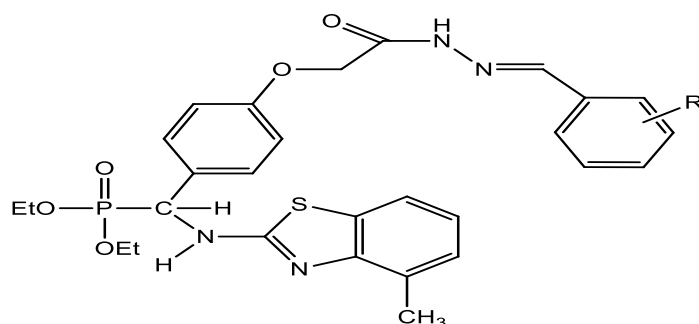


Figure I.8 : Structures des composés antiviraux des dérivés α -aminophosphonates (R = H, 4-NO₂, 3-Cl, 3-NO₂ et 2-OH-5-CH₃).

Dans une évaluation cytotoxique *in vitro* menée par J. Ma et al. [46], les nouveaux dérivés α -aminophosphonates ont été évalués contre les cellules d'hépatome humain (HepG2) et les cellules de cancer gastrique humain (MGC-803). Le composé (a) de la Figure I.9 a montré des activités inhibitrices supérieures contre HepG2 par rapport au 5-fluorouracile. Il est à noter que le composé (b) de la Figure I.9 a présenté des activités inhibitrices plus élevées contre le MGC-803 que celles observées avec le 5-fluorouracile.

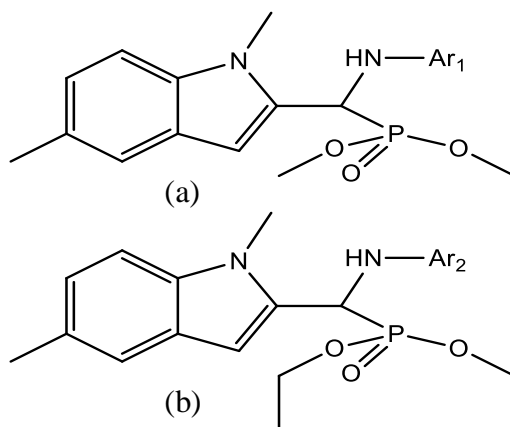


Figure I.9 : Composés α -aminophosphonates présentant une activité anti tumorale élevée ((a) : Ar₁ = 4-Cl-Ph, (b) : Ar₂ = thiophène-3-carboxylate de méthyle).

Enfin, l'ensemble des composés élaborés par R. Bahadi et al. [47] (Figure I.10) ont fait l'objet d'une évaluation de leurs activités antibactériennes et antifongiques. Ces composés ont démontré d'excellents effets antifongiques contre diverses souches testées. Par ailleurs, une étude d'amarrage a été conduite, révélant des scores d'amarrage élevés et une bonne énergie de liaison avec l'enzyme cible.

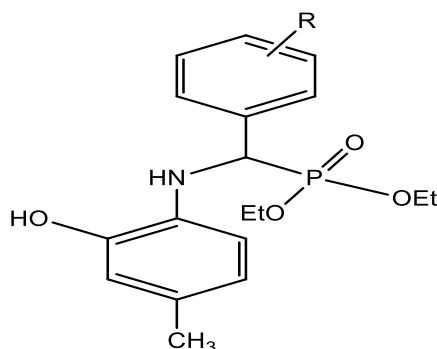


Figure I.10 : Activités antibactériennes et antifongiques des dérivés α -aminophosphonates synthétisés.

Cette exploration multidimensionnelle dans le domaine de la biomédecine illustre l'étendue des découvertes, des composés antifongiques aux traitements anticancéreux en passant par les inhibiteurs cholinestérasiques. Ces résultats révèlent un potentiel considérable pour l'innovation médicale, ouvrant des voies vers de nouveaux médicaments et des approches thérapeutiques novatrices. Les recherches convergentes soulignent l'importance de la synthèse de composés dans la quête incessante de solutions médicales avancées.

I-3-1-b- Activité antioxydante (Domaine de recherche actuel) :

Afin de mieux comprendre l'efficacité des composés α -aminophosphonates en tant qu'antioxydants puissants, nous avons sélectionné, dans la littérature, les antioxydants les plus performants étudiés dans des recherches antérieures.

Selon les données du tableau I.1, les produits P3 et P4 ont démontré une activité antioxydante significative par rapport à la norme [48].

Il est pertinent de souligner que les composés P5 et P6 ont également exhibé une forte activité antioxydante [49].

Dans le cas de P8, P9 et P7, ils se sont révélés être les plus efficaces pour piéger le DPPH, avec des valeurs de IC_{50} de $12,50 \pm 0,25$, $18,66 \pm 0,69$ et $31,82 \pm 0,92$ $\mu\text{g/ml}$ respectivement [50].

De même, le dérivé α -aminophosphonate P10 a affiché la plus forte capacité à piéger le radical DPPH, avec une IC_{50} de $49,35$ $\mu\text{g/ml}$ [51].

En outre, les composés P11 et P12 ont été identifiés comme des antioxydants puissants [52].

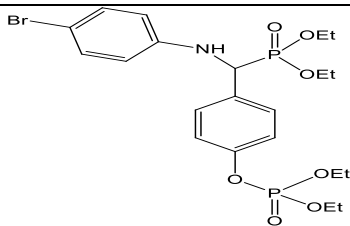
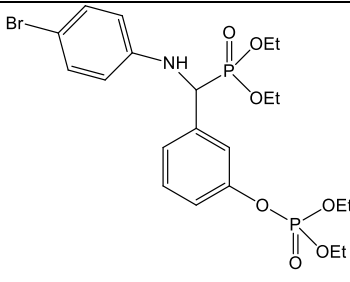
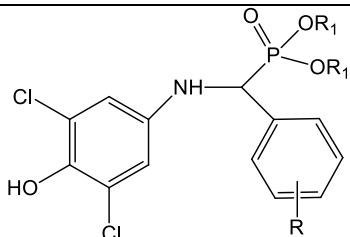
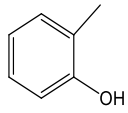
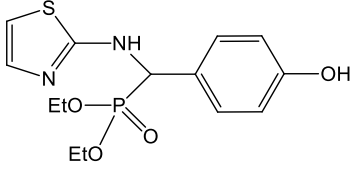
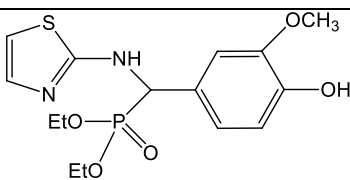
Ces observations collectives renforcent la perspective encourageante des composés α -aminophosphonates en tant qu'antioxydants puissants, ouvrant ainsi la voie à des applications potentielles dans le domaine de la protection contre le stress oxydatif.

Tableau I.1

Activité de piégeage des radicaux libres de certains composés α -aminophosphonates, mesurée à l'aide de DPPH en termes de IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) par rapport à la IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de l'antioxydant de référence AA (Acide ascorbique).

Composés	α -aminophosphonates	Radicaux	DPPH IC_{50}	Standard IC_{50}
P3		-	31.88	36.76 (AA) [48]
P4		-	33.78	
P5		R =	27.80	30.50 (AA) [49]
P6		R =	26.80	
P7		-	31.82 \pm 0.92	4.39 \pm 0.01 (AA) [50]

Tableau I.1 (Suite)

Composés	α -aminophosphonates	Radicaux	DPPH IC ₅₀	Standard IC ₅₀
P8		-	12.50 ± 0.25	
P9		-	18.66 ± 0.69	
P10		R =  R ₁ = Me	49.35	50.06 (AA) [51]
P11		-	28.06 ± 1.28	42.82 ± 1.26 (AA)
P12		-	29.48 ± 1.45	[52]

I-3-2- Dans le domaine de la corrosion :

La corrosion des équipements métalliques constitue actuellement l'un des défis majeurs dans l'industrie, notamment dans le secteur pétrolier. Une approche envisagée pour surmonter ce problème consiste à élaborer de nouveaux inhibiteurs de corrosion qui soient à la fois peu toxiques, accessibles et performants.

Au cours des recherches menées par M. A. Deyab et al. [53], un nouvel inhibiteur de corrosion de l'acier au carbone pour les solutions d'acide chlorhydrique et sulfurique a été développé en utilisant un dérivé α -aminophosphonate (Figure I.11). L'efficacité de ce dérivé a été clairement mise en évidence par une diminution significative de la vitesse de corrosion de l'acier suite à son ajout.

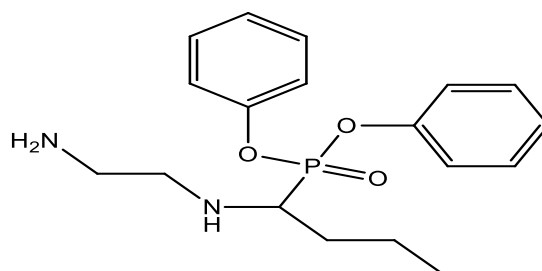


Figure I.11 : Structure d'un inhibiteur de corrosion à base d' α -aminophosphonate.

En outre, E. N. Nikitin et al. [54] ont procédé à la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates (Figure I.12) par la réaction de Kabachnik-Fields. Ces aminophosphonates nouvellement créés ont démontré des valeurs élevées d'effet protecteur sur l'acier dans des environnements fortement minéralisés. Ces inhibiteurs de corrosion, basés sur des dérivés de phosphonates, ont exhibé une capacité d'inhibition notable, avec un effet protecteur élevé et une réduction significative de la vitesse de corrosion de l'acier en présence de phosphonates dans le milieu agressif étudié.

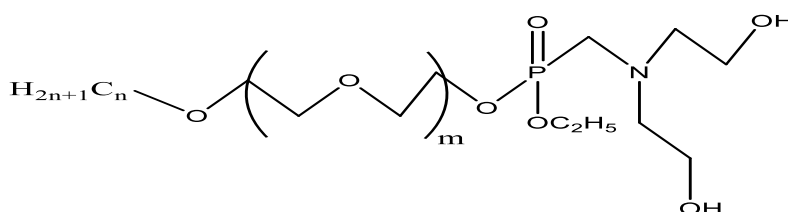


Figure I.12 : Trois nouveaux inhibiteurs de corrosion à base d' α -aminophosphonates ($n = 12$ et $m = 1$, $n = 12$ et $m = 6$, $n = 12$ et $m = 9$).

Dans le même domaine de recherche, N. Sait et al. [55] ont synthétisé un nouvel inhibiteur de corrosion (Figure I.13). Les résultats obtenus ont démontré que l'adsorption de ce composé sur l'acier au carbone dans une solution de NaCl à 3 % obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir. De plus, les calculs de chimie quantique ont été en bon accord avec les observations de l'étude électrochimique expérimentale. Ainsi, ces différentes recherches

convergent vers le développement prometteur d'inhibiteurs de corrosion novateurs dans le domaine de l'acier au carbone.

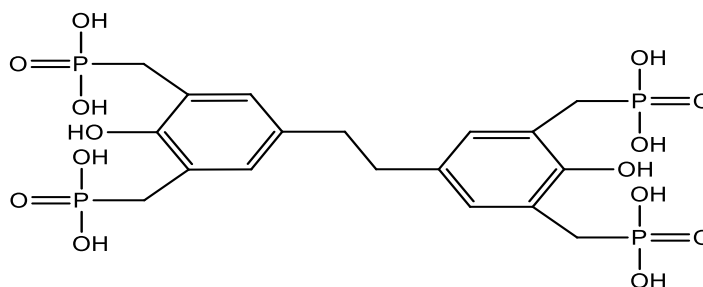


Figure I.13 : Structure chimique d'un inhibiteur de corrosion.

Ces recherches ouvrent des perspectives passionnantes pour la conception d'inhibiteurs de corrosion avancés dans le domaine de l'acier au carbone. L'efficacité démontrée par ces composés offre des solutions potentielles à l'un des défis majeurs de l'industrie, soulignant ainsi l'importance continue de l'innovation dans la lutte contre la corrosion des équipements métalliques. Ces avancées prometteuses promettent d'influencer positivement les pratiques industrielles en offrant des alternatives efficaces pour la protection contre la corrosion.

I-3-3- Dans le domaine de traitement des eaux :

Au cœur des enjeux liés au traitement des eaux, la recherche scientifique explore des avenues novatrices pour répondre aux défis de purification et de décontamination.

Dans ce contexte, les observations de M. E. Mahmoud et al. [56] ont révélé que le dérivé α -aminophosphonate synthétisé et illustré à la Figure I.14, manifeste des conditions optimales pour l'élimination du Pb/Cu divalent de l'eau. Ces conditions idéales sont caractérisées par un pH de 7,0 et un temps de réaction de 60 minutes. Le composé α -aminophosphonate a démontré une remarquable capacité à éliminer les ions Pb et Cu divalents, se révélant ainsi efficace dans le traitement tant de l'eau potable que des eaux usées industrielles, avec la possibilité de récupérer les espèces Pb/Cu.

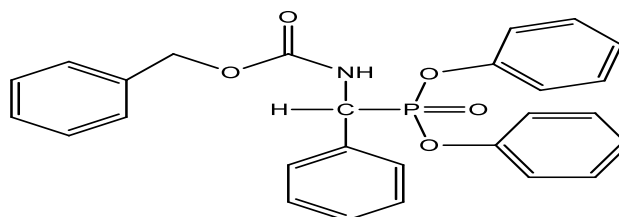


Figure I.14 : Structure du dérivé α -aminophosphonate utilisé pour le traitement des eaux.

Ce secteur de purification des eaux présente des perspectives encourageantes pour une gestion pérenne des ressources hydriques. En conséquence, cette avancée scientifique fournit un socle robuste pour l'élaboration de solutions concrètes et efficaces dans le vaste domaine du traitement des eaux.

I-3-4- Dans le domaine d'extraction et de précipitation des métaux des terres rares :

Les α -aminophosphonates, les phosphinates et les oxydes de phosphine forment une catégorie de composés organophosphorés qui a été explorée pour la première fois dans les années 1960 en tant qu'agents d'extraction des métaux des terres rares. Des recherches récentes ont mis en évidence que les composés α -aminophosphonates surpassent certains agents d'extraction organophosphorés commerciaux dans les processus de séparation des terres rares. De plus, ils se sont révélés être des agents d'extraction et de précipitation particulièrement efficaces pour récupérer le thorium et l'uranium.

E. Kukkonen et al. [57] ont compilé les α -aminophosphonates (Figure I.15), les phosphinates et les oxydes de phosphine qui ont été appliqués dans la chimie de séparation des métaux des terres rares, mettant en lumière leurs méthodes de synthèse les plus pertinentes ainsi que leurs propriétés moléculaires.

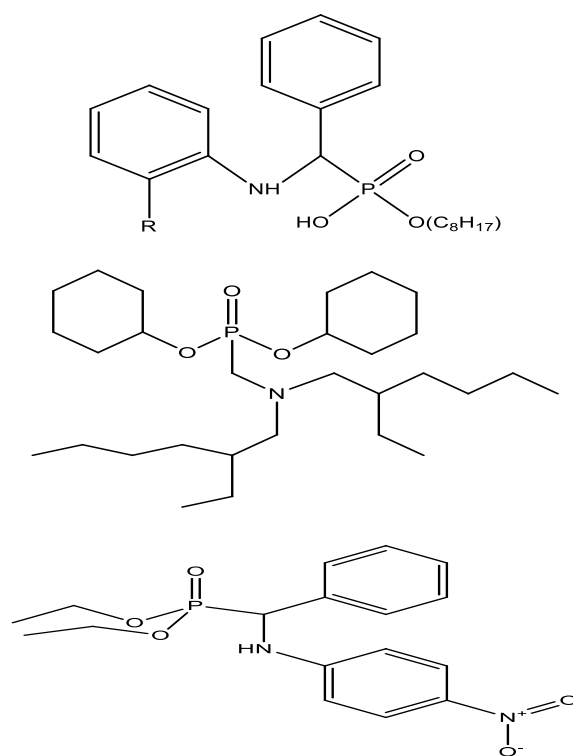


Figure I.15 : Quelques exemples des α -aminophosphonates utilisés pour la séparation des métaux des terres rares et des actinoïde.

I-4- Quelques recherches réalisées au sein du laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC) sur les phosphonates:

Au sein de notre laboratoire de recherche, une attention particulière a été portée aux phosphonates, conduisant à la synthèse d'une série de nouveaux composés de ce type et à l'exploration de leurs applications dans divers domaines. Il est important de souligner que les premières études sur les phosphonates ont été lancées par S. Chafaa et al. [58], marquant ainsi le point de départ de cet axe de recherche. Par la suite, les chercheurs ont poursuivi et développé cette lignée de recherche, comme en témoigne le Tableau I.2.

Tableau I.2

Travaux sur les phosphonates réalisés aux Laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC).

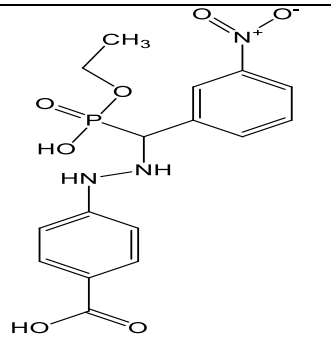
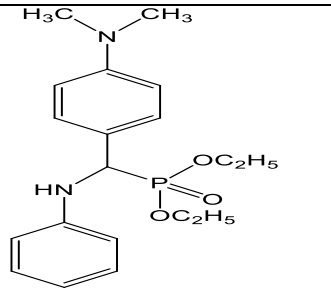
Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
	<p>L'analyse de l'efficacité d'inhibition d'un dérivé α-aminophosphonique récemment développé sur la corrosion de l'acier au carbone XC48 dans une solution de H_2SO_4 0,5M constitue l'objet principal de cette étude.</p>	<p>Les résultats obtenus suggèrent que le composé synthétisé agit comme un inhibiteur efficace de type mixte, et son efficacité inhibitrice semble croître proportionnellement à l'augmentation de la concentration du dérivé α-aminophosphonique.</p>	[59]
	<p>L'étude se focalise sur l'évaluation de l'efficacité inhibitrice d'un α-aminophosphonate (α-AP) contre la corrosion.</p>	<p>Le composé examiné démontre une notable capacité d'inhibition vis-à-vis de la corrosion de l'acier au carbone XC48 dans un milieu de H_2SO_4 à 0,5 mol/l. La molécule de α-AP s'adsorbe efficacement à la surface du fer.</p>	[60]

Tableau I.2 (Suite)

Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
	La prédiction d'une possible inhibition du SRAS-CoV-2.	Inhibiteur puissant du virus COVID-19.	[61]
<p>R₁= p-OH et R₂= H, R₁= p-OH et R₂= NO₂, R₁= p-OH et R₂= OCH₃, R₁= o-OH et R₂= H, R₁= o-OH et R₂= NO₂, R₁= o-OH et R₂= OCH₃.</p>	L'étude antimicrobienne in vitro des α -AP.	La forte activité microbiologique des composés synthétisés (R ₁ = p-OH, R ₂ = NO ₂) et (R ₁ = o-OH, R ₂ = NO ₂) contre certaines bactéries pathogènes peut vraisemblablement être attribuée à la présence de groupes nitro ayant des propriétés pharmacologiquement actives.	[62]

Tableau I.2 (Suite)

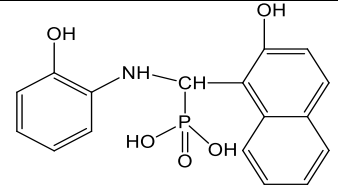
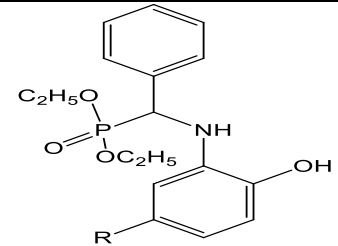
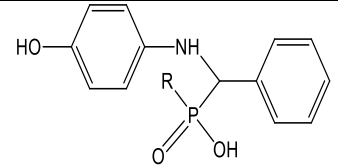
Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
	<p>L'étude DFT et l'évaluation de l'activité antioxydante d'un α-aminophosphonate (AP) a été réalisée en utilisant divers tests in vitro.</p>	<p>L'α-AP démontre une activité antioxydante supérieure aux standards, évaluée à travers les méthodes DPPH, FRAP, TAC et β-carotène.</p>	[63]
 <p>R = -CH₃ R = -NO₂</p>	<p>L'étude du potentiel antioxydant des molécules synthétisées a été réalisée à l'aide de sept tests in vitro, accompagnée d'une évaluation de leurs effets anti-Alzheimer</p>	<p>Les α-AP ont démontré une activité exceptionnelle, notamment avec le composé où R = -CH₃, à travers tous les tests antioxydants. Ce composé présente une inhibition significative de l'AChe et de la BCHE. Ainsi, la molécule avec R = -CH₃ pourrait être prometteuse pour le traitement des maladies associées aux dommages oxydatifs.</p>	[64]
 <p>R = H R = OH</p>	<p>Le potentiel antioxydant des deux composés synthétisés a été évalué à l'aide de six essais in vitro. Parallèlement, les effets anti-Alzheimer et antidiabétiques de ces dérivés ont été estimés.</p>	<p>Les composés présentent une excellente activité antioxydante, et ils affichent un pouvoir inhibiteur très prometteur envers la butyrylcholinestérase et l'α-glucosidase. Ainsi, il est envisageable qu'ils puissent être utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et du diabète de type 2.</p>	[65]

Tableau I.2 (Suite)

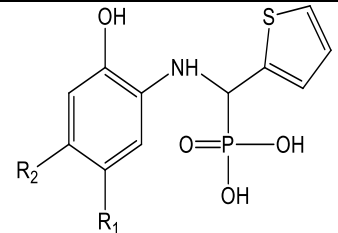
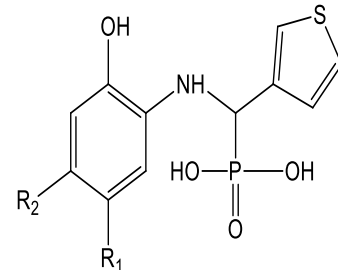
Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
 <p data-bbox="181 639 448 671">$R_1 = H$ et $R_2 = NO_2$.</p>	<p data-bbox="584 373 1189 671">L'évaluation des activités antioxydantes et antifongiques de nouveaux acides α-aminophosphoniques dérivés du thiophène a été réalisée, accompagnée d'une étude de leurs inhibitions de la protéase principale du SRAS-CoV-2.</p>	<p data-bbox="1272 373 1955 794">Les molécules synthétisées présentent une activité remarquable, surpassant même les standards BHT et BHA. De plus, ces composés exhibent une bonne activité antifongique contre deux champignons. Les études de docking moléculaire des acides α-aminophosphoniques indiquent une inhibition significative de la protéase principale du SARS-CoV-2.</p>	[66]
 <p data-bbox="181 1007 448 1038">$R_1 = H$ et $R_2 = NO_2$,</p> <p data-bbox="181 1070 448 1102">$R_1 = CH_3$ et $R_2 = H$,</p> <p data-bbox="181 1134 448 1166">$R_1 = H$ et $R_2 = CH_3$.</p>			

Tableau I.2 (Suite)

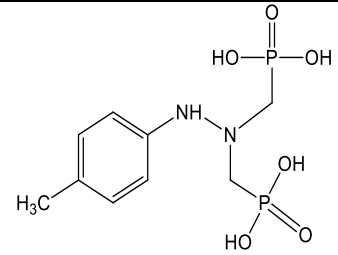
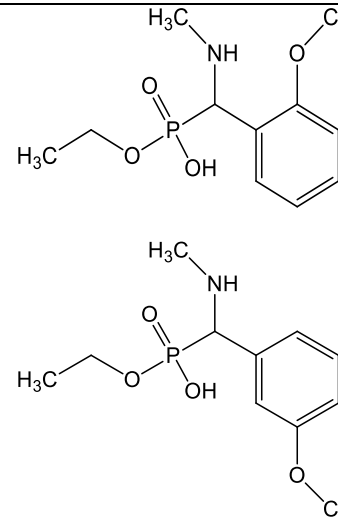
Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
	<p>La prédiction in silico du potentiel d'inhibition de la protéase principale du SARS-CoV-2 par un nouvel acide α-AP a été réalisée.</p>	<p>Les résultats mettent en évidence la capacité de l'acide α-AP à inhiber le SARS-CoV-2. Les résultats d'amarrage in silico suggèrent que cet acide pourrait être développé en tant qu'agent thérapeutique potentiel contre le SARS-CoV-2.</p>	[67]
	<p>L'étude s'est concentrée sur l'efficacité d'inhibition de la corrosion de nouveaux dérivés AP.</p>	<p>L'efficacité d'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans des solutions de HCl 1M et de H₂SO₄ 0,5M par les dérivés α-AP a été examinée. Les résultats expérimentaux indiquent que les deux molécules agissent en tant qu'inhibiteurs mixtes, et leurs adsorptions à la surface de l'acier doux obéissent l'isotherme de Langmuir. Les résultats théoriques concordent bien avec les observations expérimentales.</p>	[68]

Tableau I.2 (Suite)

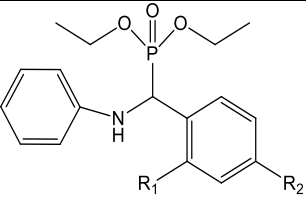
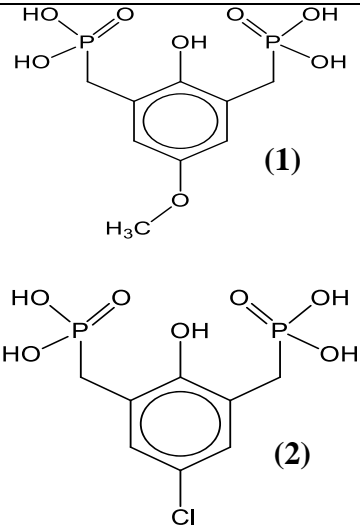
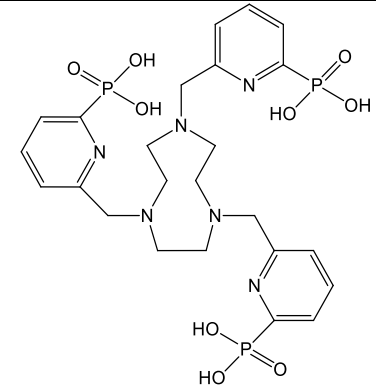
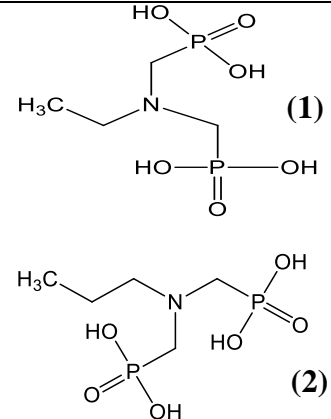
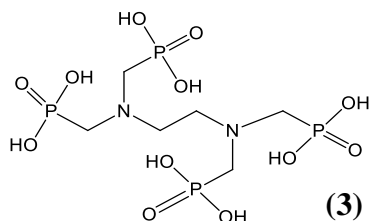
Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
 <p>$R_1 = R_2 = H,$ $R_1 = -OCH_3$ et $R_2 = H,$ $R_1 = H$ et $R_2 = -OCH_3.$</p>	Les caractéristiques structurales et anticorrosion des dérivés α -AP.	Les dérivés α -AP ont été examinés en tant qu'inhibiteurs de corrosion pour l'acier au carbone XC48 dans un milieu HCl à 1 mol/l. Les analyses d'adsorption en surface concordaient avec le modèle d'isotherme d'adsorption de Langmuir. Les conclusions indiquent que le composé avec $R_1 = H$ et $R_2 = -OCH_3$ se révèle être un inhibiteur plus efficace à une concentration de 10^{-3} mol/l.	[69]
 <p>(1) (2)</p>	La protection contre la corrosion conférée par les acides bis-phosphoniques.	L'étude portant sur l'inhibition de la corrosion de l'acier XC48 dans une solution de HCl 1 M a révélé des taux d'inhibition élevés, atteignant environ 93,5 % et 87 % pour les molécules (1) et (2) respectivement. L'adsorption de ces molécules sur la surface de l'acier XC48 suit le modèle d'adsorption de Langmuir. L'ensemble des résultats démontre que la molécule (1) offre une protection plus efficace pour le fer par rapport à (2).	[70]

Tableau I.2 (Suite)

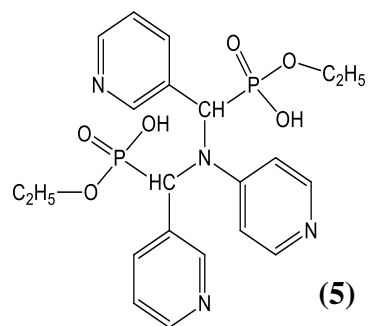
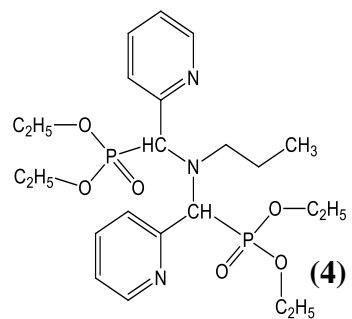
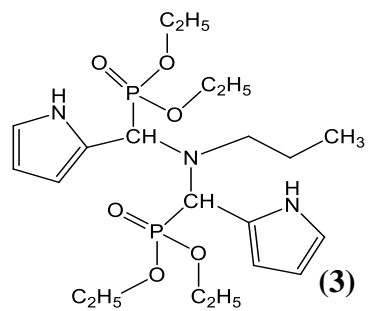
Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
 <p>[71]</p>	<p>La préservation de l'acier doux contre la corrosion grâce à un nouvel inhibiteur dans une solution d'acide chlorhydrique.</p>	<p>L'utilisation du nouveau composé [71] en tant qu'inhibiteur de corrosion dans une solution d'acide chlorhydrique 1 M sur de l'acier doux a été examinée. Selon les mesures de perte de poids, une efficacité de 90 % a été obtenue à la concentration la plus élevée du composé étudié. L'adsorption de l'inhibiteur sur la surface de l'acier doux a été confirmée, validant ainsi son action protectrice.</p>	[72]
 <p>(1)</p> <p>(2)</p>	<p>L'évaluation de l'activité antioxydante de trois acides α-aminophosphoniques à travers des méthodes électrochimique et classique.</p>	<p>Les propriétés antioxydantes des composés ont été scrutées à travers le test au DPPH et la voltampérométrie cyclique. Les valeurs des concentrations inhibitrices à 50 % (IC₅₀) mettent en évidence une activité antioxydante plus marquée pour le composé (2), établissant ainsi un ordre d'activité antioxydante parmi les composés étudiés :</p>	[73]

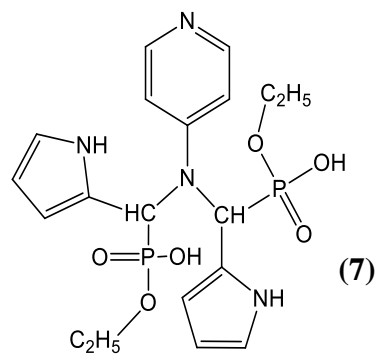
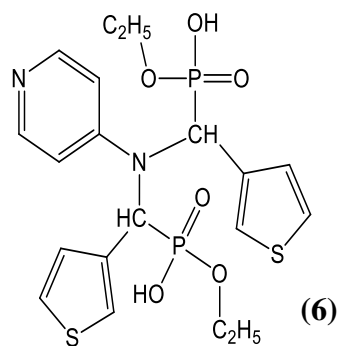


(3) < (1) < (2). Cette activité biologique trouve une corrélation significative avec les résultats des calculs basés sur la théorie de la DFT.

Tableau I.2 (Suite)

Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
<p style="text-align: right;">(1)</p>	<p>Examen des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et antibactériennes de nouveaux composés α-AP bioactifs, ainsi que l'évaluation de leurs activités toxicologiques.</p>	<p>Les molécules (1), (4) et (5) présentent un pouvoir antioxydant supérieur à celui du BHT et de la vitamine C. En ce qui concerne l'activité anti-inflammatoire, la molécule (6) se distingue, tandis que les molécules (1), (5) et (7) se rapprochent du diclofénac. En matière d'activité antibactérienne, elles dépassent significativement l'efficacité de l'antibiotique amoxicilline.</p>	[74]
<p style="text-align: right;">(2)</p>			





I-5- Définition d'une base de Schiff :

En 1864, le chimiste allemand Hugo Schiff a découvert les bases de Schiff, il a été le premier à décrire les produits issus de la condensation entre des amines primaires et des composés carbonylés [75] (voir Schéma I.27), plus communément appelés imines. Les bases de Schiff forment un groupe étendu de composés caractérisés par la présence d'une double liaison entre les atomes de carbone et d'azote, avec une grande diversité de substituants alkyles ou aryles. Ces substituants se combinent de manière variée, créant une gamme étendue d'imines. Ces dernières sont considérées comme des composés organiques polyvalents, suscitant un vif intérêt et servant d'inspiration à de nombreux chimistes et biochimistes dans le domaine de la chimie pharmaceutique.

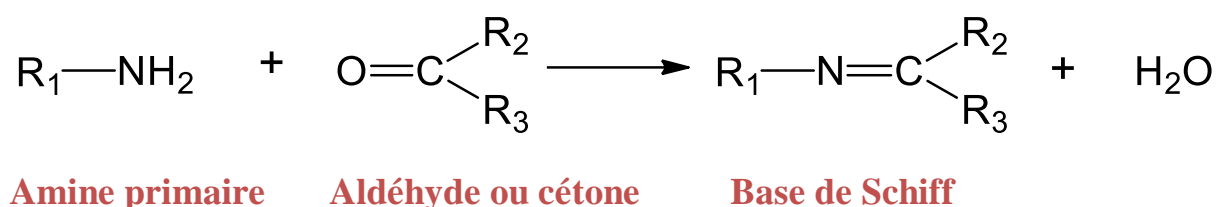


Schéma I.27 : Schéma général de formation d'une base de Schiff.

I-6- Importance des bases de Schiff

Des décennies après la première mise en évidence des bases de Schiff, leur pertinence perdure de manière significative dans divers domaines de recherche.

I-6-1-a- Dans le domaine de la santé humaine :

Au sein du domaine de la santé humaine, les bases de Schiff émergent comme des composés d'une importance cruciale. Diverses études ont exploré leur potentiel dans des applications médicales variées, allant de leurs propriétés anti-inflammatoires et cytotoxiques à leurs performances antimicrobiennes et anticancéreuses. Ces recherches témoignent de la polyvalence exceptionnelle de ces composés dans la quête constante d'innovations thérapeutiques.

J. H. Shokhan et al. [76] ont synthétisé deux dérivés de la base de Schiff de la coumarine, comme illustré dans la Figure I.16. L'évaluation de l'effet anti-inflammatoire de ces molécules a été réalisée au moyen d'un essai in vitro de dénaturation des protéines. Les résultats indiquent que ces imines ont démontré d'exceptionnelles propriétés anti-inflammatoires, suggérant ainsi une corrélation positive significative.

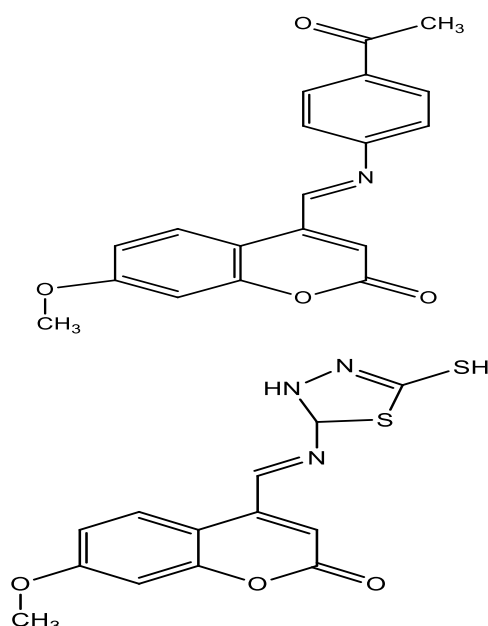


Figure I.16 : Structures chimiques des bases de Schiff montrant une excellente activité anti-inflammatoire.

Les produits chimiques synthétisés par O. A. El-Gammal et al. [77] ont été évalués pour leur activité cytotoxique contre les lignées cellulaires MCF-7 et HepG-2. Le complexe Cu(II) (Figure I.17) a démontré une cytotoxicité exceptionnelle, surpassant celle de la colchicine. En outre, l'application moléculaire a révélé l'activité de la base de Schiff (Figure I.17) contre le virus du COVID-19, en se liant à la protéase principale du SARS-CoV-2. Par ailleurs, en se basant sur le récepteur du cancer de la prostate 3qm, cette étude a confirmé une activité anticancéreuse de l'imine préparée.

