

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE LARBI BEN M'HIDI – OUM EL BOUAGHI-

FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE



N° d'ordre :

Série:

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

Doctorat en 3^{ème} cycle (LMD)

Spécialité : Matériaux et environnement

Par

HADJAM MERIEM

Intitulée

SYNTHESE, CARACTERISATION, ANALYSE CONFORMATIONNELLE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX COMPOSES AZOTES

Soutenue le : 09/11/2022

Devant le jury composé :

Pr. SID Assia

Pr. BOUCHEMMA Ahcene

Pr. BOULCINA Raouf

Dr. HEZIL Naouel

Dr. ZENDAOUI Saber Mustapha

Université d'Oum El Bouaghi

Université d'Oum El Bouaghi

Université de Batna2

Université de Khenchela

Université d'Oum El Bouaghi

Président

Rapporteur

Examineur

Examinatrice

Examineur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu, ALLAH, notre créateur pour le courage et la patience qu'il m'a donné pour accomplir ce travail;

Ce travail a été effectué à l'Université Larbi Ben M'hidi d'Oum El Bouaghi, au niveau de :

- Laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux.
- Laboratoires pédagogiques.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à leurs directeurs et chef de service qui sont (ou étaient) respectivement : **Pr. Bouhenguel Mustapha**, et **Mr. Beghou Salem**, pour l'accueil et la confiance qu'ils m'ont accordée.

Je désire exprimer ma profonde et vive reconnaissance à mon encadrant et directeur de thèse, **Pr. Bouchemma Ahcene** pour leur directives et conseils judicieux,

Je tiens également à remercier Madame **Sid Assia**, Professeure à l'Université d'Oum El Bouaghi d'avoir acceptée d'examiner mon travail. Ainsi que pour l'honneur qu'il me fait d'être présidente de mon jury de thèse.

Je voudrais remercier aussi Monsieur **Boulcina Raouf**, Professeur à l'Université Batna, d'avoir accepté de bien vouloir examiner et juger ce travail.

Je remercie vivement Mademoiselle **Hezil Naouel**, Maître de conférences à l'Université de kenchela, d'avoir accepté l'examination et l'évaluation de ce modeste travail.

Je remercie également Monsieur **Zendaoui Saber Mustapha**, Maître de conférences à l'Université d'Oum El Bouaghi, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

J'ai découvert la synthèse organique avec le **Pr. Bouchemma A**, à qui j'adresse ma profonde gratitude qui a su finalement me convaincre de rebrousser chemin et de réintégrer son équipe. Son enthousiasme et sa rigueur dont elle fait preuve m'ont beaucoup apporté. Je vous remercie sincèrement d'avoir dirigé mon travail et surtout de m'avoir soutenu durant toutes ces années...

Mes remerciements vont également à toutes les personnes avec qui j'ai pu collaborer au cours de ce travail :

- **Dr. Bouchene R.**, et **Dr. Anana H.**, pour la résolution des structures cristallines.
- **Dr. Mazouz W.**, pour sa collaboration pour l'activité antibactérienne.

- **Dr. Amel Z.**, pour sa collaboration pour l'étude théorique.
- **Dr. Chebbah Mahmoud**, pour son aide au laboratoire, ainsi pour son précieuse aide dans la réalisation des spectres RMN et FT-IR.
- **Pr. Hocine Merazig**, et **L'ingénieur Bilal Ghoul**, pour leurs aides dans les analyses des rayons X monocristal.

Je remercie du fond du cœur mes amies très proches **Dr. Amel Z.**, **Dr. Asma Nour El Houda S.**, **Dr. Ahlem B.**, **Dr. Houda G.**, **Dr. Radia H.**, **Walida B.**, **Saida M.**, **Dr. Souhila M.**, **Dr. Naziha B.**, **Dr. Karima Z.**, **Dr. Oiza M.**, et **Dr. Belazaiziya K.**, qui ont toujours présentes et disponibles à tout moment et m'ont confié énormément de leurs temps, du soutien et surtout plein d'amour et de bonheur.

Le travail à la paillasse ne peut se faire correctement que lorsqu'un ensemble de conditions soit réuni (produits, verreries, matériel, instruments d'analyse...), Alors merci à tous les ingénieurs de laboratoire qui se sont investis dans les 'tâches communes' ; Mme **Bouchiaa S.**, Mme **Gherraf N.**, Melle **Oughabi A.**, Mr **Ramoul L.**, Mr **Gourari**, Mr **Djarmane A.** d'être disponibles à tout moment

Enfin, un MERCI plein d'amour pour toute ma famille notamment à mes très chers parents, A ma soeur **Djouihra**. A mon mari **Seif Allah** et mes enfants **Zakarya**, **Amjed** et **Aymen**, mes frères, pour soutien et leur écoute.

A toutes les personnes dont j'ai certainement oublié, ayant partagé de près ou de loin un peu de leur temps, de leur soutien et de leur expérience...Je vous en suis très reconnaissante.

Dédicace

J'ai le grand honneur de dédier ce travail à :

La lumière de ma vie ma très chère mère

L'héro de mon cœur mon très cher père

Ma chère sœur

Mes garçons

Mes chers frères

Et toutes mes amies.

MEREM

LISTE DES ABREVIATIONS

LES GROUPEMENTS CHIMIQUES	
R, R', R²	Substituant (alkyle, aryle ou autre)
Ar, Ar'	Phényle mono ou polysubstitué (tout groupement aromatique)
i-Pr	Isopropyle
Me	Méthyle
Et	Ethyle
Ph	Phényle
t-Bu	Tertio-butyle
Bn	Benzyle
<i>o</i>-IPh	Ortho-iodophényle
<i>p</i>-MeOPh	Para-méthoxyphényle
<i>p</i>-ClPh	Para-chlorophényle
<i>p</i>-FPh	Para-fluorophényle
<i>p</i>-FBn	Para-fluorobenzyle
cy	Cyclohexyle
<i>o</i>-MeOPh	Ortho-méthoxyphényle

LES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS	
(Ph)₃TAC	Tri-phényle triazacyclohexane
(Bn)₃TAC	Tri-benzyle triazacyclohexane
(<i>o</i>-IPh)₃TAC	Tri-ortho-iodophenyle triazacyclohexane
Bn(<i>p</i>-ClPh)₂TAC	Di-para-chlorophényle benzyle triazacyclohexane
Bn(<i>p</i>-FPh)₂TAC	Di-para-fluorophényle benzyle triazacyclohexane
<i>p</i>-MeOPh (Bn)₂TAC	Di-benzyle para-methoxyphenyle triazacyclohexane
Cy (Bn)₂TAC	Di-benzyle cyclohexyle triazacyclohexane
<i>p</i>-FBn(Ph)₂TAC	Di-phenyle para-fluorobenzyle triazacyclohexane
<i>p</i>-ClPh (<i>o</i>-IPh)₂TAC	Di-ortho-iodophenyle para-chlorophenyle triazacyclohexane
i-Pr(<i>o</i>-MeOPh)₂TAC	Di-ortho-methoxyphenyle isopropyle triazacyclohexane

LES SOLVANTS UTILISÉS	
TMS	Triméthylsilyles
CDCl₃	Chloroforme deutéré
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EtOH	Éthanol
KOH	Solution d'hydroxyde de potassium
THF	Tétrahydrofurane

CHROMATOGRAPHIE ET SPECTROSCOPIE	
CCM	Chromatographie sur couche mince
R_f	(CCM) Rapport frontal
DRX	Diffraction des rayons X
CIF	Crystallographic Informations File
IR	Infrarouge
$\tilde{\nu}$	Nombre d'onde
ν	Fréquence de la lumière
c	la vitesse de la lumière
ν	(IR) Vibration d'élongation
ν	Fréquence d'absorption
T	(IR) Transmittance
RMN	Résonance magnétique nucléaire
δ	Déplacement chimiques
¹H	(RMN) Proton
¹³C	(RMN) Carbone 13
COSY	(RMN) Correlation spectroscopy
s	(RMN) Singulet
d	(RMN) doublet
m	(RMN) Multiplet
HSQC	(RMN) Heteronuclear single quantum correlation
HMBC	(RMN) Heteronuclear multiple bond correlation
¹³C{¹H} JMOD	(RMN) Spectre du carbone 13 avec distinction de phase

LISTE DES ABREVIATIONS

UV-Vis	Ultraviolet- visible
A	(UV-Vis) Absorbance
ϵ	(UV-Vis) Coefficient d'absorption (ou d'extinction molaire)
λ	(UV-Vis) Longueur d'onde
l	(UV-Vis) Epaisseur de solution (Parcours optique)
C₀	(UV-Vis) Concentration d'échantillon
ΔE	(UV-Vis) Difference en Energie

UNITÉS ET CONSTANTES PHYSIQUES

K	kelvin
KJ.mol⁻¹	Kilo joule.mole-1
°C	Degré celsius
eV	Electro volte
g	Gramme
h	Heure
L	Litre
L.mol⁻¹.cm⁻¹	Litre.mole-1.centimètre-1
μo	Micro-ondes
μg	Microgramme
μL	Microlitre
μM	Micromolaire
mL	Millilitre
mg / L	Milligramme.litre-1
g/mol	Gramme.mole-1
mg/mL	Milligramme.mililitre-1
mm	Millimètre
mmol	Millimole
mn	Minute
mol	Mole
nm	Nanomètre
MHz	Migahertz
ppm	Partie par million
T	Température
M	Mole.litre-1

LISTE DES ABREVIATIONS

ua	Unité de masse atomique
Å	Angstrom
kcal/mol	Kilocalorie.mole-1
mg/mL	Milligramme.millilitre-1
µg/mL	Microgramme.millilitre-1

AUTRES ABRÉVIATIONS

TAC	Triazacyclohexane, Triazane
R₃TAC	1,3,5-trialkyl-1,3,5-triazacyclohexane
Ar₃TAC	1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexane
eea	L'orientation di-équatoriale axiale
ea	L'orientation équatoriale di-axiale
TACs	Triazacyclohexane symétrique
TACas	Triazacyclohexane asymétrique
HOMO	Highest occupied molecular orbital
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
DFT	Density functional theory
B3LYP	Becke-3paramètres-Lee, Yang, Parr.
∈	Appartient à
Δθ	Incertitude sur la mesure
o	Ortho
p	Para
p.f.	Point de fusion
± SD	Standard deviation (écart type)
ΔG*	Barrière d'inversion
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
Rdt	Rendement calculé à partir du produit non recristallisé
&	Et

TABLE DES MATIÈRES

Le titre	La page
REMERCIEMENTS	I
LISTE DES ABRÉVIATIONS	III
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES SCHÉMAS	VIII
LISTE DES TABLEAUX	VIII
INTRODUCTION GENERALE	1

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. GENERALITES SUR LES AMINES PRIMAIRES	3
I.1. INTRODUCTION	3
I.2. PROPRIETES CHIMIQUES ET PHYSIQUES DES AMINES PRIMAIRES	3
I.3. L'HEXAMETHYLENETETRAMINE	4
1.3.1. Définition	4
1.3.2. Synthèse et structure de la HMT	5
1.3.3. Utilisations de la HMT	5
I.4. PROPRIETES SPECTROSCOPIQUES DES AMINES PRIMAIRES	6
I.4.1. Spectre infrarouge	6
I.4.2. Spectres RMN	6
I.5. REACTIVITE DES AMINES PRIMAIRES	6
I.5.1. Réaction des amines primaire avec les aldéhydes	6
II. GENERALITES SUR LES COMPOSES HETEROCYCLIQUES AZOTES	7
II.1. DEFINITION	7
II.2. LES COMPOSES 1, 3,5- TRIAZACYCLOHEXANES	8
II.3. LES METHODES GENERALES DE PREPARATION DE TRIAZACYCLOHEXANES	8
II.4. LES TYPES DE TRIAZACYCLOHEXANES	9
II.4.1. Les composés triazacyclohexanes symétriques	9
II.2.2. Les composés triazacyclohexanes asymétriques	10
II.5. COMPOSES TRIAZACYCLOHEXANES ET STABILISATION	10

TABLE DES MATIÈRES

II.6. IMPORTANCE DES COMPOSES 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANES	11
II.7. CONFORMATION DE 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE	11
II.7.1. Etude conformationnelle d'un cyclohexane	11
II.7.1.1. Projection de Newman de cyclohexane	11
II.7.1.2. Cyclohexanes monosubstitués	13
II.7.1.3. L'inversion d'un cycle du cyclohexane	14
II.7.2. Les modèles de l'orientation des substituants de triazacyclohexane	16
II.7.3. L'inversion du cycle triazacyclohexanes	17
II.7.4. Conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes symétriques	17
II.7.5. Conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes asymétriques	21
II.8. L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE	23
II.9. L'ETUDE THEORIQUE DE 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE	24

CHAPITRE II : PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

II.GENERALITES EXPERIMENTALES	25
II.1. REACTIFS ET SOLVANTS	25
II.1.1. Réactifs	25
II.1.2. Solvants	25
II.1.3. Produits pour les tests biologiques	25
II.2. METHODES D'ANALYSES	26
II.2.1. Composition chimique des matériaux	26
II.2.1.1. Chromatographie	26
II.2.1.1.a. Principe	26
II.2.1.1.b. Equipement	26
II.2.1.2. Points de fusion	26
II.2.1.2.a. Principe	26
II.2.1.2.b. Equipement	27
b.1) Banc KOFLER	27
b.2) Appareil numérique électro-thermal	28
II.2.1.3. Spectroscopie UV visible	28
II.2.1.3.a. Principe	28
II.2.1.3.b. Equipement	28
II.2.1.4. Spectroscopie d'absorption infrarouge IR	28

II.2.1.4.a. Principe	28
II.2.1.4.b. Régions du spectre de l'IR	29
II.2.1.4.c. appareillage d'essais	30
II.2.1.5. Résonance magnétique nucléaire	30
II.2.1.5.a. Principe	30
II.2.1.5.b. RMN à deux dimensions (2D)	31
II.2.1.5.c. appareillage d'essais	31
II.2.2. Structure des matériaux	32
II.2.2.1. Analyse par DRX sur monocristal	32
II.2.2.1.a. Choix du monocristal	32
II.2.2.1.b. Etude sur un diffractomètre BRUKER APEX II	33
II.2.2.1.c. Résolution et affinement des structures	33
II.3. AUTRES METHODES D'ETUDES	33
II.3.1. Analyse de la surface Hirshfeld	33
II.3.1.1. Principe de la surface de Hirshfeld	34
II.3.1.2. Propriétés de la surface de Hirshfeld	34
II.3.1.2.a. Les distances d_e et d_i	34
II.3.1.2.b. La distance d_{norm}	34
II.3.2. Etude de l'activité antimicrobienne	35
II.3.2.1. Les micro-organismes utilisés	35
II.3.2.3. Le témoin	36
II.3.2.4. Mode opératoire	36
II.3.3. Méthodes du calcul théorique utilisé	38
II.3.3.1. La méthode de la Théorie de la fonctionnelle de la densité	38
II.4. SYNTHÈSE DES 1, 3, 5-TRAZACYCLOHEXANES	40
II.4.1. Synthèse des 1, 3, 5-triazacyclohexanes symétriques	40
II.4.1.1. Synthèse du 1,3,5 triphényl-1,3,5- triazacyclohexane	40
II.4.1.2. Synthèse du 1,3,5 tribenzyl-1,3,5- triazacyclohexane	41
II.4.1.3. Synthèse du 1,3,5 tri (o-iodophényl) -1,3,5- triazacyclohexane	42
II.4.2. Synthèse organique des 1, 3, 5-triazacyclohexanes asymétriques	44
II.4.2.1. Synthèse du 1,3-di (p-chlorophényl)-5-benzyl-1, 3,5 triazacyclohexane	44
II.4.2.2. Synthèse du 1,3-di(p-fluorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane	45
II.4.2.3. Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-(p-méthoxyphényl) 1, 3,5-triazacyclohexane	46

II.4.2.4.Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-cyclohexyl-1,3,5-triazacyclohexane	48
II.4.2.5.Synthèse du 1,3-diphényl-5-(p-fluorobenzyl)-1,3,5-triazacyclohexane	49
II.4.2.6.Synthèse du 1,3-di(o-iodophényl)-5-(p-chlorophényl)-1,3,5-triazacyclohexane	50
II.4.2.7.Synthèse du 1,3-di(o-méthoxyphényl)-5-isopropyl-1,3,5-triazacyclohexane	51

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III. SYNTHÈSE DES 1,3,5-TRIS (SUBSTITUES)-1,3,5-TRIAZACYCLOHEXANES	53
III.1. MECANISME REACTIONNEL GENERAL DE LA SYNTHÈSE DE 1,3,5 –TRI (SUBSTITUES) – 1, 3,5- TRIAZACYCLOHEXANES	54
III.2. LA SYNTHÈSE	54
III.2.1. Synthèse des 1, 3,5-triazacyclohexanes symétriques	54
III.2.2. Synthèse des 1,3,5-triazacyclohexanes asymétriques	55
III.3. RESULTATS DES ANALYSES SPECTROSCOPIQUES IR, UV-VIS, RMN DU ¹ H ET ¹³ C	56
III.3.1. L'analyse par IR	56
III.3.2.Spectroscopie UV-Visible	59
III.3.3.Etude des propriétés de solvatochromisme de triazacyclohexane symétrique TAC3	62
III.3.3.1.Effet du solvant sur le spectre de l'absorbance	62
III.3.3.2.Résultats du solvatochromisme de triazacyclohexane symétrique TAC3	62
III.3.5.L'analyse par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du ¹ H et ¹³ C	65
III.4. L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE	71
III.4.1. Résolution et affinement	71
III.4.2. Description de deux structures	73
III.4.2.1. Description de la structure de 1,3-di (p-chlorophényl)-5-benzyl-1, 3,5-triazacyclohexane (TAC4)	73
III.4.2.1.a. L'unité asymétrique	73
III.4.2.1.b. La géométrie de l'entité organique	74

TABLE DES MATIÈRES

III.4.2.1.c. Les liaisons hydrogène	75
III.4.2.1.d. Les interactions C-H... π .	76
III.4.2.2. Description la structure de 1,3-di (p-fluorophényl)-5-benzyl-1, 3,5-triazacyclohexane (TAC5)	77
III.4.2.2.a. L'unité asymétrique	77
III.4.2.2.b. La géométrie de l'entité organique	80
III.4.2.1.c. Les liaisons hydrogène	82
III.4.3. Comparaison des paramètres structuraux de TAC4 et TAC5	84
III.5. ANALYSE DE SURFACE DE HIRSHFELD	85
III.6.ETUDE COMPUTATIONNELLE DE 1,3-DI (4-CHLOROPHENYL)-5-BENZYL-1, 3,5-TRIAZACYCLOHEXANE	89
III.6.1.Méthode de calcul utilisé	89
III.6.2.Paramètres géométriques optimisés	89
III.6.3.Spectroscopie UV-visible	91
III.6.4.Spectroscopie IR	93
III.6.5.Spectroscopie RMN	94
III.6.6.Etude des propriétés électroniques	95
III.7.VALORISATION DE QUELQUES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS	97
III.7.1.Évaluation de l'activité antibactérienne	97
III.7.1.1.Résultats et interprétation du test préliminaire antibactérien	97
CONCLUSION GENERALE	102
REFERENCES	104
ANNEXE	111
RÉSUMÉ	144
ABSTRACT	145
ملخص	146

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Figure I.1. La structure quasi tétraédrique de la méthanimine (méthyl amine)	4
Figure I.2. Structure moléculaire pour HMT (298 K)	5
Figure I.3. Conformation du Bn_3TAC	18
Figure I.4. Conformation du (p-fluorobenzènesulfonyl) $_3\text{TAC}$	19
Figure I.5. Conformation du (p-méthoxyphényl) $_3\text{TAC}$	20
Figure I.6. Conformation du (o-chlorophényl) $_3\text{TAC}$	20
Figure I.7. Conformation du (p-bromophényl) $_3\text{TAC}$	21
Figure I.8. Conformation du 1,3 di(o-fluorophényl)-5-propyl TAC	22
Figure I.9. Conformation du 1,3 di(p-bromophényl)-5-butyl TAC	22
Figure I.10. Conformation du 1,3di(p chlorophényl)-5-propyl TAC	23

CHAPITRE II : PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

Figure II.1. Illustration de la méthode d'aromatogramme	37
--	-----------

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Figure III.1. Les spectres infrarouges de TAC2 et du benzylamine	57
Figure III.2. Les spectres infrarouges de TAC5, benzylamine et p-fluoroaniline	58
Figure III.3. Spectre UV-Vis de TAC3 dans le chloroforme ($0,5 \cdot 10^{-4}\text{M}$)	60
Figure III.4. Spectres UV-Vis de TAC6 et TAC7 dans le dichlorométhane ($0,5 \cdot 10^{-4}\text{M}$)	61

Figure III.5. Spectre UV-visible du TAC4 dans l'hexane	62
Figure III.6. Spectre UV-Vis de TAC3 dans deux solvants organiques ($0,5 \cdot 10^{-4} \text{M}$)	64
Figure III.7. Spectre UV-Vis de TAC3 dans deux solvants organiques ($0,5 \cdot 10^{-4} \text{M}$)	64
Figure III.8. Ortep de l'unité asymétrique de la structure 1,3-di (p-chlorophényl)-5-benzyl-1, 3,5-triazacyclohexane. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont donnés avec une probabilité de 50%.	73
Figure III.9. Un tracé de style ORTEP et un schéma d'étiquetage des atomes pour TAC4	74
Figure III.10. Vue des arrangements supramoléculaires des molécules de TAC4	76
Figure III.11. La structure de la chaîne dimère unidimensionnelle de TAC4 stabilisée via des interactions C-H... π .	76
Figure III.12. Maille élémentaire de composé TAC5	77
Figure III.13. Ortep de l'unité asymétrique de la structure 1,3-di(4-fluorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont donnés avec une probabilité de 50%.	78
Figure III.14. Projections de la structure suivant les axes a (a) et b (b).	79
Figure III.15. Projection de la structure suivant l'axe c .	79
Figure III.16. géométrie de composé TAC5	81
Figure III.17. Les motifs de liaisons hydrogène formes par le graphe unitaire.	83
Figure III.18. La chaîne infinie $C_2^z(12)$ dans le composé TAC5	83
Figure III.19. (a) Vue des potentiels électrostatiques cartographiés sur les isosurfaces de densité électronique et (b) la surface de Hirshfeld 3-D cartographiée sur d_{norm} , pour le composé TAC4	86
Figure III.20. Surface de Hirshfeld du composé TAC5 cartographié avec d_{norm} .	86
Figure III.21. Les tracés d'empreintes digitales 2D et le diagramme des contributions en pourcentage de différents contacts interatomiques à la surface de Hirshfeld en TAC4.	87
Figure III.22. Empreintes digitales bidimensionnelles du composé TAC5 : tous les contacts intermoléculaires (a), contacts H...H (b), C...H (c), F...H (d), N...H(e), F...C (f) et F...F (g)	88

Figure III.23. Structure optimisée de TAC4 calculé au niveau B3LYP/6-31 + G(d,p).	90
Figure III.24. Spectre UV-visible théorique de TAC4 en utilisant du n-hexane comme solvant.	92
Figure III.25. Spectres IR expérimentaux et théoriques de TAC4	94
Figure III.26. Orbitales frontières (HOMO et LUMO) de 1,3-bis (p-chlorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazine au niveau TD-DFT/WB97XD/6-31G.	96
Figure III.27. Activité antibactérienne de TAC3 testé in vitro sur différentes souches bactériennes	98
Figure III.28. Activité antibactérienne de TAC5 testé in vitro sur différentes souches bactériennes	98
Figure III.29. Activité antibactérienne de TAC6 testé in vitro sur différentes souches bactériennes	99
Figure III.30. Activité antibactérienne de TAC8 testé in vitro sur différentes souches bactériennes	99
Figure III.31. Spectre UV-Vis de TAC2 dans le dichlorométhane	111
Figure III.32. Spectre UV-Vis de TAC4 dans le dichlorométhane	111
Figure III.33. Spectre UV-Vis de TAC5 dans le dichlorométhane	112
Figure III.34. Spectre UV-Vis de TAC6 dans le dichlorométhane	112
Figure III.35. Spectre UV-Vis de TAC7 dans le dichlorométhane	113
Figure III.36. Spectre UV-Vis de TAC8 dans le dichlorométhane	113
Figure III.37. Spectre infrarouge de benzylamine	114
Figure III.38. Spectre infrarouge de p-chloroaniline	115
Figure III.39. Spectre infrarouge de p-fluoroaniline	116
Figure III.40. Spectre infrarouge de TAC1	117
Figure III.41. Spectre infrarouge de TAC2	118
Figure III.42. Spectre infrarouge de TAC3	119
Figure III.43. Spectre infrarouge de TAC4	120
Figure III.44. Spectre infrarouge de TAC5	121
Figure III.45. Spectre infrarouge de TAC6	122
Figure III.46. Spectre infrarouge de TAC7	123
Figure III.47. Spectre infrarouge de TAC8	124
Figure III.48. Spectre infrarouge de TAC9	125
Figure III.49. Spectre infrarouge de TAC10	126

Figure III.50. Spectre RMN ^1H de TAC1	127
Figure III.51. Spectre RMN ^1H de TAC4	128
Figure III.52. Spectre RMN ^1H de TAC6	129
Figure III.53. Spectre RMN ^1H de TAC7	130
Figure III.54. Spectre RMN ^{13}C de TAC1	131
Figure III.55. Spectre RMN ^{13}C de TAC4	132
Figure III.56. Spectre RMN ^{13}C de TAC6	133
Figure III.57. Spectre RMN ^{13}C de TAC7	134

LISTE DES SCHÉMAS

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Schéma I.1. Réaction de synthèse d'hexaméthylentétramine	5
Schéma I.2. Réaction de formation d'imine	6
Schéma I.3. La réaction de condensation entre l'amine primaire et la formaldéhyde pour donner le R ₃ TAC	8
Schéma I.4. Synthèses de triazacyclohexane.	9
Schéma I.5. Les types de triazacyclohexane symétriques.	9
Schéma I.6. Les types de triazacyclohexanes asymétriques	10
Schéma I.7. Décomposition de R ₃ TAC dans le milieu acide concentré.	10
Schéma I.8. Vue de la conformation chaise	12
Schéma I.9. Vue de la conformation bateau	12
Schéma I.10. Un cyclohexane monosubstitué	13
Schéma I.11. Diagramme d'un point de vue énergétique	13
Schéma I.12. Les différentes conformations d'un cyclohexane	15
Schéma I.13. Profil d'énergie pour l'inversion du cyclohexane.	15
Schéma I.14. Les modèles distincts de l'orientation des substituants de triazacyclohexane	16
Schéma I.15. Les Interactions entre les doublets libres et les substituants axiaux de triazacyclohexane	16