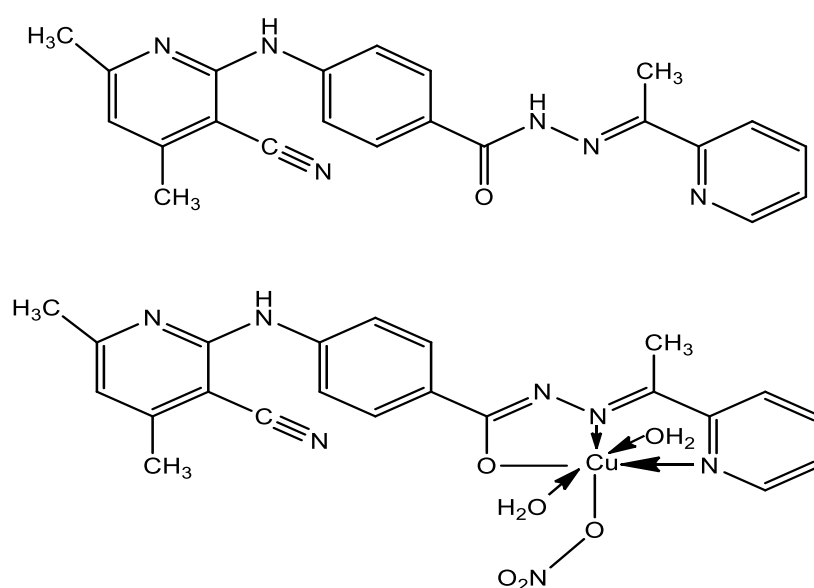


Figure I.17 : Structures du ligand et son complexe correspondant.

R. M. Kassab et al. [78] ont examiné les activités antimicrobiennes des composés synthétisés contre six micro-organismes sélectionnés. Parmi toutes les bases de Schiff produites, le composé de la figure I.18 s'est révélé être le plus puissant, avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 390,63 mg/ml contre *Aspergillus fumigatus*.

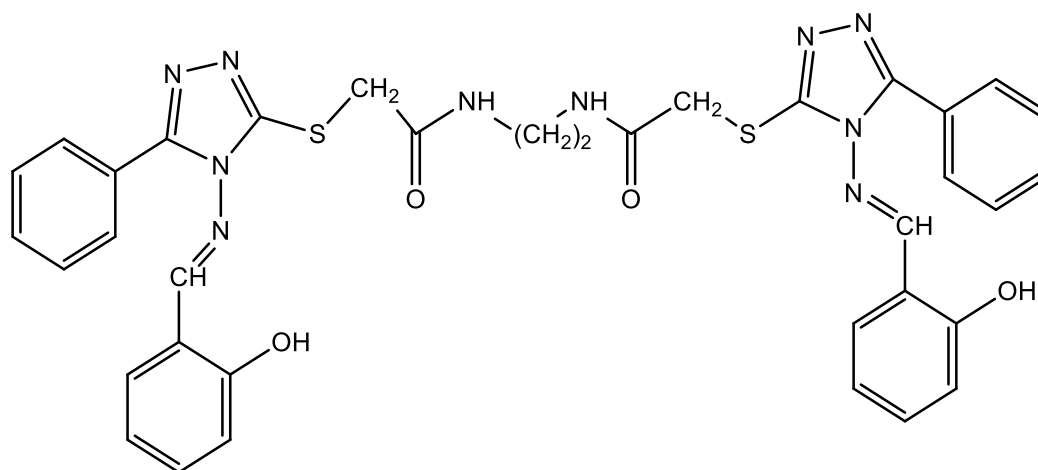


Figure I.18 : Activité antimicrobienne d'une nouvelle base de Schiff.

Les deux composés synthétisés par M. Salihovic et al. [79] ont été étudiés pour leur activité biologique. Les bases de Schiff nouvellement créées ont démontré une activité contre les micro-organismes répertoriés, avec le composé (1) exhibant une activité antibactérienne supérieure à celle du composé (2), comme illustré dans la Figure I.19.

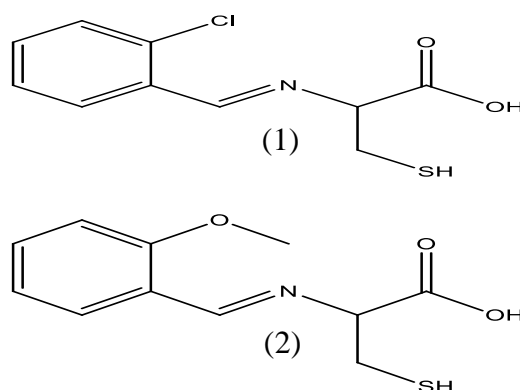


Figure I.19 : Evaluation de l'activité antimicrobienne des bases de Schiff synthétisées.

A. Hamad et ses collaborateurs [80] ont introduit une nouvelle catégorie d'agents antifongiques, à savoir les bases de Schiff des sulfonamides. Ces composés ont démontré une activité efficace contre toutes les espèces de *Candida* testées, avec une plage de concentration minimale inhibitrice (CMI) allant de 4 à 32 $\mu\text{g/ml}$. Notamment, le composé présenté dans la

Figure I.20 a manifesté une activité contre *Candida glabrata* et *Candida auris*, même en présence d'une résistance au fluconazole.

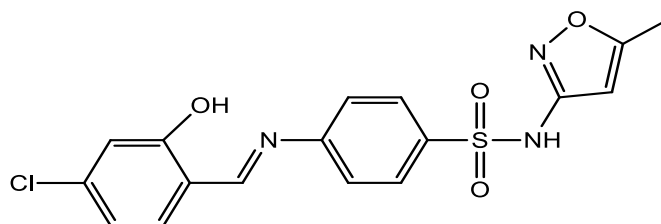


Figure I.20 : Structure d'une base de Schiff évaluée pour leur activité antifongique.

Les bases de Schiff et leurs complexes ont également été étudiés pour leurs applications biomédicales en tant qu'agents anticancéreux ou antimicrobiens par T. M. A. Al-Shboul et al. [81]. Les imines 2L-4L et leurs complexes de zinc ont présenté une activité antimicrobienne contre *Micrococcus luteus*, tandis que 2L, 3L, 2Zn, 3Zn et 2Fe ont démontré une activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*. Les essais anticancéreux ont révélé que 1L, 2Fe et tous les complexes de zinc ont des effets anticancéreux sélectifs contre la lignée cellulaire MCF7, avec 2Cu montrant les valeurs de IC_{50} les plus basses contre toutes les lignées cellulaires.

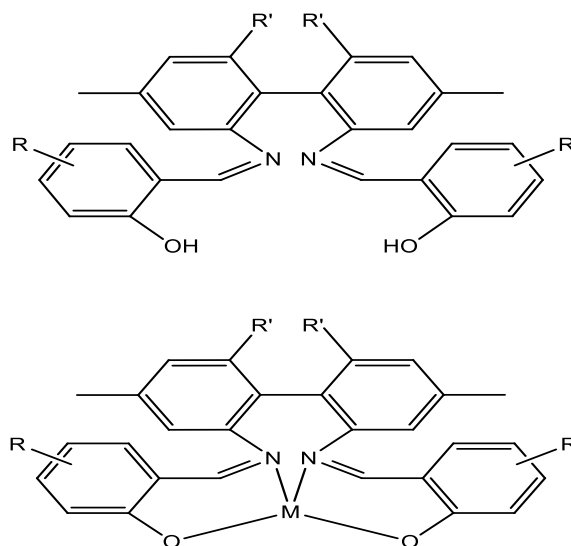


Figure I.21 : Structures des bases de Schiff symétriques et de leurs complexes Cu, Fe et Zn (1 : $R' = H$ et $R = 3, 5$ -dichloro, 2 : $R' = H$ et $R = 5$ -nitro, 3 : $R' = Br$ et $R = 3, 5$ -dichloro, 4 : $R' = Br$ et $R = 5$ -nitro).

1L-4L : Bases de Schiff synthétisées.

1M-4M : Les complexes des imines ($M = Cu, Fe$ et Zn).

Les bases de Schiff se révèlent être des produits majeurs dans la recherche biomédicale, offrant des perspectives prometteuses pour des avancées significatives dans le domaine de la santé humaine. Leur efficacité remarquable dans des contextes variés, tels que l'inflammation, la cytotoxicité, et la lutte contre les agents pathogènes, souligne leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques polyvalents. Ces découvertes ouvrent la voie à de futures investigations et applications cliniques, promettant d'enrichir notre arsenal médical et de répondre à des défis médicaux complexes.

I-6-1-b- Activité antioxydante de certaines bases de Schiff dans la littérature :

La recherche constante de substances antioxydantes efficaces constitue un domaine crucial dans le contexte de la santé et de la protection contre les dommages oxydatifs. Parmi les nombreux composés étudiés, les bases de Schiff ont émergé comme des candidats prometteurs en raison de leurs propriétés antioxydantes potentielles. Cette étude vise à explorer l'ensemble des bases de Schiff, mettant en lumière leurs caractéristiques distinctes en tant qu'antioxydants, tout en évaluant leur pertinence dans des applications pratiques. L'efficacité des bases de Schiff en tant qu'antioxydants est dévoilée à travers une série d'études, dont les résultats sont présentés dans le tableau I.3.

Ce tableau met en évidence que les composés I3-I5 exhibent des activités antioxydantes puissantes, égalant ou surpassant celles du composé de référence BHT [82].

Dans le même contexte, le produit I6 se distingue en présentant la plus grande activité antioxydante, tandis que les composés I7 et I10 démontrent également un effet antioxydant élevé. En revanche, les autres produits testés (I8, I9 et I11) révèlent une activité antioxydante légèrement inférieure [83].

Par ailleurs, l'étude souligne que le composé I12 affiche la plus haute activité en utilisant le test DPPH [84].

Cependant, les composés I13-I15 présentent une activité antioxydante modérée en comparaison avec l'acide ascorbique en tant que référence [85].

Dans une perspective différente, bien que I16 démontre une forte activité antioxydante avec une valeur IC_{50} de 62 $\mu\text{g/ml}$, il reste moins actif que l'acide ascorbique, qui affiche une valeur IC_{50} de 6,66 $\mu\text{g/ml}$ [86].

En revanche, les bases de Schiff I22 et I21 se révèlent nettement plus puissantes, affichant des valeurs IC₅₀ de 30 et 50 µg/ml, respectivement. Les composés I20 et I18 présentent des valeurs IC₅₀ similaires à la norme, tandis que les imines I17 et I19 montrent des valeurs IC₅₀ modérées de 275 µg/ml et 445 µg/ml, respectivement [87].

Finalement, le composé I23 se distingue en révélant la plus haute activité DPPH. En raison de leur remarquable activité antioxydante, les composés synthétisés I23 et I24 dévoilent un potentiel prometteur en tant qu'agents antioxydants [88].

En résumé, l'exploration des bases de Schiff en tant qu'antioxydants révèle un paysage complexe et diversifié de propriétés. Les nuances dans leur activité antioxydante, leur capacité à rivaliser avec des composés de référence, et leurs variations dans les valeurs IC₅₀ offrent un éventail d'options pour répondre à des besoins spécifiques. Dans l'ensemble, ces composés synthétisés, en particulier ceux démontrant une activité exceptionnelle, ouvrent des perspectives intéressantes pour leur utilisation potentielle dans divers domaines liés à la santé et à la protection contre le stress oxydatif.

Tableau I.3

Activité de piégeage des radicaux libres de certaines bases de Schiff, mesurée à l'aide de DPPH en termes de IC₅₀ (µg/ml) comparée à la IC₅₀ (µg/ml) des antioxydants de référence BHT (hydroxytoluène butylé) ou AA (Acide Ascorbique) ou de la vitamine C.

Bases de Schiff	Structures moléculaires	Radicaux	IC ₅₀ DPPH	Standard IC ₅₀
I3		R ₂ = R ₄ = t-Bu, R ₃ = OH	62.00 ± 0.50	99.70 ± 0.80 (BHT) [82]
I4		R ₂ = R ₄ = OMe, R ₃ = OH	75.00 ± 1.00	
I5		R ₃ = OH, R ₄ = OEt	106.00 ± 0.40	
I6		R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = OH, R ₄ = H, R ₅ = <i>o</i> -PhOH	15.64 ± 0.53	21.18 ± 1.12 (AA) [83]
I7		R ₁ = OH, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = H, R ₄ = CHO, R ₅ = <i>m</i> -PhOH	47.98 ± 1.01	
I8		R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = OCH ₂ Ph, R ₄ = H	651.81 ± 2.87	21.18 ± 1.12 (AA) [83]
I9		R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = N(CH ₃) ₂ , R ₄ = H	618.99 ± 2.95	
I10		R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = OH, R ₄ = H	68.13 ± 1.07	
I11		R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = OH, R ₄ = I	175.09 ± 1.87	
I12		-	25.00 ± 1.24	1.40 ± 0.71 (AA) [84]

Tableau I.3 (Suite)

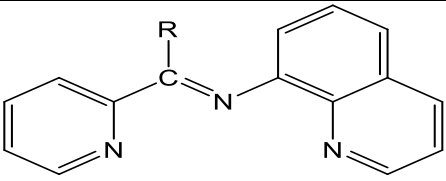
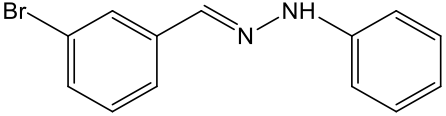
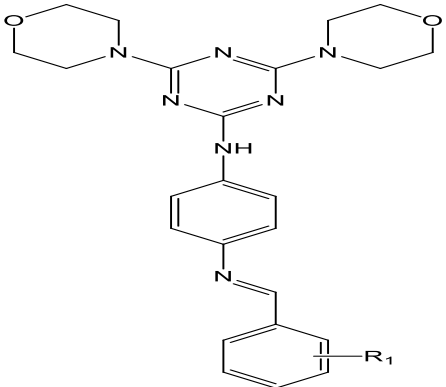
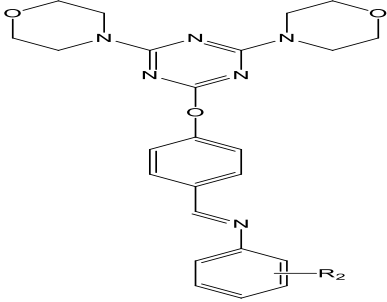
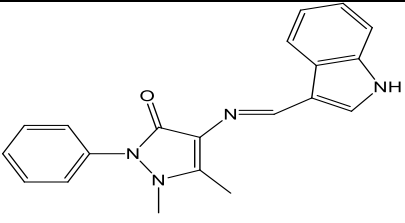
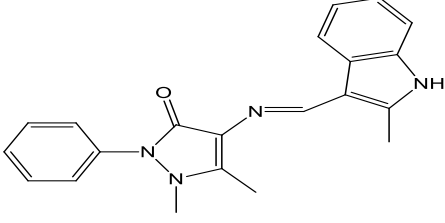
Bases de Schiff	Structures moléculaires	Radicaux	IC ₅₀ DPPH	Standard IC ₅₀
I13		R = H	72	52 (AA) [85]
I14		R = CH ₃	78	
I15		R = Ph	84	
I16		-	62	6.66 (AA) [86]
I17		R ₁ = 4-Cl	275	195 (Vitamin C) [86]
I18		R ₁ = 3-NO ₂	195	
I19		R ₁ = 4-NO ₂	445	

Tableau I.3 (Suite)

Bases de Schiff	Structures moléculaires	Radicaux	IC ₅₀ DPPH	Standard IC ₅₀
I20		R ₂ = 4-MeO	195	195 (Vitamin C) [87]
I21		R ₂ = 4-EtO	50	
I22		R ₂ = N,N-Me ₂	30	
I23		-	48.49 ± 0.13	11.81 ± 0.42 (BHT) [88]
I24		-	91.83 ± 0.28	

I-6-2- Dans le domaine de la protection des métaux contre la corrosion :

L'importance croissante de préserver l'intégrité de l'acier doux face à la corrosion a suscité un vif intérêt pour l'utilisation d'inhibiteurs de corrosion et de traitements protecteurs. Cette préoccupation émerge de la conscience grandissante des dangers environnementaux liés à la corrosion, incitant ainsi à explorer des solutions novatrices. Dans ce contexte, les bases de Schiff se démarquent en tant qu'inhibiteurs prometteurs, représentant une avancée significative dans le domaine de la protection contre la dégradation de l'acier.

Le travail de A. A. Farag et al. [89] met en lumière l'importance cruciale de la protection de l'environnement et des structures métalliques par le biais d'inhibiteurs de bases de Schiff. Les composés inhibiteurs [(1E,3E)-N1 ,N3 -dibutyl-1-(thiophen-2-yl)butane-1,3-diimine] et [(1Z,3Z)-N1 ,N3 -bis(4-methylhexan-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)butane-1, 3-diimine] (Figure I.22) démontrent leur efficacité remarquable dans la protection de l'acier API 5L X65 (CS) contre la corrosion en milieu HCl 1 M. Ces résultats positifs suggèrent une promesse dans l'utilisation de ces inhibiteurs non seulement pour préserver les métaux mais aussi comme agents biologiques antifongiques, antibactériens et biocides contre les bactéries sulfato-réductrices (SRB).

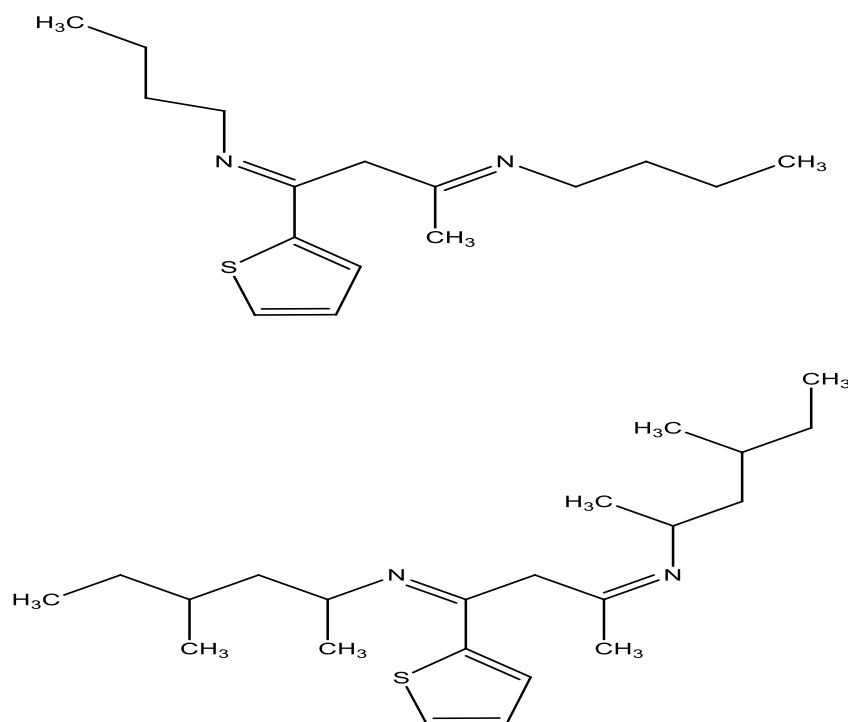


Figure I.22 : Inhibition de la corrosion à l'aide des deux bases de Schiff nouvellement synthétisées.

Par ailleurs, les recherches de A. A. Al Amiry [90] ont conduit à la synthèse d'une base de Schiff (Figure I.23) qui se révèle être un protecteur significatif contre la corrosion de l'acier doux en présence de HCl 1 M. Les études indiquent une augmentation de l'efficacité d'inhibition avec la concentration de l'imine, bien que cette efficacité diminue avec l'augmentation de la température. Cependant, à 303 K, l'efficacité d'inhibition maximale atteint 96,7%, soulignant ainsi le potentiel de cette base de Schiff dans la préservation de l'acier.

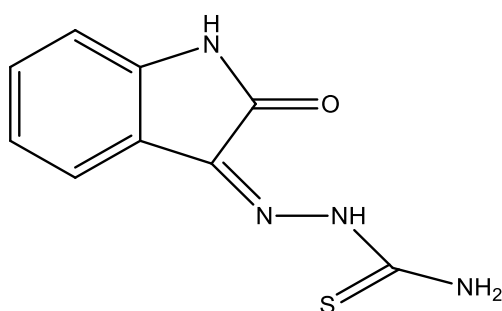


Figure I.23 : Structure chimique d'une base de Schiff inhibitrice de corrosion.

Dans la continuité de ces travaux, la récente étude de N. Betti et al. [91] se concentre sur l'efficacité d'une autre base de Schiff, la 3-((5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl) imino)indolin-2-one (Figure I.24), dans la prévention de la corrosion de l'acier doux en milieu HCl. Les résultats expérimentaux ont montré que 0,5 mM de l'imine présente une efficacité d'inhibition satisfaisante de 96,9% à 303 K, renforçant ainsi la pertinence des bases de Schiff comme agents de protection contre la corrosion. Les calculs théoriques et les techniques expérimentales combinés apportent des insights précieux sur les performances anticorrosion et le mécanisme d'inhibition de cette base de Schiff.

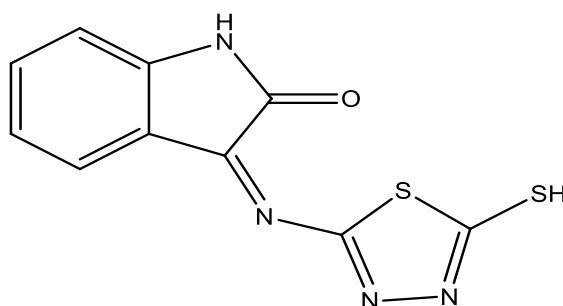


Figure I.24 : Base de Schiff anticorrosive récemment synthétisée.

Ces recherches mettent en avant le potentiel significatif des bases de Schiff en tant qu'inhibiteurs efficaces de corrosion, tant pour la préservation des métaux que pour leur rôle prometteur dans la protection de l'environnement. Ces avancées ouvrent la voie à de nouvelles perspectives dans le domaine de la protection contre la dégradation de l'acier, avec des implications positives pour l'environnement et la durabilité des structures métalliques.

I-6-3- Dans le domaine de l'énergie solaire :

L'avancement constant dans le domaine de la recherche chimique a révélé le potentiel considérable des bases de Schiff au-delà de leurs applications conventionnelles. Ces composés, initialement reconnus pour leur efficacité en tant qu'inhibiteurs de corrosion, ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs propriétés prometteuses dans le domaine de l'énergie solaire. L'étude de nouvelles séries de bases de Schiff, abordée par divers chercheurs, offre un aperçu fascinant des opportunités émergentes pour exploiter ces composés dans la conception de matériaux destinés aux applications énergétiques. Dans cette perspective, l'exploration des bases de Schiff prend une nouvelle dimension, s'inscrivant désormais dans la quête de solutions durables pour répondre aux défis énergétiques contemporains.

S. M. Gomha et al. [92] ont synthétisé et étudié une récente série de bases de Schiff (Figure I.25) pour évaluer leur comportement mésomorphe. Cette série, composée de cinq dérivés analogues distingués par des substituants tels que OCH₃, CH₃, Cl et F, ainsi qu'un dérivé non substitué, présente des échantillons optimisés avec une amélioration notable de l'absorption optique et une réduction de l'écart énergétique. Ces caractéristiques font de ces matériaux des choix pertinents pour des applications dans le domaine de l'énergie solaire.

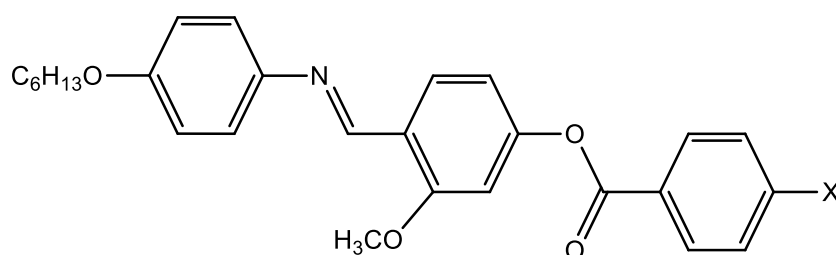


Figure I.25 : Structure chimique d'une nouvelle série de base de Schiff préparée pour l'utilisation dans le domaine de l'énergie solaire ($X = OCH_3, CH_3, H, Cl, F$).

D'un autre côté, F. S. Alamro et al. [93] ont élaboré une série additionnelle d'imines comportant une chaîne alcoxy variant entre 6 et 12 carbones. Le composé illustré dans la

figure I.26 exhibe des bandes interdites de 1,07 et 2,79 eV, les rendant particulièrement adaptées pour des applications dans le domaine de l'énergie solaire.

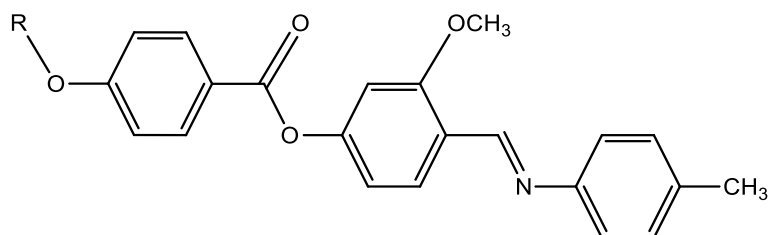


Figure I.26 : Préparation d'une base de Schiff utile dans le domaine de l'énergie solaire ($R = C_nH_{2n+1}$, $n = 6$).

L'émergence des bases de Schiff en tant que matériaux prometteurs pour le domaine de l'énergie solaire offre une perspective enthousiasmante pour l'avenir de la recherche énergétique. Au-delà de leur rôle traditionnel dans la prévention de la corrosion, ces composés se révèlent être des candidats novateurs dans la conception de matériaux photovoltaïques performants. Les travaux de S. M. Gomha et al. ainsi que F. S. Alamro et al. illustrent le potentiel remarquable des bases de Schiff pour répondre aux besoins croissants en solutions énergétiques durables. Ainsi, l'exploration continue de ces composés offre une perspective prometteuse pour contribuer à la transition vers une énergie plus propre et renouvelable.

I-6-4- Dans le domaine de détection des espèces dans le corps humain :

Il devient impératif d'établir une méthode de détection rapide des espèces potentiellement nuisibles à la santé humaine, ainsi que des ions métalliques biologiquement essentiels dans le cadre du métabolisme humain, nécessitant une sensibilité et une sélectivité élevées. Ces dernières années, la technique de la luminescence s'est imposée comme un choix privilégié pour les applications de détection en raison de sa sensibilité exceptionnelle, de sa simplicité, de sa spécificité, de sa rapidité, de sa visibilité, de sa réactivité en temps réel, et de son applicabilité économique [94-96]. À la lumière de ces avantages, le capteur de luminescence se positionne comme un outil précieux pour la détection moléculaire et ionique, ainsi que pour la visualisation directe au sein des cellules biologiques [97-100]. Récemment, plusieurs sondes fluorescentes à base d'imines ont émergé, offrant une solution spécifique pour la détection de ces espèces.

Le travail de X. Wang et al. [101] a introduit des sondes fluorescentes simples et hautement efficaces (Figure I.27) conçues pour la reconnaissance spécifique de l'hydrazine. Ces sondes ont démontré avec succès leur capacité à détecter de manière sélective l'hydrazine endogène au sein de cellules Hela vivantes. Cette avancée prometteuse offre non seulement une méthode populaire pour l'étude de l'hydrazine, mais suggère également la possibilité d'explorer d'autres ions ou espèces dangereuses, à l'exception de l'hydrazine.

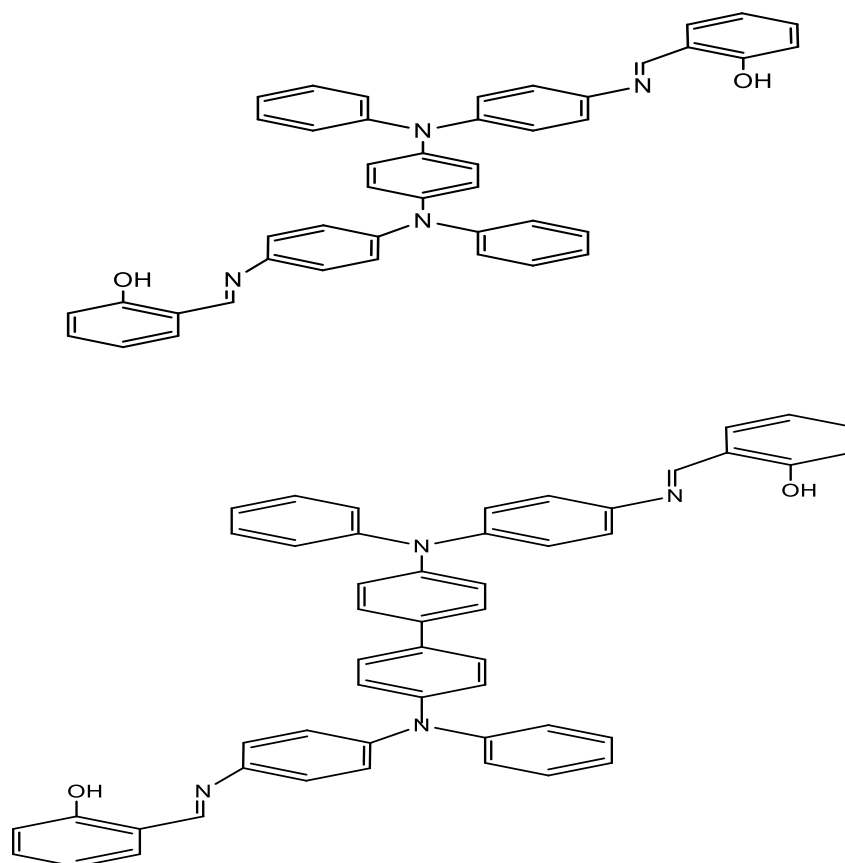


Figure I.27 : Structures des sondes fluorescentes utilisées pour la détection de l'hydrazine.

D'autre part, les bases de Schiff élaborées par H.-W. Zheng et al. [102] se profilent comme des chimio-capteurs de fluorescence, spécifiquement destinés à la détection des ions Cu^{2+} dans les milieux THF/solution tampon ($\text{pH} = 7,4$) et des ions Zn^{2+} dans les milieux EtOH/solution tampon ($\text{pH} = 7,4$). Ces imines exhibent une réponse rapide et un contraste élevé avant et après l'addition d'ions métalliques dans les deux systèmes de détection. De manière significative, ces chimio-capteurs ont été intégrés avec succès dans des papiers de test de fluorescence pratiques, facilitant ainsi la détection pratique de Cu^{2+} et de Zn^{2+} .

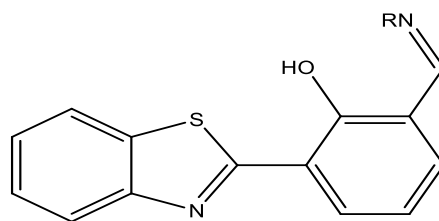


Figure I.28 : Structures des chimio-capturs utilisés pour la détection des ions Cu^{2+} et de Zn^{2+} ($\text{R}_1 = -\text{CH}_2(\text{ph})$ et $\text{R}_2 = -\text{C}(\text{ph})_3$).

En somme, les travaux respectifs de X. Wang et al. [101] et H.-W. Zheng et al. [102] mettent en lumière l'efficacité des sondes fluorescentes et des chimio-capturs de fluorescence à base de bases de Schiff dans la détection sélective d'espèces spécifiques. Ces avancées notables non seulement élargissent le spectre des applications de détection, mais suggèrent également des voies prometteuses pour l'exploration d'autres ions ou espèces dans des contextes variés.

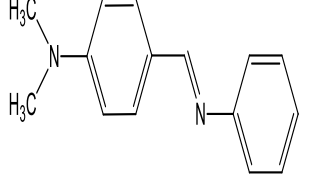
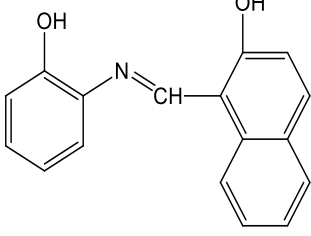
L'utilisation de bases de Schiff, notamment sous forme de sondes fluorescentes à base d'imines, ouvre des perspectives significatives dans le domaine de la détection moléculaire et ionique. Les avantages inhérents à la technique de luminescence, combinés à la spécificité offerte par les imines, positionnent ces composés comme des outils essentiels pour la détection précise des espèces dans le corps humain. Cette approche prometteuse offre un potentiel considérable pour le développement de capteurs de luminescence dédiés, contribuant ainsi à l'avancement des méthodes de détection dans le contexte de la santé humaine.

I-7- Quelques bases de Schiff synthétisées au niveau du laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes :

Une série de recherches approfondies et d'études comparatives a été entreprise afin d'explorer les distinctions et les similitudes entre les imines et les phosphonates. Ces investigations visent à apporter une clarté essentielle sur les propriétés, les réactivités, et les applications de ces composés distincts. Dans cette quête de compréhension approfondie, le tableau I.4 se présente comme un petit récapitulatif, synthétisant de manière concise les résultats obtenus au cours des travaux préalables. Cette démarche s'inscrit dans une volonté d'éclairer davantage les nuances entre les imines et les phosphonates, jetant ainsi les bases d'une connaissance approfondie de ces entités chimiques et de leurs implications dans divers domaines de la recherche scientifique.

Tableau I.4

Travaux sur les bases de Schiff réalisés aux Laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC).

Structures des produits	Domaines d'applications	Résultats obtenus	Réf.
	<p>Analyse de l'efficacité d'inhibition de la corrosion d'une base de Schiff en comparaison avec son α-AP, tel que présenté dans le Tableau I.2.</p>	<p>La base de Schiff examinée démontre une capacité d'inhibition de la corrosion de l'acier au carbone XC48 dans un milieu H_2SO_4 de 0,5 mol/l. L'effet inhibiteur s'intensifie proportionnellement à la concentration de l'imine, bien que le dérivé α-AP se distingue en présentant la plus grande efficacité d'inhibition.</p>	[59]
	<p>Etude comparative de l'activité antioxydante entre un α-AP (tel que répertorié dans le Tableau I.2) et sa base de Schiff, en utilisant divers tests.</p>	<p>Les résultats obtenus mettent en évidence que le α-AP exhibe généralement une capacité antioxydante plus élevée que celle de la base de Schiff, selon la plupart des tests effectués.</p>	[62]

Conclusion

En synthèse, les objectifs de ce récapitulatif bibliographique sont les suivants :

- Analyser la pertinence des composés organophosphorés, en mettant particulièrement l'accent sur les aminophosphonates.
- Examiner les méthodes de synthèse des phosphonates, traçant leur évolution au fil du temps à travers la littérature spécialisée.
- Scruter attentivement l'importance des phosphonates et des bases de Schiff, tout en explorant les divers domaines d'application de ces composés dans notre vie quotidienne.
- Résumer les résultats significatifs obtenus au sein de notre laboratoire de recherche.
- Objectiver la démonstration que les α -aminophosphonates et les bases de Schiff constituent une classe d'antioxydants puissants, basée sur les données recueillies.

Références Bibliographiques

- [1] N. K. Batchu, Z. Li, B. Verbelen and K. Binnemans, Structural effects of neutral organophosphorus extractants on solvent extraction of rare-earth elements from aqueous and non-aqueous nitrate solutions, *Sep. Purif. Technol.* 255 (2021) 117711. doi: 10.1016/j.seppur.2020.117711.
- [2] L. D. Freedman and G. O. Doak, The preparation and properties of Phosphonic Acids *Chem. Rev.* 57 (1957) 479-523, doi: 10.1021/cr50015a003.
- [3] T. Murai and C. Tomizawa, Chemical transformation of S-benzyl O-ethyl phenylphosphonothiolate (Inezin®) by ultraviolet light, *J. Environ. Sci. Health, Part B*, 11 (1976) 185-197, doi: 10.1080/03601237609372034.
- [4] P. Merino, E. Marqués-Lopez and R. P. Herrera, Catalytic Enantioselective Hydrophosphonylation of Aldehydes and Imines, *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350, 1195 – 1208, doi: 10.1002/adsc.200800131.
- [5] A. Michaelis and R. Kaehne, Ueber das Verhalten der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorigsäureester oder *O*-Phosphine, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 31 (1898) 1048-1055, doi: 10.1002/cber.189803101190.
- [6] Arbuzov, A.E. The Structure of Phosphorus Acid and Its Derivatives. Ph.D. Thesis, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, 1905.
- [7] S. Rasheed, D. S. Rao, C. Subramanyam, S. T. Basha et C. N. Raju, Expeditious, Nano-BF₃ · SiO₂-Catalyzed Michaelis–Arbuzov Reaction in an Ionic Liquid: Synthesis of Privileged Aryl/ Heterocyclic Phosphonates, *Synth. Commun.* 44 (2014) 2988–2998, doi: 10.1080/00397911.2014.920030.
- [8] SK. T. Basha, C. N. Raju, D. S. Rao, H. Sudhamani, N. Venkateswarlu et T. Vijaya, NbCl₅ as an Expeditious Catalyst for the Synthesis of Quinoxalinyll and Dibenzodioxepinyll Phosphonates/Phosphinates via Michaelis-Arbuzov Reaction and their Biological Evaluation, *Letters in Org. Chem.* 13 (2016) 359-367.