CHAPITRE II : PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

Schéma II.1. L'antibiotique gentamicine	36
Schéma II.2. Synthèse de (ph) ₃ TAC	40
Schéma II.3. Synthèse de (Bn) ₃ TAC	41
Schéma II.4. Synthèse de (o-IPh) ₃ TAC	42
Schéma II.5. Synthèse de Bn(p-ClPh) ₂ TAC.	43
Schéma II.6. Synthèse de Bn(p-FPh) ₂ TAC	45
Schéma II.7. Synthèse de p-méthoxyphényl(Bn) ₂ TAC	46
Schéma II.8. Synthèse de cyclohexyl(Bn) ₂ TAC.	47
Schéma II.9. Synthèse de p-FBn(Ph) ₂ TAC	49
Schéma II.10. Synthèse de p-ClPh (o-IPh) ₂ TAC	50

Schéma II.11. Synthèse de isopropyle (o-methoxyphényl) ₂ TAC	51
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	
Schéma III.1. Mécanisme réactionnel général de la synthèse de 1,3, 5-triazacyclohexanes	53
Schéma III.2. Réaction de synthèse de TAC1, TAC2 et TAC3	54
Schéma III.3. Réaction de synthèse de TAC4- TAC10	55
Schéma III.4. RMN ¹³ C : déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC3	66
Schéma III.5. RMN ¹³ C : déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC4	69
Schéma III.6. RMN ¹³ C : déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC6	70
Schéma III.7. RMN ¹³ C : déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC7	70

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Tableau I.1. La préférence d'un certain nombre de cyclohexanes substitués pour le conformère équatorial par rapport au conformère axial.	14
Tableau I.2. Barrières d'inversion du cycle et d'inversion d'azote dans un triazacyclohexane (R ₃ TAC)	17
Tableau I.3. Exemples sur la conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes symétriques	20
Tableau I.4. Exemples sur la conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes asymétriques	22

CHAPITRE II : PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

Tableau II.1. Les souches bactériennes	35
---	----

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau III.1. Point de fusion, Rendement et R _f de dérivés 1,3,5-triazacyclohexane symétriques	55
Tableau III.2. Point de fusion, Rendement et R _f de dérivés 1,3,5-triazacyclohexane asymétriques	56
Tableau III.3. Les valeurs de bandes d'absorptions de TAC2 et TAC3	56
Tableau III.4. Données spectrales UV/Vis de TAC3 et TAC8 dans des solvants organiques de polarités différentes	64
Tableau III.5. Les signaux de RMN ¹ H des triazacyclohexanes asymétriques synthétisés TAC4-TAC10 dans CDCl ₃	67
Tableau III.6. Les données cristallographiques, conditions d'enregistrement et d'affinement du composé TAC4 et TAC5.	71
Tableau III.7. Angles dièdre (°) entre les différents groupements dans le composé TAC5	81
Tableau III.8. Comparaison des paramètres structuraux de TAC4 et TAC5	84

Tableau III.9. Paramètres géométriques (Å , $^\circ$) de composé TAC4	91
Tableau III.10. Énergies d'excitation et forces d'oscillateur calculées dans le TD-DFT/WB97XD/6- Niveau 31G en phase gazeuse et modèle PCM	93
Tableau III.11. Déplacements chimiques RMN ^1H expérimentaux et calculés (ppm) de TAC4.	94
Tableau III.12. Déplacements chimiques RMN ^{13}C expérimentaux et calculés (ppm) de TAC4.	95
Tableau III.13. L'énergie totale E_{tot} , l'enthalpie H, l'énergie libre G et l'entropie de composé TAC4 à 298 K (kcal/mol) calculé au niveau B3LYP/6-31 + G(d,p).	96
Tableau III.14. Méthode de diffusion sur disque - zones d'inhibition (mm) des composés synthétisés et de l'antibiotique gentamicine.	100
Tableau III.15. Sensibilité des bactéries pathogènes humaines au composé TAC4.	101
Tableau III.16. Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope ou équivalent isotrope (Å^2) pour TAC4	135
Tableau III.17. Paramètres de déplacement atomique (Å^2) pour TAC4	136
Tableau III.18. Paramètres géométriques (Å , $^\circ$) pour TAC4	137
Tableau III.19. Géométrie de la liaison hydrogène (Å , $^\circ$) pour TAC4	139
Tableau III.20. Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope ou équivalent isotrope (Å^2) pour TAC5	140
Tableau III.21. Paramètres de déplacement atomique (Å^2) pour TAC5	141
Tableau III.22. Paramètres géométriques (Å , $^\circ$) pour TAC5	141
Tableau III.23. Géométrie de la liaison hydrogène (Å , $^\circ$) pour TAC5	143

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La chimie des composés azotés est un sujet très vaste et complexe d'une grande importance tant industrielle qu'académique. Un grand nombre de molécules biologiques sont des dérivées hétérocycliques azotées. En conséquence, l'importance de la chimie des hétérocycles a suscité de nombreux sujets de recherche des études d'actualité, ceci s'explique par la présence de l'atome d'azote dans de nombreuses biomolécules naturelles [1].

Les structures hétérocycliques, principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale [2] ou produites par voie de synthèse. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, ont montré une activité pharmacologique remarquable [3-7]. Les composés azotés hétérocycliques représentent une classe importante de ligand dans la chimie de coordination des métaux de transition [8-9].

Ces composés sont intéressants car ils offrent une variété de possibilités pour l'étude de la conformation des cycles par spectroscopie et l'analyse de la structure cristalline des rayons X [10], en raison de la présence d'un doublet ou des doublets électroniques libres portés par les atomes de nitrogène, ainsi que sont riches en liaisons carbone-azote. Cette liaison, C-N, a été utilisée ces dernières années comme motif structural clé dans divers agents bioactifs. En particulier, la méthénamine, contient ces liaisons C-N, a fait leur chemin en tant qu'agents pharmaceutiques. De par certaines de ses caractéristiques, ce composé est utilisé comme antiseptiques dans le traitement des infections des voies urinaires basses [11].

La mise en évidence des activités, très variées, de cette molécule encourage les chercheurs à la synthèse de nouvelles séries de composés azotés hétérocycliques portant principalement sur le thème de triazacyclohexanes. Les dérivés N-substitués du 1,3,5-triaza cyclohexane (R_3 TAC) ont suscité un immense intérêt en chimie de coordination (organométallique) [12] et médicinale. Ce sont les dérivés réduits de la 1,3,5-triazine, souvent appelée hexahydro-1,3,5-triazine, qui fournissent trois sites azotés équivalents.

Cette série de composés est très variable et facilement accessible par une simple réaction de condensation d'amines primaires avec le formaldéhyde [13].

Les N-hétérocycles saturés à six membres montrent généralement une préférence marquée pour la conformation chaise par rapport à la forme twist-boat [10]. C'est un cas analogue à celui du cyclohexane, ces molécules adoptent une conformation chaise avec une orientation axiale di-équatoriale (eea) pour les substituants alkyle [14-15], et une orientation équatoriale di-axiale (eaa) pour les substituants aryle [16]. Ce type de composés peut être utilisé comme ligands pour de nouveaux complexes qui ont comme rôle des catalyseurs dans la polymérisation et la trimérisation des oléfines [17], peuvent être utilisés comme agents antibactériens [18].

Dans ce sens notre équipe de recherche a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux composés hétérocycliques azotés de type triazacyclohexanes. Les composés 1,3,5-triazacyclohexane caractérisés par l'existence de groupes CN et d'atomes d'halogène ont montré une activité contre les souches de micro-organismes [18-21].

Nous nous sommes intéressés dans le présent travail à préparer quelques ligands 1,3,5-tris (substitués)-1,3,5-triazacyclohexanes, qui feront l'objet de tests biologiques.

Ce manuscrit est subdivisé en trois chapitres:

Le premier chapitre est consacré à des rappels bibliographiques sur les amines primaires, les composés hétérocycliques azotés et les triazacyclohexanes.

Le deuxième chapitre, rassemble les différentes procédures et les protocoles expérimentaux suivis au cours de ce travail, ainsi que les résultats spectroscopiques et autres caractéristiques physiques des composés synthétisés.

Le dernier chapitre, est destiné vers la synthèse de deux types de triazacyclohexanes, leur étude spectroscopique, étude des propriétés de solvatochromisme, cristallographique, étude théorique, analyse de surface de hirshfeld et l'évaluation de l'activité biologique de certains ligands 1, 3,5-tris (substitués)-1, 3,5-triazacyclohexanes synthétisés.

Enfin, on a clôturé par une conclusion générale. De même, les annexes A à F concernent les spectres UV, IR, RMN (^1H et ^{13}C) et les tableaux des données cristallographiques et géométriques de deux composés synthétisés (Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope ou équivalent isotrope, Paramètres de déplacement atomique, Paramètres géométriques, géométrie de la liaison hydrogène).

CHAPITRE I

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



Charles Adolphe Wurtz (ou Würtz)

I. GENERALITES SUR LES AMINES PRIMAIRES**I.1. INTRODUCTION**

Découvertes par WARTZ en 1849, les amines furent initialement appelées alcaloïdes artificiels [22]. Ce sont des composés organiques azotés, dérivant de l'ammoniaque [23] par remplacement d'un, deux ou trois atomes d'hydrogène par autant de groupes hydrocarbonés (alkyle, aryle) et désignés respectivement par amines primaires, secondaires ou tertiaires. Les arylamines, dont l'amine est le représentant le plus simple, ont une importance pratique considérable pour la synthèse de médicaments, des colorants et d'autres dérivés aromatiques, les alkylamines n'ont que des débouchés limités dans l'industrie pharmaceutique [22].

En revanche, les amines naturelles à fonction simple, sont exceptionnelles et on peut citer triméthylamine $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ parmi les produits des putréfactions de la chair des poissons, tetraméthylammonium $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ dans les vinasses de betteraves [22].

I.2. PROPRIETES CHIMIQUES ET PHYSIQUES DES AMINES PRIMAIRES [24]

Les propriétés des amines sont en grande partie définies par la présence de la paire d'électrons sans liaison sur l'atome d'azote central hybridé sp^3 . Ce qui permet de réaliser une structure qui est approximativement tétraédrique. Trois sommets de tétraèdre sont occupés par les trois substituants alors que le quatrième est le noyau centre de la paire électronique libre, c'est cette paire électronique libre qui est à l'origine des propriétés basiques et nucléophiles des alkylamines on qualifie souvent de pyramidale, la géométrie tridimensionnelle qui adopte l'atome d'azote dans la structure avec les trois substituants, comme représente la figure I.1.

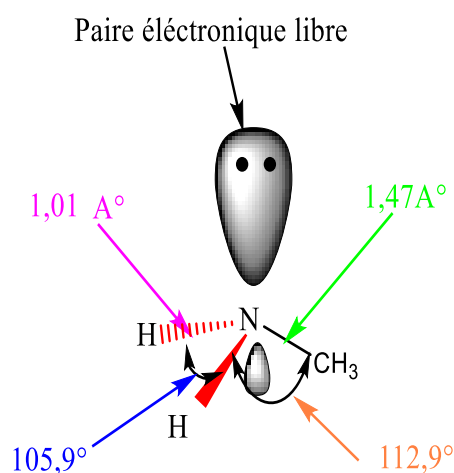


Figure I.1. La structure quasi tétraédrique de la méthylamine

L'atome d'azote porte un doublet libre adopte souvent une géométrie tétraédrique, analogue (semblable) à celle du carbone avec une paire libre à la place de la quatrième liaison, cette paire donne la nature basique et nucléophile aux amines primaires.

Les amines primaires présentent généralement une géométrie tétraédrique autour de l'hétéroatome. Cet arrangement n'est toutefois pas rigide en raison d'un processus d'isomérisation rapide causé par une inversion.

L'azote est moins électronégatif que l'oxygène alors les amines primaires forment bien des liaisons hydrogènes. Ces liaisons sont moins fortes que celles dans les alcools, par conséquent, les points d'ébullition des amines primaires sont relativement plus bas que ceux des alcools et sont solubles dans différents solvants organiques.

Un bon nombre de composés physiologiquement actifs ont une activité biologique grâce à la présence de groupe amino, surtout ceux qui ont la forme d'hétérocyclique telle que l'hexaméthylentétramine [25].

1.3. L'HEXAMETHYLENETETRAMINE (HMT)

1.3.1. Définition

L'hexaméthylentétramine (HMT, $C_6H_{12}N_4$) : nommé aussi formamine, urotropin, méthénamine et hexasamine [25], est un composé chimique qui a une structure

hétérocyclique condensée, se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou de cristaux incolores et brillants, il est pratiquement inodore, soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme, et insoluble dans l'éther.

1.3.2. Synthèse et structure de la HMT

La HMT est obtenue par une réaction de condensation entre le formaldéhyde et l'ammoniac, qui peut être réalisée en phase gazeuse ou en solution [25].

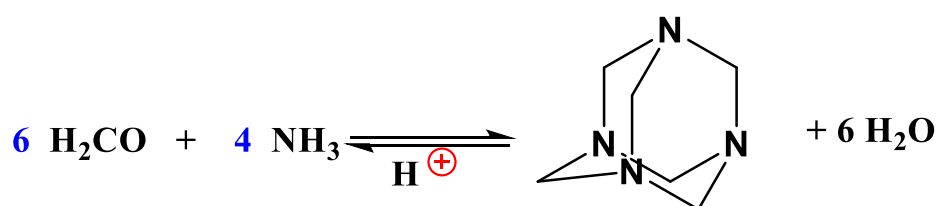


Schéma I.1. Réaction de synthèse d'hexaméthylentétramine

La HMT ($\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ possède quatre atomes d'azote reliés entre eux par des groupements méthylène. Cette molécule présente donc une structure cage, symétrique.