- [9] G. S. Prasad, M. Manjunath, K. R. K. Reddy, O. V. S. Reddy et C. S. Reddy, Synthesis and antibacterial activity of new aryl / alkyl phosphonates via Michaelis-Arbuzov rearrangement, *Arkivoc*, 16 (2006) 128-135.
- [10] MURPHY, Patrick J. *Organophosphorus Chemistry. Organophosphorus Reagents: A Practical Approach in Chemistry*, (2004) 1.
- [11] L. M. Pevznera and A. I. Ponyaev, Synthesis of Phosphonomethylated Bromoacetylfurans and Their Reactions with 1,3-Dicarbonyl Compounds, *Russian J. of General Chem.* 91 (4) (2021) 636–649, doi: 10.1134/S1070363221040101.
- [12] N. M. Harmon, X. Huang, C.-H. C. Hsiao, A. J. Wiemer and D. F. Wiemera, Incorporation of a FRET Pair within a Phosphonate Diester, *Bioorg. Chem.* 114 (2021) 105048, doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105048.
- [13] N. M. Harmon, X. Huang, M. A. Schladetsch, C.-H. C. Hsiao, A. J. Wiemer and D. F. Wiemer, Potent Double Prodrug Forms of Synthetic Phosphoantigens, *Bioorg. Med. Chem.* 28 (19) (2020) 115666, doi: 10.1016/j.bmc.2020.115666.
- [14] P. M. Zagórski, P. Tokarz , B. Gostyński , P. Tokarz, Experimental and computational studies on the formation and biological properties of the simplest polyfluoroalkyl phosphonates, *New J. Chem.* 44 (2020) 10933-10945, doi: 10.1039/D0NJ00963F.
- [15] A.N. Pudovik and I.V. Konovalova, Addition Reactions of Esters of Phosphorus (III) Acids with Unsaturated Systems, *Synthesis*, 2 (1979) 81–96, doi: 10.1055/s-1979-28566.
- [16] R. Engel, Phosphorus Addition at sp² Carbon, *Organic Reactions*, 36 (2004) 175–248. doi: 10.1002/0471264180.or036.02.
- [17] T. E. Ali, Abdel-Kariem and S. M. Abdel-Kariem, Methods for the synthesis of α -heterocyclic/heteroaryl- α -aminophosphonic acids and their esters, *Arkivoc: Online J. of Organic Chem.* 6 (2015) 246–287. doi: 10.3998/ark.5550190.p009.112.
- [18] S. Hkiri, C. Gourlaouen, S. Touil, A. Samarat, D. Sémeril, 1,3,4-oxadiazole-functionalized α -aminophosphonates as ligands for the ruthenium-catalyzed reduction of ketones, *New J. of Chem.* 25 (2021) 1-9, doi: 10.1039/x0xx00000x.

- [19] S. Hkiri, M. Mekni-Toujani, E. Üstün, K. Hosni, A. Ghram, S. Touil, A. Samarat and D. Sémeril, Synthesis of Novel 1,3,4-Oxadiazole-Derived α -Aminophosphonates/ α -Aminophosphonic Acids and Evaluation of Their In Vitro Antiviral Activity against the Avian Coronavirus Infectious Bronchitis Virus, *Pharmaceutics*, 15 (2023) 114, doi: 10.3390/pharmaceutics15010114.
- [20] M. Abbod, N. Safaie, K. Gholivand, M. Mehrabadi, M. Bonsaii and A. A. E. Valmoozi, A study of fungicidal and anti-phenol oxidase activity of some α -amino phosphonate derivatives, *Chem. Biol. Technol. Agric.* 8 (2021) 48, doi: 10.1186/s40538-021-00246-3.
- [21] V. S. Abramov, Reaction of dialkyl phosphites with aldehydes and ketones (a new method of synthesis of esters of hydroxyalkanephosphonic acids), *Dokl. Akad. Nauk.* 73 (1950).
- [22] O. I. Kolodiazhnyi (2006) Chiral hydroxyphosphonates: synthesis, configuration, and biological properties, *Russ. Chem. Rev.* 75 (2006) 227–253, doi: 10.1070/rc2006v075n03abeh001193.
- [23] P. Merino, E. Marqués-López, R. P. Herrera, Catalytic Enantioselective Hydrophosphonylation of Aldehydes and Imines, 350(9) (2008) 1195–1208. doi: 10.1002/adsc.200800131.
- [24] J. Guin, Q. Wang, M. Gemmeren et B. List, The Catalytic Asymmetric Abramov Reaction, *Angewandte Chem. Internat. Edit.* 54(1) (2015) 355–358, doi: 10.1002/anie.201409411.
- [25] Z. Aouf, S. Bouacida, C. Benzaid, A. Amira, H. K'Tir, M. Mathé-allainmat, J. Lebreton et N. Aouf, Cyclic N -2-Chloroethyl-sulfamide Compounds with a Phosphonate Moiety: Synthesis, Characterization, X-Ray Crystallographic Study and Antimicrobial Evaluation, *ChemistrySelect.* 6 (37) (2021) 9722–9727, doi: 10.1002/slct.202102650.
- [26] A. Ambrosi, D. A. Bringley, S. Calimsiz, J. A. O. Garber, H. Huynh, S. Mohan, K. Sarma, J. Shen, J. Curl, B. Kwong, O. Lapina, E. Leung, L. Lin, A. Martins, T. McGinitie, J. Phull, B. Roberts, M. Rosario, B. Shi, E. A. Standley, L. Wang, X. Wang et G. Yu, Synthesis of Rovafovir Etalafenamide (Part III): Evolution of the Synthetic Process to the Phosphoramidate Fragment, *Org. Process Res. Dev.* 25 (2021) 1247–1262, doi: 10.1021/acs.oprd.0c00428.

- [27] L. V. Ryapisova, O. A. Solyashinova, S. V. Fridland et V. K. Khasanova, Synthesizing phosphorus hydrazones as a method to dispose unsymmetrical dimethylhydrazine, IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 815 (2021) 012007, doi: 10.1088/1755-1315/815/1/012007.
- [28] W. Perkow, Umsetzungen mit Alkylphosphiten. I. Mitteil.: Umlagerungen bei der Reaktion mit Chloral und Bromal, Chemische Berichte, 87(5) (1954) 755–758, doi:10.1002/cber.19540870521.
- [29] K. V. Tarasenko, I. I. Gerus, V. P. Kukhar, Reactions of β -alkoxyvinyl trihalogenomethyl ketones with triethyl phosphate, J. Fluor. Chem. 128 (2007) 1264–1270, doi: 10.1016/j.jfluchem.2007.05.010.
- [30] L. F. Garcia-Alles and B. Erni, Synthesis of phosphoenol pyruvate (PEP) analogues and evaluation as inhibitors of PEP-utilizing enzymes, Eur. J. Biochem. 269 (2002) 3226–3236, doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.02995.x.
- [31] M. Isbera 1, B. Bognár, J. Jeko, C. Sár, K. Hideg and T. Kálai, Syntheses and Reactions of Pyrroline, Piperidine Nitroxide Phosphonates, Molecules, 25 (2020) 2430, doi: 10.3390/molecules25102430.
- [32] M. I. Kabachnik, and T. Y. Medved, New synthesis of aminophosphonic acids. Dokl. Akad. Nauk SSSR. 83 (1952) 689–692.
- [33] E. K. Fields, The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids. J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 1528–1531, doi: 10.1021/ja01126a054.
- [34] P. R. Varga and G. Keglevich, Synthesis of α -Aminophosphonates and Related Derivatives; The Last Decade of the Kabachnik–Fields Reaction, Molecules, 26 (2021) 2511, doi: 10.3390/molecules26092511.
- [35] M. V. Shuvalov, S. Y. Maklakova, E. V. Rudakova, N. V. Kovaleva, G. F. Makhaeva and T. A. Podrugina, New Possibilities of the Kabachnik–Fields and Pudovik Reactions in the Phthalocyanine-Catalyzed Syntheses of α -Aminophosphonic and α -Aminophosphinic Acid Derivatives, Russian J. General Chem. 88 (2018) 1761–1775, doi: 10.1134/S1070363218090013.

- [36] D. Koszelewski, P. Kowalczyk, P. Smigielski, J. Samsonowicz-Górski, K. Kramkowski, A. Wypych, M. Szymczak and R. Ostaszewski, Relationship between Structure and Antibacterial Activity of α -Aminophosphonate Derivatives Obtained via Lipase-Catalyzed Kabachnik–Fields Reaction, *Materials*, 15 (2022) 3846, doi: 10.3390/ma15113846.
- [37] R. Aissaa, S. Guezane-Lakoud, L. Gali, M. Toffano, A. Ignaczak, M. Adamiak, M. Merabet-Khelassi, R. Guillot and L. Aribi-Zouiouèche, New promising generation of phosphates α -aminophosphonates: Design, synthesis, in-vitro biological evaluation and computational study, *J. Molec. Struct.* 1247 (2022) 131336, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131336.
- [38] S. Guezane Lakoud, M. Merabet-Khelassi and L. Aribi-Zouiouèche, NiSO₄·6H₂O as a new, efficient, and reusable catalyst for the α -aminophosphonates synthesis under mild and eco-friendly conditions, *Res Chem Intermed*, 42 (2016) 4403–4415, doi: 10.1007/s11164-015-2283-z.
- [39] W. Fan, C. Verrier, L. Wang, M. Ahmar, J.-N. Tan, F. Popowycz, Y. Queneau, 5-(Hydroxymethyl)furfural and 5-(glucosyloxymethyl)furfural in multicomponent reactions, *Recent Trends in Carbohydrate Chemistry*, (2020) 73-100, doi: 10.1016/B978-0-12-817467-8.00002-5.
- [40] A. Cordero-Díaz, E. Robledo-Leal, E. Hernández-Fernández, E. Hernández-Núñez, M. Elizondo-Zertuche and S. T. López-Cortina, Novel α -Aminophosphonates and α -Aminophosphonic Acids: Synthesis, Molecular Docking and Evaluation of Antifungal Activity against *Scedosporium* Species, *Molecules*, 27 (2022) 3886. doi: 10.3390/molecules27123886.
- [41] S. M. Altaff, T. R. Rajeswari and C. Subramanyam, In silico ADMET, molecular docking study, and nano Sb₂O₃-catalyzed microwave-mediated synthesis of new α -aminophosphonates as potential anti-diabetic agents, *Main Group Metal Chem.* 45 (2022) 225–241, doi: 10.1515/mgmc-2022-0023.
- [42] S. Poola, M. R. Nadiveedhi, S. Sarva, M. Gundluru, S. Nagaripati, M. S. Shaik, P. Kotha, N. Chamarthi, S. Reddy Cirandur, Nano Sb₂O₃ catalyzed green synthesis, cytotoxic activity, and molecular docking study of novel α -aminophosphonates, *Medicinal Chemistry Research*, 28 (2019) 528–544, doi: 10.1007/s00044-019-02302-y.

- [43] S. Shaikh, P. Dhavan, P. Singh, J. Uparkar, S. P. Vaidya, B. L. Jadhav and M. M. V. Ramana, Design, synthesis and biological evaluation of novel antipyrine based α -aminophosphonates as anti-Alzheimer and anti-inflammatory agent, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41 (2021)386-401, doi: 10.1080/07391102.2021.2006088.
- [44] D. Kocsis, P. R. Varga, R. Keshwan, M. Nader, M. Lengyel, P. Szabó, I. Antal, K. Kánai, G. Keglevich and F. Erd, Transdermal Delivery of α -Aminophosphonates as Semisolid Formulations—An In Vitro-Ex Vivo Study, *Pharmaceutics*, 15 (2023) 1464, doi: 10.3390/pharmaceutics15051464.
- [45] J. Tian, R. Ji, H. Wang, S. Li and G. Zhang, Discovery of Novel α Aminophosphonates with Hydrazone as Potential Antiviral Agents Combined With Active Fragment and Molecular Docking, *Front. Chem.* 10 (2022) 911453, doi: 10.3389/fchem.2022.911453.
- [46] J. Ma, J. Li, P. Guo, X. Liao, H. Cheng, Synthesis and antitumor activity of novel indole derivatives containing α -aminophosphonate moieties . *Arabian Journal of Chemistry*, 14 (2021) 103256, doi: 10.1016/j.arabjc.2021.103256.
- [47] R. Bahadi, M. Berredjem, C. Benzaid, F. Bouchareb, A. Dekir, M. L. Djendi, M. Ibrahim-Ouali, M. Boussaker, S. Bouacida, A. R. Bhatf , S. Ahmed, K. Bachari, R. Redjemia, Efficient synthesis, crystallography study, antibacterial/antifungal activities, DFT/ADMET studies and molecular docking of novel α -aminophosphonates, *J. Molec. Struct.* 1289 (2023) 135849, doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135849.
- [48] S. Tellamekala , M. Gundluru, S. Sarva, M. R. Nadivedhi, M. Sudileti, R. Allagadda, A. R. Chippada, S. R. Cirandur, Meglumine sulfate-catalyzed one-pot green synthesis and antioxidant activity of α -aminophosphonates, *Synt. Commun.* 49 (2019) 563-575, doi: 10.1080/00397911.2018.1563795.
- [49] N. B. Reddy, C. S. Sundar, B. S. Krishna, S. Santhisudha, P. Sreelakshmi, S. K. Nayak, C. S. Reddy, Cellulose-SO₃H catalyzed synthesis of bis(α -aminophosphonates) and their antioxidant activity, *Org. Commun.* 10:1 (2017) 46-55.
- [50] R. Aissa, S. Guezane-Lakoud, L. Gali, M. Toffano, A. Ignaczak, M. Adamiak, M. Merabet-Khelassi, R. Guillot, L. Aribi-Zouioueche, New promising generation of phosphates α - aminophosphonates: Design, synthesis, in-vitro biological evaluation and

- computational study, *J. Mol. Struct.* 1247 (2022) 131336, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131336.
- [51] G. S. Reddy, K. U. M. Rao, C. S. Sundar, S. S. Sudha, B. Haritha, S. Swapna, C. S. Reddy, Neat synthesis and antioxidant activity of α -aminophosphonates, *Arab. J. Chem.* 7 (2014) 833-838, doi: 10.1016/j.arabjc.2013.01.004.
- [52] M. Sudileti, V. Chintha, S. Nagaripati, M. Gundluru, S. H. Yasmin, R. Wudayagiri and S. R. Cirandur, Green synthesis, molecular docking, anti-oxidant and anti-inflammatory activities of α -aminophosphonates, *Med. Chem. Res.* 28 (2019) 1740-1754, doi: 10.1007/s00044-019-02411-8.
- [53] M. A. Deyab, M. M. Abdeen, M. Hussien, I. E. El-Sayed, A. Galhoum , O. A. A. El-Shamy and M. Abd Elfattah, Novel Corrosion Inhibitor for Carbon Steel in Acidic Solutions Based on α -Aminophosphonate (Chemical, Electrochemical, and Quantum Studies), *Molecules*, 28 (2023) 4962, doi: 10.3390/ molecules28134962.
- [54] E. N. Nikitin, G. G. Shumatbaev, D. A. Terenzhev , K. O. Sinyashin, K. S. Kazimova, New α -Aminophosphonates as Corrosion Inhibitors for Oil and Gas Pipelines Protection, *Civil Engineering Journal*, 5(4) (2019), doi: 10.28991/cej-2019-03091303.
- [55] N. Sait, N. Aliouane, L. Toukal, H. Hammache, M. Al-Noaimi, J. J. Helesbeux, O. Duval, Synthesis of ethylene bis [(2-hydroxy-5,1,3-phenylene) bis methylene] tetraphosphonic acid and their anticorrosive effect on carbon steel in 3% NaCl solution, *J. Mol. Liquids*, 326 (2021) 115316, doi: 10.1016/j.molliq.2021.115316.
- [56] M. E. Mahmoud, S. E. Adel, I. E.T. ElSayed, Development of titanium oxide-bound- α -aminophosphonate nanocomposite for adsorptive removal of lead and copper from aqueous solution, *Water Resources and Industry*, 23 (2020) 100126, doi: 10.1016/j.wri.2020.100126.
- [57] E. Kukkonen, E. J. Virtanen and J. O. Moilanen, α -Aminophosphonates, -Phosphinates, and -Phosphine Oxides as Extraction and Precipitation Agents for Rare Earth Metals, Thorium, and Uranium: A Review, *Molecules*, 27 (2022) 3465, doi: 10.3390/ molecules27113465.

- [58] S. Chafaa, J. Meullemeestre, M.-J. Schwing, F. Vierling, V. Bohmer and W. Vogt, (0 - Hydroxyphenyl) methylphosphonic Acids: Spectrophotometric Determination of Their pK, Values and of the Deprotonation Sequence, *HELVETICA CHIMICA ACTA*, 76 (1993) 1425-1434, doi: 10.1002/hlca.19930760403.
- [59] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbouguerra, D. Daoud, A. Hellal, M. Mehri, Synthesis, characterization and the inhibition activity of a new α -aminophosphonic derivative on the corrosion of XC48 carbon steel in 0.5 M H₂SO₄: Experimental and theoretical studies, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 70 (2016) 331-344, doi: 10.1016/j.jtice.2016.10.026.
- [60] K. Benbouguerra, S. Chafaa, N. Chafai, M. Mehri, O. Moumeni and A. Hellal, Synthesis, spectroscopic characterization and a comparative study of the corrosion inhibitive efficiency of an α -aminophosphonate and Schiff base derivatives: Experimental and theoretical investigations, *J. Mol. Struct.* 1157 (2018) 165-176, doi: 10.1016/j.molstruc.2017.12.049.
- [61] R. Kerkour, N. Chafai, O. Moumeni and S. Chafaa, Novel α -aminophosphonate derivatives synthesis, theoretical calculation, Molecular docking, and in silico prediction of potential inhibition of SARS-CoV-2, *J. Mol. Struct.* 1272 (2023) 134196, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134196.
- [62] A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai and L. Touafri, Synthesis, antibacterial screening and DFT studies of series of α -aminophosphonates derivatives from aminophenols, *J. Mol. Struct.* 1134 (2017) 217–225, doi: 10.1016/j.molstruc.2016.12.079.
- [63] N. Houas, S. Chafaa, N. Chafai, S. Ghedjati, M. Djenane and S. Kitouni, Synthesis, characterization, DFT study and antioxidant activity of (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonic acid, *J. Mol. Struct.* 1247 (2022) 131322, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131322.
- [64] S. Zaout, S. Chafaa, A. Hellal, O. Boukhemis, L. Khattabi, H. Merazig, N. Chafai, C. Bensouici and L. Bendjeddou, Hydroxyphenylamine phosphonate derivatives: Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and evaluation of their anti-Alzheimer effects and antioxidant activities, *J. Mol. Struct.* 1225 (2021) 129121, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129121.

- [65] M. Elkolli, N. Chafai, S. Chafaa, I. Kadi, C. Bensouici and A. Hellal, New phosphinic and phosphonic acids: Synthesis, antidiabetic, anti-Alzheimer, antioxidant activity, DFT study and SARS-CoV-2 inhibition, *J. Mol. Struct.* 1268 (2022) 133701, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133701.
- [66] H. Tlidjane, N. Chafai, S. Chafaa, C. Bensouici and K. Benbouguerra, New thiophene-derived α -aminophosphonic acids: Synthesis under microwave irradiations, antioxidant and antifungal activities, DFT investigations and SARS-CoV-2 main protease inhibition, *J. Mol. Struct.* 1250 (2022) 131853, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131853.
- [67] K. Benbouguerra, N. Chafai, S. Chafaa, Y. I. Touahria and H. Tlidjane, New α -Hydrazinophosphonic acid: Synthesis, characterization, DFT study and in silico prediction of its potential inhibition of SARS-CoV-2 main protease, *J. Mol. Struct.* 1239 (2021) 130480, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130480.
- [68] M. Djenane, S. Chafaa, N. Chafai, R. Kerkour and A. Hellal, Synthesis, spectral properties and corrosion inhibition efficiency of new ethyl hydrogen [(methoxyphenyl) (methylamino) methyl] phosphonate derivatives: Experimental and theoretical investigation, *J. Mol. Struct.* 1175 (2019) 398-413, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.07.087.
- [69] O. Moumeni, S. Chafaa, R. Kerkour, K. Benbouguerra and N. Chafai, Synthesis, structural and anticorrosion properties of diethyl (phenylamino) methyl) phosphonate derivatives: Experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1206 (2020) 127693, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127693.
- [70] L. Ouksel, R. Bourzami, S. Chafaa and N. Chafai, Solvent and catalyst-free synthesis, corrosion protection, thermodynamic, MDS and DFT calculation of two environmentally friendly inhibitors: Bis-phosphonic acids, *J. Mol. Struct.* 1222 (2020) 128813, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128813.
- [71] M.R. Laamari, J. Benzakour, F. Berrekhis, M. Bakasse and D. Villemin. Investigation of the effect of piperidin-1-yl-phosphonic acid on corrosion of iron in sulfuric acid, *Arabian Journal of Chemistry*, 9 (2016) 1218–1224, doi: 10.1016/j.arabjc.2012.01.013.
- [72] L. Tabti, R. Khelladi, N. Chafai, A. Lecointre, A. Nonat, L. Charbonnière and E. Bentouhami, Corrosion Protection of Mild Steel by a New Phosphonated Pyridines

- Inhibitor System in HCl Solution, *Advanced Engineering Forum*, 36 (2020) 59-75, doi: 10.4028/www.scientific.net/AEF.36.59.
- [73] M. Mehri, N. Chafai, L. Ouksel, K. Benbouguerra, A. Hellal and S. Chafaa, Synthesis, electrochemical and classical evaluation of the antioxidant activity of three α -aminophosphonic acids: Experimental and theoretical investigation, *J. Mol. Struct.* 1171 (2018) 179-189, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.05.074.
- [74] R. Damiche and S. Chafaa, Synthesis of new bioactive aminophosphonates and study of their antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activities as well the assessment of their toxicological activity, *J. Mol. Struct.* 1130 (2017) 1009-1017, doi: 10.1016/j.molstruc.2016.10.054.
- [75] H. Schiff, *Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: A new series of organic bases*, 131(1) (1864) 118–119, doi: 10.1002/jlac.18641310113.
- [76] J. H. Shokhan and S. Twana, Design, Synthesis, and Anti-Inflammatory Activity of Some Coumarin Schiff Base Derivatives: In silico and in vitro Study, *Drug Design, Development and Therapy* 16 (2022) 2275–2288, doi: 10.2147/DDDT.S364746.
- [77] O. A. El-Gammal, A. A. El-Bindary, F. S. Mohamed, G. N. Rezk, M. A. El-Bindary, *Journal of Molecular Liquids*, 346 (2022) 117850, doi: 10.1016/j.molliq.2021.117850.
- [78] R. M. Kassab , F. S. A. M. Khalil and A. A. Abbas, Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Bis(Schiff Bases) and Their Triazole-Based Lariat Macrocycles, *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42 (2020) 2751-2766, doi: 10.1080/10406638.2020.1852272.
- [79] M. Salihović, M. Pazalja, S. Š. Halilović, E. Veljović, I. M. Dizdarević, S. Roca, I. Novaković, S. Trifunović, Synthesis, characterization, antimicrobial activity and DFT study of some novel Schiff bases, *J. Mol. Struct.* 1241 (2021) 130670, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130670.
- [80] A. Hamad, Y. Chen, M. A. Khan, S. Jamshidi, N. Saeed, M. Clifford, C. Hind, J. M. Sutton, K. M. Rahman, Schiff bases of sulphonamides as a new class of antifungal agent against multidrug-resistant *Candida auris*, *MicrobiologyOpen*, 10 (2021) 1218, doi: 10.1002/mbo3.1218.

- [81] T. M. A. Al-Shboul, M. El-khateeb, Z. H. Obeidat, T. S. Ababneh, S. S. Al-Tarawneh, M. S. Al Zoubi, W. Alshaer, A. A. Seni, T. Qasem, H. Moriyama, Y. Yoshida, H. Kitagawa and T. M. A. Jazzazi, Synthesis, Characterization, Computational and Biological Activity of Some Schiff Bases and Their Fe, Cu and Zn Complexes, . *Inorganics*, 10 (2022) 112, doi: 10.3390/ inorganics10080112.
- [82] H. S. Kareem, A. Ariffin , N. Nordin, T. Heidelberg, A. Abdul-Aziz, K. Weng Kong, W. A. Yehye, Correlation of antioxidant activities with theoretical studies for new hydrazone compounds bearing a 3,4,5-trimethoxy benzyl moiety, *Europ. J. Med. Chem.* 103 (2015) 497-505, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.09.016.
- [83] N. Joksimovic, J. Petronijevic, D. Cocic, N. Jankovic, E. Milovic, M. Kosanic, N. Petrovic, Synthesis, characterization, biological evaluation, BSA binding properties, density functional theory and molecular docking study of Schiff bases, *J. Mol. Struct.* 1244 (2021) 130952, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130952.
- [84] S. M. Salga, H. M. Ali, M. A. Abdullah, S. I. Abdelwahab, L. K. Wai, M. J. C. Buckle, S. D. Sukumaran, A. H. A. Hadi, Synthesis, Characterization, Acetylcholinesterase Inhibition, Molecular Modeling and Antioxidant Activities of Some Novel Schiff Bases Derived from 1-(2-Ketoiminoethyl)piperazines, *Mol.* 16 (2011) 9316-9330, doi: 10.3390/molecules16119316.
- [85] A. Desoky M. Mohamad, M.J.A. Abualreish, A. M. Abu-Dief, Temperature and salt effects of the kinetic reactions of substituted 2-pyridylmethylene-8- quinolyl iron (II) complexes as antimicrobial, anti-cancer and antioxidant agents with Cyanide ions, *Canadian J. Chem.* 99 (2021) 763-772, doi: 10.1139/cjc-2020-0412.
- [86] J. Jasril, I. Ikhtiarudin, Y. Nurulita, Nurisma, Microwave-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of an Imine, (E)-1-(3-bromobenzylidene)-2-phenylhydrazine, *AIP Conf. Proc.* 2242 (2020) 040041, doi: 10.1063/5.0009374.
- [87] S. Ranjbari, M. Behzadi, S. Sepehri, M. D. Aseman, A. Jarrahpour, M. Mohkam, Y. Ghasemi, A. R. Akbarizadeh, S. Kianpour, Z. Atioğlu, N. Özdemir, M. Akkurt, S. M. Nabavizadeh, E. Tuross, Investigations of Antiproliferative and Antioxidant Activity of β -Lactam Morpholino-1,3,5-Triazine Hybrids, *Bioorg. & Med. Chem.* 28 (2020) 115408, doi: 10.1016/j.bmc.2020.115408.

- [88] H. Kizilkaya, B. Dag, T. Aral, N. Genc, R. Erenler, Synthesis, characterization, and antioxidant activity of heterocyclic Schiff bases, *J. Chinese Chem. Soc.* 67 (2020) 1696-1701, doi: 10.1002/jccs.202000161.
- [89] A. A. Farag, A. Toghan, M. S. Mostafa, C. Lan and G. Ge, Environmental Remediation through Catalytic Inhibition of Steel Corrosion by Schiff's Bases: Electrochemical and Biological Aspects, *Catalysts* 2022, 12, 838, doi: 10.3390/catal12080838.
- [90] A. A. Al-Amiery, W. K. Al-Azzawi and W. N. R. W. Isahak, Isatin Schiff base is an effective corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution: gravimetric, electrochemical, and computational investigation, *Scientific Reports*, 12 (2022) 17773, doi: 10.1038/s41598-022-22611-4.
- [91] N. Betti, A. A. Al-Amiery, W. K. Al-Azzawi and W. N. R. W. Isahak, Corrosion inhibition properties of schiff base derivative against mild steel in HCl environment complemented with DFT investigations, *Scientific Reports*, 13 (2023) 8979, doi: 10.1038/s41598-023-36064-w.
- [92] S. M. Gomha, H. A. Ahmed, M. Shaban, T. Z. Abolibda, M. S. Khushaim and K. A. Alharbi, Synthesis, Optical Characterizations and Solar Energy Applications of New Schiff Base Materials, *Materials*, 14 (2021) 3718. doi: 10.3390/ma14133718.
- [93] F. S. Alamro, S. M. Gomha, M. Shaban, A. S. Altowyan, T. Z. Abolibda and H. A. Ahmed, Optical investigations and photoactive solar energy applications of new synthesized Schiff base liquid crystal derivatives, *Scientific Reports*, 11 (2021) 15046, doi: 10.1038/s41598-021-94533-6.
- [94] X. D.Y. Zhou, Y.Y. Wang, J. Jia, W.Z. Yu, B.F. Qu, X. Li, X. Sun, H-Bonding and charging mediated aggregation and emission for fluorescence turn-on detection of hydrazine hydrate, *Chem. Commun.* 51 (2015) 10656–10659, doi: 10.1039/C5CC02897C.
- [95] S.L. Yu, S.X. Wang, H.Z. Yu, Y. Feng, S.T. Zhang, M.Z. Zhu, Y.H. Hang, X.M. Meng, A ratio metric two-photon fluorescent probe for hydrazine and its applications, *Sens. Actuators B: Chem.* 220 (2015) 1338–1345, doi: 10.1016/j.snb.2015.07.051.

- [96] T.Y. Cheng, J.W. Zhao, Z.Y. Wang, J.Z. An, Y.F. Xu, X.H. Qian, G.H. Liu, A highly sensitive and selective hypochlorite fluorescent probe based on oxidation of hydrazine via free radical mechanism, *Dyes and Pigments*, 126 (2016) 218–223, doi: 10.1016/j.dyepig.2015.10.020.
- [97] J.G. Wang, X.G. Gu, P.F. Zhang, X.B. Huang, X.Y. Zheng, M. Chen, H.T. Feng, R.T.K. Kwok, J.W.Y. Lam, B.Z. Tang, Ionization and anion- π^+ interaction: a new strategy for structural design of aggregation-induced emission luminogens, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 16974–16979, doi: 10.1021/jacs.7b10150.
- [98] X.P. Gan, W. Li, C.X. Li, Z.C. Wu, D. Liu, B. Huang, H.P. Zhou, Y.P. Tian, Two analogously structural triphenylamine-based fluorescent “off-on” probes for Al^{3+} via two distinct mechanisms and cell imaging application, *Sens. Actuators B: Chem.* 239 (2017) 642–651, doi: 10.1016/j.snb.2016.08.042.
- [99] N. Li, Y.Y. Liu, Y. Li, J.B. Zhuang, R.R. Cui, Q. Gong, N. Zhao, B.Z. Tang, Fine tuning of emission behavior, self-assembly, anion sensing, and mitochondria targeting of pyridinium-functionalized tetraphenylethene by alkyl chain engineering, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 10 (2018) 24249–24257, doi: 10.1021/acsami.8b04113.
- [100] X. Feng, Y. Li, X.W. He, H.X. Liu, Z. Zhao, R.T.K. Kwok, M.R.J. Elsegood, J.W.Y. Lam, B.Z. Tang, A substitution-dependent light-up fluorescence probe for selectively detecting Fe^{3+} ions and its cell imaging application, *Adv. Funct. Mater.* 28 (2018) 1802833, doi: 10.1002/adfm.201802833.
- [101] X. Wang, G. Ding, Y. Duan, Y. Zhu, G. Zhu, M. Wang, X. Li, Y. Zhang, X. Qin, C.-H. Hung, A novel triphenylamine-based bis-Schiff bases fluorophores with AIE-Activity as the hydrazine fluorescence turn-off probes and cell imaging in live Cell, *Talanta*, 217 (2020) 121029, doi: 10.1016/j.talanta.2020.121029.
- [102] H.-W. Zheng, Y. Kang, M. Wu, Q.-F. Liang, J.-Q. Zheng, X.-J. Zheng and L.-P. Jin, ES IPT-AIE active Schiff base based on 2-(2'-hydroxyphenyl) benzo-thiazole applied as multi-functional fluorescent chemosensors, *Dalton Trans.* 50 (2021) 3916, doi: 10.1039/d1dt00241d.

CHAPITRE 2

Synthèse et Caractérisation

Dans le cadre de cette étude, l'application méthodique de techniques de caractérisation sur les produits synthétisés, I1 et P1, a été essentielle pour révéler les caractéristiques fondamentales de ces composés. Les spectres IR et RMN ont joué un rôle central dans la validation des structures moléculaires, offrant ainsi une compréhension approfondie des arrangements atomiques. Cette exploration minutieuse a jeté les bases d'une analyse détaillée des produits synthétisés, ouvrant la voie à des implications significatives dans la compréhension de leurs propriétés et de leurs réactions potentielles.

II- 1- Réactifs et matériels

L'intégrité et la qualité des produits chimiques, réactifs et solvants utilisés dans cette étude ont été assurées, tous provenant de sources commerciales de la plus haute pureté, notamment de fournisseurs renommés tels que Sigma-Aldrich et Fluka. Aucune purification supplémentaire n'a été nécessaire avant leur utilisation.

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) a constitué une étape essentielle, employant des plaques de gel de silice E Merck d'une épaisseur de 0,25 mm. La visualisation des composants a été réalisée sous une chambre à lumière UV, permettant ainsi une détection précise des substances présentes.

Les analyses infrarouges ont été conduites au moyen d'un spectrophotomètre JASCO 300 E FT/IR, couvrant une plage étendue de fréquences de 600 à 4000 cm^{-1} . Cette technique a offert une caractérisation approfondie des liaisons moléculaires et des fonctionnalités des composés étudiés.

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés dans une solution DMSO- d_6 sur un spectromètre Bruker BioSpin GmbH 400 MHz. Ce dispositif, contrôlé par une console AVANCE III HD, a généré des données précises grâce à un champ magnétique de 9,4 Tesla et un logiciel d'exploitation TOPSPIN 3,5 PL6, contribuant ainsi à la compréhension approfondie des structures moléculaires étudiées.

II-2- Synthèse des produits I1 et P1

La synthèse des composés I1 et P1 a été réalisée en suivant des méthodes bien établies dans la littérature, avec quelques ajustements spécifiques à notre étude.

II-2-1- Etapes de préparation de I1

Pour la préparation de I1, une solution composée de 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde (1 mmol) et de 2-amino-4-méthylphénol (1 mmol) dans du toluène (2,5 ml) a été soumise à une agitation pendant 30 minutes. Le mélange résultant a ensuite été chauffé à 110 °C (reflux) pendant une heure avant d'être refroidi. Par la suite, le solvant a été évaporé et le résidu obtenu a été filtré, lavé et séché, aboutissant à un rendement de 75% pour le composé I1 (voir Schéma II.1).

II-2-2- Etapes de préparation de P1

La synthèse de l'acide α -aminophosphonate (P1) a été réalisée en ajoutant goutte à goutte de l'acide phosphoreux (0,05 ml, 1 mmol) au mélange d'aldéhyde et d'amine dans le toluène (20 ml), après refroidissement. La réaction a été agitée pendant 24 heures à température ambiante (voir Schéma II.1). La progression de la réaction a été surveillée par chromatographie sur couche mince (CCM). Une fois la réaction considérée comme complète selon les résultats de la CCM, le solvant a été éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit résultant a été soigneusement lavé avec de l'éther diéthylique (Et₂O) et séché, donnant un rendement final de 68%.

Il est notable que l'imine s'est révélée être le produit intermédiaire de cette réaction, simplifiant ainsi la préparation de deux composés importants par le biais d'une méthode de synthèse unique. Cette approche démontre l'efficacité et la polyvalence de la méthodologie employée.

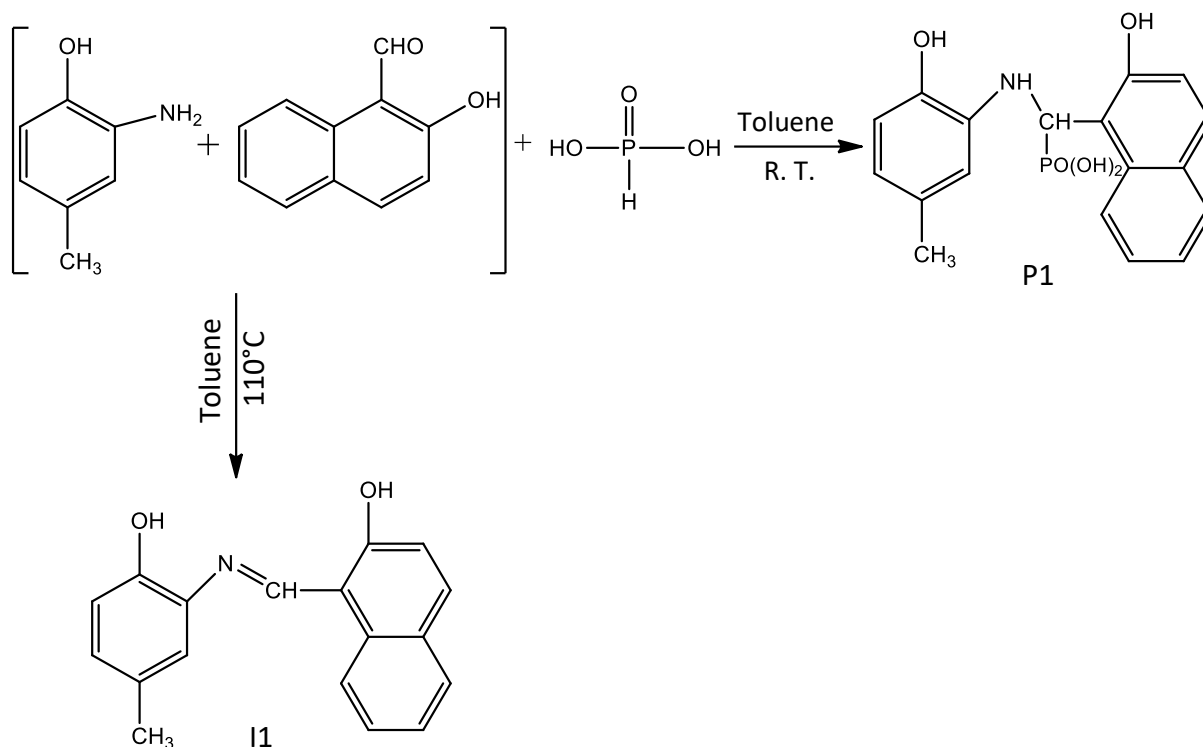


Schéma II.1 : Synthèse du 2-hydroxy-5-méthylphényl imino naphthalène-2-ol (I1) et de l'acide (2-hydroxynaphthalène-1-yl) méthyl 2-hydroxy-5-méthylphényl amino phosphonique (P1).