La structure cristalline de la HMT est d'abord déterminée par Dickenson & Raymond (1923), a suscité beaucoup d'intérêt parce que c'est une structure moléculaire simple avec des symétries [26] (Figure I.2).

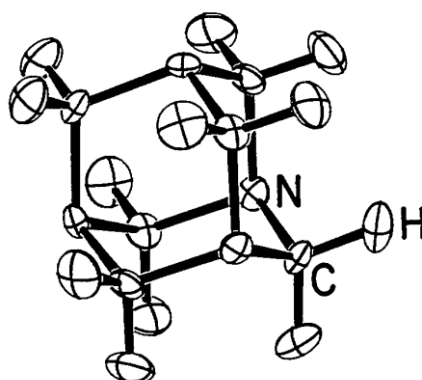


Figure I.2. Structure moléculaire pour HMT (298 K)

1.3.3. Utilisations de la HMT [25]

La HMT est un composé organique et un médicament couramment utilisé en tant qu'agent antibactérien dans les infections des voies urinaires [11.25].

Aminoalcool imine

Schéma I.2. Réaction de formation d'imine

Si l'amine est primaire, ce qui assure la présence d'un H sur l'azote dans l'ainoalcool, celui-ci se déshydrate spontanément et il se forme une imine, que l'on appelle aussi « base de Schiff».

La fonction amine recouvre un ensemble très étendu de composés où on distingue plusieurs séries:

- Hétérocyclique : l'atome d'azote est engagé dans un cycle qui peut être ou non aromatique.
- Acyclique : l'atome d'azote est relié à un ou plusieurs groupes alkyles.
- Alicyclique : l'atome d'azote est lié à un cycle non aromatique.
- Aromatique : l'atome d'azote est lié à un cycle aromatique, exemple : phénylamine.

II. GENERALITES SUR LES COMPOSES HETEROCYCLIQUES AZOTES**II.1. DEFINITION**

Un hétérocycle est un composé à chaîne fermée dont le cycle comporte dans son enchainement principal, un ou plusieurs atomes autres que des carbones, les hétéroatomes les plus courants sont l'oxygène, l'azote et le soufre ^[28], les cycles les plus stables sont comme dans le cas des hydrocarbures cycliques, ceux qui comportent cinq ou six chaînons .

Les hétérocycliques à six chaînons contenant un azote ressemblent tous à la confirmation en chaise du cyclohexane, mais sont modifiées de manière à s'adapter aux longueurs de liaison (0,147 nm) et aux angles des liaisons caractéristiques de l'hétéro atome. Les liaisons plus courtes impliquant une interaction répulsive plus forte avec les hydrogènes axiaux du C₄ et du C₆ ^[29].

La synthèse des hétérocycles à six chaînons peut être réalisée à partir de combinaisons variables de petites molécules acycliques par assortiment complémentaire de fonctionnalités nucléophiles et électrophiles ^[29].

L'importance des hétérocycles ressort de la variété des composés de ce type existant à l'état naturel ou qui sont fabriqués dans l'industrie des colorants ou des produits pharmaceutiques beaucoup d'entre eux ont un rôle physiologique important dans les végétaux et les animaux [30]. Beaucoup de composés hétérocycliques sont également des membres d'une famille de composés connus sous le nom d'alcaloïdes, qui sont des bases azotées d'origine naturelle [31].

La réaction de condensation des amines primaires et de formaldéhyde donne des composés organiques hétérocycliques azotés saturés notés R_3TAC . C'est une réaction de synthèse très importante dans notre travail de recherche scientifique.

II.2. LES COMPOSES 1, 3,5- TRIAZACYCLOHEXANES

Les composés 1, 3, 5-trisubstitués -1, 3, 5- triazacyclohexanes (hexahydro-1,3,5-triazine) sont des composés organiques hétérocycliques azotés saturés, ils peuvent être préparés ordinairement par la réaction de condensation de formaldéhyde aqueuse et d'une amine primaire aliphatique ou aromatique (Schéma I.3) [13].

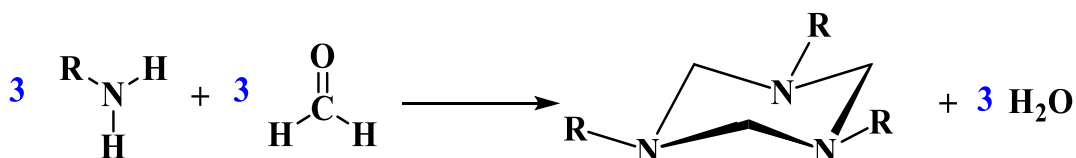


Schéma I.3. La réaction de condensation entre l'amine primaire et la formaldéhyde pour donner le R_3TAC

II.3. LES METHODES GENERALES DE PREPARATION DE TRIAZACYCLOHEXANES

Les composés 1, 3,5-trisubstitués-1, 3,5- triazacyclohexanes sont préparés ordinairement par les procédés suivants:

- 1- la réaction de condensation de formaldéhyde aqueux (formaline) et d'une amine primaire aliphatique ou aromatique, parfois en présence de l'ion hydroxyde, formellement en donnant des imines qui se trimérisent en donnant les 1, 3,5- triazacyclohexanes [32] (Schéma I.4).
- 2- Combinaison directe d'un paraformaldéhyde avec une amine primaire [33].

- 3- Addition d'un formaldéhyde à une solution d'amine primaire dans l'alcool [34].
- 4- Ajout du paraformaldéhyde à l'amine primaire dans un solvant aromatique (toluène, xylène, ...) avec ou sans base [35].
- 5- Condensation élaborée dans des conditions anhydres en chauffant l'amine primaire avec le paraformaldéhyde dans un solvant inerte ou avec le diméthylsulfoxyde (CH₃)₂SO en présence de pentoxyde de phosphore (P₂O₅) pour engendrer le formaldéhyde [36].

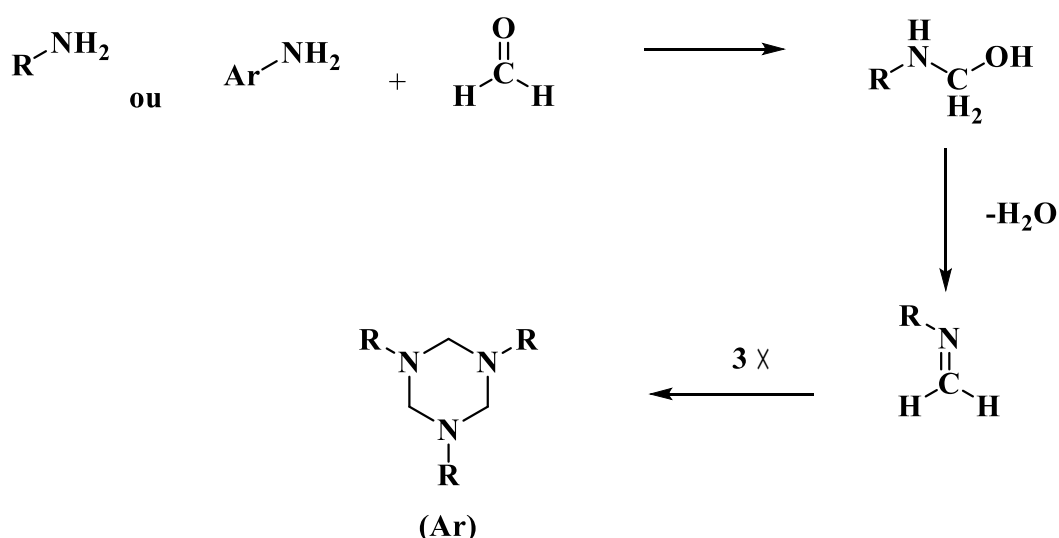


Schéma I.4. Synthèses de triazacyclohexane.

II.4. LES TYPES DE TRIAZACYCLOHEXANES

II.4.1. Les composés triazacyclohexanes symétriques

Les composés 1,3,5-trialkyl-1,3,5-triazacyclohexanes et 1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes sont des triazacyclohexanes symétriques (TACs) (Schéma I.5), où tous les substitués portés par les atomes d'azote sont les mêmes, ces derniers sont largement connus depuis 1885, ils ont été synthétisés à partir d'une simple réaction de condensation d'amine primaire et de formaldéhyde [35].



Schéma I.5. Les types de triazacyclohexane symétriques.

II.2.2. Les composés triazacyclohexanes asymétriques

Les composés triazacyclohexanes asymétriques (TACAs) sont des composés avec des substituants portés par les atomes d'azote différents R^1R_2TAC , ArR_2TAC , RAr_2TAC , Ar^1Ar_2TAC (Schéma I.6), ils ont été synthétisés à partir d'une réaction de condensation mixte d'amines primaires différentes (alkylamine ou arylamine) avec un excès de formaline [35].

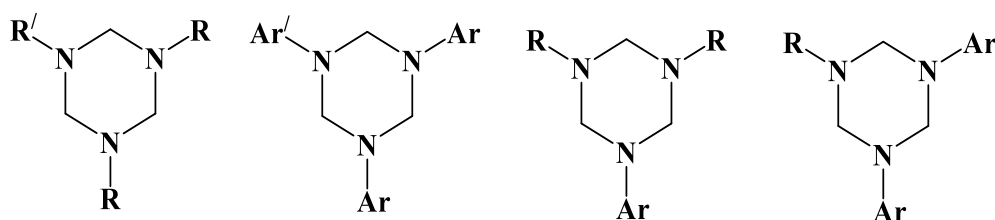


Schéma I.6. Les types de triazacyclohexanes asymétriques

Cette synthèse dépend de conditions de travail, la température, le temps de la réaction et la réactivité des deux amines, cette réactivité comprend à la fois la force des donateurs de doublets libres d'azote à un électrophile comme le formaldéhyde et les effets stériques communiqués par la taille et la forme du groupement alkyle attaché à cet azote [35].

II.5. COMPOSES TRIAZACYCLOHEXANES ET STABILISATION

Les composés triazacyclohexanes se décomposent assez facilement en milieu acide concentré, et sont stables dans les milieux neutres ou basiques, la structure cyclique de triazacyclohexane (R_3TAC) est en équilibre avec son alkylméthylèneimine lequel réagit avec l'eau pour libérer l'amine primaire et le formaldéhyde [37] (Schéma I.7).

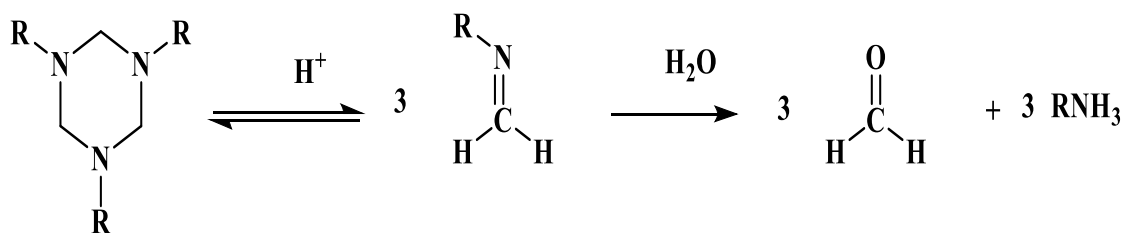


Schéma I.7. Décomposition de R_3 TAC dans le milieu acide concentré.

II.6. IMPORTANCE DES COMPOSES 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANES

Les composés triazacyclohexanes sont de première importance pour les chimistes travaillant dans l'industrie chimique, ils sont utilisés comme anticorrosives biocides [38] (antivirales, bactéricides, fongicides, herbicides, insecticides), constituants de teintures, auxiliaires des polymères résistent à la flamme et à l'oxydation, colorants.

Les complexes triazacyclohexanes sont des bons systèmes de nombreux enzymes biologiques de cuir qui sont entraînés dans l'activation d'oxygène [39].

Les 1,3,5-trialkyl-1,3,5-triazacyclohexanes, donnent des complexes stables avec plusieurs métaux [24] : Chrome III, Nickel (II), et Cuivre II [35].

II.7. CONFORMATION DE 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE

Le mot «conformation», utilisé pour la première fois par W.N.Haworth [40], peut être défini de plusieurs façons. L'une des définitions les plus générales est la suivante: les conformités d'une molécule sont ces arrangements dans l'espace des atomes de la molécule qui ne sont pas superposables les uns aux autres. Une telle définition comprend des arrangements d'atomes dans lesquels une contrainte angulaire a été introduite, bien que ce ne soit pas normalement d'une grande importance. Ainsi, toutes les molécules auront en théorie un nombre infini de conformations. Il est bon de mentionner que les complexités qui pourraient résulter de telles considérations sont minimisées par le fait que, en général, seulement quelques-unes des conformations possibles sont énergiquement préférées [41].

En raison de la grande similitude entre la conformation de triazacyclohexane et la conformation de cyclohexane [35]. Nous avons d'abord réalisé une étude conformationnelle d'un cyclohexane.

II.7.1. Etude conformationnelle d'un cyclohexane

II.7.1.1. Projection de Newman de cyclohexane

Il existe plusieurs façons de représenter une molécule de cyclohexane. Certaines de ces représentations aidant bien à la compréhension des mécanismes réactionnels, ce qui est le cas notamment de la projection de Newman. Cette projection s'applique à de nombreuses molécules linéaires mais aussi à des molécules cycliques, comme les cyclohexanes qu'ils soient sous forme chaise, chaise inverse, ou bateau.

Comme son nom l'indique la projection de Newman est une projection selon un axe. Ainsi, pour les cyclohexanes, on se projette selon deux axes parallèles. Comme d'habitudes, une partie des carbones et leurs substituants seront vers l'avant alors que l'autre partie sera vers l'arrière (Schéma I.8-I.9) ^[42].