II-3- Mécanisme réactionnel général de formation de I1

Le mécanisme détaillé est celui de la formation d'une base de Schiff par condensation d'un aldéhyde avec une amine primaire. Dans le cas spécifique du composé 2-amino-4-méthylphénol avec le 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde, cette réaction conduit à la formation du produit I1. La réaction s'initie par une addition nucléophile de l'amine aromatique sur le groupement carbonyle de l'aldéhyde. La forte polarisation de la double liaison C=O rend l'atome de carbone du carbonyle particulièrement réactif envers les nucléophiles. Cette réactivité conduit, dans une première étape, à la formation d'un amino-alcool instable. Subséquemment, ce composé instable libère une molécule d'eau, donnant ainsi le produit final I1 (Schéma II.2).

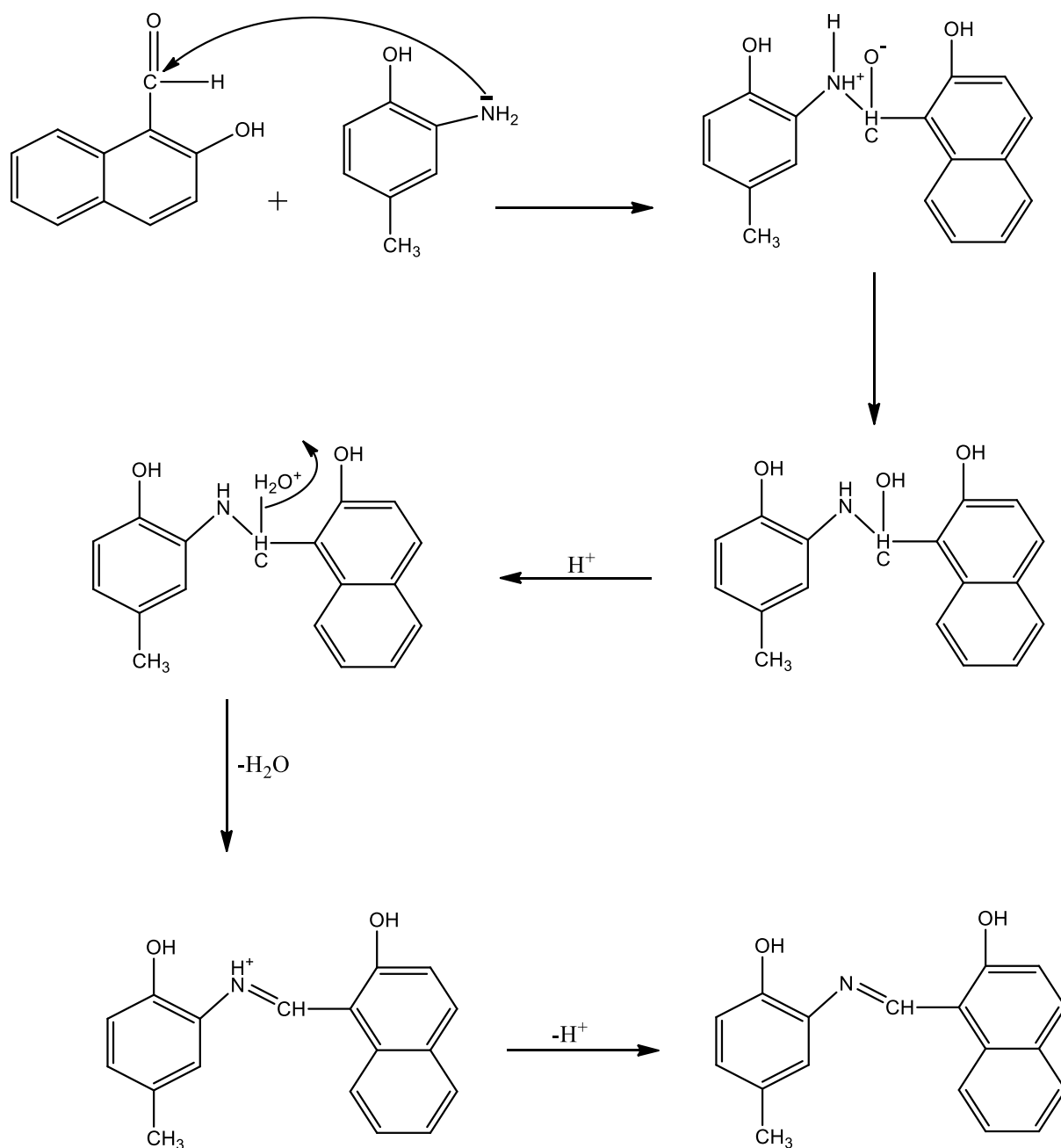


Schéma II.2: Mécanisme réactionnel général de la synthèse de II.

II-4- Mécanisme réactionnel général de formation de P1

Notre investigation se focalise sur le mécanisme de la réaction de phosphorylation de la base de Schiff II. Etant donné que l'acide phosphoreux existe sous la forme de deux tautomères, il est envisageable de prévoir deux mécanismes distincts.

Premier mécanisme (Schéma II.3 (a)): Dans ce cas, l'anion phosphite déprotoné subit une addition nucléophile sur l'atome de carbone lié à l'azote de l'imine II. La différence d'électronégativité entre ces deux atomes crée une liaison C-N fortement polarisée, conférant ainsi au carbone une propriété électrophile marquée. Cette caractéristique permet d'obtenir l'aminophosphonate P1 après une réaction de protonation, généralement en présence d'ions H^+ issus de l'eau produite lors de la formation de l'imine.

Deuxième mécanisme (Schéma II.3 (b)): Ce deuxième mécanisme envisage, dans un premier temps, une addition nucléophile du phosphite sur l'imine. Le doublet non liant de l'atome de phosphore participe à cette réaction, engendrant un intermédiaire phosphonium instable. Cet intermédiaire se transforme rapidement en l'acide α -aminophosphonate P1, qui est une entité stable.

Ces deux mécanismes offrent des perspectives distinctes sur le déroulement de la réaction de phosphorylation, soulignant la complexité et la diversité des voies réactionnelles possibles dans ce contexte particulier.

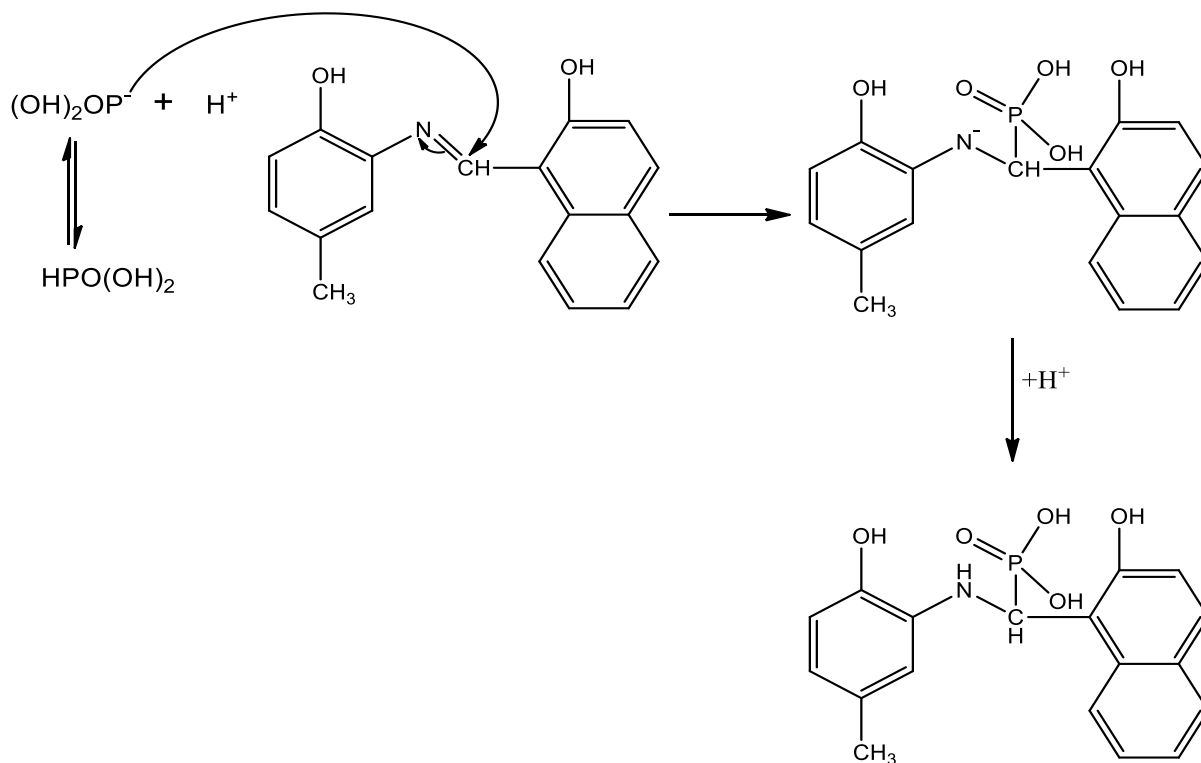


Schéma I.3 (a) : Procédure de synthèse de P1 selon le premier mécanisme attendu.

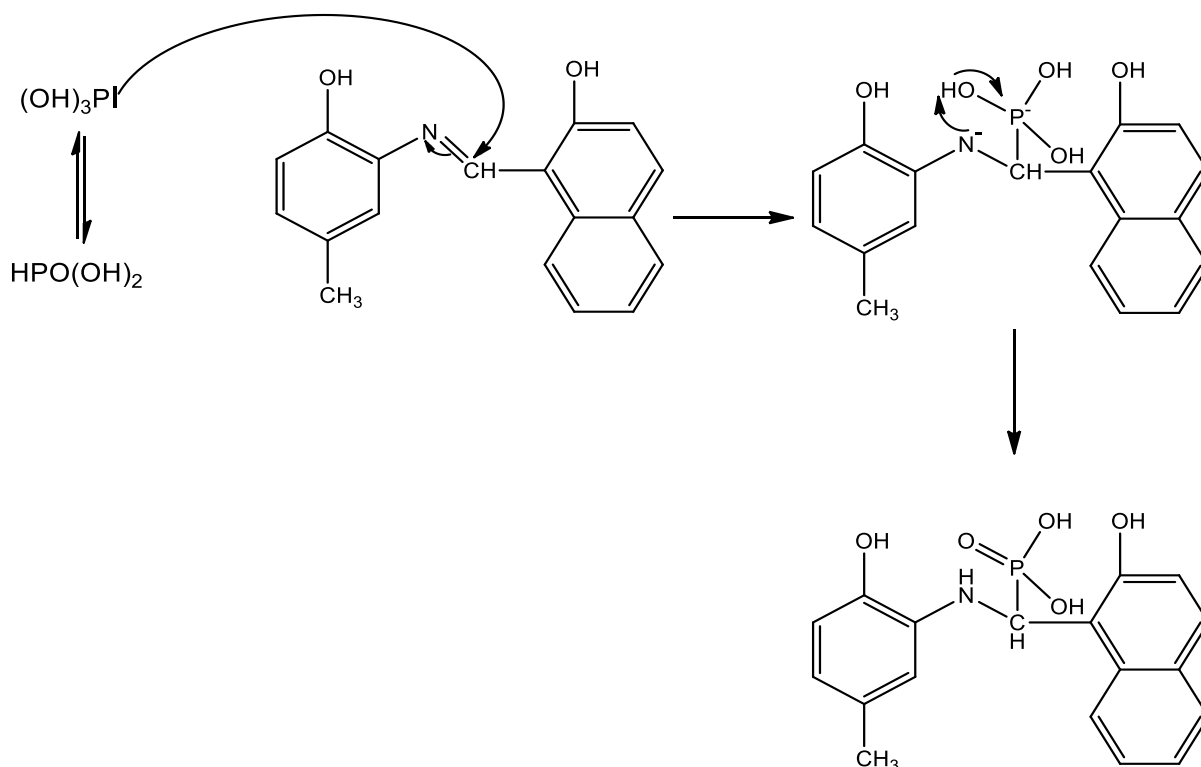


Schéma II.3 (b) : Procédure de synthèse de P1 selon le deuxième mécanisme attendu.

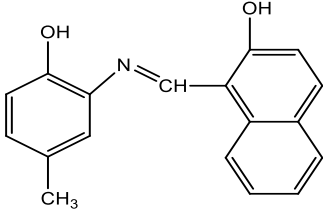
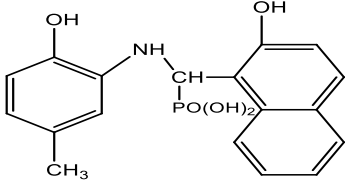
Schéma II.3: Mécanismes réactionnels générales pour la synthèse de P1 selon deux méthodes attendues.

II-5- Propriétés des produits I1 et P1

Les propriétés physico-chimiques jouent un rôle crucial dans la caractérisation des produits solides synthétisés, fournissant des informations précieuses. Un paramètre essentiel étudié est la température de fusion, définie comme la température à laquelle un composé passe de l'état solide à l'état liquide. La détermination de cette température offre un aperçu significatif des caractéristiques thermiques des composés étudiés.

Dans cette optique, le tableau II.1 compile diverses propriétés des composés I1 et P1, mettant en évidence des données spécifiques liées à la température de fusion. Ces informations sont essentielles pour évaluer les comportements thermiques des composés, ce qui a des implications directes sur leurs applications potentielles et leurs performances dans différents contextes.

Tableau II.1 : Quelques propriétés physico-chimiques des produits synthétisés.

Produits	Formule brute	Structure chimique	Aspect visuel	Masse molaire (g/mol)	Température de fusion (°C)
I1	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N		Solide jaune	277,320	276
P1	C ₁₈ H ₁₈ O ₅ NP		Solide orange	359,315	232

II-6- Caractérisation spectrale

II-6-1- Spectres FT-IR enregistrés expérimentalement

La spectroscopie infrarouge à transfert de Fourier constitue la méthode de prédilection pour l'identification des groupements fonctionnels spécifiques présents dans les molécules synthétisées, à savoir les composés I1 et P1. Cette technique analytique permet d'explorer les interactions moléculaires en se concentrant sur les vibrations des liaisons chimiques.

Lors de l'examen des spectres IR expérimentalement obtenus, chaque fréquence vibratoire anticipée a été minutieusement visualisée et détectée. Les signaux IR observés sont présentés de manière détaillée sur les spectres figurant dans les Figures II.1 et II.2. Cette approche permet non seulement de confirmer la présence des groupements fonctionnels spécifiques attendus, mais offre également une vue détaillée des caractéristiques spectrales, facilitant ainsi l'interprétation précise des résultats. La visualisation précise de ces signaux contribue à la compréhension approfondie des structures moléculaires des composés I1 et P1.

II-6-1-a- Fréquences vibrationnelles des liaisons C-H du groupement méthyle :

De manière générale, les vibrations d'étirement C-H du groupe méthyle sont généralement repérées dans la plage de 3000 à 2800 cm^{-1} , comme documenté dans plusieurs sources [1-3]. Dans le cas spécifique des composés I1 et P1, l'analyse spectrale révèle la présence de deux bandes distinctes, situées à 2919,91 cm^{-1} pour I1 et à 2829,06 cm^{-1} pour P1. Ces bandes spécifiques sont attribuées à l'étirement des liaisons C-H, fournissant ainsi des informations précieuses sur la composition moléculaire de ces composés. La localisation précise de ces fréquences vibratoires dans la plage attendue confirme la présence du groupe méthyle dans les structures de I1 et P1.

II-6-1-b- Fréquences vibrationnelles des liaisons C-C d'un cycle aromatique :

De manière conventionnelle, les fréquences vibratoires d'étirement C-C, particulièrement pour les composés organiques aromatiques, sont généralement repérées dans la plage de 1650 à 1400 cm^{-1} , comme attesté par diverses références [3-5]. Dans le contexte spécifique des composés I1 et P1, les spectres obtenus révèlent la présence de ces bandes d'absorption à des positions spécifiques, soit à 1457,92 cm^{-1} pour I1 et à 1614,13 cm^{-1} pour P1. Ces observations fournissent une indication précieuse sur la configuration des liaisons C-C au sein de ces composés, confirmant ainsi leur nature aromatique. La localisation des fréquences vibratoires dans la plage caractéristique renforce la caractérisation structurale des composés I1 et P1.

II-6-1-c- Fréquences vibrationnelles des liaisons O-H :

Deux bandes distinctes, à savoir 3662,16 cm^{-1} pour I1 et 3673,73 cm^{-1} pour P1, sont observées dans la région de vibration d'étirement O-H. Ces fréquences, situées dans la plage documentée par des sources antérieures [6, 7], sont caractéristiques des vibrations d'étirement des liaisons O-H. Cette observation confirme la présence de groupements hydroxyles dans les structures

moléculaires des composés I1 et P1, renforçant ainsi la compréhension de leurs propriétés fonctionnelles. La localisation précise de ces bandes dans la région attendue confirme la nature des liaisons O-H dans ces composés.

II-6-1-d- Fréquences vibrationnelles des liaisons spécifiques de I1 et P1:

- **Pour I1 :**

La liaison caractéristique de I1, en tant que base de Schiff, est la liaison C=N, dont la bande d'absorption est identifiée à $1616,06 \text{ cm}^{-1}$. Cette fréquence vibratoire particulière offre une signature spectroscopique distinctive, confirmant la formation de la liaison C=N dans la molécule I1. La précision de la localisation de cette bande dans le spectre contribue à la caractérisation spécifique de cette liaison au sein de la structure moléculaire de I1.

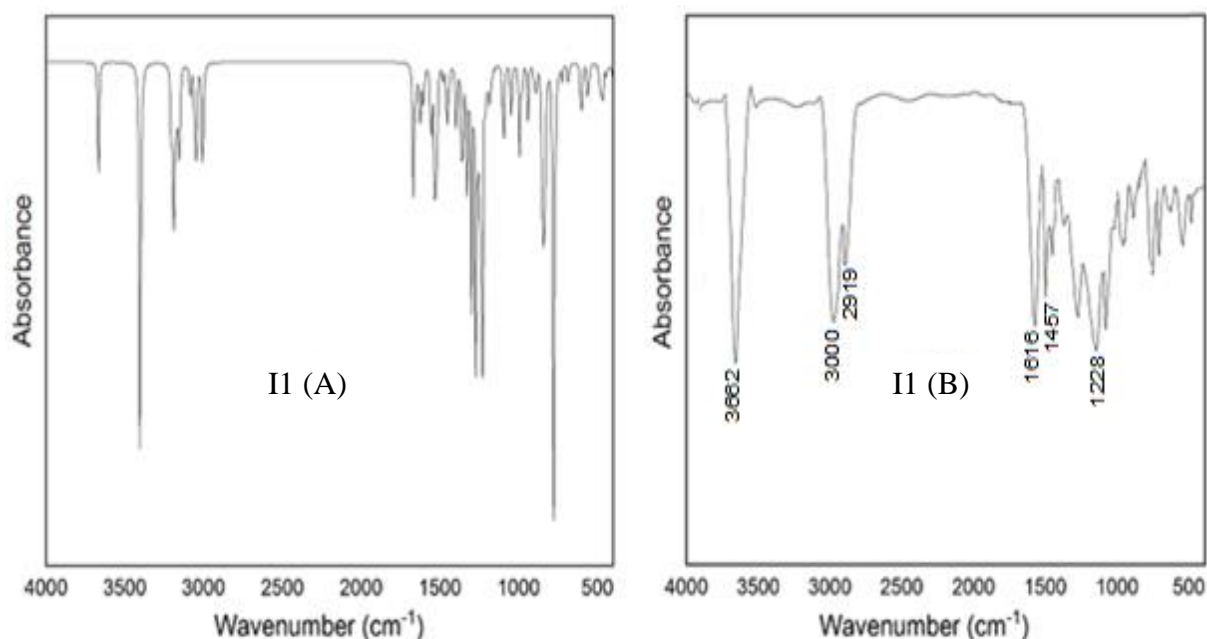


Figure II.1 : Spectres FT-IR théorique (A) et expérimental (B) du composé synthétisé I1.

($\nu_{\text{characteristic bond}}$ (cm^{-1}): $\nu_{\text{(OH)}}$ (3662,16), $\nu_{\text{(C-H) aromatic}}$ (3000,69), $\nu_{\text{(C=N)}}$ (1616,06), $\delta_{\text{(OH)}}$ (1228,43), $\nu_{\text{(C-H) aliphatic}}$ (2919,91), $\nu_{\text{(C=C) aromatic}}$ (1457,92)).

- **Pour P1 :**

L'acide α -aminophosphonate P1 se distingue par la présence du groupe phosphonique, et cette caractéristique est clairement identifiée par les pics observés à $1218,79 \text{ cm}^{-1}$ et $867,81 \text{ cm}^{-1}$, qui correspondent aux différentes vibrations d'étirement de ce groupe spécifique. En outre, la vibration FT-IR de C-N de l'acide α -aminophosphonate est détectée à $1068,37 \text{ cm}^{-1}$, offrant ainsi une empreinte spectroscopique distinctive associée à la liaison C-N dans la structure

moléculaire de P1. La localisation précise de ces pics dans le spectre IR renforce la caractérisation structurale de P1, mettant en évidence la présence et la nature spécifique du groupe phosphonique.

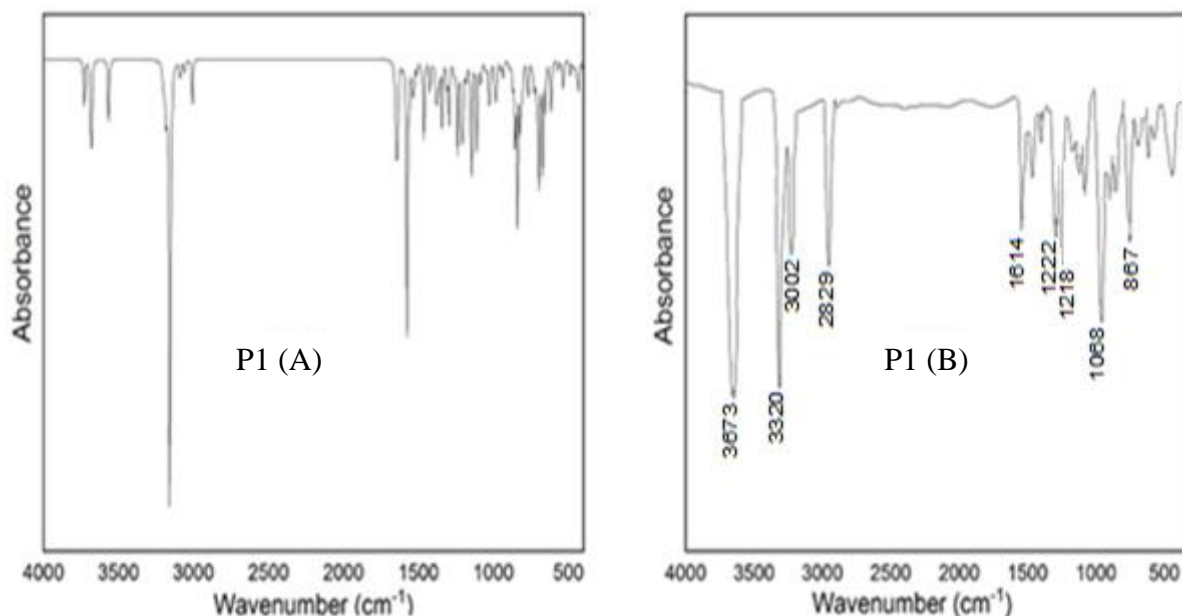


Figure II.2: Spectres FT-IR théorique (A) et expérimental (B) du composé synthétisé P1.

($\nu_{\text{characteristic bond}}$) (cm^{-1}): $\nu_{\text{(OH)}}$ (3673,73), $\nu_{\text{(C-H)aromatic}}$ (3002,62), $\nu_{\text{(C-N)}}$ (1068,37), $\nu_{\text{(P=O)}}$ (1218,79), $\nu_{\text{(P-O)}}$ (867,81), $\delta_{\text{(OH)}}$ (1222,65), $\nu_{\text{(N-H)}}$ (3320,82), $\nu_{\text{(C-H) aliphatic}}$ (2829,06), $\nu_{\text{(C=C)aromatic}}$ (1614,13)).

En analysant les spectres de I1 et P1 et en se basant sur les caractéristiques fonctionnelles des deux composés synthétisés, nous pouvons observer les points suivants:

- La présence de la liaison C=N dans I1 est clairement indiquée par le pic intense à 1616 cm^{-1} .
- Le pic intense à 3320 cm^{-1} dans P1 confirme la présence de la liaison N-H.
- La liaison P=O dans P1 est mise en évidence par le pic à 1218 cm^{-1} .
- La présence de la liaison P-O dans P1 est identifiable grâce au pic à 867 cm^{-1} .

II-6-2- Spectres FT-IR enregistrés théoriquement

Dans le cadre de cette étude, des calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été exécutés à l'aide du logiciel Gaussian 09 [8], en utilisant la fonction B3LYP [9] et la base 6-311+G(d, p). L'objectif était de déterminer les fréquences de vibration FT-IR

principales des composés I1 et P1. Les résultats de ces calculs sont enregistrés dans le Tableau II.2, et les spectres FT-IR théoriques sont visibles sur les figures II.1 et II.2.

Pour une illustration plus détaillée, une comparaison a été effectuée entre les nombres d'ondes vibratoires des liaisons chimiques, obtenus théoriquement, et ceux obtenus expérimentalement pour les principaux groupements fonctionnels des molécules I1 et P1. Les résultats, tant théoriques qu'expérimentaux, suggèrent que les pics caractéristiques des composés étudiés se manifestent dans des zones de fréquences de vibration très similaires.

Tableau II.2 : Fréquences FT-IR théoriques et expérimentales des produits I1 et P1.

I1		P1		Assignment B3LYP/6-311G +(d, p)
Nombre d'ondes (cm ⁻¹) Calc.	Nombre d'ondes (cm ⁻¹) Exp.	Nombre d'ondes (cm ⁻¹) Calc.	Nombre d'ondes (cm ⁻¹) Exp.	
3668,80	3662,16	3729,46	3673,73	OH
3402,97	-	3157,84		OH
-	-	3684,44		OH
-	-	3565,84	3320,82	NH
3189,23	3000,69		3002,62	CH _{aromatique}
3155,83	-			CH _{aromatique}
3086,06	2919,91	3008,06	2829,06	CH (CH ₃)
3057,73	-	-		CH (CH ₃)
3006,09	-	-		CH (CH ₃)
-	-	1084,26	1068,37	C-N
1669,36	1616,06			C=N
1621,62	1457,92	1658,68	1614,13	C _{aromatique}
1556,12				C _{aromatique}
1229,66 (δ _{OH})	1228,43 (δ _{OH})	1376,36 (δ _{OH})	1222,65 (δ _{OH})	
		896,13	867,81	P-O
		1285,94	1218,79	P=O

II-6-3- Spectres RMN

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) émerge comme une méthode d'analyse sophistiquée, dévoilant des informations cruciales sur la structure moléculaire, les mouvements, et les réactions chimiques des composés organiques synthétisés. La particularité de cette technique réside dans son exploitation des propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques tels que ¹H, ¹³C, ³¹P (comme dans notre étude) qui ne possèdent pas de spin nul. Ces noyaux, caractérisés par un spin nucléaire de 1/2, réagissent de manière sensible au champ magnétique externe. Placés dans un champ magnétique intense, ils absorbent l'énergie du rayonnement (excitation des spins) pour ensuite la libérer lors de la relaxation (retour des spins à leur état initial).

L'échantillon, en réponse à cette interaction, génère des déplacements chimiques spécifiques à des fréquences très précises. Ainsi, l'analyse des spectres RMN se fonde sur les déplacements chimiques caractéristiques de chaque proton, carbone, phosphore, et de leur environnement immédiat.

L'attribution minutieuse des signaux dans les spectres RMN est clairement élaborée dans chaque spectre, comme illustré dans la Figure II.3 et la Figure II.4.

II-6-3-a- Spectre RMN du ^1H de I1

Les déplacements chimiques δ (ppm) de la base de Schiff I1 révèlent la diversité des protons présents, englobant :

- Les protons du groupement méthyle (CH_3).
- Le proton de la fonction imine ($\text{CH}=\text{N}$).
- Les protons des deux groupements hydroxyles (OH).
- Les protons des noyaux phényle et naphthalène.

Cette variété de protons se traduit par plusieurs signaux distincts dans le spectre RMN- ^1H enregistré en solution DMSO- d_6 sur un spectromètre Bruker BioSpin GmbH 400 MHz (400 MHz, DMSO- d_6) avec des déplacements en ppm comme suit : 2,544 (s, 3H, CH_3), 6,768 – 7,781 (m, 9H, Ar-H), 8,396 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9,480, 10,054 (s, 2H, OH).

Le spectre RMN du ^1H de I1 dans le DMSO deutéré à $\delta = 3,6$ ppm (Figure II.3) révèle les pics anticipés correspondant à la structure de l'imine synthétisée. Ce spectre présente à la fois des singulets et des multiplets. En détail, un singulet (3H) à 2,544 ppm représente les protons du groupement méthyle (CH_3) lié au noyau aromatique du phénol. De plus, un autre singulet (1H) à 8,396 ppm est attribuable au proton du carbone adjacent à l'atome d'azote (azométhine $\text{CH}=\text{N}$) [10-13]. En outre, deux déplacements chimiques à 9,480 et 10,054 ppm sont observés, correspondant aux protons des groupements hydroxyles (OH) du phénol [10, 12, 13] et du naphthalène, respectivement. Enfin, les protons liés aux cycles du phénol et du naphthalène sont représentés par des multiplets dans une plage de δ comprise entre 6,768 et 7,781 ppm.

II-6-3-b- Spectre RMN du ^{13}C de I1

Le spectre RMN- ^{13}C de la base de Schiff a été enregistré dans le DMSO- d_6 , révélant des déplacements chimiques significatifs. Les valeurs observées comprennent 20,134 ppm pour le

carbone du groupement méthyle (CH_3), une plage étendue de 106,026 ppm à 149,495 ppm pour les carbones aromatiques (Ar-C), et 177,914 ppm pour le carbone de la fonction imine ($\text{C}=\text{N}$). Chaque pic de carbone présent sur le spectre est soigneusement positionné dans la plage de déplacement attendue, confirmant ainsi la structure générale du composé synthétisé II. La visualisation de ces déplacements chimiques prédits sur la figure II.3 renforce la cohérence entre les données expérimentales et la conception théorique de la molécule.

II-6-3-c- Spectre RMN du ^1H de P1

Les données de résonance magnétique nucléaire protonique (RMN- ^1H) du composé P1, enregistrées à une fréquence de 400 MHz en utilisant le solvant DMSO- d_6 , révèlent des valeurs de déplacement chimique (δ en ppm) spécifiques. Ces valeurs comprennent 2,318 (s, 3H, CH_3), 5,950 (s, 1H, NCH), 6,767 – 7,803 (m, 9H, ArH), 8,343 (s, 1H, NH), 9,467, 10,858 (s, 2H, OH), 15,385 et 15,652 (s, 2H, POH).

L'analyse de la figure II.4 met en évidence l'apparition des pics à $\delta = 15,385$ ppm et $\delta = 15,652$ ppm dans le spectre RMN- ^1H de P1. Ces pics sont attribués aux protons des groupes hydroxyles associés au phosphore ($-\text{PO}(\text{OH}_2)$). En outre, le proton de l'atome d'azote résonne à 8,343 ppm sous la forme d'un singulet, tandis que les multiplets observés dans la plage 6,767 – 7,803 caractérisent les protons aromatiques. Il est pertinent de souligner que chaque pic identifié dans le spectre est attribué de manière concluante aux protons correspondants, comme illustré dans la figure II.4 (RMN- ^1H de P1).

II-6-3-d- Spectre RMN du ^{13}C de P1

Selon les informations extraites de la figure II.4, tous les signaux des carbones présents dans l'acide α -aminophosphonique ont été identifiés lors de l'enregistrement du spectre de la RMN du ^{13}C à une fréquence de 400 MHz, en utilisant le solvant DMSO- d_6 . Les valeurs de déplacement chimique (δ en ppm) sont les suivantes : 20,651 (CH_3), 107,997 – 153,626 (Ar-C), et 174,156 (C-N).

L'analyse spectrale confirme de manière concluante la présence d'un atome de carbone appartenant au groupe méthyle, détecté à 20,651 ppm. De plus, la plage de déplacement chimique située entre 107,997 et 153,626 ppm indique la présence de carbones aromatiques appartenant aux cycles du phénol et du naphthalène. Par ailleurs, le carbone lié simultanément

à l'atome d'azote et à l'atome de phosphore résonne à environ 174 ppm, renforçant ainsi la compréhension de la structure moléculaire de l'acide α -aminophosphonique.

II-6-3-e- Spectre RMN du ^{31}P de P1

En effet, l'analyse du spectre RMN- ^{31}P de P1 a révélé une résonance à $\delta=1,35$ ppm, confirmant ainsi la présence d'un atome de phosphore dans notre composé.

En considérant l'ensemble des données obtenues des spectres RMN, nous pouvons tirer la conclusion que ces informations convergent de manière cohérente pour confirmer les structures des produits synthétisés I1 et P1. La corrélation entre les déplacements chimiques caractéristiques dans chaque spectre renforce la validité des attributions moléculaires et permet d'établir de manière robuste la composition structurale des composés étudiés.

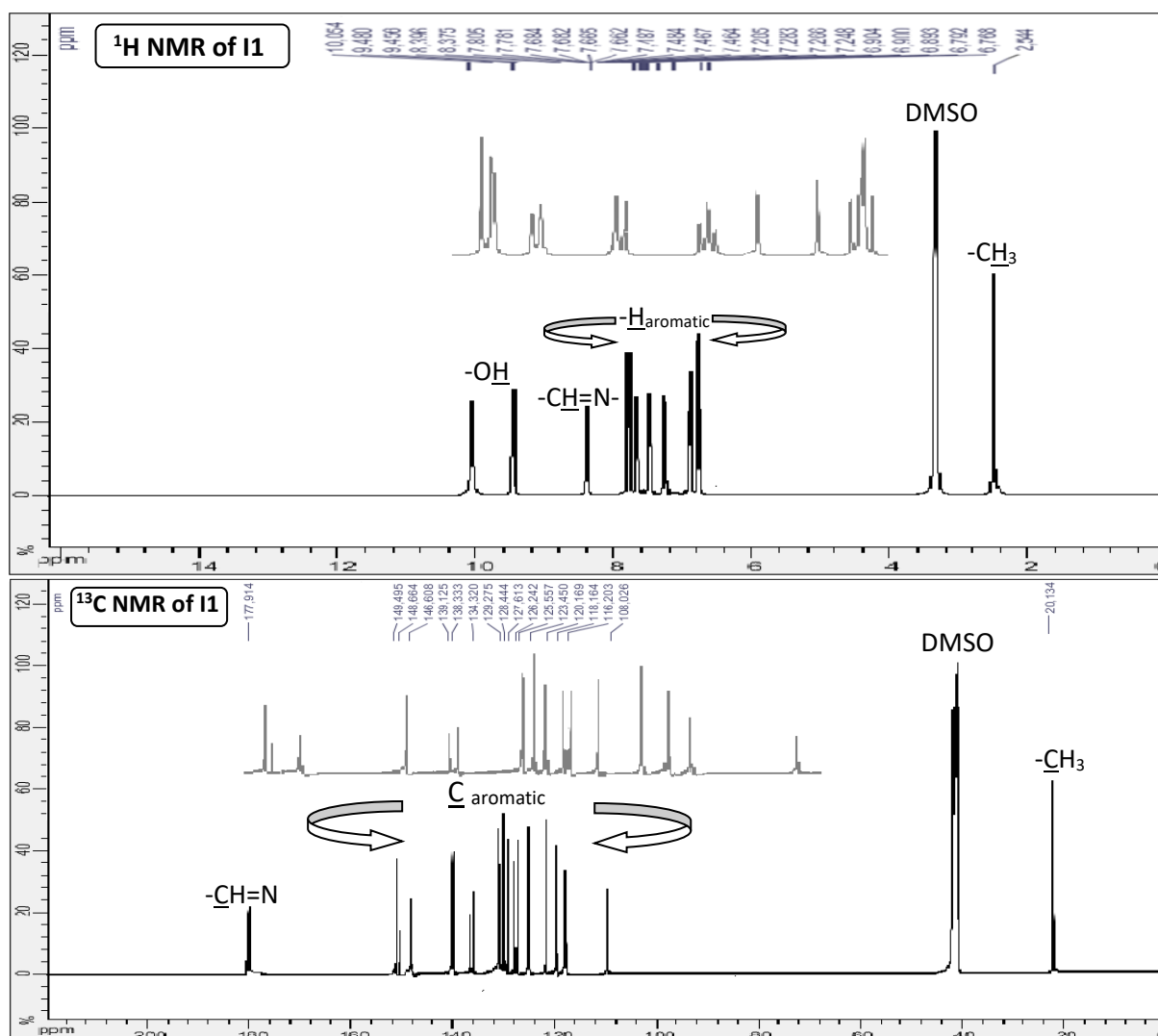


Figure II.3 : Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C de la base de Schiff synthétisée (I1).

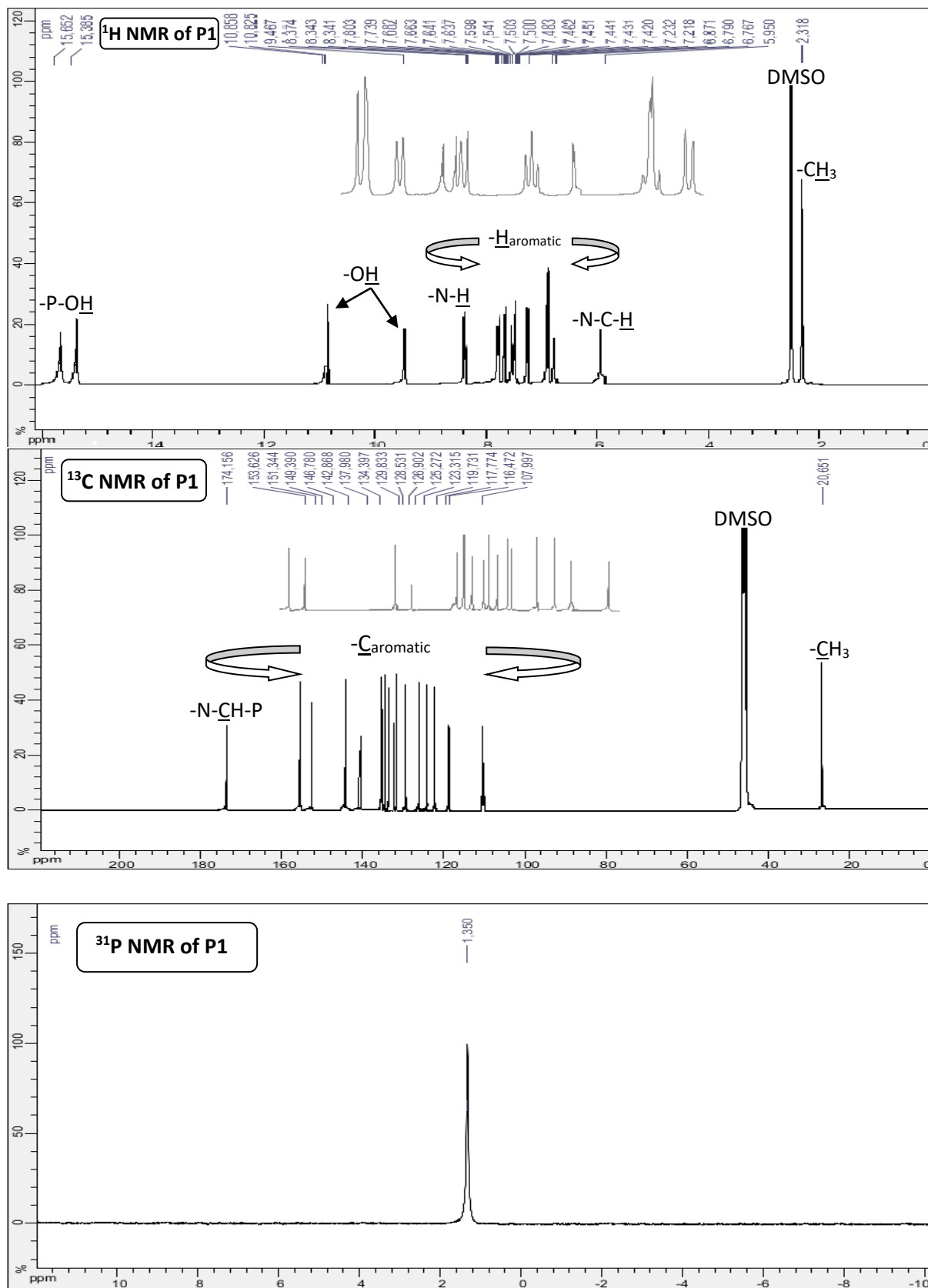


Figure II.4 : Spectres RMN ¹H, RMN ¹³C et RMN ³¹P de l'acide α-aminophosphonate synthétisé (P1).

Conclusion

L'application de méthodes de caractérisation des produits synthétisés I1 et P1 a permis une exploration détaillée des fonctions moléculaires de ces composés, révélant notamment la présence du substituant CH₃ dans les deux produits. Les groupements hydroxyles OH, cruciaux dans la compréhension des propriétés chimiques, ont également été identifiés avec précision, tout comme les noyaux aromatiques qui ont été détectés de manière explicite.

L'analyse des spectres infrarouges (IR) a fourni des données importantes sur les liaisons fonctionnelles et les vibrations moléculaires caractéristiques, tandis que l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN-¹H) a permis de confirmer la localisation et la nature des protons dans les molécules. En outre, les spectres RMN-¹³C ont fourni des informations spécifiques sur la distribution des atomes de carbone dans les composés étudiés. Ainsi, le spectre RMN-³¹P de P1 constitue une confirmation indéniable de la présence d'un atome de phosphore dans notre composé.

En considérant l'ensemble de ces données, il est possible de parvenir à une conclusion robuste quant à la validation des structures moléculaires de I1 et P1. Les résultats convergents des différentes techniques de caractérisation renforcent la fiabilité des attributions moléculaires et offrent une compréhension approfondie des propriétés chimiques des composés synthétisés.

Références Bibliographiques

- [1] A. Ö. Yildirim, M. H. Yildirim, Ç. A. Kaştaş, Studies on the synthesis, spectroscopic analysis and DFT calculations on (E)-4,6-dichloro-2-[(2-chlorophenylimino) methyl]-3-methoxyphenol as a novel Schiff's base, *J. Mol. Struct.* 1113 (2016) 1-8, doi: 10.1016/j.molstruc.2016.02.041.
- [2] S. Parambadath, A. Mathew, A. Mohan, C. S. Ha, Chelation Dependent Selective Adsorption of Metal ions by Schiff Base Modified SBA-15 from Aqueous Solutions, *J. Envir. Chem. Eng.* 8 (2020) 104248, doi: 10.1016/j.jece.2020.104248.
- [3] A. Ali, M. Khalid, K. P. Marrugo, G. M. Kamal, M. Saleem, M. U. Khan, O. Concepcion, A. F. de la Torre, Spectroscopic and DFT/TDDFT insights of the novel phosphonate imine compounds, *J. Mol. Struct.* 1207 (2020) 127838, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127838.
- [4] R. Chouk, C. Aguir, D. Haouanoh, M. Bergaoui, R. Tala-Ighil, E. Stathatos, M. Khalfaoui, A first-principles computational and experimental investigation on Schiff base cobalt complex towards designing solar cells, *J. Mol. Struct.* 1196 (2019) 676-684, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.026.
- [5] M. Khalid, A. Ali, A. F. De la Torre, K. P. Marrugo, O. Concepcion, G. M. Kamal, S. Muhammad, A. G. Al-Sehemi, Facile Synthesis, Spectral (IR, Mass, UV Vis, NMR), Linear and Nonlinear Investigation of the Novel Phosphonate Compounds: A Combined Experimental and Simulation Study, *Chem. Select.* 5 (2020) 2994-3006, doi: 10.1002/slct.201904224.
- [6] S. Parvarinezhad, M. Salehi, Synthesis, characterization, crystal structures, Hirshfeld surface analysis and DFT computational studies of new Schiff Bases derived from Phenylhydrazine, *J. mol. Struct.* 1222 (2020) 128780, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128780.
- [7] M. Mersellam, A. Hellal, A. Benhamou, Microwave assisted synthesis of 4-aminophenol Schiff bases: DFT computations, QSAR/Drug-likeness properties and antibacterial screening, *J. mol. Struct.* 1241 (2021) 130666, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130666.
- [8] M.J. Frisch, et al., Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2013).

- [9] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785-789, doi: 10.1103/physrevb.37.785.
- [10] K. S. M. Salih, A. M. Shraim, S. R. Al-Mhini, R. E. Al-Soufi and I. Warad, New tetradentate Schiff base Cu(II) complexes: synthesis, physicochemical, chromotropism, fluorescence, thermal, and selective catalytic oxidation, *Emergent Materials*, 4 (2021) 423–434, doi: 10.1007/s42247-021-00183-9.
- [11] I. Bougossa, D. Aggoun, A. Ourari, R. Berenguer, S. Bouacida, E. Morallon, Synthesis and characterization of a novel non-symmetrical bidentate Schiff base ligand and its Ni(II) complex: electrochemical and antioxidant studies, *Chemical Papers*, 74(11)(2020) 3825–3837, doi:10.1007/s11696-020-01200-7.
- [12] N. Nuñez-Dallos, C. Cuadrado, J. Hurtado, E. Nagles, O. García-Beltran, In situ-Mercury Film Electrode for Simultaneous Determination of Lead and Cadmium Using Nafion Coated New Coumarin Schiff Base as Chelating-Adsorbent, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 11 (2016) 9855 – 9867, doi: 10.20964/2016.12.02.
- [13] T. Thamaraikannan, R. Jayalakshmi, R. Muthusami, E. Akila, R. Rajavel, Exploration of new Mononuclear Schiff Base Cu (II), Ni (II) and Co (II) Complexes using Physicochemical methods, *J. Applied Chem.* 10 (2017) 46-53, doi: 10.9790/5736-1008014653.

CHAPITRE 3

Evaluation Expérimentale de l'Activité Antioxydante

Le présent travail s'attache à démontrer que les caractéristiques moléculaires ne sont pas simplement des observations superficielles, mais qu'elles exercent une influence directe sur l'amélioration de l'activité de piégeage des radicaux libres. En conséquence, cette étude met en lumière la réactivité exceptionnelle des antioxydants étudiés, traduisant une stabilité remarquable de leurs radicaux résultants. Il est particulièrement notable que les méthodes utilisées pour évaluer le pouvoir antioxydant des composés P1 et I1, tant chimiques qu'électrochimique, démontrent une corrélation excellente. Cette concordance entre les différentes approches d'évaluation renforce la crédibilité des résultats obtenus, soulignant la pertinence et la fiabilité des données présentées dans cette étude. Ainsi, avant d'approfondir notre compréhension des implications de ces observations, il est impératif de considérer la structure moléculaire comme un déterminant fondamental du pouvoir antioxydant des composés étudiés.

III- Etude expérimentale de l'activité antioxydante

III-1- Test de piégeage DPPH•

Le choix du test de piégeage du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) parmi diverses méthodes réputées pour évaluer l'activité antioxydante des produits synthétisés s'explique par plusieurs critères essentiels, notamment sa fiabilité, sa simplicité, sa rapidité, et son faible coût [1-4].

Cette méthode se base sur la transformation du DPPH•, un radical libre de couleur violette, en diphényl picrylhydrazine de couleur jaune. L'interaction avec les antioxydants se manifeste par la capacité de ces derniers à fournir un radical hydrogène au DPPH•. Il est crucial de comprendre que le DPPH• est particulier en raison de son aptitude à générer des radicaux libres stables, faisant de ce test une approche significative pour évaluer la capacité des composés synthétisés à piéger ces espèces réactives.

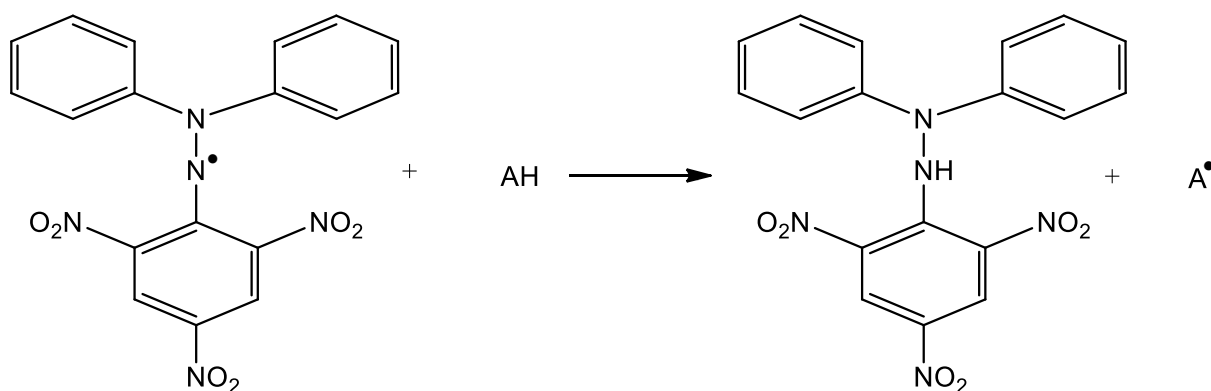


Schéma III.1 : Réaction du radical libre DPPH• en présence d'un antioxydant AH.

III-1-1- Protocole expérimental

Dans le cadre de cette étude, une solution méthanolique de DPPH• a été préparée en dissolvant 4 mg de ce radical dans 100 ml de méthanol. Par la suite, 250 μ l des produits synthétisés, dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), ont été mélangés à différentes concentrations avec 500 μ l de la solution de DPPH. Pour établir les références, des solutions témoins ont été préparées, comprenant d'une part le mélange (DPPH/DMSO) et d'autre part le mélange (produits/DMSO). Les absorbances ont été mesurées à 517 nm après une incubation de 30 minutes dans l'obscurité, à température ambiante.

Afin de garantir la reproductibilité des résultats, trois tests indépendants ont été réalisés pour chaque concentration d'analyte. Il convient également de noter que les solutions de contrôle (DPPH/DMSO) et blanc (produits/DMSO) ont été préparées dans les mêmes conditions opératoires, et leurs absorbances ont été mesurées simultanément.

Le pourcentage d'inhibition du radical DPPH est ensuite calculé à l'aide de l'équation suivante:

$$\% \text{Inhibition} = \frac{(\text{Absorbance}_{\text{Contrôle}} (517 \text{ nm}) - \text{Absorbance}_{\text{Echantillon}} (517 \text{ nm}))}{\text{Absorbance}_{\text{Contrôle}} (517 \text{ nm})} \times 100$$

En faisant varier la concentration des échantillons et en calculant le taux d'inhibition associé à chaque niveau de concentration, nous avons construit une régression linéaire entre les diverses concentrations et les pourcentages d'inhibition, comme illustré dans la Figure III.2. Cette analyse a permis d'extrapoler la valeur de l'IC₅₀ (concentration inhibitrice de 50 %), définie comme la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire de moitié le radical DPPH.

Notons que l'antioxydant standard BHT a été intégré à cette étude en tant que référence comparative. Cette démarche vise à évaluer l'efficacité relative des échantillons testés par rapport à un antioxydant bien établi. Ainsi, la valeur de l'IC₅₀ fournit une mesure quantitative de l'activité antioxydante, permettant une comparaison pertinente avec le composé de référence, le BHT, et offrant des insights cruciaux sur la capacité des échantillons à piéger le radical DPPH.

III-1-2- Résultats du test DPPH

L'évaluation de l'activité antioxydante in vitro par le test DPPH s'inscrit dans une approche largement adoptée par les chercheurs en raison de sa simplicité [5] et de sa fiabilité [6]. Nos composés ont démontré leur capacité à piéger et à réduire la concentration du radical libre DPPH, comme le met en évidence la Figure III.1. La valeur de l'IC₅₀, qui représente la concentration nécessaire pour réduire de moitié le radical DPPH, offre une mesure quantitative de l'efficacité de piégeage du radical, une IC₅₀ plus basse étant indicatrice d'une activité plus prononcée.

Notamment, le composé P1 a émergé comme le piègeur de radicaux DPPH le plus puissant, exhibant une valeur d'IC₅₀ remarquablement basse de $27,278 \pm 0,235$ µg/ml. Cette performance surpasse significativement celle de l'antioxydant standard BHT, dont l'IC₅₀ est de $57,310 \pm 5,361$ µg/ml. Il est à souligner que P1 se distingue par une activité antioxydante nettement supérieure à celle du BHT, témoignant de son potentiel exceptionnel dans le piégeage des radicaux libres.

Cependant, le composé I1 présente une activité antioxydante plus modérée, avec une valeur d'IC₅₀ mesurée à $87,257 \pm 0,631$ µg/ml par rapport au BHT. Bien que I1 ne surpasse pas la performance de P1, cette modération d'activité demeure significative et mérite d'être contextualisée dans le cadre de la comparaison avec le standard BHT.

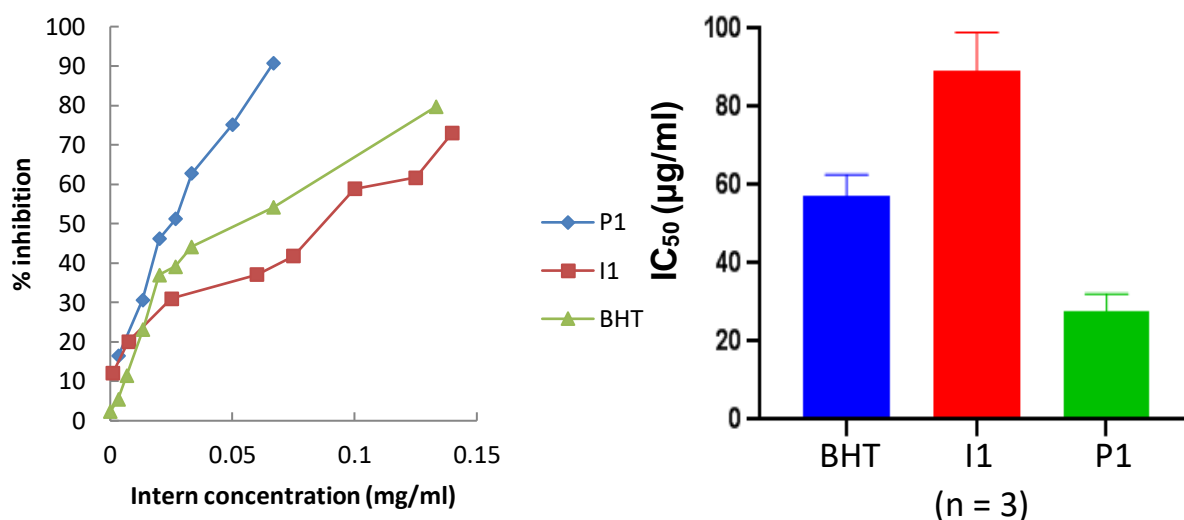


Figure III.1: Valeurs IC₅₀ des produits I1 et P1 par rapport à l'étalon BHT.

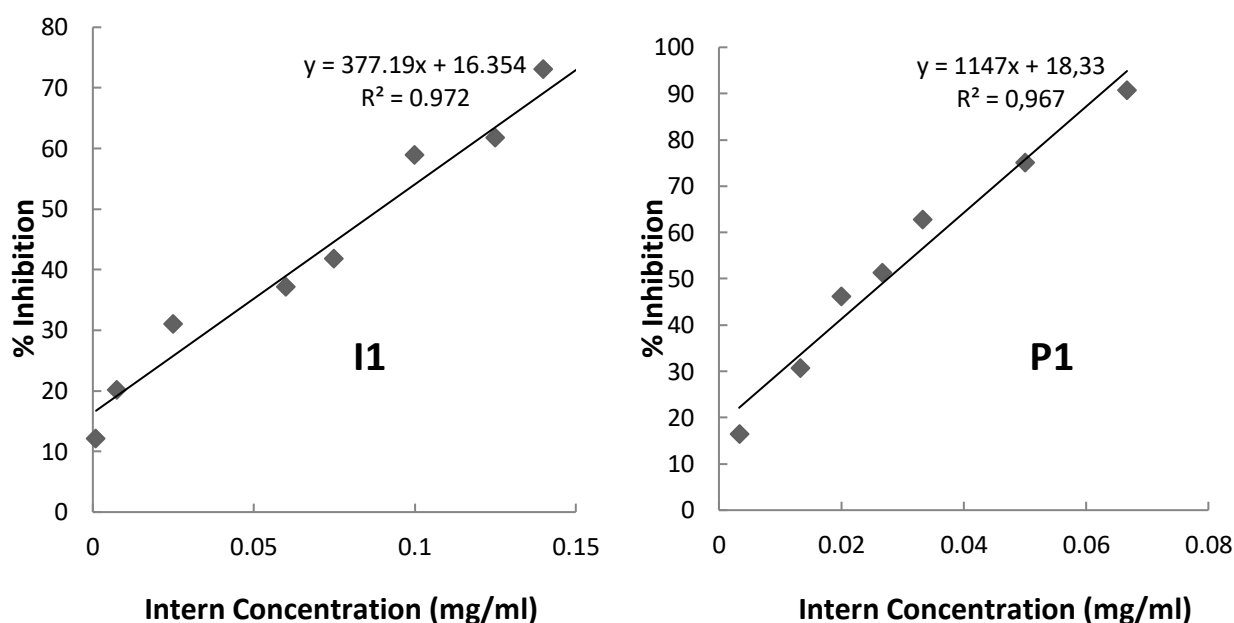
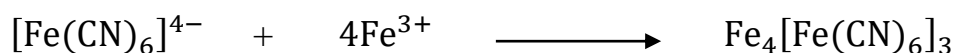
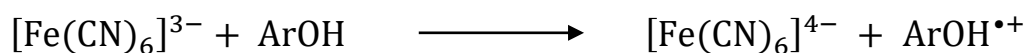


Figure III.2 : Régression linéaire entre la concentration interne et le pourcentage d'inhibition des produits I1 et P1.

III-2- Test FRAP (Pouvoir antioxydant réducteur ferrique)

Pour corroborer les résultats obtenus par le test DPPH, une approche complémentaire a été intégrée à notre étude, à savoir le test FRAP. Cette méthode, choisie pour sa simplicité, sa rapidité, son coût modéré, et surtout sa reproductibilité, fournit des résultats exprimés en moyennes \pm SD issus de trois essais distincts. Le test FRAP repose sur la réduction de l'ion

ferrique (Fe^{3+}) à l'ion ferreux (Fe^{2+}) par transfert d'électrons, en présence d'un antioxydant ArOH (agent réducteur). L'observation visuelle de cette réaction se manifeste par un changement de coloration, et son déroulement est formulé par l'équation suivante :



III-2-1- Protocole expérimental

Dans le cadre de cette étude, 100 μl de l'échantillon I1 et de P1, dissous dans le DMSO à différentes concentrations, sont introduits dans des épindovs. À cela s'ajoutent 100 μl d'une solution de Ferricyanure de Potassium $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ à 1% et 100 μl d'une solution tampon de phosphate à 0,2 M (pH = 6,6). Après une phase d'agitation, les épindovs sont placés dans un bain-marie à 50°C pendant 20 minutes. L'arrêt de la réaction est réalisé par l'ajout de 250 μl d'acide trichloracétique $\text{C}_2\text{HCl}_3\text{O}_2$ à 10 % aux mélanges. Ces mélanges sont ensuite soumis à une centrifugation à 3000 rpm pendant 10 minutes. Enfin, 250 μl du surnageant sont mélangés à 250 μl d'eau distillée et 500 μl d'une solution de chlorure ferrique FeCl_3 à 0,1%. Il est important de noter que toute augmentation de l'absorbance constatée indique une élévation du pouvoir réducteur des produits synthétisés testés. Ce processus expérimental constitue le fondement du test FRAP, offrant ainsi un moyen fiable d'évaluer le potentiel réducteur des échantillons in vitro.

III-2-2- Résultats du test FRAP

Dans notre étude, nous avons employé les antioxydants standards BHT, Trolox, et Quercétine comme références pour évaluer le pouvoir antioxydant de nos produits. La Figure III.3 illustre la capacité de réduction du fer des composés I1 et P1 en comparaison avec le BHT, le Trolox, et la Quercétine. Cette représentation graphique met en évidence de manière explicite que les produits P1 et I1 surpassent en activité le standard BHT, démontrant ainsi un effet réducteur plus prononcé que celui de l'antioxydant BHT. Ces observations soulignent le pouvoir antioxydant de nos composés, établissant leur performance supérieure par rapport au standard.

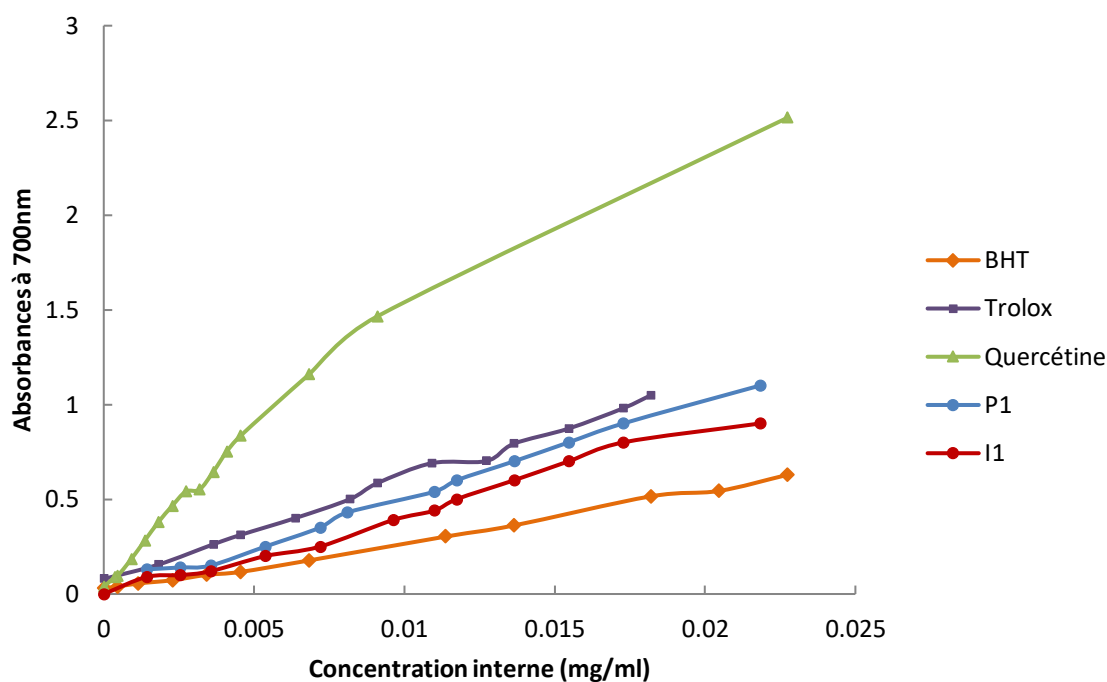


Figure III.3 : Courbes du pouvoir réducteur de Fe^{3+} en Fe^{2+} par les antioxydants standards BHT, Trolox et Quercétine comparés aux antioxydants synthétisés P1 et I1 testés par la méthode FRAP.

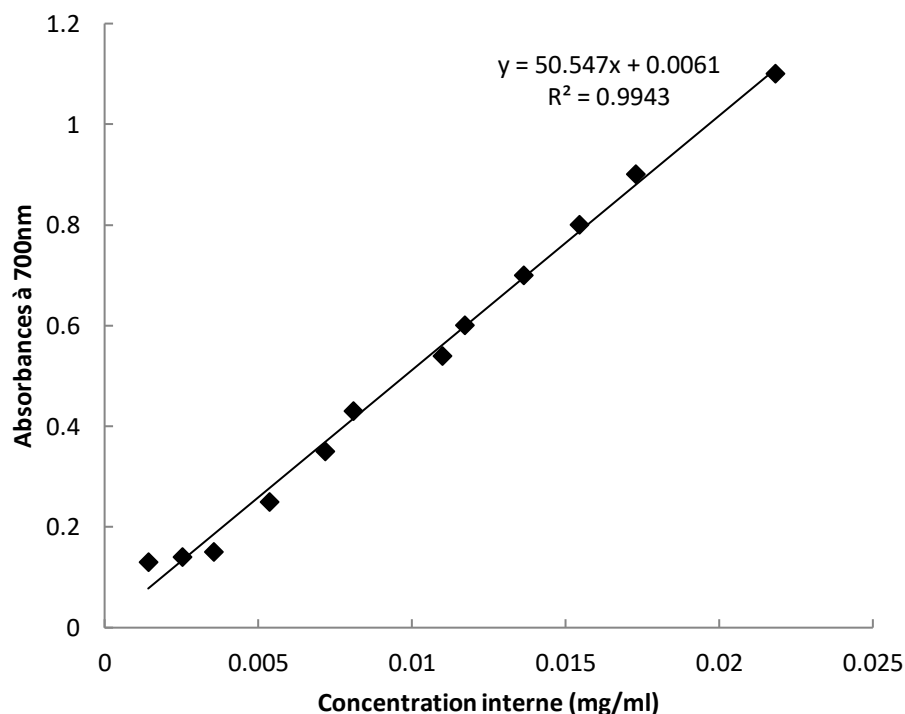


Figure III.4 : Régression linéaire entre la concentration interne et l'absorbance du produit P1 à 700 nm.

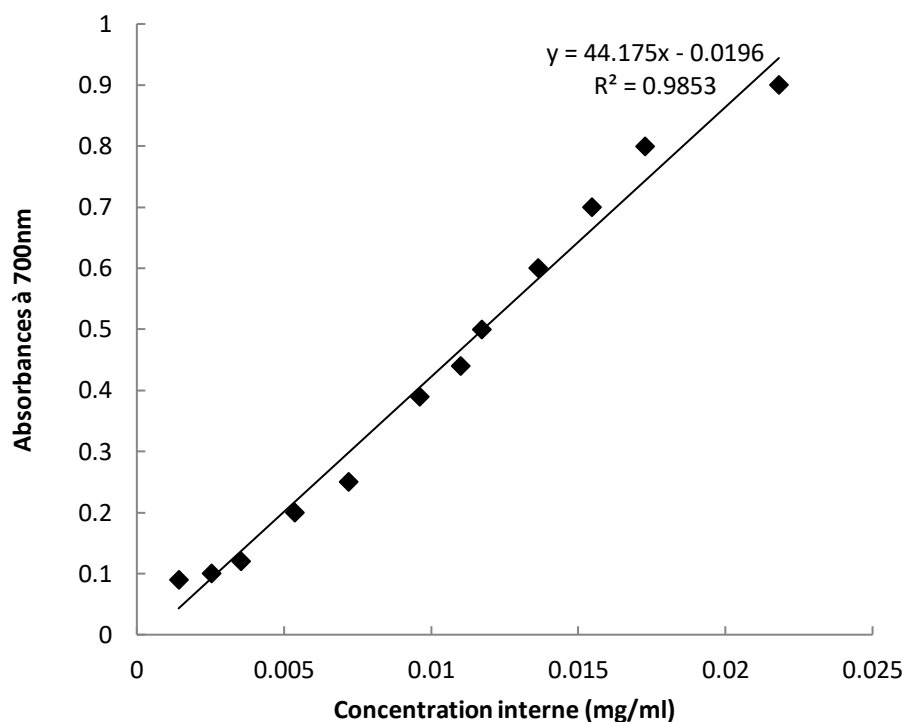


Figure III.5 : Régression linéaire entre la concentration interne et l'absorbance du produit I1 à 700 nm.

La concentration effective EC_{50} représente la concentration de l'échantillon à laquelle l'absorbance est égale à 0,5 nm, et elle est déterminée à partir d'un graphique de l'absorbance en fonction de la concentration interne de l'échantillon. Les valeurs EC_{50} pour les composés P1 et I1 sont calculées au moyen de la méthode de régression linéaire, en se basant sur les courbes d'absorbance en fonction des concentrations internes, comme présenté respectivement dans les figures III.4 et III.5. Cette approche permet d'obtenir une estimation précise de la concentration nécessaire pour atteindre une absorbance spécifique, offrant ainsi un indicateur significatif de l'efficacité des échantillons P1 et I1 dans leur capacité à réduire le fer dans le contexte du test FRAP.

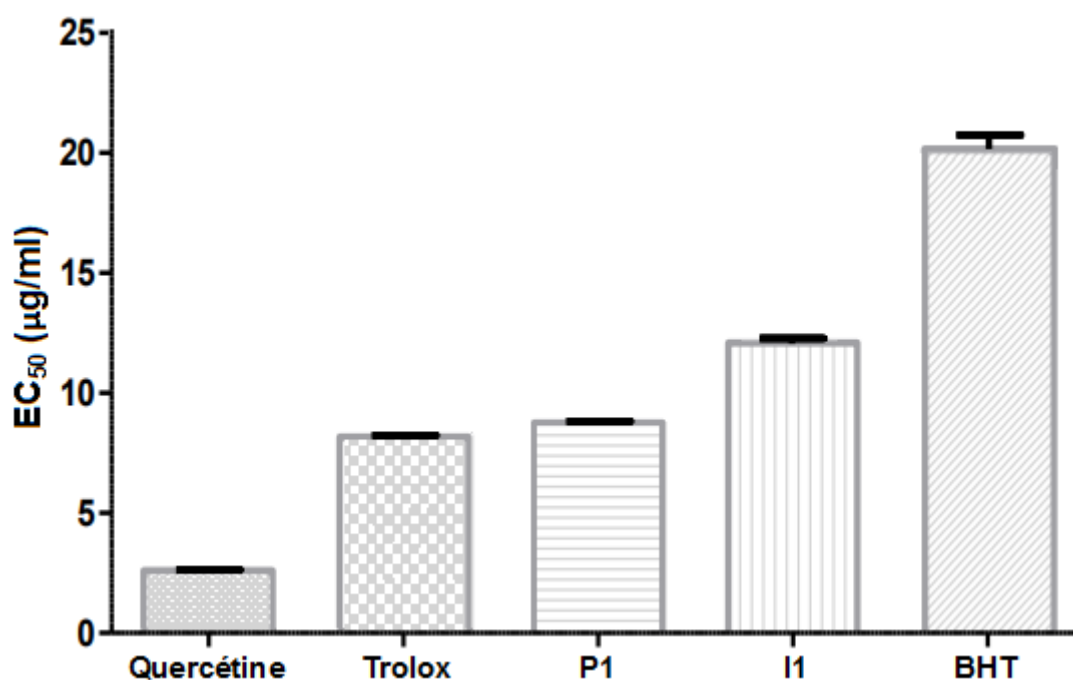


Figure III.6 : Histogramme montrant l'évolution de la concentration effective des produits synthétisés ainsi que des antioxydants de références testés par la méthode FRAP (n = 3).

Tableau III.1 : Le pouvoir réducteur de Fe^{3+} en Fe^{2+} par les antioxydants standards BHT, Trolox et Quercétine et les produits synthétisés P1 et I1, traduit en concentrations effectives EC_{50} , exprimées en moyenne \pm SD.

Antioxydants	Quercétine	Trolox	P1	I1	BHT
EC_{50} (µg/ml)	2,509 \pm 0,052	8,092 \pm 0,091	9,774 \pm 0,043	11,750 \pm 0,079	20,158 \pm 0,828

Les résultats du tableau III.1 mettent en évidence une corrélation directe entre la faiblesse de la concentration effective et l'importance du pouvoir réducteur. Ainsi, le classement croissant du pouvoir antioxydant des produits synthétisés et des standards s'établit comme suit : BHT < I1 < P1 < Trolox < Quercétine.

Cette classification offre une perspective claire, démontrant que nos produits surpassent considérablement l'antioxydant de référence BHT. De plus, elle révèle que les capacités antioxydantes de P1 et de Trolox sont approximativement similaires, mais que P1 excelle dans la réduction de Fe^{3+} en Fe^{2+} par rapport à I1. Ces résultats témoignent de manière probante le pouvoir antioxydant de nos produits par rapport à des standards bien établis tels que le BHT, le Trolox, et la Quercétine.

III-3- Test de piégeage du radical anion superoxyde par voie électrochimique

L'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ représente un radical libre hautement réactif et toxique, caractérisé par une durée de vie extrêmement courte. Il a la capacité de déclencher des réactions d'oxydation au sein des cellules et des lipides membranaires.

Dans cette section de l'étude, nous avons opté pour la voltampérométrie cyclique, une méthode largement utilisée pour obtenir des informations qualitatives, rapides, reproductibles, et économiques sur les réactions électrochimiques et leurs processus redox. L'objectif était d'explorer l'activité antioxydante de nos produits vis-à-vis du radical libre $O_2^{\bullet-}$, en exploitant les caractéristiques électrochimiques de ces composés. Cette approche offre une perspective approfondie sur la capacité de nos produits à interagir avec l'anion superoxyde, fournissant ainsi des insights cruciaux sur leur potentiel antioxydant par voie électrochimiques.