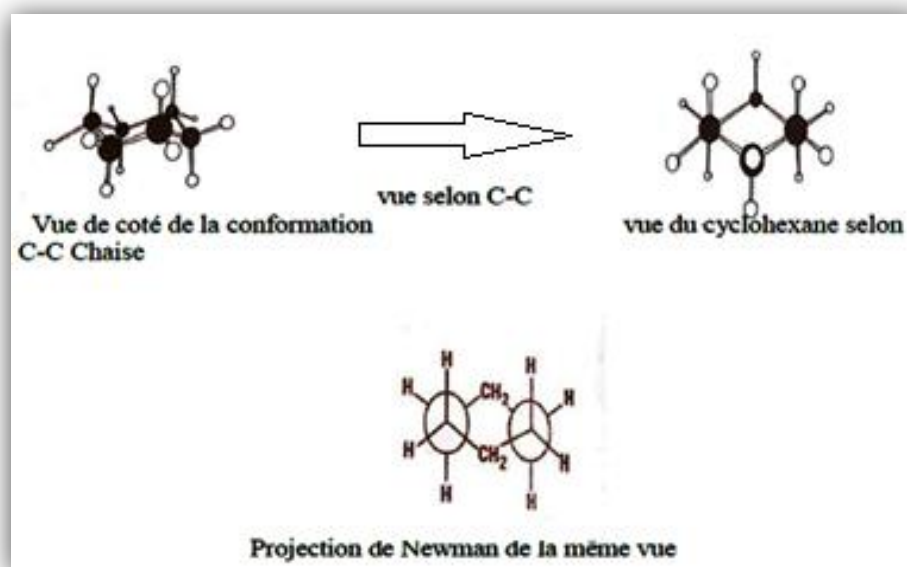


Schéma I.8. Vue de la conformation chaise

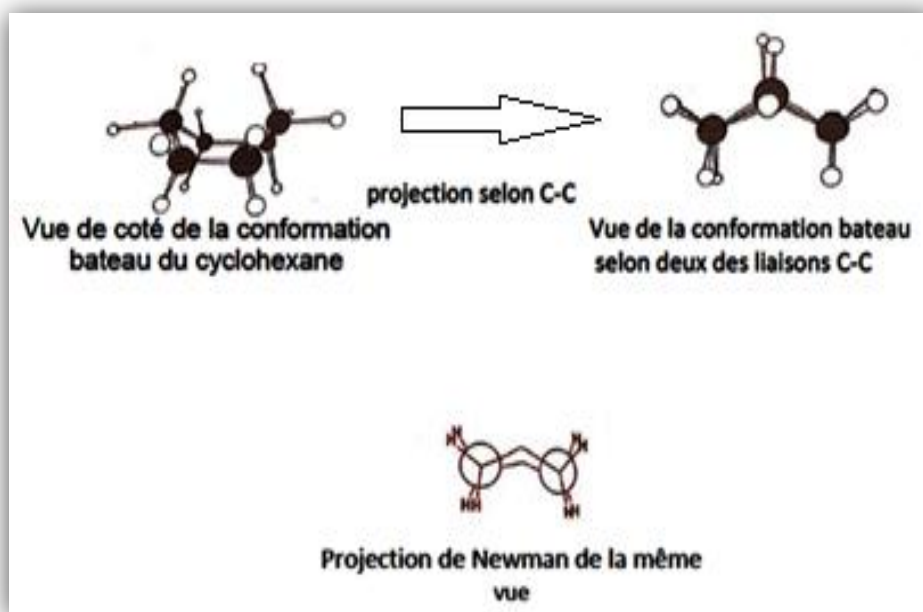


Schéma I.9. Vue de la conformation bateau

II.7.1.2. Cyclohexanes monosubstitués

Les substituants préfèrent être en position équatoriale ^[43.44]. Car en position axiale, ils génèrent des interactions avec les hydrogènes en position 3 et 3'. On appelle ces interactions des interactions 1,3 diaxiales, c'est-à-dire des interactions entre deux groupes en positions axiales : les groupes en positions 1 et 3 ainsi que 1 et 3'.

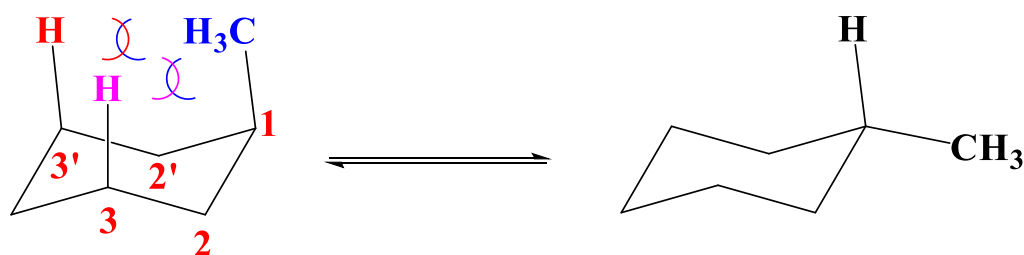


Schéma I.10. Un cyclohexane monosubstitué

Le diagramme ci-dessous (Schéma I.11) représente cela d'un point de vue énergétique. Sur le premier conformère on a alors une interaction 1,3-diaxiale, ce qui

conduit à un conformère peu stable. Il faut donc passer au conformère chaise inverse dans lequel le groupe méthyle est en équatoriale, il en résulte donc un niveau d'énergie plus bas pour le conformère chaise inverse. Cependant, lors du passage au conformère chaise inverse, il est nécessaire de passer par la forme bateau, qui elle est élevée en énergie.

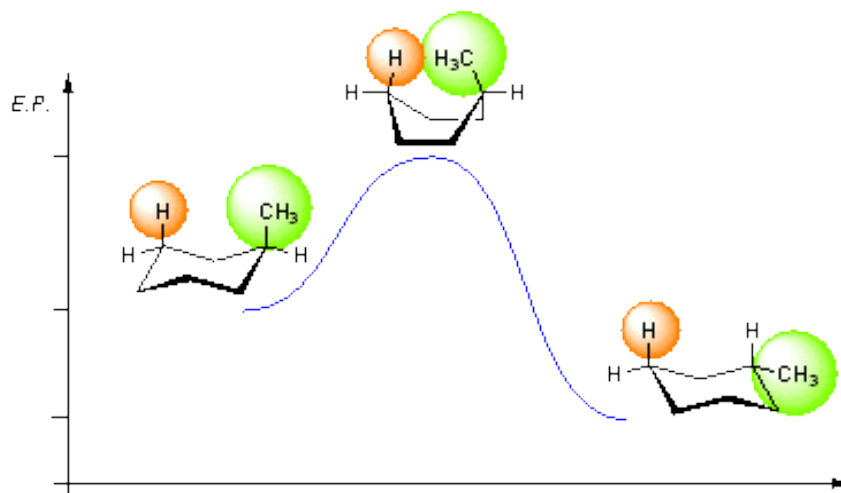


Schéma I.11. Diagramme d'un point de vue énergétique

Le cyclohexane monosubstitué favorise la conformation chaise avec l'orientation équatoriale que l'axiale ^[43,44], les résultats de tableau 1 montre la préférence d'un certain nombre de cyclohexanes substitués pour le conformère équatorial par rapport au conformère axial.

Tableau I.1. La préférence d'un certain nombre de cyclohexanes substitués pour le conformère équatorial par rapport au conformère axial.

R	Constante d'équilibre K	Différence d'énergie entre le conformère axiale et le conformère équatorial, KJ.mol^{-1}	% du conformère équatorial
H	1	0	50
Me	19	7.3	95
Et	20	7.5	95
i-Pr	42	9.3	98

K : (concentration de conformère équatorial / concentration de conformère axial)

II.7.1.3. L'inversion d'un cycle du cyclohexane ^[42]

Il existe en réalité deux conformations chaise différentes, et la molécule de cyclohexane peut changer sa conformation d'équilibre entre ces deux formes. Les atomes d'hydrogène en position axiale dans une conformation chaise se retrouvent en position équatoriale dans l'autre, et vice-versa. Ces deux conformations chaise sont en équilibre rapide à température ambiante et sont donc indiscernables par RMN du proton à 25 °C. Le mécanisme détaillé de l'inversion de conformation chaise a été sujet de plusieurs études et de débats, mais il est aujourd'hui connu.

Les conformations les plus importantes sont indiquées comme suit: chaise (1), demi-chaise (2), bateau tordu (3) et bateau (4). On remarque que les atomes d'hydrogène en position axiale (en bleu dans la structure en haut à gauche) se retrouvent en position équatoriale dans la seconde conformation chaise, et vice-versa.

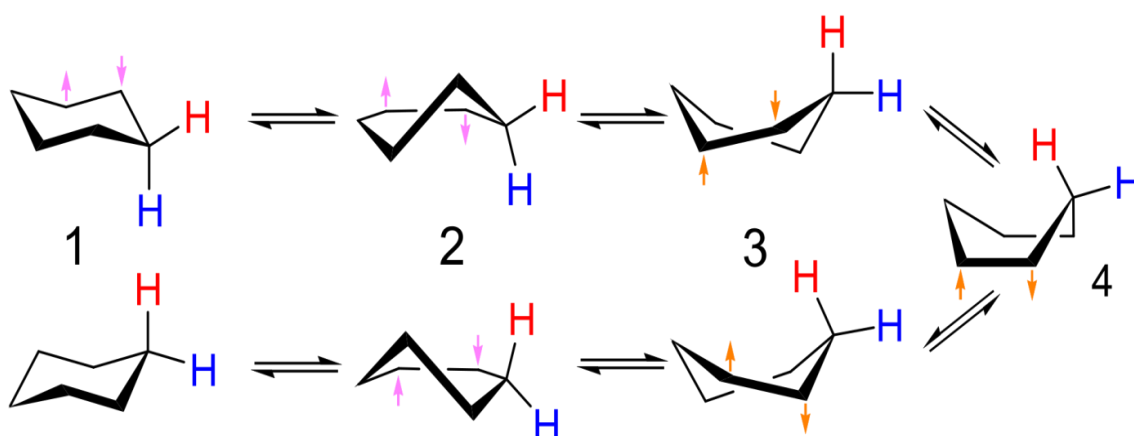


Schéma I.12. Les différentes conformations d'un cyclohexane

Le profil d'énergie pour l'inversion du cyclohexane est tracé sur le schéma 13. On retrouve les conformations : chaise (A), bateau tordu (B), bateau (C) et demi-chaise (D). La conformation chaise est choisie comme référence d'énergie.

La conformation demi-chaise est l'état de transition permettant d'atteindre la première conformation bateau tordu, et la conformation bateau est l'état de transition entre les deux conformations bateau tordu. L'énergie d'activation de l'inversion de conformation chaise est de 43 KJ.mol⁻¹, ce qui est inférieur à l'énergie d'agitation thermique à 25 °C: c'est pourquoi les deux conformations chaise sont en équilibre à température ambiante.

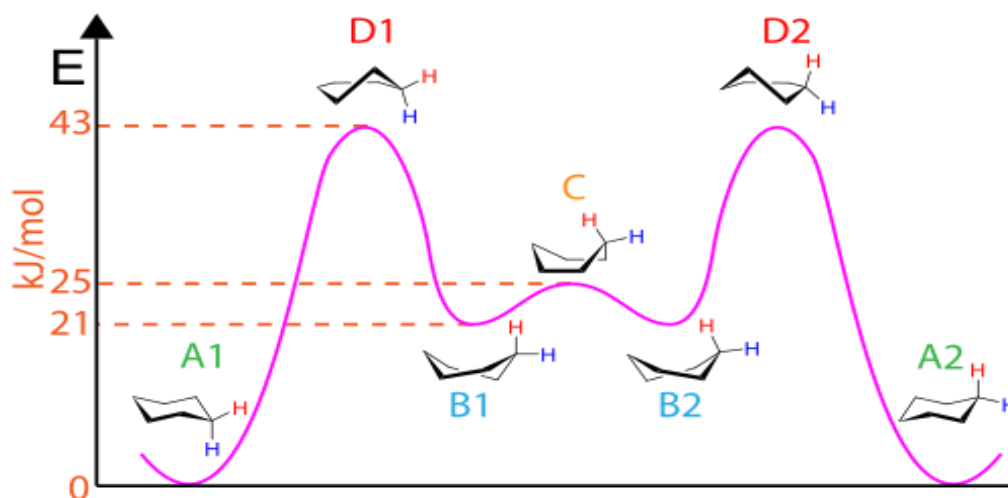


Schéma I.13. Profil d'énergie pour l'inversion du cyclohexane.

II.7.2. Les modèles de l'orientation des substituants de triazacyclohexane

Plusieurs conséquences conformationnelles des doublets électroniques libres portés par les hétéroatomes exemple (l'effet anomérique) ^[45-47] ont été remarquées dans la chimie des hétérocycles ^[48]. Pour les hétérocycles azotés saturés de type 1, 3,5-trisubstitués 1, 3,5-triazacyclohexanes trois conformations chaise peuvent être considérées (eee, eea et eaa, avec e= équatoriale et a= axiale) ^[49-50] (Schéma I.14).

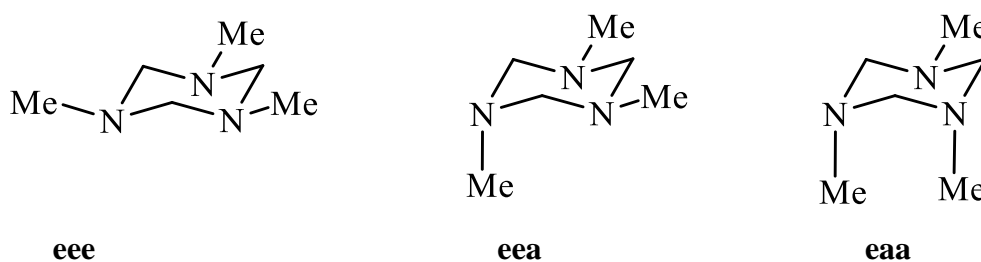


Schéma I.14. Les modèles distincts de l'orientation des substituants de triazacyclohexane

Chacune de ces conformations a des interactions axiales impliquant les doublets électroniques libres ou les substituants portés par l'atome d'azote [49].