III-3-1- Matériels utilisés

Pour obtenir et enregistrer les voltampérométries cycliques nécessaires à l'évaluation du pouvoir antioxydant de nos produits, nous avons utilisé un appareil Potentiostat-Galvanostat PGZ301 Voltalab 40, piloté par le logiciel Voltmaster 4 de l'analytique Radiomètre. Notre montage expérimental comprend une cellule électrochimique à double paroi d'une capacité de 75 ml. Cette cellule contient un fil de platine agissant comme contre-électrode, une électrode de référence au calomel saturée (ECS) maintenue dans une solution de KCl saturée, et enfin, un disque de platine utilisé comme électrode de travail.

Ce dispositif offre une précision et une contrôlabilité optimales pour réaliser des voltampérométries cycliques de manière fiable. L'analyse de ces courbes permettra d'obtenir des informations détaillées sur les propriétés électrochimiques de nos produits, fournissant ainsi des données importantes pour évaluer leur potentiel antioxydant face à l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$.

III-3-1-a- Comportement électrochimique de l'électrolyte support

Nous avons examiné le comportement électrochimique de l'électrolyte support, le tétrabutylammonium hexafluorophosphate ($TBuNPF_6$) à une concentration de 0,1 M, dissous dans N, N-diméthylformamide (DMF). Cette étude a été réalisée dans l'intervalle de potentiel

allant de -100 mV jusqu'à -1300 mV, avec une vitesse de balayage de 100 mV/s, comme illustré dans la Figure III.7.

L'analyse de ce voltampérométrie cyclique offre des informations cruciales sur le comportement électrochimique de l'électrolyte support dans ces conditions expérimentales spécifiques. Ces données sont essentielles pour comprendre les réactions électrochimiques sous-jacentes et établir une base de référence pour interpréter les résultats obtenus lors de l'évaluation du pouvoir antioxydant de nos produits vis-à-vis de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$.

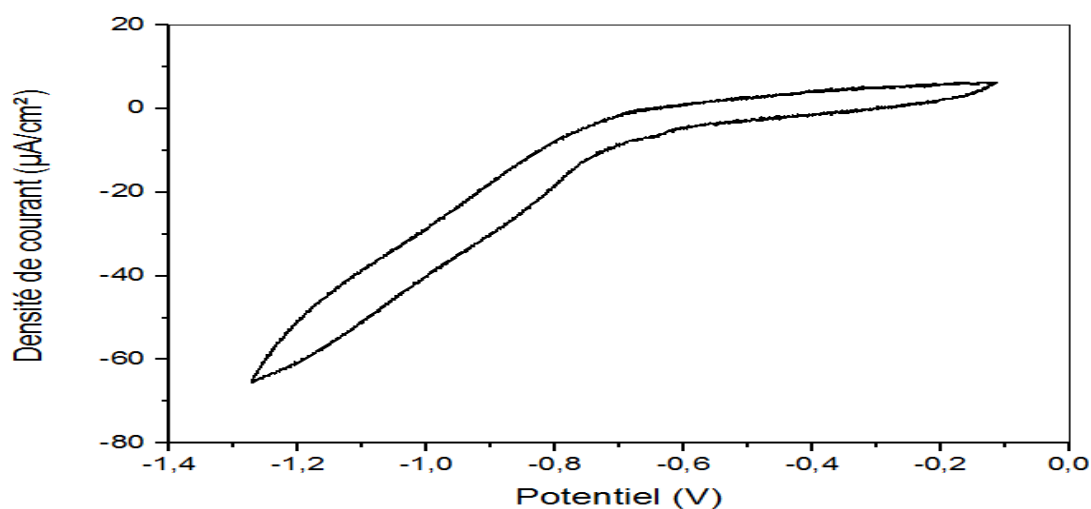


Figure III.7 : Voltampérométrie cyclique de l'électrolyte support en milieu DMF / TBuNPF₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s⁻¹.

III-3-1-b- Comportement électrochimique du radical anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$

Un voltampérométrie cyclique de l'oxygène a été enregistré à une vitesse de balayage de 0,1 V.s⁻¹, comme illustré dans la Figure III.8. Pour mener à bien cette expérience, de l'électrolyte support TBuNPF₆ a été dissous dans 10 ml de DMF saturé en oxygène dans la cellule. Ce voltampérométrie cyclique a été initialement enregistré en l'absence des antioxydants synthétisés. Cette mesure préliminaire permet de déterminer la valeur du courant de pic anodique associé à l'oxydation du radical anion $O_2^{\cdot-}$. Cette information est importante pour établir une référence précise lors de l'évaluation du pouvoir antioxydant de nos produits vis-à-vis de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$.

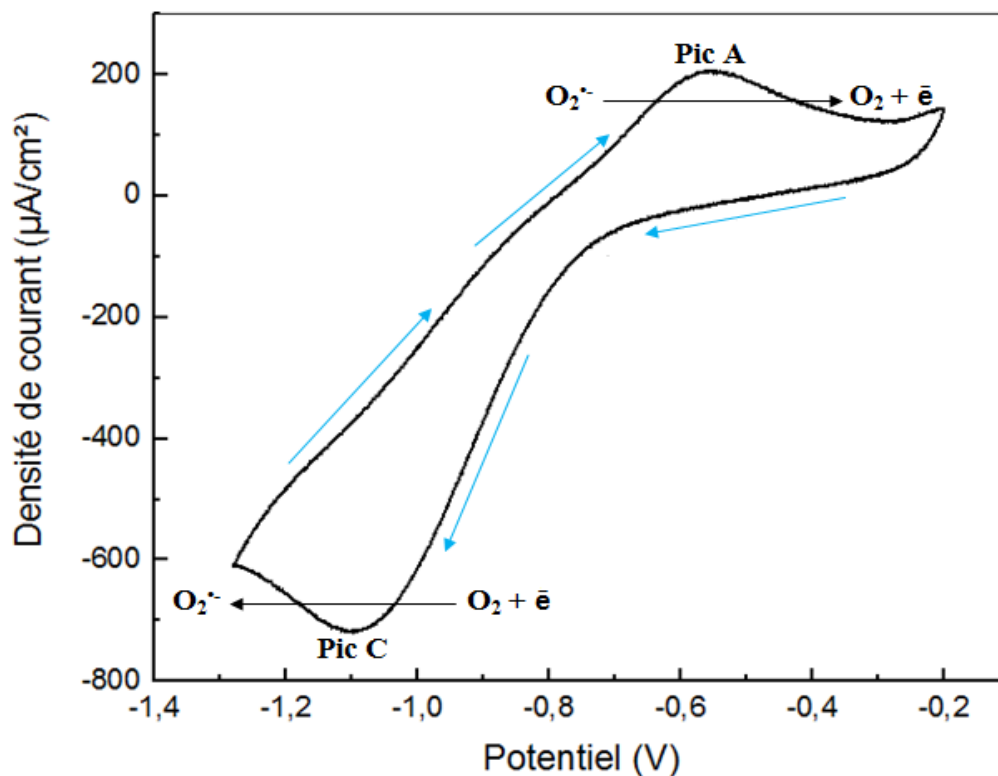


Figure III.8 : Voltampérométrie cyclique de réduction de l'oxygène en milieu DMF / TBuNPF₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s⁻¹.

III-3-1-c- Comportement électrochimique des antioxydants synthétisés P1 et I1

Les figures III.9 et III.10 illustrent les voltampérométries cycliques superposés décrivant la réduction de l'oxygène, à la fois en l'absence et en présence de nos produits synthétisés, P1 et I1. Une observation significative et claire se dégage de ces résultats, mettant en lumière une corrélation entre l'augmentation de la concentration des antioxydants testés et la diminution de la densité du courant anodique. Cette diminution de la densité du courant anodique est suggestive d'une réduction concomitante de la concentration du radical anion $\text{O}_2^{\bullet-}$. Une explication plausible de ce phénomène réside dans le mécanisme de piégeage de l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$ par les composés P1 et I1. En se basant sur nos résultats électrochimiques, ces produits synthétisés jouent un rôle crucial, ouvrant ainsi des perspectives intéressantes pour la compréhension des processus redox et le développement d'applications potentielles dans le domaine de l'antioxydation.

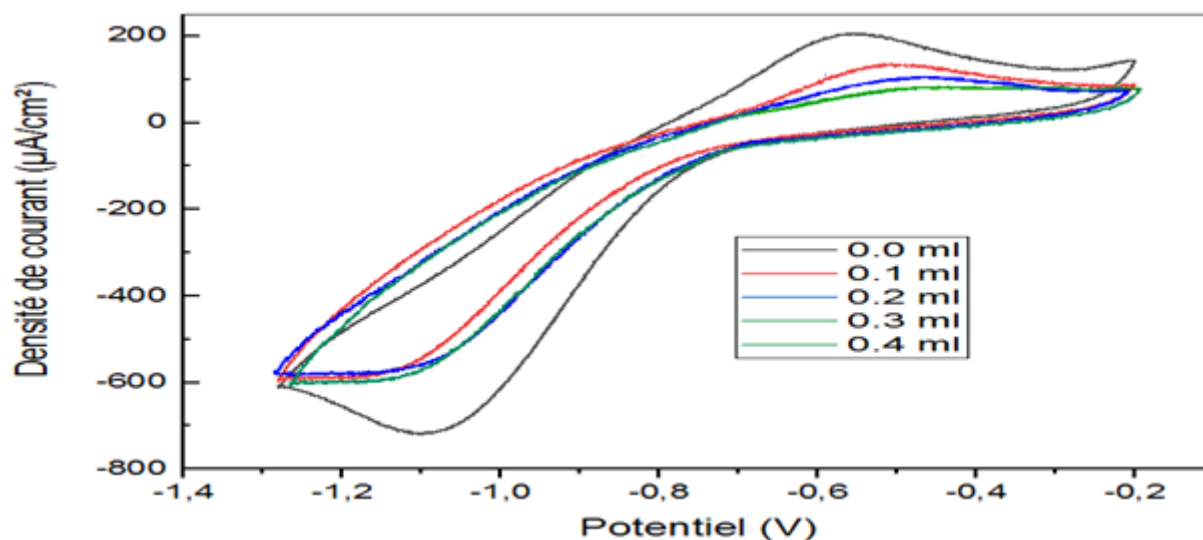


Figure III.9 : Voltampérométrie cyclique de réduction de l'oxygène en présence de différents volume de P1 en milieu DMF / TBuNPF₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s⁻¹.

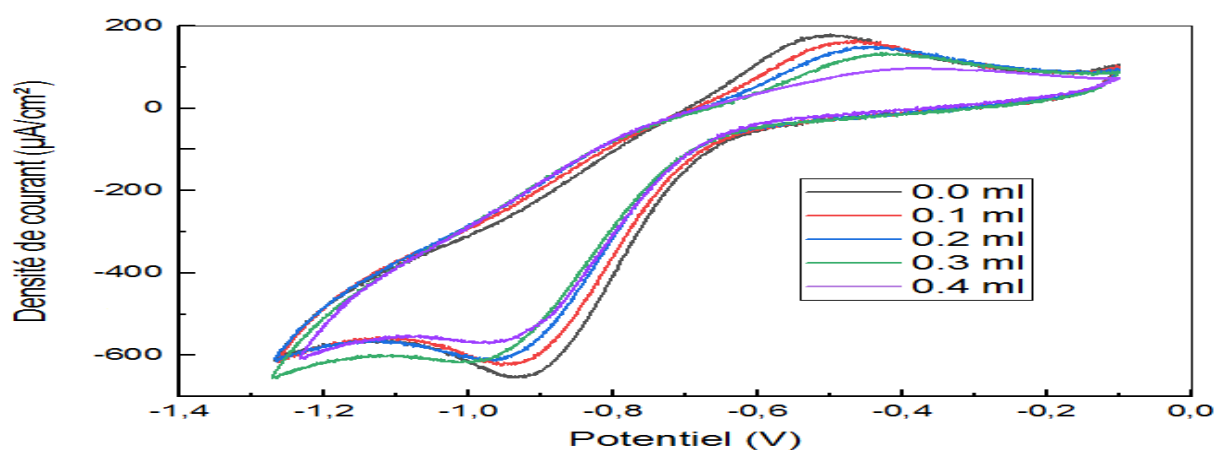


Figure III.10 : Voltampérométrie cyclique de réduction de l'oxygène en présence de différents volume de I1 en milieu DMF / TBuNPF₆ (0,1 M) avec une vitesse de balayage 0,1 V.s⁻¹

Etant donnée la relation suivante, nous permet de calculer le pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde des composés I1 et P1 comme indiqué dans le Tableau III.2 :

$$APR O_2^{\cdot-} (\%) = \frac{I_{pa}^0 - I_{pa}}{I_{pa}^0} \times 100$$

I_{pa} et I_{pa}^0 présentent l'intensité de courant du pic anodique de l'oxydation de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ en présence et en absence des composés testés P1 et I1, respectivement.

Tableau III.2 : Evaluation du pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ des antioxydants synthétisés I1 et P1.

Antioxydant	Volume ajouté (ml)	I_{pa}^0 ($\mu A/cm^2$)	I_{pa} ($\mu A/cm^2$)	APR $O_2^{\cdot-}$ (%)
P1	0	182,603	/	/
	0,1	/	128,890	29,415
	0,2	/	59,784	67,260
	0,3	/	23,258	87,263
	0,4	/	23,258	87,263
I1	0	201,751	/	/
	0,1	/	176,564	12,484
	0,2	/	132,334	34,407
	0,3	/	86,948	56,903
	0,4	/	31,417	84,428

Les valeurs de IC_{50} ont été évaluées à partir des droites linéaires qui représentent l'évolution du pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ pour les produits P1 et I1 en fonction de leurs concentrations massiques internes. Les équations linéaires ont été illustrées dans les Figures III.11 et III.12, respectivement. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.3.

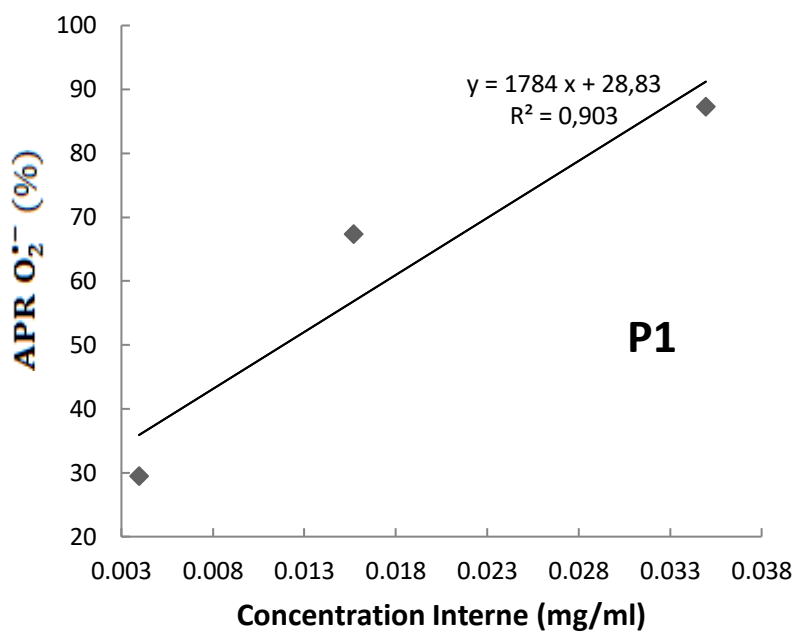


Figure III.11 : Régression linéaire entre la concentration interne et le pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ du produit P1.

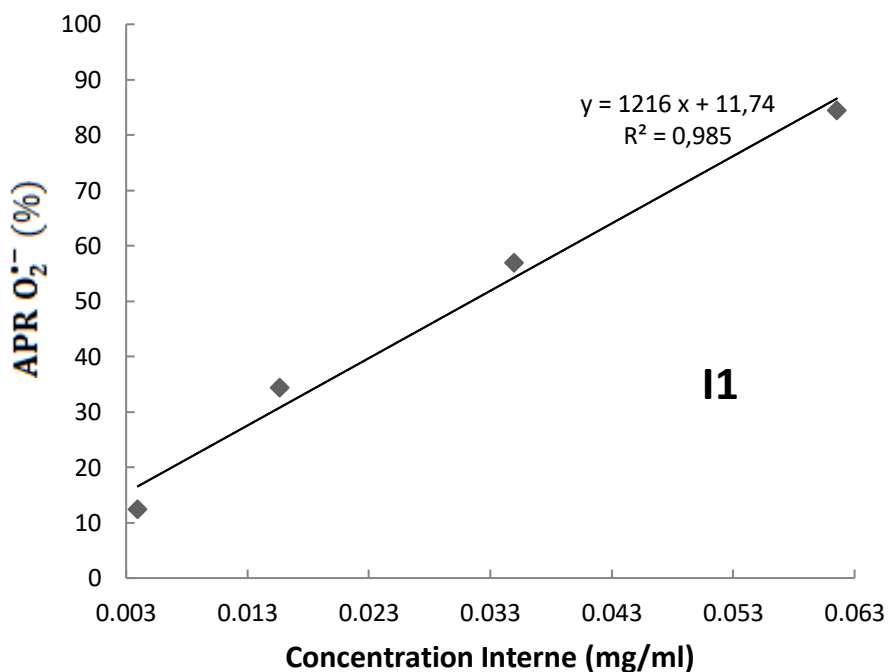


Figure III.12 : Régression linéaire entre la concentration interne et le pourcentage d'inhibition de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ du produit I1.

Tableau III.3 : Evaluation de la concentration inhibitrice IC₅₀ des antioxydants synthétisés I1 et P1.

Antioxydants	Concentration massique (mg/ml)	IC ₅₀ (µg/ml)
P1	0,4	11,867
	0,8	
	1,2	
	1,6	
I1	0,4	31,464
	0,8	
	1,2	
	1,6	

Les résultats obtenus révèlent une signification marquée du pouvoir antioxydant des produits synthétisés P1 et I1 par rapport à l'antioxydant standard BHT [7]. L'ordre croissant d'activité antioxydante se présente comme suit : BHT < I1 < P1. Ce classement n'est pas étonnant, étant donné que la capacité antioxydante impressionnante du composé α -aminophosphonate P1 peut être attribuée principalement à la présence de groupements hydroxyles hautement actifs. Ces résultats soulignent l'utilité des produits P1 et I1 en tant qu'agents antioxydants, offrant ainsi des perspectives intéressantes dans le domaine de la recherche.

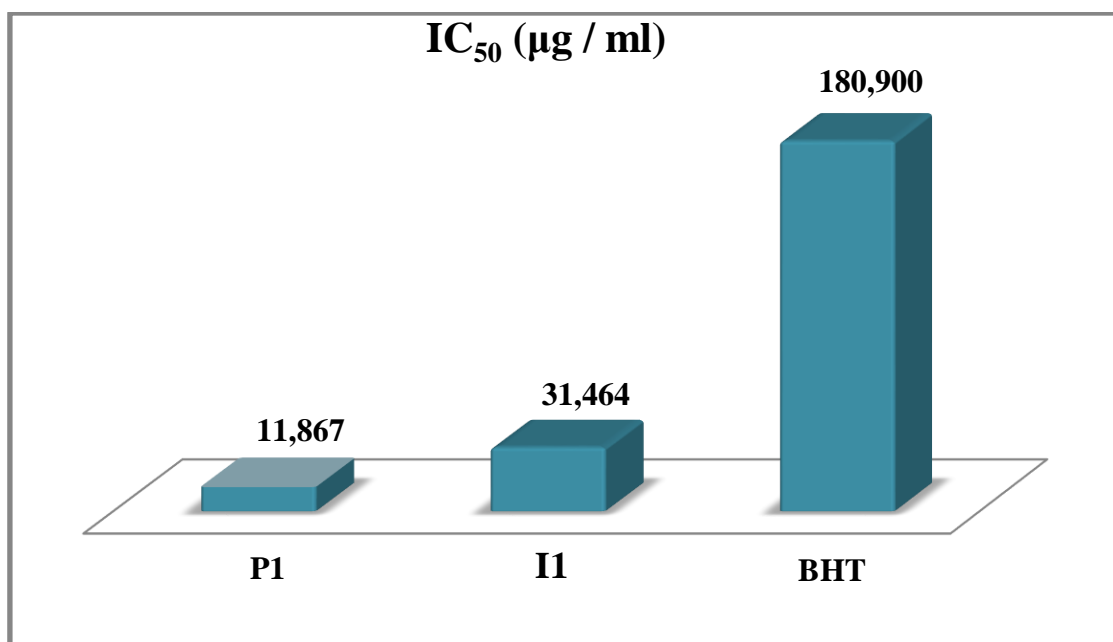


Figure III.13 : Histogramme montrant l'évolution croissante de la concentration inhibitrice des produits synthétisés P1 et I1 ainsi que de l'antioxydant de référence BHT testés par la méthode de la voltampérométrie cyclique.

III-3-2- Détermination des paramètres thermodynamiques

L'évolution de la réaction de piégeage du radical anion superoxyde par nos antioxydants P1 et I1 peut être estimée en exploitant certains paramètres thermodynamiques, tels que la constante de liaison K_b et l'énergie libre de Gibbs standard ΔG° . Les expressions de K_b et ΔG° peuvent être formulées selon les relations suivantes :

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

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

C_{test} : Concentration des composés testés.

R : Constante des gaz parfaits ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).

T : Température absolue (K).

$C_{solvant}$: Concentration molaire du solvant (DMF).

Les équations des courbes linéaires, représentées par $\log\left(\frac{I_{pa}}{I_{pa}^0 - I_{pa}}\right)$ en fonction de $\log\left(\frac{1}{C}\right)$ dans les Figures III.14 et III.15, ont été utilisées pour déterminer les constantes de liaison K_b . À

partir de ces constantes, les énergies libres standards de Gibbs, notées ΔG^0 , ont été calculées. Les valeurs spécifiques de K_b et ΔG^0 pour les interactions $O_2^{\cdot-}$ - P1 et $O_2^{\cdot-}$ - I1, qui se forment entre le radical superoxyde et les produits testés, sont regroupées dans le tableau III.4.

Les valeurs des constantes de liaison se révèlent relativement significatives, indiquant ainsi que les antioxydants possèdent la capacité notable de piéger efficacement les radicaux libres superoxydes et de former de nouveaux composés très stables. Cette stabilité est corroborée par les valeurs de ΔG^0 , lesquelles confirment que la réaction s'oriente principalement dans le sens conduisant à une réduction de la concentration en radicaux libres $O_2^{\cdot-}$.

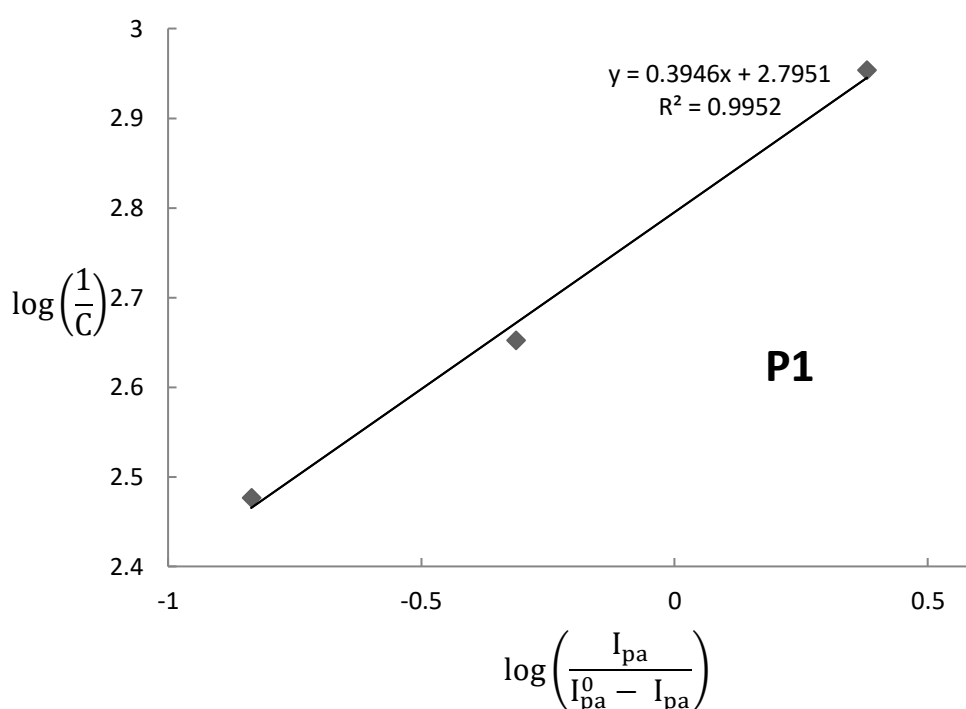


Figure III.14 : Régression linéaire entre $\log\left(\frac{I_{pa}}{I_{pa}^0 - I_{pa}}\right)$ et $\log\left(\frac{1}{C}\right)$ du produit P1.

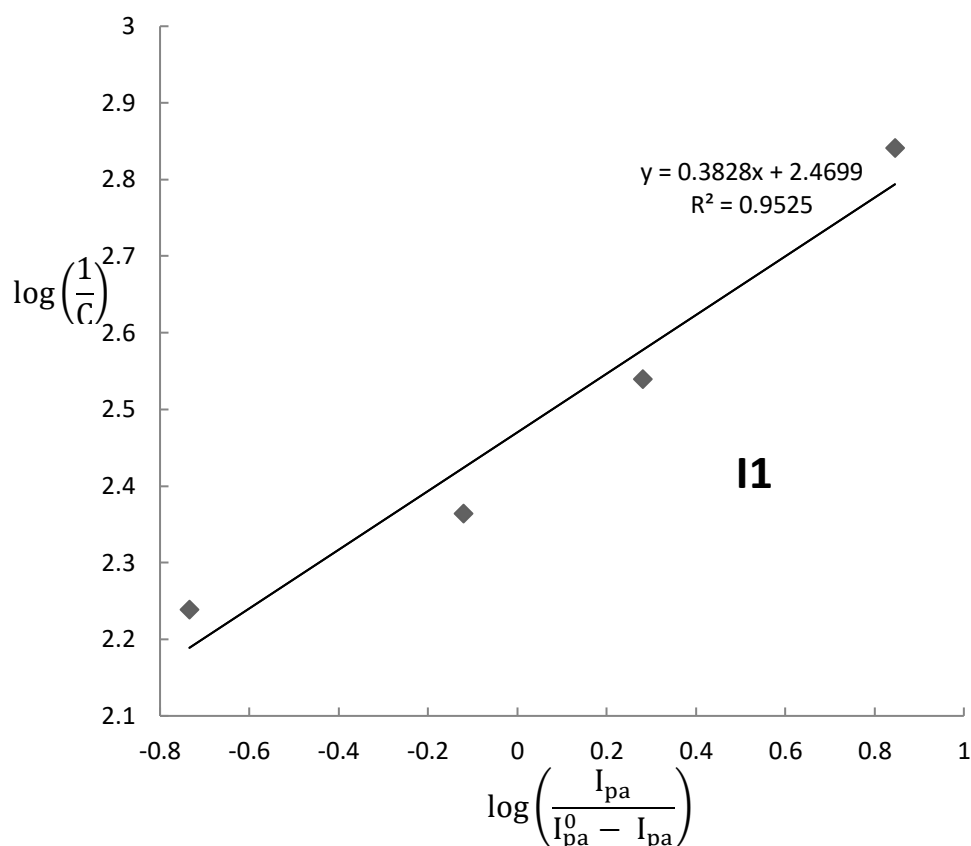


Figure III.15 : Régression linéaire entre $\log\left(\frac{I_{pa}}{I_{pa}^0 - I_{pa}}\right)$ et $\log\left(\frac{1}{C}\right)$ du produit I1.

Tableau III.4 : Calcul de Constantes de liaison K_b et des énergies libres standards de Gibbs ΔG^0 de $O_2^{\cdot-}$ - P1 et $O_2^{\cdot-}$ - I1 .

Composé	K_b (l.mol ⁻¹)	ΔG^0 (Kj.mol ⁻¹)
$O_2^{\cdot-}$ - P1	623,735	-22,437
$O_2^{\cdot-}$ - I1	294,442	-20,564
$O_2^{\cdot-}$ - BHT [7]	443,53	-21,652

Conclusion

A la lumière des observations précédentes, il apparaît que le pouvoir antioxydant de chaque composé (qu'il s'agisse d'un produit α -aminophosphonique ou d'une base de Schiff) est étroitement lié à sa structure moléculaire. Plus particulièrement, la présence de groupements -OH, tant en termes de leur nombre que de leur position, ainsi que la présence de cycles aromatiques liés à des substituants qui facilitent une délocalisation optimale des électrons π et induisent la résonance, sont des éléments cruciaux. Ces caractéristiques moléculaires jouent un rôle majeur dans l'amélioration de l'activité de piégeage des radicaux libres, conférant ainsi une réactivité remarquable aux antioxydants et assurant une excellente stabilité de leurs radicaux résultants. Il est pertinent de souligner que les méthodes employées, tant chimiques qu'électrochimique, pour évaluer le pouvoir antioxydant de P1 et I1 présentent une corrélation excellente, renforçant ainsi la fiabilité et la complémentarité des approches adoptées dans cette étude.

Références Bibliographiques

- [1] I. I. Koleva, T. A. van Beek, J. P. H. Linssen, A. de Groot, L. N. Evstatieva, Screening of Plant Extracts for Antioxidant Activity: a Comparative Study on Three Testing Methods, *Phytochem. Anal.* 13 (2002) 8-17, doi: 10.1002/pca.611.
- [2] K. M. Yoo, D. O. Kim, C. Y. Lee, Evaluation of Different Methods of Antioxidant Measurement, *Food Sci. Biotechnol.* 16 (2007) 177-182.
- [3] S. Agatonovic-Kustrin, D. Babazadeh Ortakand, D. W. Morton, A. P. Yusof, Rapid evaluation and comparison of natural products and antioxidant activity in calendula, feverfew, and German chamomile extracts, *J. Chrom. A* 1385 (2015) 103-110, doi: 10.1016/j.chroma.2015.01.067.
- [4] R. N. M. J. Páscoa, M. A. Nunes, F. Reszczyński, A. S. G. Costa, M. B. P. P. Oliveira, R. C. Alves, Near Infrared (NIR) Spectroscopy as a Tool to Assess Blends Composition and Discriminate Antioxidant Activity of Olive Pomace Cultivars, *Was. Biom. Valor.* 12 (2021) 4901-4913, doi: 10.1007/s12649-021-01386-1.
- [5] K. Sirivibulkovit, S. Nouanthavong, Y. Sameenoi, Paper-based DPPH Assay for Antioxidant Activity Analysis, *Anal. Sci.* 34 (2018) 795-800, doi: 10.2116/analsci.18P014.
- [6] A. B. Santos, D. H. S. Silva, V. da Silva Bolzani, L. Á. Santos, T. M. Schmidt, O. Baffad, Antioxidant Properties of Plant Extracts: an EPR and DFT Comparative Study of the Reaction with DPPH, TEMPOL and Spin Trap DMPO, *J. Braz. Chem. Soc.* 20 (2009) 1483-1492, doi: 10.1590/S0103-50532009000800015.
- [7] M. Mehri, Synthèse, évaluation électrochimique et classique de l'activité biologique et de l'efficacité inhibitrice de corrosion d'une série d'acides α -aminophosphoniques : Investigation expérimentale et théorique, thèse de doctorat en sciences, (2019).

CHAPITRE 4

Evaluation Computationnelle de l'Activité Antioxydante

L'étude théorique de l'activité antioxydante donne une importance cruciale dans la caractérisation détaillée des propriétés moléculaires influençant la capacité de piégeage des radicaux libres. Pour élargir notre perspective, une analyse comparative a été réalisée en examinant les produits synthétisés.

IV- Etude théorique de l'activité antioxydante

Pour une approche plus approfondie de cette étude, une comparaison détaillée a été effectuée avec les produits synthétisés par HOUAS et al. [1], spécifiquement HIN = I2 et HMHP = P2 (voir Figure IV.1). Cette analyse comparative s'est appuyée sur des calculs DFT (Density Functional Theory), exécutés à l'aide du logiciel Gaussian 09 [2], utilisant la fonction B3LYP [3] et la base 6-311+G(d, p). L'ensemble des calculs visait à optimiser la géométrie des molécules neutres I1, I2, P1 et P2 (voir Figure IV.2), de leurs radicaux (voir Figure IV.3) et de leurs anions (voir Figure IV.4). L'étude théorique de l'activité antioxydante des composés I1, I2, P1 et P2 a été élaborée en calculant divers paramètres thermodynamiques, à savoir BDE, PA, ETE, IP et PDE, en phase gazeuse. Ces paramètres sont intrinsèquement liés aux mécanismes de réaction HAT, SPLET et SET-PT, et ont été évalués pour les molécules optimisées selon les équations (1), (2), (3), (4) et (5) respectivement. Ainsi, une précision accrue a été apportée à la détermination des mécanismes gouvernant les interactions entre les antioxydants I1, I2, P1 et P2.

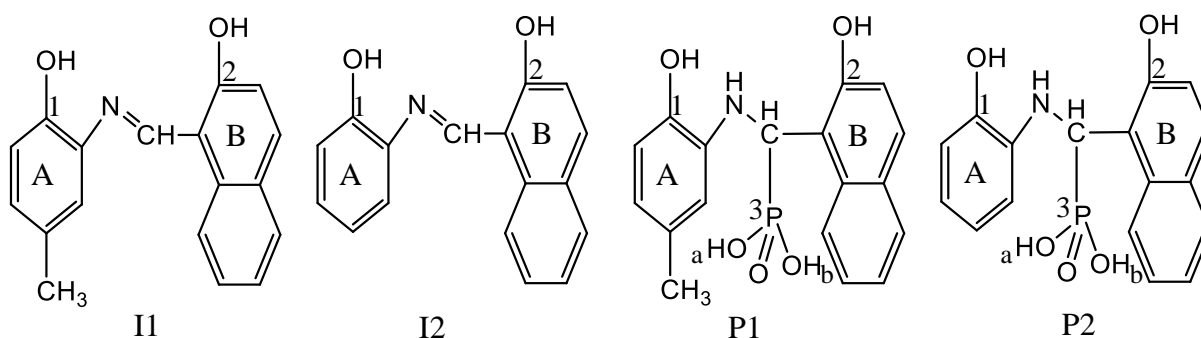


Figure IV.1 : Structures chimiques avec numérotation des groupes hydroxyles et des cycles aromatiques des composés I1, I2, P1 et P2.

Les composés étudiés peuvent piéger les radicaux libres par l'intermédiaire de divers mécanismes bien connus [4-6] : le transfert d'atomes d'hydrogène (HAT), le transfert séquentiel d'électrons par perte de proton (SPLET) et le transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT).

IV-1- Le mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène (HAT) :



Cette réaction a lieu lorsque l'énergie de dissociation de la liaison OH atteint son minimum, étant donné que ce mécanisme repose sur le piégeage du radical libre par l'atome d'hydrogène transféré depuis l'antioxydant (ArOH). C'est pourquoi il est crucial de calculer l'énergie de dissociation de la liaison (BDE), une étape essentielle pour estimer la stabilité de ArOH et, par conséquent, sa vitesse de réaction avec le radical libre.

Le paramètre qui contrôle le mécanisme HAT est la BDE, pouvant être calculée comme suit :

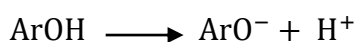
$$\text{BDE} = \text{H}(\text{ArO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{\bullet}) - \text{H}(\text{ArOH}) \dots \dots \dots (1)$$

Par conséquent, dans ce contexte, l'antioxydant le plus stable, correspondant à une énergie de dissociation de liaison (BDE) minimale, est également celui dont le taux d'inhibition des radicaux libres est le plus élevé [7].

IV-2- Transfert séquentiel de protons et d'électrons (SPLET) :

Ce mécanisme se subdivise en deux étapes distinctes :

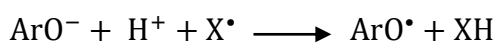
Étape 1 : ArOH libère un proton, engendrant ainsi la formation d'un anion (ArO⁻).



Le déroulement de cette réaction est contrôlé par la valeur de l'affinité protonique (PA), laquelle est définie par l'expression suivante :

$$\text{PA} = \text{H}(\text{ArO}^{-}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(\text{ArOH}) \dots \dots \dots (2)$$

Étape 2 : Dans cette phase, le radical libre accepte l'électron libéré par ArO⁻ et sera piégé par le proton, tandis que ArO⁻ est transformé en un radical stable.



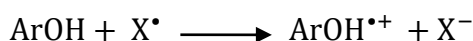
Le paramètre thermodynamique impliqué dans cette réaction chimique est l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE), dont le calcul s'effectue selon la formule suivante:

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(\text{ArO}^{-}) \dots \dots \dots (3)$$

IV-3- Transfert d'un seul électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT) :

Ce mécanisme suit également une réaction en deux étapes :

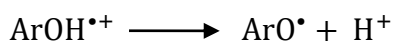
Étape 1 : Au cours de cette phase, l'antioxydant cède un électron au radical libre, se transformant ainsi en un cation radicalaire ($\text{ArOH}^{\bullet+}$).



Le paramètre numérique qui caractérise ce mécanisme est le potentiel d'ionisation (IP) :

$$\text{IP} = \text{H}(\text{ArOH}^{\bullet+}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(\text{ArOH}) \dots \dots \dots (4)$$

Étape 2 : Dans cette phase, le radical cationique se décompose pour former un radical stable.