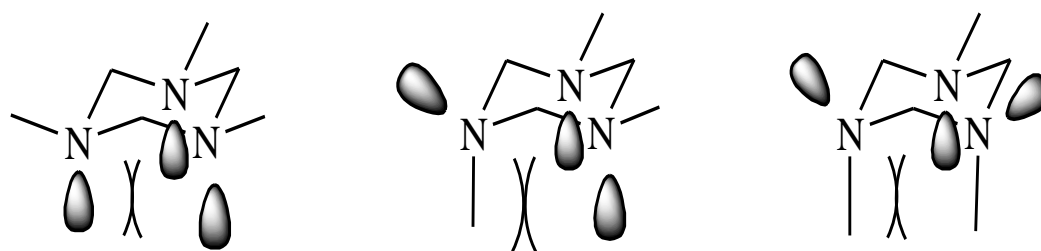


Schéma I.15. Les Interactions entre les doublets libres et les substituants axiaux de triazacyclohexane

II.7.3. L'inversion du cycle triazacyclohexane

Les triazacyclohexanes peuvent subir des inversions d'un cycle, les groupes qui ont été mis dans une position équatoriale peuvent être dans une autre position axiale. Les atomes d'azote dans les triazacyclohexanes peuvent également subir une inversion d'azote ; ce processus est plus facile à se produire et il permet l'échange d'un seul substituant de position équatoriale vers une position axiale. Ces deux changements donnent un équilibre entre les différentes conformations, mais cet équilibre est poussé vers la géométrie la plus stable [10].

À partir des spectres RMN H^1 , la barrière à l'inversion du cycle a été estimée à $\Delta G^* = 13.2 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ à -5°C et la barrière à l'inversion de l'azote à $\Delta G^* = 7.2 \pm 0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ à -123.5°C . Les barrières à l'inversion du cycle dans les dérivés 1,3,5-trialkyle diminuent avec l'augmentation de la taille des substituants. Et les valeurs d'inversion de l'azote ΔG^* suivent une tendance similaire (Tableau I.2) [10].

Tableau I.2. Barrières d'inversion du cycle et d'inversion d'azote dans un triazacyclohexane (R_3TAC)

Composé	L'inversion du cycle		l'inversion d'azote	
	ΔG^* (kcal mol ⁻¹)	T(°C)	ΔG^* (kcal mol ⁻¹)	T(°C)
R=Me	12.8	-9	7.15	-125
R=Et	11.4	-22	6.80	-130
R=iPr	11.0	-41	5.99	-140

R=t-Bu	10.2	-54	-	-
--------	------	-----	---	---

II.7.4. Conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes symétriques

Au début, ces études ont été réalisées en solution par la méthode du moment dipolaire qui a été fait par Jones et al [49]. Les résultats de cette étude révèlent que le 1, 3,5-triméthyl-1, 3,5-triazacyclohexane s'inscrit dans trois types de conformation : triéquatoriale (eee), diéquatoriales –axiale (eea) et équatoriale-diaxiales (eaa). Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par le groupe de Bushweller et al [50] en utilisant les méthodes spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C à des différentes températures, mais ce groupe a montré que le conformère diéquatoriales-axiale (eea) est le prédominant.

Les études conformationnelles des 1, 3,5-trialkyle ont été investiguées aussi par cristallographie des rayons X de différentes basses températures, notamment le tribenzyle, celui-ci a été étudié par cette méthode à plusieurs températures au-dessous de 250 K, l'étude montre une seule conformation équatoriale diaxiales eaa (Figure I.2) [51].

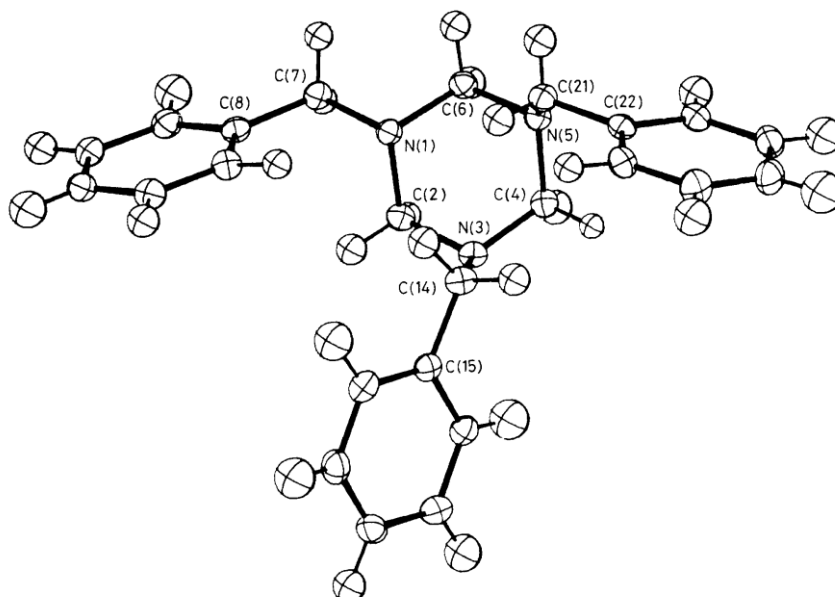


Figure I.3. Conformation du Bn_3TAC .

Les études de l'augmentation de l'effet stérique des substituants montrent que la conformation mono-axiale d'un groupe alkyle étant la plus stable, exemple : 1,3,5-tris(*p*-fluorobenzènesulfonyl)-1,3,5-triazacyclohexane (Figure I.4) révèlent une forte préférence de la conformation monoaxiale (eea) [52].

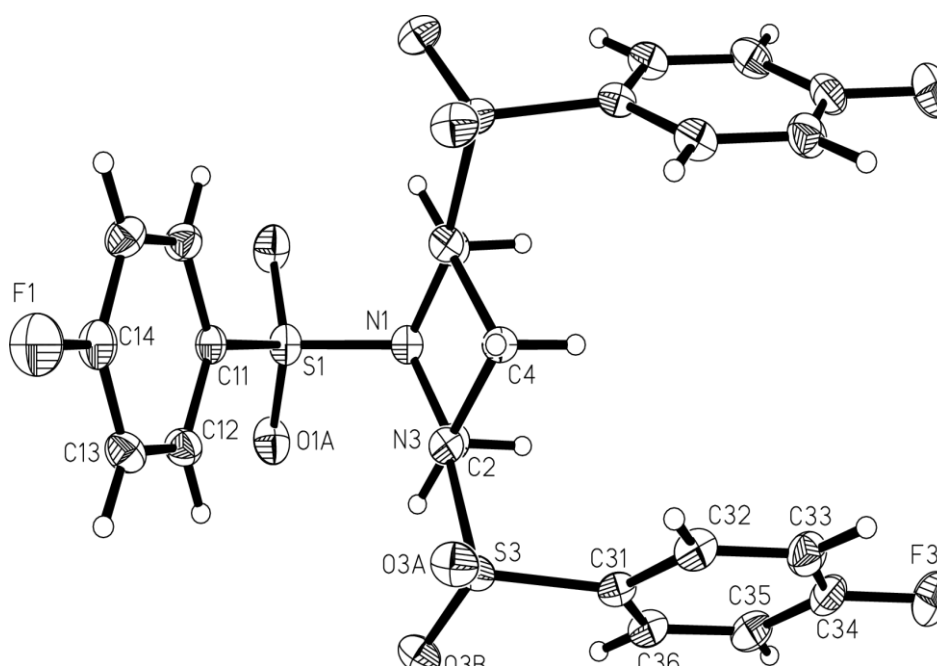


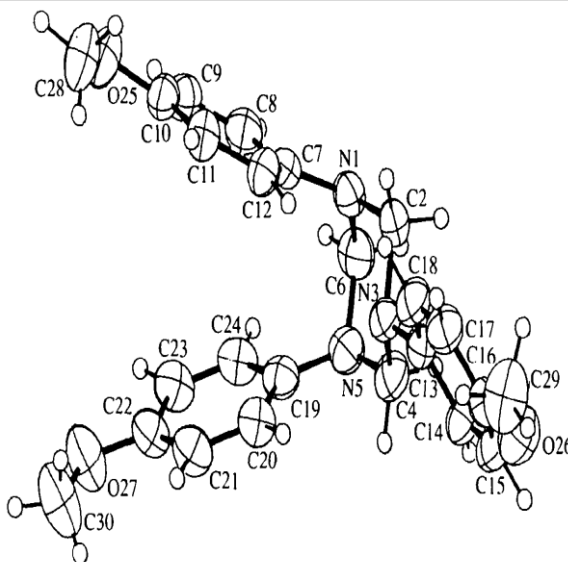
Figure I.4. Conformation du (*p*-fluorobenzènesulfonyl)₃TAC

Le 1, 3,5-triaryles composés connus depuis 1885 par Wellington et Tollens [53], cependant leur investigation de conformation a été limitée à un état cristallographique par giumanini et al [54]. L'analyse par rayons X de ces composées montre une préférence de la conformation chaise avec les orientations eaa, eea, aaa, eee, ces conformations possible impliquent des interactions axiales entre les doublés électroniques libres et les substituants sur les atomes N [55] et divers 1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes adoptent l'orientation diaxial-équatoriale des substituants à l'état solide pour éviter ces répulsions [32,35]. Les exemples sont présentés dans le tableau I.3.

Tableau I.3. Exemples sur la conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes symétriques

Composé	Structure	Conformation
---------	-----------	--------------

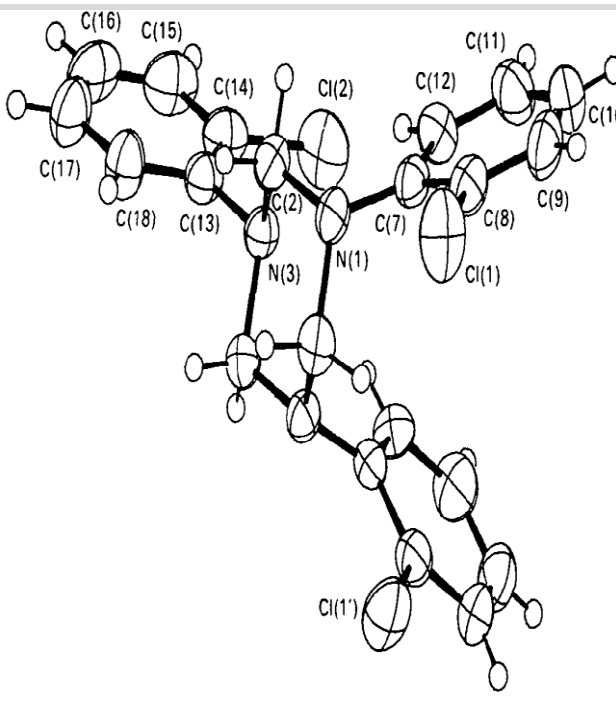
(*p*-MeOPh)₃TAC
[56]



eaa

Figure I.5. Conformation du (*p*-MeOPh)₃TAC

(*o*-ClPh)₃TAC^[57]



eaa

Figure I.6. Conformation du (*o*-chlorophenyl)₃TAC

(*p*-BrPh)₃TAC [58]

ea

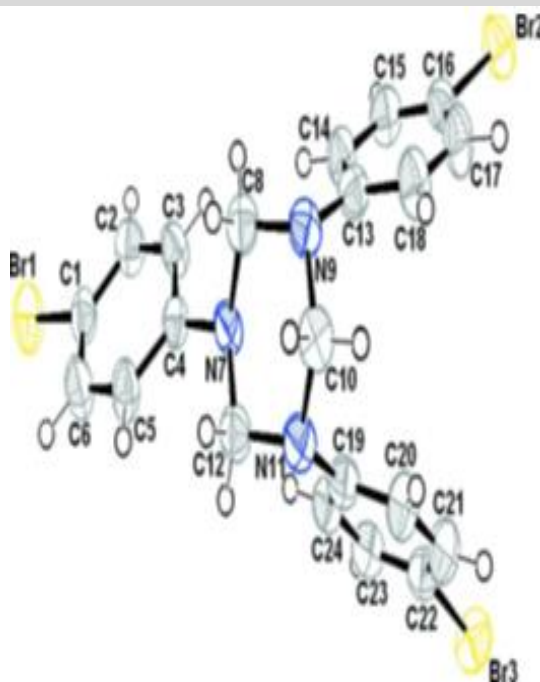


Figure I.7. Conformation du (*p*-bromophényl)₃TAC

II.7.5. Conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes asymétriques

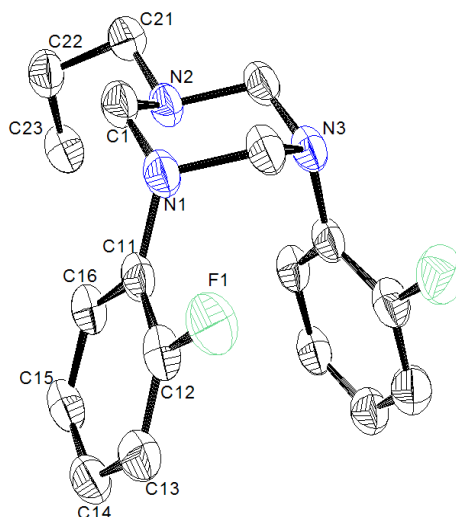
La réaction d'un mélange de deux équivalents d'alkylamine et un équivalent d'arylamine ou deux équivalents arylamine et un équivalent d'alkylamine avec trois équivalents de formaldéhyde donne un mélange de quatre composés de différents pourcentages ; deux symétriques (R₃TAC et Ar₃TAC) et deux asymétriques (R₂(Ar)TAC et R(Ar)₂TAC) avec le composé R(Ar)₂TAC comme produit majoritaire [35].

Les études structurales des composés TAC asymétriques montrent généralement une conformation chaise avec une orientation di axiale des groupements aryles et une autre orientation équatoriale du groupement à cause de l'effet stérique électronique des doublets libres portés par les atomes d'azote en position 1, 3,5 c'est pourquoi les TAC préfèrent la conformation chaise. Les exemples sont présentés dans le tableau suivant:

Tableau I.4. Exemples sur la conformation des composés 1, 3,5-triazacyclohexanes asymétriques

Composé	Structure	Conformation
---------	-----------	--------------

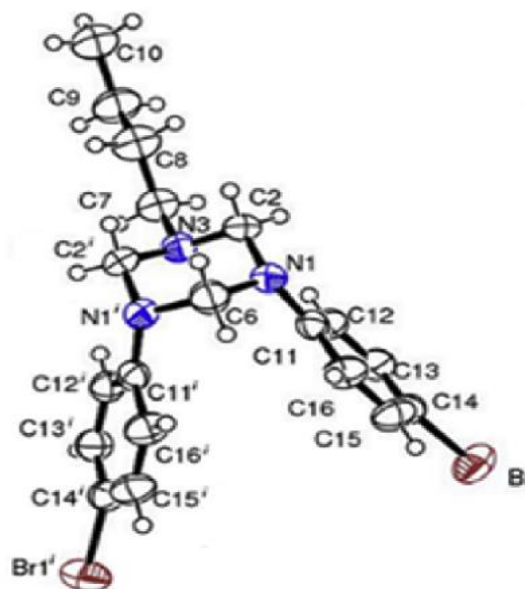
1,3-di(o-FPh)-5-pr TAC^[59]



eea

Figure I.8. Conformation du 1,3 di(o-fluorophényl)-5-propyl TAC

1,3-di(p-BrPh)-5-bu TAC^[18]



eea

Figure I.9. Conformation du 1,3 di(p-bromophényl)-5-butyl TAC

1,3-di(*p*-ClPh)-5-Pr TAC

[60]

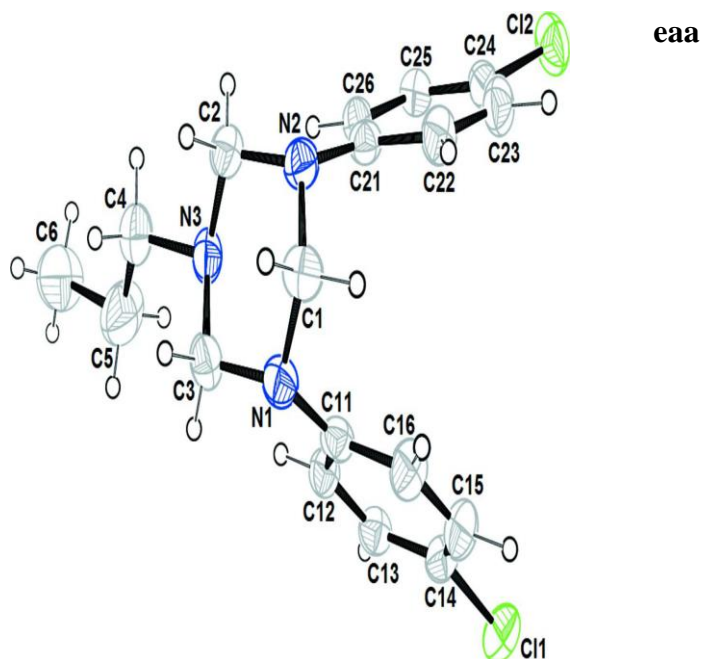


Figure I.10. Conformation du 1,3di(*p* chlorophényl)-5-propyl TAC

II.8. L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE

L'étude préliminaire de l'activité antibactérienne envers les souches pathogènes (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) de 1,3,5-triazacyclohexane montre que 1,3-di(*p*-chlorophényl)-5-butyl--1,3,5-triazane [21] et 1,3-di(*p*-chlorobenzyl)-5-bromophényl--1,3,5-triazane [18] sont les plus prometteurs du fait qu'il ont une bonne activité envers les quatre souches bactériennes.

les composés : (*p*-bromophényl)₃-1,3,5-triazane, 1,3-di(*p*-bromophényl)-5-éthyl-1,3,5-triazane, 1,3 di(*p*-bromophényl)-5-propyl-1,3,5-triazane, 1,3-di(*p*-bromophényl)-5-butyl-1,3,5-triazane, 1,3- di(*p*-bromophényl)-5-cyclohexyl-1,3,5-triazane, 1,3-di(cyclohexyl)-5-*p*-bromophényl-1,3,5-triazane [18], et 1,3-di(*o*-bromophényl)-5-isopropyl-1,3,5-triazane présentent une activité biologique élevée puisqu'ils contiennent un groupe CN et un atome d'halogène Br comme pharmacophore [19].

Staphylococcus aureus est sensible au 1,3-di (*p*-iodophényl)-5- (2-éthyl-1-hexyl)-1,3,5-triazane et au 1,3-di (2-éthyl-1-hexyl)-5-(*p*-iodophényl) -1,3,5-triazane, tandis que *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* résistantes sont extrêmement sensibles envers ces produits [20].

II.9. L'ETUDE THEORIQUE DE 1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE

La DFT (B3LYP fonctionnel et 6-31G(d) base set) a été utilisé pour soutenir la structure et la spectroscopie données des composés 1,3-di(*p*-bromophenyl)-5-ethyl-1,3,5-triazane, 1,3-di(*p*-bromophenyl)-5-butyl-1,3,5- triazane et 1,3-di(*p*-bromophenyl)-5-cyclohexyl-1,3,5-triazane, Les spectres FT-IR sont réalisés pour analyser la liaison chimique et les structures. Les données expérimentales sont également en bon accord avec les valeurs théoriques ^[18].

Une étude a confirmé les descripteurs énergétiques de 1,3-di(*p*-chlorophényl)-5-buthyl)-1,3,5-triazane et 1,3-di(*p*-méthoxyphényl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triazane, que leurs énergies LUMO sont respectivement de 0.356 eV et 0.066 eV. 1,3-di(*p*-chlorophényl)-5-buthyl)-1,3,5-triazane a une activité plus élevée. Les résultats des calculs sont en bon accord avec les valeurs mesurées. ces deux molécules ont la même écart énergétique et la même valeur que 4.955 eV et 2.478 eV, respectivement, bien qu'elles aient des énergies moléculaires frontières différentes (HOMO : 5.311 eV pour 1,3-di (*p*-chlorophényl)-5-buthyl)-1,3,5-triazane et 5.021 eV pour 1,3-di(*p*-methoxyphényl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triazane) ^[21].

CHAPITRE II

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX



II. GENERALITES EXPERIMENTALES**II.1. REACTIFS ET SOLVANTS****II.1.1. Réactifs**

Les amines, sont très toxiques, doivent être manipulées avec précaution. La classification CEE (étiquetage réglementaire des substances et préparations dangereuses) les a classées comme « très toxiques pour les organismes aquatiques, et dangereuses pour l'environnement ».

Les réactifs sont des produits commerciaux (Aldrich) et sont utilisés sans purification préalable.

II.1.2. Solvants

Les solvants utilisés dans les réactions:

- Ethanol : inflammable.
- Solution de KOH dans H₂O.

Les solvants de chromatographie et de recristallisation sont utilisés sans distillation:

- Dichlorométhane : toxique, cancérigène, mutagène.
- n-Hexane : très toxique
- cyclohexane : très toxique, très inflammable
- éther de pétrole : toxique, inflammable
- Acétate d'éthyle : inflammable, irritant, toxique, narcotique

Le solvant utilisé pour l'analyse RMN :

- Chloroforme deutéré : irritant, cancérigène, nocif par ingestion

II.1.3. Produits pour les tests biologiques

- Diméthylsulfoxyde : Solvant de dilution.
- Gélose Mueller-Hinton : Milieu nutritif pour les souches bactériennes.

II.2. METHODES D'ANALYSES

De nombreuses techniques d'analyses ont été employées dans le but de caractériser et ainsi connaître au mieux les différentes molécules préparées au cours de cette thèse. Une description succincte du principe de chacune de ces techniques et de l'équipement utilisé est présentée ci-après.

II.2.1.Composition chimique des matériaux**II.2.1.1.Chromatographie****II.2.1.1.a. Principe**

Chromatographie vient du grec « Khrôma » (couleur) et « Graphein » (écrire). Cette technique permet de séparer les espèces chimiques présentes dans un mélange homogène, donc de contrôler la pureté d'un échantillon. Elle permet également d'identifier les espèces chimiques présentes dans l'échantillon. Les échantillons à tester, ainsi que les échantillons témoins, sont disposés sur une plaque de chromatographie (phase fixe) plongée dans un éluant (phase mobile).

Les séparations sont basées sur le principe de polarité, c'est-à-dire l'existence de dipôles dans une structure moléculaire.

II.2.1.1.b. Equipement

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (0.2 mm d'épaisseur), Les révélations ont été faites à l'aide d'une lampe U.V (365 nm -254 nm).

II.2.1.2.Points de fusion**II.2.1.2.a. Principe**

Le point de fusion ou température de fusion d'un solide est une grandeur physico-chimique qui caractérise à une pression donnée la température de changement d'état solide-liquide d'un corps pur. La détermination du point de fusion d'un produit cristallisé permet de l'identifier et de contrôler sa pureté.

II.2.1.2.b. Equipement

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc KOFLER et confirmés avec un appareil digital Barnstead Electrothermal BI 9100.

b.1) Banc KOFLER

Cet appareil à gradient de température présente une variation continue de température d'une extrémité à l'autre. Le solide analysé est progressivement décalé sur le banc KOFLER afin de visualiser le changement d'état solide-liquide. L'utilisation du banc KOFLER nécessite un étalonnage préalable. L'incertitude sur la mesure est $\Delta\theta = 2$ °C.

L'utilisation du banc KOFLER se fait selon le protocole suivant :

- Nettoyer le banc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool benzylique des hautes températures vers les basses températures.
- Allumer le banc KOFLER puis attendre une heure afin qu'il soit suffisamment chaud.
- Placer quelques milligrammes de solide à analyser sur le banc puis le déplacer en biais à l'aide d'une fine spatule jusqu'à observer sa fusion. Noter la température de changement d'état.
- Choisir un étalon dont la température de fusion est proche de celle du solide analysé.
- Déposer l'étalon sur le banc KOFLER. Le déplacer jusqu'à observer sa fusion puis ajuster le curseur sur la valeur du point de fusion tabulée dans la littérature.
- Déposer le solide à analyser et déterminer son point de fusion.
- Nettoyer le banc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool benzylique des hautes températures vers les basses températures.

Remarque

Deux corps purs différents peuvent avoir le même point de fusion.

La présence d'impureté dans un produit a en général pour effet d'abaisser sa température de fusion.

b.2) Appareil numérique électro-thermal

Cet appareil numérique est de moyen rapide, facile et économique de mesurer les points de fusion des échantillons avec une résolution de la température de ± 1 °C.

Les échantillons placés dans un tube capillaire en verre, sont ensuite placés dans le bloc en aluminium à l'intérieur de la chambre de mesure.

II.2.1.3.Spectroscopie UV visible

II.2.1.3.a. Principe

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (160 à 665 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules. L'absorption de photons se traduit par des transitions d'électrons engagés dans les orbitales moléculaires (les électrons des liaisons σ et π ainsi que les non liants n) de l'état fondamental et les niveaux non occupés des états excités (σ^* et π^*). Chaque transition est caractérisé à la fois par sa longueur d'onde λ_{max} et par son coefficient d'absorption molaire: ϵ_{max} à cette longueur d'onde.

II.2.1.3.b. Equipement

Les spectres ultraviolet ont été enregistrés dans un domaine de longueur d'ondes allant de 200 nm -1100 nm, en utilisant le spectrophotomètre UV-visible Shimadzu. Les échantillons examinés sont dilués dans le dichlorométhane et l'hexane. Les longueurs d'ondes (λ sont exprimées en nm).

II.2.1.4.Spectroscopie d'absorption infrarouge IR

II.2.1.4.a. Principe

Le principe de la spectroscopie infrarouge a été souvent détaillé notamment par Bertrand et par Rouessac [61-62]. Le rayonnement infrarouge (IR) est une radiation de nature électromagnétique, correspondant à la partie du spectre comprise entre $12\,800\text{ cm}^{-1}$ et 10 cm^{-1} . La fenêtre spectrale de l'IR, se décompose en 3 parties : le proche, le moyen et le lointain IR. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la région du moyen

infrarouge (MIR), qui s'étend de 4000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} ($2,5\text{ }\mu\text{m}$ à $25\text{ }\mu\text{m}$). La mise en oeuvre de l'interaction d'un rayonnement infrarouge avec un échantillon, puis la détection et l'analyse spectrale (par transmission ou par réflexion) de ce rayonnement après qu'il ait interagi avec la matière est l'objet de la spectroscopie infrarouge. Cette spectroscopie, très sélective, est couramment utilisée pour l'identification de composés mais elle permet également d'obtenir des informations très importantes sur les interactions inter- et/ou intramoléculaires, sur la conformation des molécules, sur l'organisation de la matière.