Dans ce mécanisme, le paramètre énergétique qui évalue l'efficacité de l'antioxydant est l'enthalpie de dissociation des protons (PDE) :

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{ArO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(\text{ArOH}^{\bullet+}) \dots \dots \dots (5)$$

IV-4- Mécanismes HAT, SPLET et SET-PT

L'exploration de l'activité antioxydante de I1 et P1 a été méticuleusement étudiée et discutée sur le plan expérimental. Dans cette section, nous avons confronté les résultats théoriques avec ceux obtenus de manière expérimentale. Le focus est désormais dirigé vers l'analyse théorique de l'activité antioxydante des composés I1, I2, P1 et P2. Une étude comparative approfondie de ces résultats a ensuite été discutée.

IV-4-1- Le mécanisme HAT

Les valeurs de l'énergie de dissociation de liaison (BDE) des composés I1, I2, P1 et P2, calculées en phase gazeuse, sont systématiquement répertoriées dans le tableau IV.1. Selon nos calculs, les valeurs BDE des imines étudiées suivent l'ordre croissant suivant : I1 (2-OH) < I2 (2-OH) < I1 (1-OH) < I2 (1-OH). Ce résultat indique que l'hydrogène hydroxyle en position 1 manifeste une capacité moindre à libérer des radicaux H^{\bullet} par rapport aux autres O-H. En conséquence, les liaisons 2-OH de I1 et I2 sont moins stables, et leur rupture s'avère donc plus facile [8].

Les valeurs BDE pour les produits α -aminophosphonates se présentent dans l'ordre suivant: P1 (1-OH) < P2 (1-OH) < P1 (2-OH) < P2 (2-OH) < P1 (3-OH_a) < P2 (3-OH_a) < P1 (3-OH_b) < P2 (3-OH_b). Cependant, ce classement peut être expliquée par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires [9, 10], spécifiquement dans le cas des composés P1 et P2 en position 2, où les groupes P=O sont situés à proximité des hydroxyles 2-OH (voir Figure IV.2). Ces liaisons hydrogènes intramoléculaires de longueur $L(P1) = 1,734 \text{ \AA}$ et $L(P2) = 1,731 \text{ \AA}$, engendrent une stabilité significative des liaisons OH. La rupture de ces liaisons nécessite également la dissociation des liaisons hydrogène intramoléculaires, demandant ainsi une énergie de dissociation élevée. Les valeurs élevées de BDE en position 3 de P1 et P2 suggèrent que la rupture de la liaison 3-OH serait encore plus difficile qu'en position 2. Cette analyse confirme que le mécanisme HAT se déroule par la formation des radicaux libres I1 ($C2-O^{\bullet}$), I2 ($C2-O^{\bullet}$), P1 ($C1-O^{\bullet}$) et P2 ($C1-O^{\bullet}$), nécessitant une démonstration de leur stabilité.

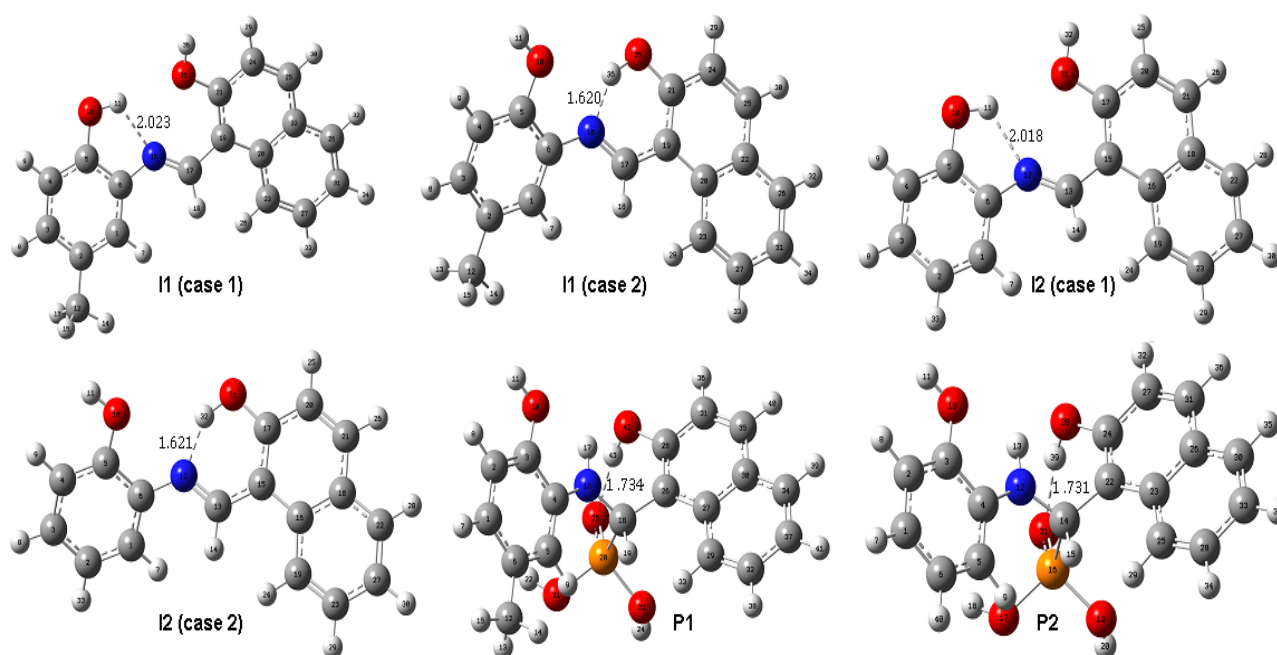


Figure IV.2 : Structures optimisées de I1, I2, P1 et P2 calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d, p) avec la numérotation de chaque atome (les boules grises, blanches, rouges, bleues et oranges représentent respectivement les atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et de phosphore).

Un autre facteur crucial influençant l'efficacité antioxydante de nos produits, et qui nécessite une considération particulière, est la stabilité des radicaux libres formés à la fin du mécanisme HAT. Les paramètres révélateurs de cette stabilité sont dans les distributions de densité de spin des radicaux I1, I2, P1 et P2, calculées et illustrées à la figure IV.3.

Les résultats de ces calculs dévoilent un ordre croissant des valeurs de densité de spin sur les atomes d'oxygène, jouant un rôle prépondérant dans la capacité antioxydante des imines : I1 (C2-O[•]), I2 (C2-O[•]), I1 (C1-O[•]) et I2 (C1-O[•]). Cela suggère que les radicaux I1 (C2-O[•]) et I2 (C2-O[•]) sont plus stables que leurs homologues I1 (C1-O[•]) et I2 (C1-O[•]). En d'autres termes, la formation des radicaux stables I1 (C2-O[•]) et I2 (C2-O[•]) est plus favorable à la localisation de la densité de spin que la formation des radicaux I1 (C1-O[•]) et I2 (C1-O[•]) [11].

En revanche, les valeurs de densité de spin des sites actifs en position 1 des antioxydants P1 et P2 se situent respectivement à 0,37 et 0,39. Ces résultats concordent parfaitement avec les faibles valeurs de BDE observées pour P1 (1-OH) et P2 (1-OH).

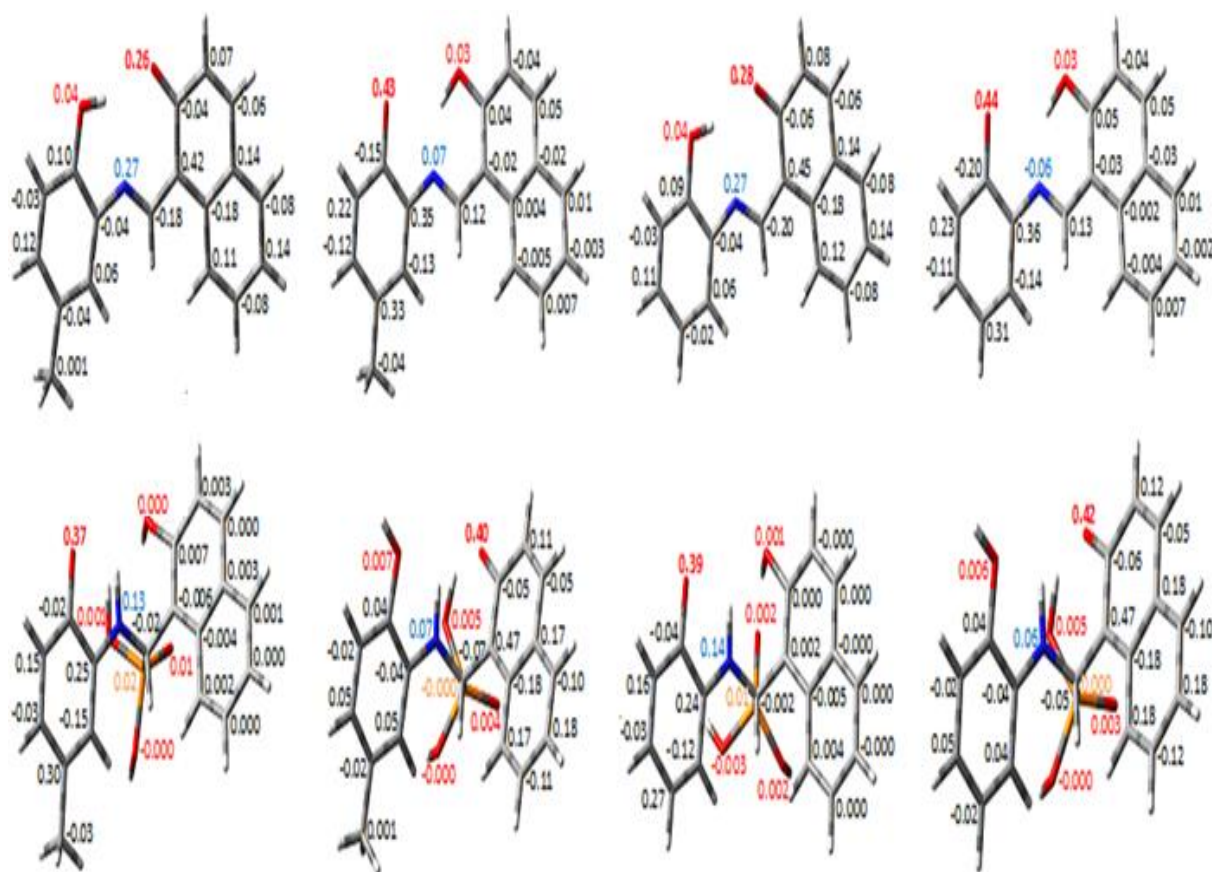


Figure IV.3 : Distribution de la densité de spin des radicaux I1, I2, P1 et P2 calculée au niveau B3LYP/6-311+G(d, p) de la théorie en phase gazeuse.

IV-4-2- Le mécanisme SPLET

L'affinité protonique émerge comme le paramètre clé régissant la première phase du mécanisme SPLET. Lorsque les valeurs de PA diminuent, les activités antioxydantes des produits augmentent [12]. Les résultats des calculs d'affinité protonique (voir Tableau IV.1) révèlent que $PA [I2 (2-OH)] < PA [I1 (2-OH)] < PA [I2 (1-OH)] < PA [I1 (1-OH)]$ et $PA [P2 (1-OH)] < PA [P1 (1-OH)]$, signalant ainsi que le transfert de protons à partir du groupe 2-OH de I2 et I1, ainsi que du groupe 1-OH de P2 et P1, s'accomplit plus aisément en comparaison avec d'autres groupes -OH. Par conséquent, on peut déduire que la formation des anions I2 ($C2-O^-$), I1 ($C2-O^-$), P2 ($C1-O^-$) et P1 ($C1-O^-$) est plus fluide que celle des autres anions.

D'une part, la stabilité des anions I2 ($C2-O^-$), I1 ($C2-O^-$) peut être attribuée à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupes hydroxyles (1-OH) et les groupes carbonyles (C=O) ($L (I2) = 1,735 \text{ \AA}$ et $L (I1) = 1,755 \text{ \AA}$).

D'autre part, la stabilité des anions P2 ($C1-O^-$) et P1 ($C1-O^-$) peut également être démontrée par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires de très courtes longueurs ($1,022 \text{ \AA}$ et $1,021 \text{ \AA}$ respectivement) entre les groupes hydroxyles $PO(OH)_2$ et les groupes C=O des anions correspondants (Figure IV.4). On peut s'attendre à ce que le transfert d'électrons de ces anions stables soit plus difficile que celui des autres anions des produits étudiés.

La deuxième étape du mécanisme SPLET est basée sur le calcul de l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE). Les valeurs ETE calculées pour les imines I1 et I2 ainsi que pour les acides α -aminophosphonates P1 et P2 sont présentées dans le tableau IV.1. Les valeurs ETE les plus faibles sont observées pour I1 (1-OH) et I2 (1-OH) pour les bases de Schiff, et pour P1 (2-OH) et P2 (2-OH) pour les produits α -aminophosphonates, Ceci est conforme aux attentes présentées dans la figure IV.4. Il convient de souligner que les radicaux résultant du mécanisme SPLET se révèlent moins stables que tous les autres radicaux des produits I1, I2, P1 et P2.

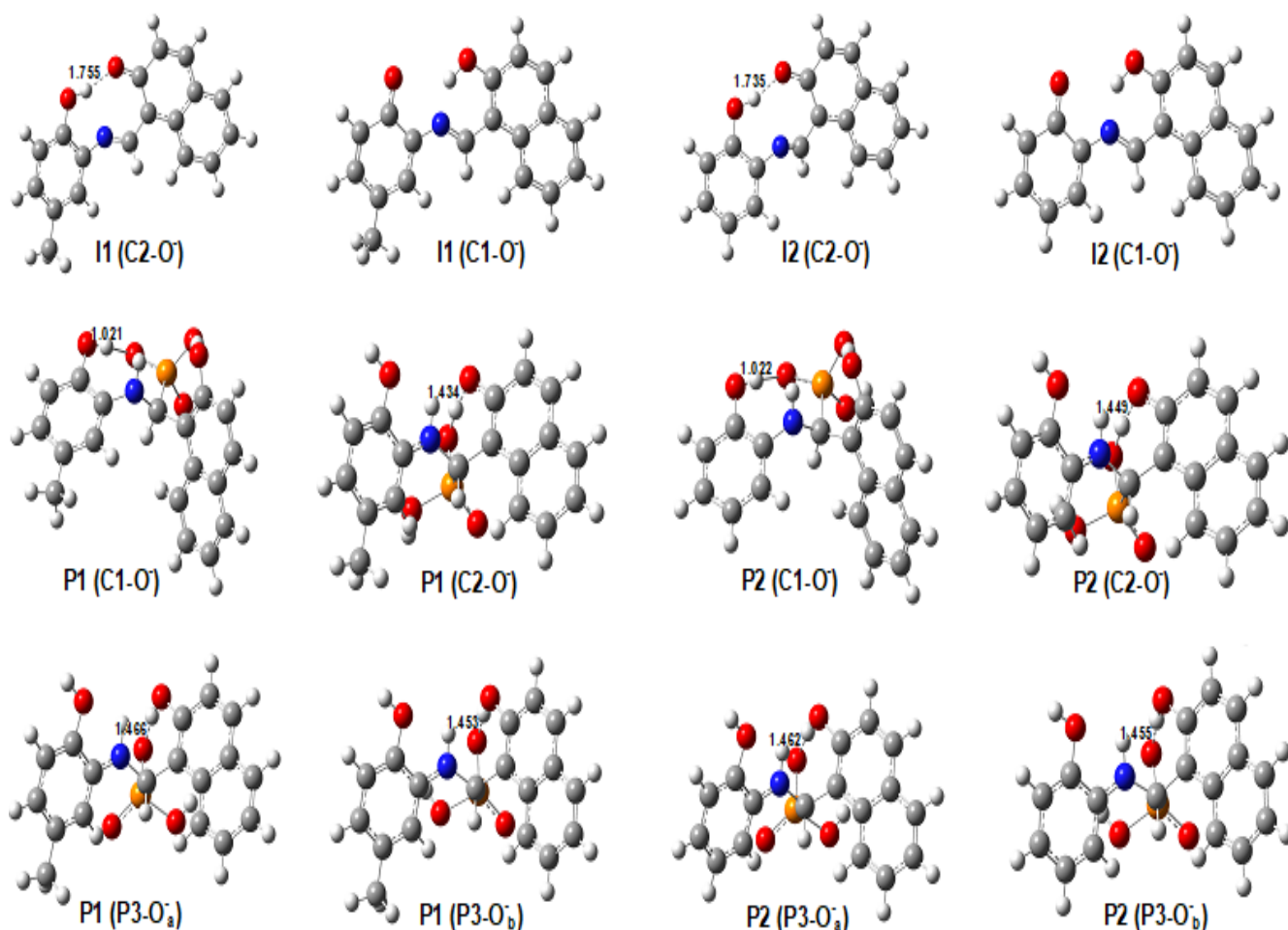


Figure IV.4 : Anions de I1, I2, P1 et P2 calculés au niveau de théorie B3LYP/6-311+G(d, p): les liaisons hydrogène intramoléculaires sont représentées.

IV-4-3- Le mécanisme SET-PT

Les potentiels d'ionisation (IP) calculés pour I1, I2, P1 et P2, avec différentes orientations des groupes OH en phase gazeuse, sont répertoriés dans le tableau IV.1. Il est observé que le potentiel d'ionisation (IP) de I1 est inférieur à celui de I2, indépendamment de la position du groupe hydroxyle dans l'imine. Le même résultat peut être observé pour IP (P1) et IP (P2), avec IP (P1) < IP (P2). Il est évident que I1 et P1 ont une tendance plus marquée à libérer des électrons que I2 et P2.

Le tableau IV.1 expose également les valeurs d'enthalpie de dissociation des protons (PDE) de I1, I2, P1 et P2. Les PDE de I1 (1-OH) et I2 (1-OH) sont supérieures à celles de I1 (2-OH) et I2 (2-OH). De manière similaire, les PDE de P1 (2-OH) et P2 (2-OH) surpassent celles de P1 (1-OH) et P2 (1-OH). Cette observation n'est pas surprenante, car la deuxième étape du

mécanisme SET-PT aboutit à la formation de radicaux stables pour I1, I2, P1 et P2, tout comme dans le mécanisme HAT. Les faibles valeurs de PDE indiquent une facilité accrue de déprotonation de I1, I2, P1 et P2 aux positions 2, 2, 1 et 1, respectivement. Ceci suggère une participation significative des sites OH susmentionnés dans la deuxième étape du mécanisme SET-PT.

Il ressort clairement de ces constatations que les potentiels d'ionisation de I1 et P1 sont les faibles par rapport aux autres composés (I2 et P2). Ainsi, la substitution d'un hydrogène dans I2 et P2 par un groupe méthyle dans I1 et P1 entraîne une meilleure délocalisation des électrons π , conférant ainsi une activité antioxydante supérieure à ces composés.

En procédant à une comparaison approfondie des résultats exposés précédemment (voir Tableau IV.1), il devient apparent que les valeurs de l'énergie de dissociation des liaisons (BDE) associées au mécanisme HAT sont inférieures aux valeurs de l'affinité protonique (PA), responsables de la première étape du mécanisme SPLET, ainsi qu'aux valeurs du potentiel d'ionisation (IP), qui régissent la première étape du mécanisme SET-PT. Par conséquent, le mécanisme HAT en une étape se présente comme le plus favorable parmi tous les autres mécanismes, favorisant la formation de radicaux particulièrement stables grâce à un transfert aisé d'atomes d'hydrogène.

Cette observation suggère que le mécanisme HAT, caractérisé par sa simplicité en une seule étape, présente des avantages notables par rapport aux mécanismes SPLET et SET-PT. La facilité de transfert d'atomes d'hydrogène dans le mécanisme HAT se traduit par des valeurs BDE plus faibles, indiquant une propension accrue à libérer des radicaux stables. En revanche, les mécanismes SPLET et SET-PT impliquent des étapes successives, chacune étant régulée par des paramètres thermodynamiques distincts (PA et IP, respectivement), rendant la formation de radicaux moins efficace.

Ainsi, cette analyse comparative met en évidence la prédominance du mécanisme HAT en termes d'efficacité et de facilité de formation de radicaux stables, renforçant ainsi son rôle prépondérant dans le contexte de l'activité antioxydante des composés étudiés.

Tableau IV.1 : Enthalpie de dissociation des liaisons (BDE), potentiel d'ionisation (IP), enthalpie de dissociation des protons (PDE), affinité protonique (PA) et enthalpie de transfert d'électrons (ETE) des produits I1, I2, P1 et P2, calculés en Kcal/mol au niveau B3LYP/6-311+ G (d, p) en phase gazeuse.

Composés	Position-OH	HAT	SPLET		SET-PT	
		BDE	PA	ETE	IP	PDE
I1	1-OH	76,97	330,33	60,87	160,13	231,08
	2-OH	75,63	321,45	68,42	159,41	230,46
P1	1-OH	71,74	306,08	83,90	160,36	229,61
	2-OH	81,14	316,60	78,78	160,36	235,01
	3-OH _a	83,97	314,28	83,93	160,36	237,84
	3-OH _b	85,62	313,97	85,88	160,36	239,48
I2	1-OH	78,61	329,36	63,48	162,12	230,72
	2-OH	76,08	320,91	69,40	162,71	227,60
P2	1-OH	73,61	305,31	82,54	161,36	226,48
	2-OH	81,30	313,89	81,65	161,36	234,17
	3-OH _a	84,58	314,08	84,74	161,36	237,45
	3-OH _b	86,19	313,77	86,66	161,36	239,06

En vue d'enrichir davantage ce chapitre, nous avons compilé dans le Tableau IV.2 les résultats théoriques de certains antioxydants récemment étudiés. L'analyse de ces données révèle des informations cruciales sur les mécanismes d'activité antioxydante de ces composés, offrant ainsi une précision sur leur potentiel de piégeage des radicaux.

Prenons, par exemple, le composé 1a étudié en phase gazeuse. Les résultats indiquent une valeur BDE inférieure aux valeurs IP et PA, suggérant que le mécanisme HAT est le plus probable, avec le groupe 3'-OH identifié comme le site privilégié d'action antioxydante [13]. En revanche, le composé 2a présente une valeur BDE élevée, suggérant une activité antioxydante relativement faible [14].

Une comparaison entre les produits 3a et 3b révèle que le premier présente une BDE plus élevée, attribuable à la présence d'une liaison H intramoléculaire. Cependant, le produit 3b affiche une BDE plus faible, indiquant une activité antioxydante plus élevée [15].

Des analyses similaires basées sur les valeurs calculées (PA, ETE, BDE et IP) dans les mécanismes SPLET, HAT et SET-PT sont également appliquées aux composés 4a, 5a, 6a, 7a, 7b, 8a, et 9c.

Par exemple, le composé 4a semble avoir une bonne activité antioxydante sur la base des paramètres thermodynamiques calculés [16].

Quant au composé 5a, la valeur PA s'est avérée la plus faible. Cela signifie que le mécanisme SPLET est thermodynamiquement le plus favorable pour l'activité de piégeage des radicaux dans l'éthanol [17].

Dans le cas du produit 6a, l'étude indique que le mécanisme HAT prédomine en phase gazeuse, avec la liaison OH liée au cycle benzofurane se révélant plus active [18].

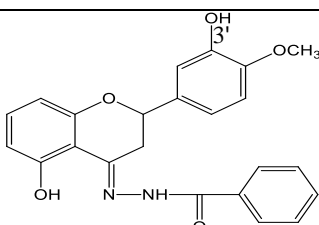
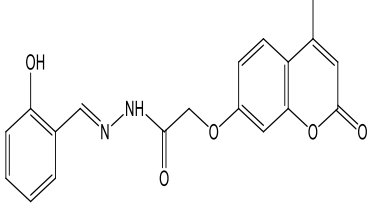
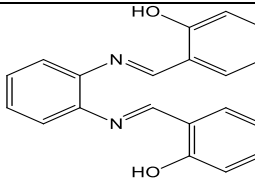
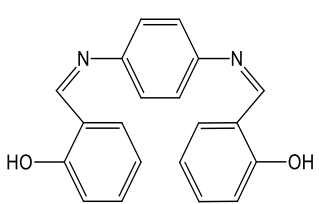
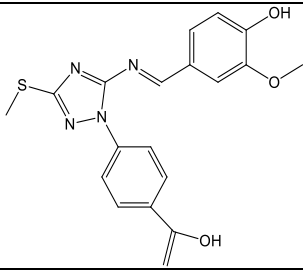
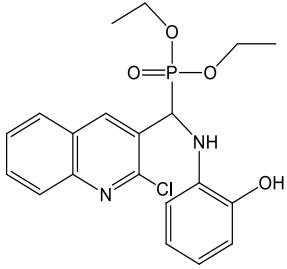
En ce qui concerne les composés 7a et 7b, le mécanisme HAT semble également être préféré pour la capture des radicaux libres, avec des valeurs BDE du 3-OH inférieures à celles du 4-OH en phase gazeuse [19].

Le produit 8a confirme cette tendance, où le mécanisme HAT se produit plus facilement à partir du 7-OH que de l'autre groupe hydroxyle [20].

Finalement, les résultats de 9c démontrent une activité plus élevée que 9a et 9b selon tous les mécanismes examinés, avec une concordance notable entre les paramètres de calcul et les résultats expérimentaux [21].

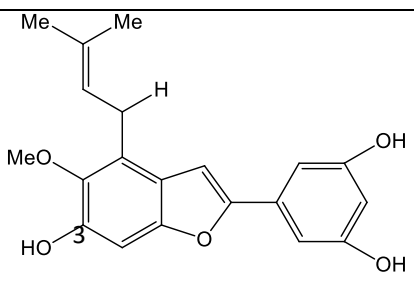
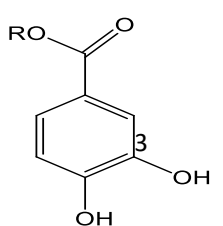
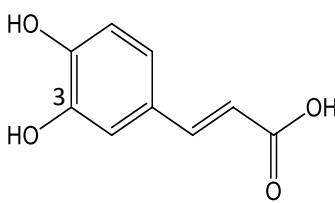
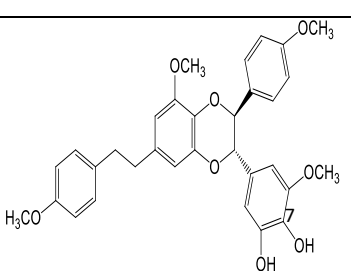
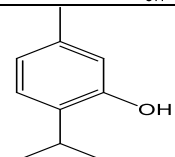
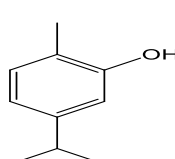
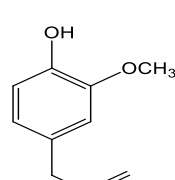
Ces observations réaffirment que les calculs des paramètres thermodynamiques fournissent une précision remarquable quant au site actif et au mécanisme à l'activité antioxydante. Ces résultats dépendent, de manière significative, de la structure des antioxydants, de la stabilité des radicaux formés, et des conditions environnementales spécifiques étudiées.

Tableau IV.2: Valeurs les plus basses de BDE, PA, ETE, IP et PDE en Kcal/mol des nouveaux composés antioxydants récemment étudiés en phase gazeuse (à l'exception du composé 5a).

Molécules	Sites actifs	HAT	SPLET		SET-PT	
		BDE	PA	ETE	IP	PDE
1a [13] 	3'-OH	76,29	337,31	53,58	157,01	233,89
2a [14] 	-OH	375,50	-	-	831,80	-
3a [15] 	-OH	89,88	329,21	76,22	163,39	242,04
3b 	-OH	79,55	330,41	64,70	155,04	240,06
4a [16] 	-OH	75,61	313,97	77,56	164,04	227,48
5a [17] 	-OH	98,11	68,94	75,27	115,13	29,07

(dans l'éthanol)

Tableau IV.2 (Suite)

Molécules	Sites actifs	HAT	SPLET		SET-PT	
		BDE	PA	ETE	IP	PDE
6a [18] 	3-OH	87,68	352,60	51,06	153,86	249,40
7a [19] 	3-OH	75,70	329,60	63,50	191,50	201,60
7b 	3-OH	73,90	325,80	65,60	180,10	211,20
8a [20] 	7-OH	92,62	355,81	52,91	159,41	249,32
9a [21] 	-OH	78,64	343,75	44,56	175,03	214,00
9b 	-OH	78,35	344,28	43,74	175,97	212,77
9c 	-OH	75,91	339,84	45,73	171,32	214,97

IV-5- Orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO

La structure électronique d'une molécule trouve une corrélation directe avec les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO (orbite moléculaire la plus haute occupée) et LUMO (orbite moléculaire la plus basse inoccupée). Ainsi, l'évaluation des valeurs énergétiques de HOMO est cruciale pour comprendre l'activité antioxydante de nos produits.

Étant donné que la capacité de piégeage des radicaux des imines I1 et I2 et des α -aminophosphonates P1 et P2 est liée aux potentiels d'ionisation des anions correspondants, cette capacité peut être prédite en examinant les valeurs propres de l'HOMO. Une valeur E_{HOMO} élevée indique une meilleure capacité de don d'électrons, traduisant ainsi une excellente capacité antioxydante.

La Figure IV.5 montre que les énergies HOMO des imines I1 et I2 suivent la séquence : $E_{\text{HOMO}} [\text{I1 (cas 1)}] > E_{\text{HOMO}} [\text{I1 (cas 2)}] > E_{\text{HOMO}} [\text{I2 (cas 1)}] > E_{\text{HOMO}} [\text{I2 (cas 2)}]$. Ces résultats démontrent que le composé I1 manifeste la plus grande capacité à donner des électrons. Cette séquence concorde parfaitement avec le classement des potentiels d'ionisation de I1 et I2, renforçant ainsi la corrélation entre les deux.

En ce qui concerne P1 et P2 (Figure IV.5), l'observation révèle que P1 a fourni une E_{HOMO} plus élevée que P2, indiquant ainsi une bonne activité antioxydante. La comparaison avec les valeurs de potentiels d'ionisation révèle également que P1 est plus actif que P2.

En outre, l'écart énergétique (E_{GAP}) se révèle être un paramètre significatif qui offre des indications sur la stabilité des produits. Un E_{GAP} faible suggère une molécule plus réactive [22]. Nos résultats montrent que I1 et P1 émergent comme des entités plus réactives et moins stables que I2 et P2, contribuant ainsi à une compréhension approfondie de leur comportement antioxydant.

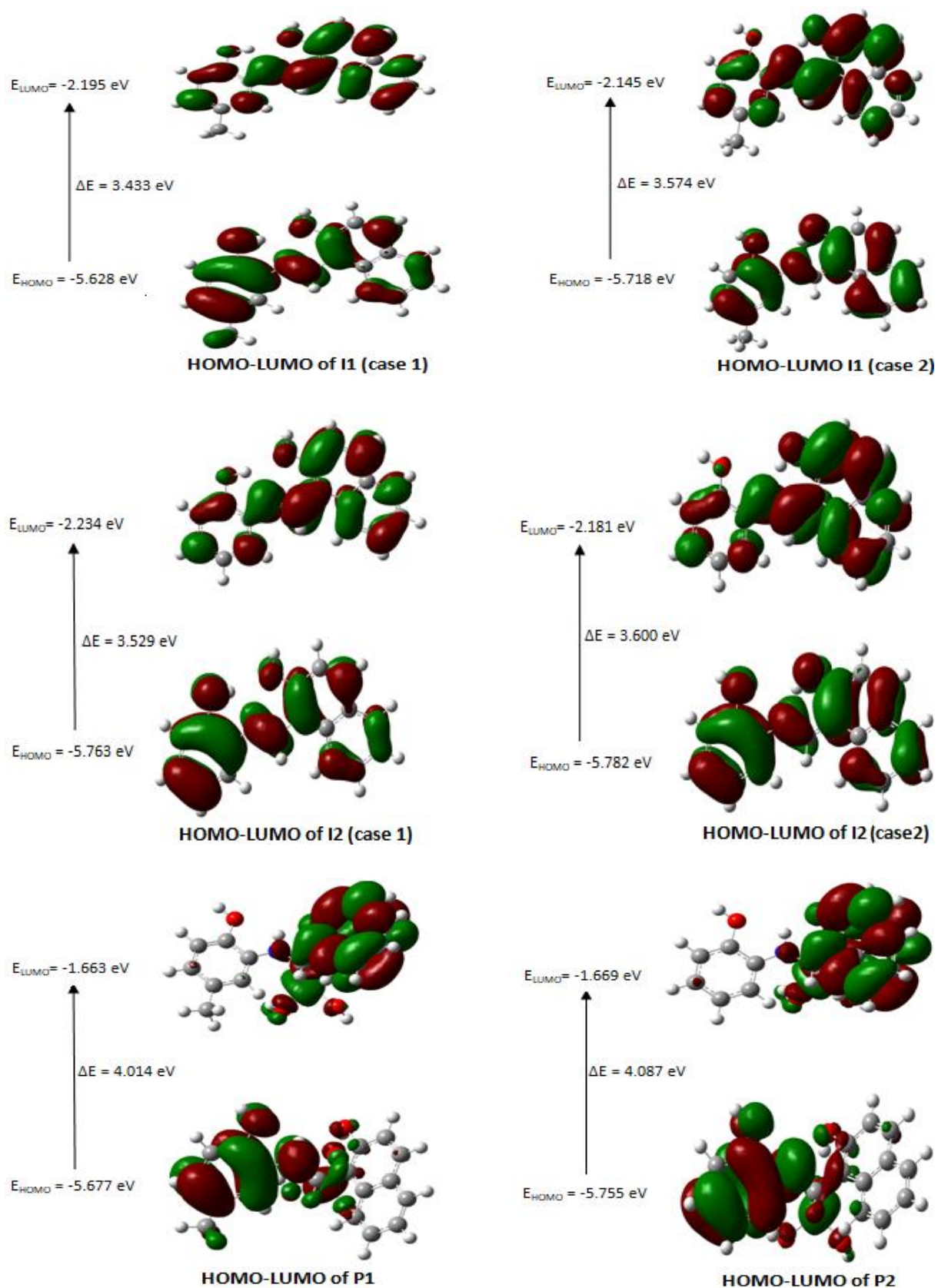


Figure IV.5 : Distribution HOMO - LUMO et énergie des produits I1, I2, P1 et P2 calculées au niveau de théorie B3LYP/6-311+G(d, p).

L'exploration des distributions HOMO et LUMO offre un aperçu précieux des sites actifs qui seront engagés dans le piégeage des radicaux libres. La densité électronique des orbitales moléculaires frontières (OMF) se révèle ainsi comme un facteur crucial dans notre analyse de l'activité antioxydante.

La Figure IV.5 révèle une distribution homogène de la densité de charge pour les orbitales HOMO et LUMO des imines I1 et I2. Cette homogénéité peut être attribuée à la structure planaire de ces composés, favorisant une délocalisation efficace des électrons π . Cette caractéristique structurelle contribue à conférer à I1 et I2 un pouvoir antioxydant notable.

En revanche, les composés P1 et P2 présentent une distribution différenciée de la densité de charge dans les orbitales HOMO. La densité est concentrée sur le cycle A pour ces orbitales moléculaires, indiquant que les groupes OH du cycle A de P1 et P2 sont particulièrement sensibles aux attaques radicalaires [23, 24]. Ainsi, on peut conclure que la liaison OH du cycle A émerge comme le site actif prédominant pour une réaction radicalaire, jouant un rôle crucial en tant que donneur d'électrons et contribuant de manière significative à leur activité antioxydante.

Les contours LUMO des composés P1 et P2 révèlent que la densité de charge est localisée sur le cycle B, suggérant qu'ils agissent comme des accepteurs d'électrons. Ces résultats convergent avec les valeurs BDE et PA des mécanismes HAT et SET-PT respectivement, offrant une cohérence dans notre compréhension des propriétés antioxydantes de ces composés.

Tableau IV.3 : Energies des orbitales frontières (eV), potentiel d'ionisation (eV), affinité électronique (eV), potentiel chimique (eV), électronégativité (eV), écart énergétique (eV), dureté (eV), douceur (eV^{-1}) et électrophilie (eV) des composés I1, I2, P1 et P2 en phase gazeuse, calculés au niveau de théorie B3LYP/6-311+G(d, p).

Composés	E_{HOMO}	E_{LUMO}	I	A	μ	χ	E_{GAP}	η	S	ω
I1	-5,628	-2,195	5,628	2,195	-3,912	3,912	3,433	3,433	0,291	2,229
I1	-5,718	-2,145	5,718	2,145	-3,932	3,932	3,574	3,574	0,280	2,163
P1	-5,677	-1,663	5,677	1,663	-3,670	3,670	4,014	4,014	0,249	1,677
I2	-5,763	-2,234	5,763	2,234	-3,998	3,998	3,529	3,529	0,283	2,265
I2	-5,782	-2,181	5,782	2,181	-3,981	3,981	3,600	3,600	0,278	2,201
P2	-5,755	-1,669	5,755	1,669	-3,712	3,712	4,087	4,087	0,245	1,686

IV-6- Etude de la réactivité des produits synthétisés**IV-6-1- Indices de réactivité globale**

Les résultats des paramètres de réactivité obtenus dans cette étude sont exposés de manière exhaustive dans le tableau IV.3. Selon cette présentation tabulaire, il est observable que les molécules I1 et P1 démontrent la plus grande réactivité et la moindre dureté, indiquant ainsi leur caractère plus mou. De manière similaire, à la lumière des données calculées du tableau IV.3, on peut affirmer que les molécules I2 et P2 se distinguent en tant que produits les plus électrophiles, suggérant leur tendance à subir une attaque nucléophile. Il est pertinent de souligner que l'ensemble des composés examinés peuvent être catégorisés comme des électrophiles forts [25].

IV-6-2- Indices de Fukui

Les fonctions de Fukui ont été évaluées afin de déterminer les sites d'interaction pour les molécules I1, I2, P1 et P2, en se basant sur les équations suivantes :

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N - 1); \omega_k^- = \omega f_k^- \text{ pour une attaque électrophile.}$$

$$f_k^+ = q_k(N + 1) - q_k(N); \omega_k^+ = \omega f_k^+ \text{ pour une attaque nucléophile.}$$

f_k^- et f_k^+ : Valeurs des descripteurs locaux.

$q_k(N)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N - 1)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

$q_k(N + 1)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

N : Nombre d'électrons.

ω_k^- et ω_k^+ : Indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie respectivement.

$$\Delta f = f_k^+ - f_k^-$$

$f_k^+ - f_k^- > 0$ Indique un site électrophile.

$f_k^+ - f_k^- < 0$ Indique un site nucléophile.

Les résultats des calculs des paramètres des descripteurs locaux pour les molécules I1, I2, P1 et P2 sont présentés de manière détaillée dans le tableau IV.4. Pour les imines I1 (cas 1), I2 (cas 1), I1 (cas 2) et I2 (cas 2), les atomes O10 ($f^- = 0,0971$), O10 ($f^- = 0,0906$), C19 ($f^- = 0,1023$) et C15 ($f^- = 0,1119$) sont respectivement identifiés comme les sites d'attaque électrophile préférés. De même, les atomes C25 ($f^+ = 0,1367$), C21 ($f^+ = 0,1379$), C25 ($f^+ = 0,1286$) et C21 ($f^+ = 0,1297$) sont identifiés comme des sites électrophiles, présentant des valeurs Δf positives. En ce qui concerne les composés α -aminophosphonates P1 et P2, le tableau IV.4 révèle que les atomes N16 ($f^- = 0,1057$) et N12 ($f^- = 0,1384$) sont les sites privilégiés pour une attaque électrophile, en raison de leurs valeurs Δf négatives, indiquant des sites nucléophile. Par ailleurs, les atomes P20 ($f^+ = 0,1346$) de P1 et P16 ($f^+ = 0,1288$) de P2 sont identifiés comme étant plus réactifs à une attaque nucléophile, avec des valeurs Δf positives. Ces conclusions sont en accord avec les indices de philicité locale calculés pour les atomes actifs, comme présenté dans le tableau IV.4.

Tableau IV.4 : Paramètres des descripteurs locaux calculés pour les produits I1, I2, P1 et P2.

Atomes de I1 (cas 1)	f^-	f^+	Δf	f^0	Dual descriptor	ω^-	ω^+
1C	-0,0098	0,0508	0,0606	0,0205	0,041	-0,0004	0,0023
2 C	0,0874	0,0117	-0,0757	0,0495	-0,0757	0,004	0,0005
3 C	0,0601	0,0718	0,0117	0,066	0,0117	0,0027	0,0033
4 C	0,0153	0,0246	0,0093	0,02	0,0093	0,0007	0,0011
5 C	0,0569	0,0238	-0,0331	0,0404	-0,0331	0,0026	0,0011
6 C	0,0684	-0,0215	-0,0899	0,0234	-0,0469	0,0031	-0,001
10 O	0,0971	0,0316	-0,0655	0,0644	-0,0654	0,0044	0,0014
12 C	-0,0163	-0,0058	0,0105	0,011	-0,0104	-0,0007	-0,0003
16 N	0,0128	0,095	0,0822	0,0539	0,0822	0,0006	0,0043
17 C	0,0411	0,08	0,0389	0,0606	0,0389	0,0019	0,0037
19 C	0,0374	0,0346	-0,0028	0,036	-0,0028	0,0017	0,0016
20 C	-0,0064	0,009	0,0154	0,0013	0,0025	-0,0003	0,0004
21 C	0,046	0,0462	0,0002	0,0461	0,0002	0,0021	0,0021
22 C	-0,0042	-0,0169	-0,0127	0,0105	0,0126	-0,0002	-0,0008
23 C	0,0308	0,0159	-0,0149	0,0234	-0,0149	0,0014	0,0007
24 C	-0,0029	0,021	0,0239	0,0091	0,0182	-0,0001	0,001
25 C	0,0752	0,1367	0,0615	0,106	0,0615	0,0034	0,0063
26 C	0,037	0,0424	0,0054	0,0397	0,0053	0,0017	0,0019
27 C	0,03	0,0557	0,0257	0,0429	0,0257	0,0014	0,0025
31 C	0,0377	0,0273	-0,0104	0,0325	-0,0104	0,0017	0,0012
35 O	0,021	0,0201	-0,0009	0,0206	-0,0008	0,001	0,0009

Tableau IV.4 (Suite)

Atomes de I1 (cas 2)	f ⁻	f ⁺	Δf	f ⁰	Dual descriptor	ω ⁻	ω ⁺
1 C	0,0082	0,0477	0,0395	0,0279	0,0394	0,0004	0,0021
2 C	0,0433	0,0099	-0,0334	0,0266	-0,0334	0,0019	0,0004
3 C	0,0717	0,0801	0,0084	0,0759	0,0084	0,0032	0,0036
4 C	0,0058	0,0265	0,0207	0,0161	0,0206	0,0003	0,0012
5 C	0,0489	0,0213	-0,0276	0,0351	-0,0276	0,0022	0,001
6 C	0,0217	-0,0104	-0,0321	0,0056	-0,0113	0,001	-0,0005
10 O	0,0389	0,0057	-0,0332	0,0223	-0,0332	0,0017	0,0003
12 C	-0,0104	-0,0061	0,0043	0,0082	-0,0042	-0,0005	-0,0003
16 N	0,0658	0,0806	0,0148	0,0732	0,0148	0,0029	0,0036
17 C	-0,0126	0,1256	0,1382	0,0565	0,1131	-0,0006	0,0056
19 C	0,1023	0,0077	-0,0946	0,055	-0,0946	0,0046	0,0003
20 C	-0,0233	0,0035	0,0268	0,0099	-0,0199	-0,001	0,0002
21 C	0,037	0,0572	0,0202	0,0471	0,0202	0,0017	0,0026
22 C	0,0069	-0,013	-0,0199	0,0031	0,0061	0,0003	-0,0006
23 C	0,058	0,0065	-0,0515	0,0322	-0,0515	0,0026	0,0003
24 C	-0,0031	0,0131	0,0162	0,005	0,0101	-0,0001	0,0006
25 C	0,0708	0,1286	0,0578	0,0997	0,0577	0,0032	0,0057
26 C	0,0396	0,031	-0,0086	0,0353	-0,0086	0,0018	0,0014
27 C	0,0194	0,0529	0,0335	0,0361	0,0335	0,0009	0,0024
31 C	0,0653	0,0264	-0,0389	0,0459	-0,039	0,0029	0,0012
35 O	0,077	0,0532	-0,0238	0,0651	-0,0238	0,0034	0,0024

Atomes de P1	f ⁻	f ⁺	Δf	f ⁰	Dual descriptor	ω ⁻	ω ⁺
1 C	0,0901	0,0251	-0,065	0,0576	-0,065	0,0037	0,001
2 C	0,0029	0,0114	0,0085	0,0072	0,0086	0,0001	0,0005
3 C	0,0647	0,0064	-0,0583	0,0356	-0,0583	0,0027	0,0003
4 C	0,039	-0,0128	-0,0518	0,0131	-0,0262	0,0016	-0,0005
5 C	0,0084	0,002	-0,0064	0,0052	-0,0064	0,0003	0,0001
6 C	0,0606	0,0109	-0,0497	0,0358	-0,0497	0,0025	0,0005
10 O	0,0667	0,0121	-0,0546	0,0394	-0,0547	0,0028	0,0005
12 C	-0,0147	-0,0027	0,012	0,0087	-0,0121	-0,0006	-0,0001
16 N	0,1057	-0,0016	-0,1073	0,052	-0,1041	0,0044	-0,0001
18 C	-0,0262	0,0151	0,0413	0,0056	-0,0112	-0,0011	0,0006
20 P	-0,0032	0,1346	0,1378	0,0657	0,1314	-0,0001	0,0056
21 O	0,0104	0,0514	0,041	0,0309	0,041	0,0004	0,0021
23 O	0,0097	0,0207	0,011	0,0152	0,011	0,0004	0,0009
25 O	0,0298	0,0386	0,0088	0,0342	0,0087	0,0012	0,0016
26 C	0,0366	0,059	0,0224	0,0478	0,0224	0,0015	0,0024
27 C	0,0006	-0,0131	-0,0137	0,0062	0,0125	0	-0,0005
28 C	0,0181	0,0473	0,0292	0,0327	0,0292	0,0008	0,002
29 C	0,0326	0,0435	0,0109	0,038	0,011	0,0013	0,0018
30 C	-0,0048	-0,0078	-0,003	0,0063	0,003	-0,0002	-0,0003
31 C	0,0036	0,0234	0,0198	0,0135	0,0198	0,0001	0,001
32 C	0,0197	0,0514	0,0317	0,0356	0,0317	0,0008	0,0021

Tableau IV.4 (Suite)

34 C	0,0424	0,0711	0,0287	0,0568	0,0287	0,0018	0,0029
35 C	0,0571	0,1062	0,0491	0,0817	0,0491	0,0024	0,0044
37 C	0,0403	0,0218	-0,0185	0,031	-0,0185	0,0017	0,0009
42 O	0,0218	0,0243	0,0025	0,0231	0,0025	0,0009	0,001
Atomes de I2 (cas 1)	f ⁻	f ⁺	Δf	f ⁰	Dual descriptor	ω ⁻	ω ⁺
1 C	-0,001	0,0549	0,0559	0,0269	0,0538	0	0,0026
2 C	0,0753	0,0097	-0,0656	0,0425	-0,0656	0,0035	0,0005
3 C	0,0617	0,0703	0,0086	0,066	0,0087	0,0029	0,0033
4 C	0,0166	0,026	0,0094	0,0213	0,0095	0,0008	0,0012
5 C	0,0497	0,0225	-0,0272	0,0361	-0,0272	0,0023	0,0011
6 C	0,0631	-0,02	-0,0831	0,0215	-0,043	0,0029	-0,0009
10 O	0,0906	0,0313	-0,0593	0,0609	-0,0592	0,0042	0,0015
12 N	0,0259	0,0956	0,0697	0,0607	0,0698	0,0012	0,0045
13 C	0,0322	0,0818	0,0496	0,057	0,0497	0,0015	0,0038
15 C	0,0485	0,0343	-0,0142	0,0414	-0,0142	0,0023	0,0016
16 C	-0,0095	0,0091	0,0186	0,0002	-0,0004	-0,0004	0,0004
17 C	0,0479	0,0468	-0,0011	0,0473	-0,001	0,0022	0,0022
18 C	-0,0046	-0,0169	-0,0123	0,0108	0,0123	-0,0002	-0,0008
19 C	0,0383	0,0159	-0,0224	0,0271	-0,0224	0,0018	0,0007
20 C	-0,002	0,021	0,023	0,0095	0,019	-0,0001	0,001
21 C	0,0793	0,1379	0,0586	0,1086	0,0585	0,0037	0,0064
22 C	0,0416	0,0426	0,001	0,0421	0,001	0,0019	0,002
23 C	0,0308	0,0562	0,0254	0,0435	0,0254	0,0014	0,0026
27 C	0,042	0,0277	-0,0143	0,0348	-0,0143	0,002	0,0013
Atomes de I2 (case 2)	f ⁻	f ⁺	Δf	f ⁰	Dual descriptor	ω ⁻	ω ⁺
1 C	0,0185	0,0512	0,0327	0,0348	0,0327	0,0008	0,0023
2 C	0,0331	0,0081	-0,025	0,0206	-0,025	0,0015	0,0004
3 C	0,0694	0,0789	0,0095	0,0741	0,0094	0,0032	0,0036
4 C	0,0086	0,0276	0,019	0,0181	0,019	0,0004	0,0013
5 C	0,0416	0,0214	-0,0202	0,0315	-0,0202	0,0019	0,001
6 C	0,0145	-0,0112	-0,0257	0,0017	-0,0034	0,0007	-0,0005
10 O	0,0318	0,0057	-0,0261	0,0188	-0,0261	0,0014	0,0003
12 N	0,0755	0,0811	0,0056	0,0783	0,0056	0,0034	0,0037
13 C	-0,018	0,1269	0,1449	0,0545	0,1089	-0,0008	0,0058
15 C	0,1119	0,0076	-0,1043	0,0598	-0,1043	0,0051	0,0003
16 C	-0,0255	0,0037	0,0292	0,0109	-0,0218	-0,0012	0,0002
17 C	0,0376	0,0581	0,0205	0,0478	0,0204	0,0017	0,0026
18 C	0,0075	-0,0131	-0,0206	0,0028	0,0056	0,0003	-0,0006
19 C	0,0639	0,0066	-0,0573	0,0352	-0,0573	0,0029	0,0003
20 C	-0,0024	0,013	0,0154	0,0053	0,0106	-0,0001	0,0006
21 C	0,0727	0,1297	0,057	0,1012	0,057	0,0033	0,0059
22 C	0,0425	0,0313	-0,0112	0,0369	-0,0113	0,0019	0,0014

Tableau IV.4 (Suite)

23 C	0,019	0,0534	0,0344	0,0362	0,0344	0,0009	0,0024
27 C	0,0701	0,0267	-0,0434	0,0484	-0,0434	0,0032	0,0012
31 O	0,0818	0,0538	-0,028	0,0678	-0,028	0,0037	0,0024
Atomes de P2	f⁻	f⁺	Δf	f⁰	Dual descriptor	ω⁻	ω⁺
1 C	0,1019	0,0323	-0,0696	0,0671	-0,0696	0,0039	0,0012
2 C	0,0055	0,0145	0,009	0,01	0,009	0,0002	0,0006
3 C	0,0574	0,0097	-0,0477	0,0336	-0,0476	0,0022	0,0004
4 C	0,021	-0,0083	-0,0293	0,0064	-0,0128	0,0008	-0,0003
5 C	0,0401	0,0039	-0,0362	0,022	-0,0362	0,0015	0,0001
6 C	0,0311	0,0081	-0,023	0,0196	-0,023	0,0012	0,0003
10 O	0,0393	-0,0022	-0,0415	0,0186	-0,0371	0,0015	-0,0001
12 N	0,1384	-0,0081	-0,1465	0,0651	-0,1303	0,0053	-0,0003
14 C	-0,0313	0,0175	0,0488	0,0069	-0,0138	-0,0012	0,0007
16 P	0,005	0,1288	0,1238	0,0669	0,1238	0,0002	0,0049
17 O	0,01	0,0475	0,0375	0,0288	0,0375	0,0004	0,0018
19 O	0,0111	0,0253	0,0142	0,0182	0,0142	0,0004	0,001
21 O	0,0323	0,0403	0,008	0,0363	0,008	0,0012	0,0015
22 C	0,0325	0,0572	0,0247	0,0449	0,0247	0,0012	0,0022
23 C	-0,0095	-0,0019	0,0076	0,0057	-0,0076	-0,0004	-0,0001
24 C	0,0193	0,0387	0,0194	0,029	0,0194	0,0007	0,0015
25 C	0,037	0,0372	0,0002	0,0371	0,0002	0,0014	0,0014
26 C	-0,0023	-0,0086	-0,0063	0,0054	0,0063	-0,0001	-0,0003
27 C	0,004	0,024	0,02	0,014	0,02	0,0002	0,0009
28 C	0,0185	0,0515	0,033	0,035	0,033	0,0007	0,002
30 C	0,0418	0,0704	0,0286	0,0561	0,0286	0,0016	0,0027
31 C	0,053	0,1062	0,0532	0,0796	0,0533	0,002	0,004
33 C	0,0435	0,0194	-0,0241	0,0314	-0,0241	0,0017	0,0007
38 O	0,0274	0,0266	-0,0008	0,027	-0,0008	0,001	0,001

Conclusion

L'examen attentif des données révèle clairement que, les composés d'acide α -aminophosphonique, à savoir P1 et P2, démontrent une remarquable efficacité en tant qu'antioxydants en comparaison aux imines I1 et I2. Cette constatation appuie de manière concluante l'influence positive du groupe $-\text{PO}(\text{OH})_2$ sur le potentiel de piégeage des oxydants. De plus, la présence du groupe méthyle dans I1 et P1 s'avère être un facteur significatif augmentant substantiellement la capacité antioxydante de ces produits. Cette amélioration notable découle de l'effet donneur d'électrons du groupe $-\text{CH}_3$, favorisant ainsi une délocalisation accrue des électrons π au sein du cycle phénolique. Par conséquent, l'atome d'hydrogène, qui piègera le radical libre, peut être facilement libéré, renforçant ainsi l'efficacité globale du processus antioxydant. Cette analyse donne de manière approfondie les mécanismes moléculaires qui contribuent à l'amélioration des propriétés antioxydantes des composés étudiés, offrant ainsi une compréhension plus précise de leur comportement réactionnel.

Références Bibliographiques

- [1] N. Houas, S. Chafaa, N. Chafai, S. Ghedjati, M. Djenane, S. Kitouni, Synthesis, characterization, DFT study and antioxidant activity of (2-hydroxynaphthalen-1-yl) methyl 2-hydroxyphenyl amino phosphonic acid, *J. Mol. Struct.* 1247 (2022) 131322, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131322.
- [2] M.J. Frisch, et al., Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2013).
- [3] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785-789, doi: 10.1103/physrevb.37.785.
- [4] J. Lengyel, J. Rimarčík, A. Vagánek, E. Klein, On the radical scavenging activity of isoflavones: thermodynamics of O–H bond cleavage. *J. Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 10895-10903, doi: 10.1039/C3CP00095H.
- [5] K. U. Ingold, D. A. Pratt, Advances in Radical-Trapping Antioxidant Chemistry in the 21st Century: A Kinetics and Mechanisms Perspective. *Chem. Rev.* 114 (2014) 9022-9046, doi: 10.1021/cr500226n.
- [6] A. Galano, Free Radicals Induced Oxidative Stress at a Molecular Level: The Current Status, Challenges and Perspectives of Computational Chemistry Based Protocols, *J. Mex. Chem. Soc.* 59 (2015) 231-262.
- [7] D. Amic, D. Davidovic-Amic, D. Beslo, V. Rastija, B. Lucic, N. Trinajstic, SAR and QSAR of the Antioxidant Activity of Flavonoids. *Current Medicinal Chemistry*, 14 (2007) 827-845, doi: 10.2174/092986707780090954.
- [8] D. Kozłowski, P. Trouillas, C. Calliste, P. Marsal, R. Lazzaroni, J. L. Duroux, Density Functional Theory Study of the Conformational, Electronic, and Antioxidant Properties of Natural Chalcones, *J. Phys. Chem. A*, 111 (2007) 1138-1145, doi: 10.1021/jp066496+.
- [9] A. Mohajeri, S. S. Asemani, Theoretical investigation on antioxidant activity of vitamins and phenolic acids for designing a novel antioxidant, *J. Mol. Struct.* 930 (2009) 15-20, doi: 10.1016/j.molstruc.2009.04.031.
- [10] P. A. Shireen, K. Muraleedharan, V. M. A. Mujeeb, Identification of flavanones from *Boesenbergia rotunda* as potential antioxidants and monoamine oxidase B inhibitors, *Chem. Pap.* 71 (2017) 2473-2483, doi: 10.1007/s11696-017-0241-5.

- [11] H. Boulebd, Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.* 1210 (2019) 127210, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127210.
- [12] Y.-Z. Zheng, G. Deng, R. Guo, Z.-M. Fu, D.-F. Chen, Theoretical insight into the antioxidative activity of isoflavonoid: The effect of the C2=C3 double bond. *Phytochem.* 166 (2019) 112075, doi: 10.1016/j.phytochem.2019.112075.
- [13] A. Sykula, A. Kowalska-Baron, A. Dzeikala, A. Bodzioch, E. Lodyga-Chruscinska, An experimental and DFT study on free radical scavenging activity of hesperetin Schiff bases, *Chem. Phys.* 517 (2019) 91-103, doi: 10.1016/j.chemphys.2018.09.033.
- [14] A. Amić, E. Gotal, Selected Thermodynamic Parameters of Antioxidant Activity of Coumarin Based Heterocyclic Compounds, *Chem. Proc.* 3 (2021) 109, doi: 10.3390/ecsoc-24-08385.
- [15] R. Borgohain, J. G. Handique, A. K. Guha, S. Pratihar, A theoretical study of antioxidant activity of some Schiff bases derived from biologically important phenolic aldehydes and phenylenediamines, *J. Phys. Org. Chem.* 31 (2017) 1-10, doi: 10.1002/poc.3757.
- [16] H. A. Abuelizz, H. A. A. Taie, A. H. Bakheit, M. Marzouk, M. M. Abdellatif, R. Al-Salahi, Biological Evaluation of 4-(1H-triazol-1-yl)benzoic Acid Hybrids as Antioxidant Agents: In Vitro Screening and DFT Study, *Appl. Sci.* 11 (2021) 11642, doi: 10.3390/app112411642.
- [17] I. Bazine, Z. Cheraiet, R. Bensegueni, C. Bensouici, A. Boukhari, Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel quinoline-aminophosphonate derivatives, *J Heterocyclic Chem.* (2020) 1–11, doi: 10.1002/jhet.3933.
- [18] H. Boulebd, Theoretical Insights into the Antioxidant Activity of Moracin T, *Free Radical Res.* 54 (2020) 221-230, doi: 10.1080/10715762.2020.1747616.
- [19] L. T. T. Anh, N. T. Son, N. V. Tuyen, P. T. Thuy, P. M. Quan, N. T. T. Ha, N. T. Tra, Antioxidative and α -glucosidase inhibitory constituents of *Polyscias guilfoylei*: experimental and computational assessments, *Mol. Divers.* 26 (2022) 229-243, doi: 10.1007/s11030-021-10206-6.

- [20] N. Zhang, Y. Wu, M. Qiao, W. Yuan, X. Li, X. Wang, J. Sheng, C. Zi, Structure–antioxidant activity relationships of dendrocandins analogues determined using density functional theory, *Struct. Chem.* 33 (2022) 795-805, doi: 10.1007/s11224-022-01895-2.
- [21] K. M. A. Ramadan, H. S. El-Beltagi, E. S. A. Bendary, H. M. Ali, Experimental evaluation of the antioxidant and antitumor activities of thyme and basil essential oils and their phenolic constituents: theoretical antioxidant evaluation, *Chem. Biol. Technol. Agric.* 9:102 (2022) 125 doi: 10.1186/s40538-022-00366-4.
- [22] I. Bozkurt, M. Evecen, H. Tanak, E. Ađar, Structural, spectroscopic and electronic properties of 4-bromo-5-fluoro-2-((3-nitrophenylimino) methyl) phenol Schiff-base molecule: Experimental and theoretical investigations, *J. Mol. Struct.* 1197 (2019) 9-18, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.034.
- [23] Y. Xue, Y. Zheng, L. An, Y. Dou, Y. Liu, Density functional theory study of the structure–antioxidant activity of polyphenolic deoxybenzoins, *Food Chem.* 151 (2014) 198-206, doi: 10.1016/j.foodchem.2013.11.064.
- [24] G. Wang, Y. Xue, L. An, Y. Zheng, Y. Dou, L. Zhang, Y. Liu, Theoretical study on the structural and antioxidant properties of some recently synthesised 2,4,5-trimethoxy chalcones, *Food Chem.* 171 (2015) 89-97, doi: 10.1016/j.foodchem.2014.08.106.
- [25] L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417-4423, doi: 10.1016/s0040-4020(02)00410-6.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Dans le cadre de la présente étude, les produits I1 (base de Schiff) et P1 (acide α -aminophosphonate) ont été méticuleusement synthétisés avec succès. La confirmation expérimentale de leurs structures a été réalisée à l'aide de méthodes spectroscopiques habituelles, notamment la spectroscopie FT-IR, la RMN du proton (^1H NMR), la RMN du carbone-13 (^{13}C NMR) et la RMN du phosphore-31 (^{31}P NMR). Parallèlement, des calculs DFT ont été appliqués pour consolider et valider les données obtenues expérimentalement, assurant ainsi une approche précise dans la caractérisation des composés étudiés.

Une approche scientifique, combinant des études computationnelles et expérimentales, a été minutieusement examinée dans le cadre de cette recherche (Tableau 1). Les propriétés antioxydantes de I1 et P1 ont été rigoureusement évaluées à l'aide de diverses méthodes expérimentales. L'utilisation de la méthode de piégeage des radicaux (DPPH), du test du pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP), et du test de piégeage du radical anion superoxyde par voie électrochimique a permis d'obtenir des résultats significatifs. Ces analyses ont démontré de manière concluante une inhibition efficace des réactions d'oxydation, soulignant ainsi le pouvoir antioxydant de I1 et P1.

L'identification précise du groupe hydroxyle responsable de l'arrêt des réactions d'oxydation constitue une étape cruciale dans la compréhension de l'activité antioxydante de nos produits. Une analyse approfondie suggère que les groupes hydroxyle présents sur les cycles aromatiques jouent un rôle déterminant dans cette inhibition. Cependant, une investigation plus poussée est nécessaire pour déterminer spécifiquement quel groupe OH exerce une influence prépondérante dans l'interruption des réactions d'oxydation. Des études complémentaires, telles que des analyses cinétiques et des simulations moléculaires ciblées, pourraient contribuer à élucider de manière plus précise le mécanisme de cette activité antioxydante.

L'élucidation du mécanisme antioxydant spécifique des produits étudiés a été rendue possible grâce à l'adoption d'un calcul théorique B3LYP/6-311+G(d, p). Dans le but de pousser davantage notre recherche, une étude théorique comparative a été menée avec les composés I2 et P2. Les calculs ont englobé l'ensemble des paramètres régissant les mécanismes bien établis dans la littérature, à savoir HAT (BDE), SPLET (PA et ETE), et SET-PT (IP et PDE), tous en phase gazeuse.

Les résultats indiquent qu'en raison des valeurs élevées de PA et IP, la mise en œuvre des mécanismes SPLET et SET-PT sera difficile.

Cependant, en raison des faibles valeurs de BDE et de la stabilité notable des radicaux formés, attestée par l'analyse de la densité de spin de Mulliken, le mécanisme HAT émerge comme étant thermodynamiquement le plus préférable.

Conformément aux calculs théoriques, le cycle B se révèle être le principal contributeur aux activités antioxydantes de I1 et I2, agissant par abstraction de l'atome d'hydrogène du site 2-OH. Ces résultats offrent une perspective éclairante sur les fondements moléculaires de l'efficacité antioxydante de nos produits.

D'un autre côté, c'est le cycle A qui confère un pouvoir antioxydant exceptionnel à P1 et P2, privilégiant l'abstraction de l'atome d'hydrogène du site 1-OH au cours du processus de piégeage des radicaux. Les données expérimentales chimiques et théoriques convergent pour indiquer que I1 et P1 surpassent I2 et P2 en tant que piègeurs de radicaux.

Il est pertinent de noter que le calcul des indices de réactivité globale révèle des propriétés distinctes entre les molécules. En particulier, les molécules I1 et P1 présentent une moindre électrophilicité, une stabilité réduite, et une réactivité accrue par rapport à I2 et P2. Ces observations offrent une perspective cruciale sur les différences subtiles qui influent sur les performances antioxydantes des composés étudiés.

Cette constatation souligne l'importance de comprendre le rôle des substituants dans la conception de nouveaux composés dotés de propriétés antioxydantes améliorées. L'identification du transfert d'atomes d'hydrogène (HAT) comme le mécanisme privilégié pour la capture des radicaux libres constitue une avancée significative dans cette démarche.

Les résultats obtenus mettent en lumière d'excellentes corrélations entre les études expérimentales chimiques et théoriques menées sur l'ensemble des composés examinés. Cette convergence renforce la validité et la fiabilité des conclusions tirées, offrant ainsi une base solide pour orienter la conception future de composés antioxydants optimisés.

Les structures des acides α -aminophosphoniques et des imines émergent comme des facteurs déterminants dans l'influence de leurs activités antioxydantes. Une comparaison rigoureuse entre les paramètres thermodynamiques calculés (BDE, PA, ETE, IP, et PDE) et les résultats

expérimentaux a été réalisée, consolidant ainsi la corrélation entre les données obtenues par ces deux approches distinctes. Cette convergence renforce la robustesse de nos conclusions et contribue à élargir notre compréhension des relations structure-activité dans le contexte des composés étudiés.

Les valeurs IC_{50} du test DPPH et les valeurs EC_{50} du test FRAP des composés étudiés révèlent un ordre d'activité distinct, à savoir $P1 > P2 > I1 > I2$. Notamment, cet ordre d'activité se reflète également dans les valeurs BDE de nos antioxydants. L'analyse des résultats met en évidence que les valeurs BDE des groupes 1-OH (P1 et P2) et 2-OH (I1 et I2) sont particulièrement basses, attribuables à la stabilité remarquable de leurs radicaux. Cette stabilité est directement corrélée aux densités de spin, fournissant ainsi des indications cruciales sur la réactivité des sites actifs de chaque molécule.

Ces observations sont en parfait accord avec le faible écart énergétique calculé de I1 et P1, comme illustré dans la Figure IV.5. De manière intrigante, la présence du groupe $-CH_3$ dans P1 et I1 semble induire une déstabilisation moléculaire et une stabilisation de leurs radicaux. Cette influence électronique du substituant sur la BDE de I1 est principalement gouvernée par l'effet de résonance, favorisant une délocalisation plus efficace des électrons π . Ces conclusions affinent notre compréhension sur les mécanismes de l'activité antioxydante de ces composés.

Effectivement, le calcul théorique de l'activité antioxydante s'est révélé être un outil précieux, offrant une approche économique et efficace pour orienter de futures études. Cette méthodologie se positionne comme un guide prometteur pour explorer des produits ultérieurs avec des substituants variés et évoluant dans divers environnements. Son utilité réside dans sa capacité à fournir des insights préliminaires, à optimiser la sélection de composés prometteurs, et à rationaliser les choix de conception moléculaire.

En capitalisant sur cette approche, les recherches futures peuvent bénéficier d'une accélération du processus de découverte en ciblant des structures moléculaires plus performantes, ouvrant ainsi la voie à des applications plus étendues et à des avancées significatives dans le domaine de l'antioxydation.

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats examinés dans ce travail.

Produits	DPPH IC ₅₀	FRAP EC ₅₀	O ₂ ^{-•} IC ₅₀	HAT	SPLET		SET-PT	
	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)	BDE	PA	ETE	IP	PDE
I1	87,26 ± 0,63	11,75 ± 0,08	31,46	75,63 (2-OH)	321,45 (2-OH)	60,87 (1-OH)	159,41 (2-OH)	230,46 (2-OH)
I2	90,13 ± 0,15	12,82 ± 0,35	6,14	76,08 (2-OH)	320,91 (2-OH)	63,48 (1-OH)	162,12 (1-OH)	227,60 (2-OH)
P1	27,28 ± 0,24	9,77 ± 0,04	11,87	71,74 (1-OH)	306,08 (1-OH)	78,78 (2-OH)	160,36	229,61 (1-OH)
P2	37,64 ± 1,43	11,36 ± 0,39	7,21	73,61 (1-OH)	305,31 (1-OH)	81,65 (2-OH)	161,36	226,48 (1-OH)
BHT	57,31 ± 5,36	20,16 ± 0,83	180,90					
Quercetine		2,51 ± 0,05						
Trolox		8,09 ± 0,09						

ملخص

تم تصنيع قاعدة شيف (I1) وحمض ألفا أمينوفوسفونيك الخاص بها (P1) باستخدام طريقة تحضير بسيطة وسريعة و بمرودود كيميائي يصل إلى 75% و68% على التوالي. تم تشخيص بنيت I1 و P1 تجريبياً باستخدام الطرق الطيفية IR، ¹H NMR، ¹³C NMR و ³¹P NMR. تم إجراء اختبار لأنشطتها المضادة للأكسدة وتبين أن I1 و P1 قادران على التخلص الجذري. كان الهدف الرئيسي من هذا البحث هو الدراسة النظرية لقوة مضادات الأكسدة لـ I1 و P1. تم إجراء حسابات نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) عند مستوى B3LYP/6-311+G(d, p) لتحديد المعلمات PA و BDE و ETE و IP و PDE ومعلمات التوزيع لكثافة الدوران و HOMO-LUMO الطاقات من أجل دراسة الإمكانيات المضادة للأكسدة للمنتجات في الطور الغازي. وفقاً للنتائج النظرية، فإن استخلاص ذرات H من مجموعات OH-1 و OH-2 من المركبات I1 و P1، على التوالي، هو الأفضل أثناء عملية مسح الجذور الحرة. علاوة على ذلك، فقد ثبت أن HAT هي الآلية المهيمنة من الناحية الديناميكية الحرارية مقارنة بـ SPLET و SET-PT. تتوافق البيانات المحسوبة لنشاط مضادات الأكسدة لـ I1 و P1 مع النتائج التجريبية. وتمت دراسة التفاعل الكيميائي لهذه الجزيئات. تم إجراء ومناقشة حسابات المعلمات (الإمكانيات الكيميائية (μ))، الصلابة (η)، النعومة (S) ومؤشر المحبة الكهربائية (ω)) ومؤشرات فوكوي للمركبات المدروسة. هذه الجزيئات لها طابع محب للكهرباء. تم حساب دوال Fukui لتحديد مواقع التفاعل لهذه المنتجات.

Abstract

A Schiff base (I1) and its corresponding α -aminophosphonic acid (P1) were synthesized using a simple and rapid preparation method and with a chemical yield of up to 75 % and 68%, respectively. The structures of I1 and P1 were experimentally characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and ³¹P NMR spectroscopic methods. A test of their antioxidant activities was carried out and indicated that I1 and P1 were able to scavenge radicals. The main objective of this research was the theoretical study of the antioxidant power of I1 and P1. Density functional theory (DFT) calculations at the B3LYP/6-311+G(d, p) level were performed to determine BDE, PA, ETE, IP, PDE, spin density distribution parameters and HOMO-LUMO energies in order to study the antioxidant potential of the title products in the gas phase. According to the theoretical results, the abstraction of H atoms from the 2-OH and 1-OH groups of I1 and P1 compounds, respectively, is most preferable during the free radical scavenging process. In addition, it was shown that HAT is the thermodynamically dominant mechanism compared to SPLET and SET-PT. The calculated data of the antioxidant activity of I1 and P1 are consistent with the experimental results. A study of the chemical reactivity of these molecules was carried out. Calculations of the global parameters (chemical potential (μ), hardness (η), softness (S) and electrophilicity index (ω)) and Fukui indices of the studied compounds were done and discussed. These molecules have an electrophilic character. The Fukui functions were calculated to specify the interaction sites of these products.

Résumé

Une base de Schiff (I1) et son acide α -aminophosphonique correspondant (P1) ont été synthétisés à l'aide d'une méthode de préparation simple et rapide et avec un rendement chimique allant jusqu'à 75 % et 68 %, respectivement. Les structures de I1 et P1 ont été caractérisées expérimentalement par des méthodes spectroscopiques IR, ¹H NMR, ¹³C NMR et ³¹P NMR. Un test de leurs activités antioxydantes a été effectué et a indiqué que I1 et P1 étaient capables de piéger les radicaux. L'objectif principal de cette recherche était l'étude théorique du pouvoir antioxydant de I1 et P1. Des calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau B3LYP/6-311+G(d, p) ont été effectués pour déterminer les paramètres BDE, PA, ETE, IP, PDE, les paramètres de distribution de la densité de spin et les énergies HOMO-LUMO afin d'étudier le potentiel antioxydant des produits du titre en phase gazeuse. Selon les résultats théoriques, l'abstraction des atomes H des groupes 2-OH et 1-OH des composés I1 et P1, respectivement, est préférable pendant le processus de piégeage des radicaux libres. En outre, il a été démontré que HAT est le mécanisme thermodynamiquement dominant par rapport à SPLET et SET-PT. Les données calculées de l'activité antioxydante de I1 et P1 sont cohérentes avec les résultats expérimentaux. Une étude de la réactivité chimique de ces molécules a été réalisée. Les calculs des paramètres globaux (potentiel chimique (μ), dureté (η), douceur (S) et indice d'électrophilie (ω)) et des indices de Fukui des composés étudiés ont été effectués et discutés. Ces molécules ont un caractère électrophile. Les fonctions de Fukui ont été calculées pour spécifier les sites d'interaction de ces produits.

Mots-clés : Base de Schiff ; acide α -aminophosphonique ; activité antioxydante ; enthalpie de dissociation de liaison ; affinité protonique ; potentiel d'ionisation.