II.2.1.4.b. Régions du spectre de l'IR

On peut en fait distinguer quatre zones dans un spectre IR :

- Environ $4\ 000$ – environ $2\ 500\text{ cm}^{-1}$: on observe les bandes d'allongement des groupements principaux : C-H, N-H et O-H
- Environ $2\ 500$ – $2\ 000\text{ cm}^{-1}$: régions d'étirement des liaisons triples $\text{C}\equiv\text{C}$ ou $\text{C}\equiv\text{N}$
- Environ $2\ 000$ – $1\ 500\text{ cm}^{-1}$: régions d'étirement des liaisons doubles $\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}=\text{O}$
- En deçà au-delà $1\ 500\text{ cm}^{-1}$: régions des liaisons simples C-O, C-F, C-Cl...

La dernière région n'est en général pas interprétée en détail : elle est complexe, on trouve les bandes caractéristiques des structures. C'est la **région des empreintes digitales**. Par conséquent, l'identité peut souvent être confirmée par comparaison de cette région à un spectre connu.

Dans l'IR, tout composé organique possède une signature qui lui est propre. C'est pourquoi cette technique est très souvent utilisée pour caractériser un échantillon. L'étude des spectres permet de tirer deux types d'informations :

- informations qualitatives : les liaisons chimiques absorbent à une longueur d'onde caractéristique. Des tables IR permettent d'attribuer les absorptions aux différents groupes chimiques en présence et donc d'identifier la ou les molécules présentes.
- informations quantitatives : l'intensité de la bande d'absorption rend compte de la concentration du groupe chimique caractéristique de cette absorption (loi de Beer-Lambert).

II.2.1.4.c.appareillage d'essais

Les analyses ont été procédées au niveau de laboratoire de l'Université Oum El Bouaghi. Les spectres infrarouges ont été enregistrés dans un domaine de fréquences allant de 400 à 4000 cm^{-1} , en utilisant le spectromètre à transformée de Fourier de type Jasco 4700 et avec un spectromètre FT-IR série VERTEX. Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

II.2.1.5.Résonance magnétique nucléaire

La résonance magnétique nucléaire, découverte par des physiciens, a été développée par des chimistes et elle est aujourd'hui mise en application par des biologistes et d'autres scientifiques. La spectroscopie RMN permet, surtout, de déterminer les structures des molécules chimiques. Les principaux noyaux étudiés sont : le proton ^1H , le carbone ^{13}C , le phosphore ^{31}P et l'azote ^{15}N .

II.2.1.5.a.Principe

Le principe repose sur l'étude de la réponse des noyaux (le spin non nul) est soumis à l'action d'un champ électromagnétique. Les noyaux atomiques dotés d'un nombre impair de protons, de neutrons ou des deux, auront un spin nucléaire intrinsèque.

Le noyau possède un spin non nul, il se comporte magnétiquement comme un petit aimant. Placé dans un champ magnétique, il peut y prendre deux directions, où l'une son spin est parallèle au champ et de même sens et l'autre qui lui est parallèle mais de sens opposé ^[63].

A ces deux orientations sont associés deux niveaux d'énergie quantifiée. Le plus bas correspond à l'orientation parallèle (la plus stable) et le plus haut à celle de sens opposé ^[64]. Il est possible d'induire des interactions entre l'état de basse énergie, légèrement plus peuplé, et l'état de haute énergie, par action d'un champ électromagnétique oscillant, ce qui conduit au phénomène magnétique nucléaire ^[65].

II.2.1.5.b.RMN à deux dimensions (2D)

La RMN multidimensionnelle permet de mieux séparer les informations et d'établir des corrélations entre ces elles celles-ci : entre les couplages et les déplacements chimiques ou entre les spectres obtenus pour différents noyaux par exemple.

Il existe deux grandes familles de méthodes 2D, la famille des corrélations homonucléaires, les deux dimensions concernent le même noyau et celle des corrélations hétéronucléaires, constituée de techniques pour lesquelles les deux dimensions concernent deux noyaux différents.

- **COSY** (Correlated SpectroscopY) : Spectre à deux dimensions permettant d'établir les couplages scalaires proton/proton à courte distance (2j et 3j).
- **HSQC** (Heteronuclear Single Quantum Coherence ou Heteronuclear Single Quantum Correlation): Spectre à deux dimensions permettant d'établir les corrélations proton/carbone à courte distance (1j, permet d'associer un carbone protoné aux hydrogènes qu'il porte).
- **HMBC** (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) donne des corrélations entre carbones et protons séparés par deux, trois et, parfois dans les systèmes conjugués, quatre liaisons. Les corrélations directes à une liaison sont supprimées.

II.2.1.5.c.appareillage d'essais

Trois appareils ont été utilisés au cours de ce travail : les spectromètres BRUCKER DPX 250 (250 MHz pour le proton et 62.5MHz pour le carbone), ARX 400 (400 MHz pour le proton et 100.62 MHz pour le carbone) et ARX 500 (500 MHz pour le proton et 125.76 MHz pour le carbone).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme déteré CDCl_3 est utilisé comme solvant (CDCl_3 : δ 7.26, CDCl_3 : δ 77.00).

Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire RMN : **s** (singulet), **d** (doublet), **m** (multiplet).

II.2.2. Structure des matériaux**II.2.2.1. Analyse par DRX sur monocristal**

La diffraction des rayons X est une technique très puissante car elle permet de déterminer les positions des atomes dans un cristal, mais elle nécessite l'obtention de monocristaux.

La radiocristallographie est l'étude des solides cristallisés à l'aide des rayons X. En rencontrant un cristal, ces rayonnements subissent, en particulier, le phénomène de diffraction. L'interprétation de ce phénomène permet de déduire deux types d'informations :

- À l'analyse de la symétrie : caractéristique de la maille, réseau, groupe ponctuel et groupe spatial.
- À l'architecture des molécules d'une part, et l'agencement des molécules entre elles d'autre part, autrement dit la détermination de l'arrangement atomique dans l'espace tridimensionnel.

En résumé, les étapes de résolution complète d'une structure sont les suivantes :

- Sélectionner un cristal de bonne qualité.
- Etude sur un diffractomètre :
- Centrer le cristal pour pouvoir explorer toutes les directions de l'espace.
- Déterminer la maille élémentaire en enregistrant environ 10 images
- Acquérir les données complètes
- Traiter numériquement les mesures
- Générer le fichier des informations cristallines (Crystallographic Information File, appelé fichier CIF).
- Résolution et affinement de la structure.

II.2.2.1.a. Choix du monocristal

Il faut commencer par choisir un monocristal, sans macles ni inclusions apparentes, c'est à dire un cristal sans angles rentrants et d'un aspect homogène. Au préalable, les cristaux sont triés à l'aide d'un microscope optique et testé pour vérifier leur cristallinité et l'absence de macles, une taille suffisante nécessaire pour obtenir des

bonnes intensités de diffraction et leur forme géométrique simple permet d'indexer leur faces et obtenir une bonne correction d'absorption.

II.2.2.1.b. Etude sur un diffractomètre Bruker APEX II

Les études du monocristal des composés étudiés ont été effectuées à l'unité de recherche chimie de l'environnement et moléculaire structurale (URCHEMS) à l'université de frères Mentouri Constantine 1, en utilisant un diffractomètre Bruker APEX II (Figure 19) qui utilise les radiations $K\alpha$ du Molybdène ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). C'est un diffractomètre à quatre cercles à détecteur bidimensionnel de type CCD (APEX II). Equipement basse température azote liquide : Cryostream (Oxford Cryosystems) permettant d'atteindre les 90 K.

II.2.2.1.c. Résolution et affinement des structures

La résolution structurale a été réalisée en utilisant la chaîne de programmes WinGX [66]. Les premières solutions ont été proposées par le programme SIR 2002 [67], puis la structure a été résolue par des méthodes directes et le raffinement a été effectué par les moindres carrés à matrice complète sur F 2 en utilisant la suite de programmes SHELXL-97 [68]. Tous les atomes autres que l'hydrogène ont été placés dans des positions calculées et affinés de manière anisotrope. Ils étaient contraints de rouler sur leurs atomes parents, avec des coefficients de déplacement isotropes relatifs [$U_{iso}(\text{H}) = 1,2 U_{eq}(\text{parent})$]. Les graphiques moléculaires ont été réalisés par : Mercury [69], Diamond [70] et ORTEP-3 [71].

II.3. AUTRES METHODES D'ETUDES

II.3.1. Analyse de la surface Hirshfeld

L'analyse de la surface de Hirshfeld est un outil puissant pour obtenir des informations supplémentaires sur l'interaction intermoléculaire des cristaux moléculaires. La taille et la forme de la surface d'Hirshfeld permettent l'investigation qualitative et quantitative et la visualisation des contacts étroits intermoléculaires dans les cristaux moléculaires [72]. La surface d'Hirshfeld entourant une molécule est définie par un ensemble de points dans l'espace 3D où la contribution à la densité électronique de la molécule d'intérêt est égale à la contribution de toutes les autres molécules.

II.3.1.1.Principe de la surface de *Hirshfeld* ^[73-75]

Au sein d'un cristal, la surface de *Hirshfeld* d'une molécule (la promolécule) résulte d'une partition de l'espace séparant les atomes constituant cette molécule de ceux qui composent le reste du cristal (le procrystal) suivant la distribution électronique des atomes considérés. Cette partition est définie par le rapport entre la somme de la densité électronique moyennée des noyaux atomiques composant la promolécule et la somme de la densité électronique moyennée des atomes constituant le procrystal.

En définissant $\rho_A(\mathbf{r})$ comme étant la densité électronique moyennée d'un noyau atomique A centré sur ce noyau, la surface de *Hirshfeld* résulte d'une fonction de distribution $\omega(\mathbf{r})$ définie par l'équation (I).

$$\omega(\mathbf{r}) = \frac{\rho_{\text{promolécule}}(\mathbf{r})}{\rho_{\text{procrystal}}(\mathbf{r})} = \frac{\sum \rho_A(\mathbf{r}) [A \in \text{molécule}]}{\sum \rho_A(\mathbf{r}) [A \in \text{cristal}]} \dots\dots\dots (I)$$

La surface de *Hirshfeld* entourant une molécule, est définie lorsque $\omega(\mathbf{r}) \geq 0,5$, ce qui correspond à la région où la contribution de la promolécule à la densité électronique du procrystal excède celle des autres molécules du cristal. Afin de tirer un maximum d'informations de façon pratique, il s'avère impératif de transposer les résultats qui en résultent sous forme d'un graphique.

II.3.1.2.Propriétés de la surface de *Hirshfeld*

II.3.1.2.a.Les distances d_e et d_i

Le terme d_e correspond à la distance séparant la surface de *Hirshfeld* et le noyau atomique le plus près situé à l'extérieur à cette surface ^[75].

Quant au terme d_i , il correspond à la distance séparant la surface de *Hirshfeld* du noyau atomique le plus près situé à l'intérieur de la surface ^[75].

II.3.1.2.b.La distance d_{norm}

Une autre façon de figurer la surface de *Hirshfeld* est de générer une représentation qui implique des distances de contact normalisées en tenant compte du rayon de *van der Waals* des atomes impliqués dans l'analyse. Cette façon de dépeindre la surface est nommée d_{norm} ^[76].

Le fichier d'entrée de structure au format cif a été utilisé pour calculer les surfaces moléculaires d'Hirshfeld cartographiées avec 3D d_{norm} sur une échelle de couleurs fixe de 0,42 Å° (rouge) à 1,2 Å° (bleu), les tracés d'empreintes digitales 2D affichés en utilisant les 0.8 à 3.0 Å° traduits. Les surfaces de Hirshfeld ; les tracés d'empreintes digitales 2D et l'indice de forme associés ont été générés à l'aide du logiciel Crystal Explorer ^[77].

II.3.2. Etude de l'activité antimicrobienne

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

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

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

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

II.3.2.1. Les micro-organismes utilisés

Les souches bactériennes testées pour déceler l'activité antimicrobienne des composés synthétisés sont présentés dans le tableau II-1:

Tableau II.1. *Les souches bactériennes*

bactéries à gram positif	bactéries à gram négatif
Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa
Bacillus	Escherichia coli

II.3.2.2. Temoin

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

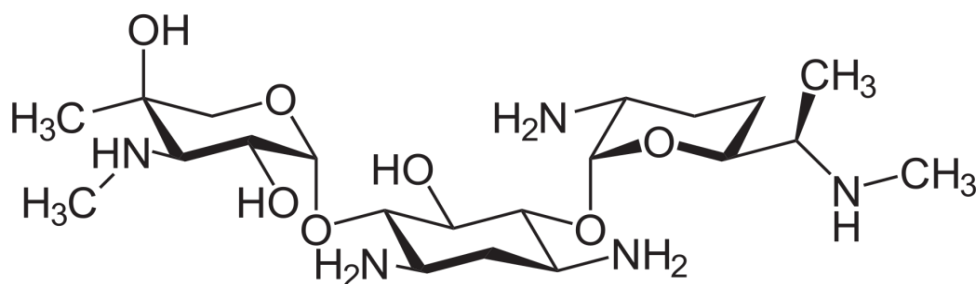


Schéma II.1. *L'antibiotique gentamicine*

II.3.2.3. Mode opératoire

L'agar nutritif et la gélose mueller hinton ^[78] ont été utilisés pour l'isolement et le maintien des souches bactériennes et pour l'étude de la susceptibilité des bactéries, respectivement. En outre, le DMSO a été utilisé comme témoin pour tous les types de microorganismes. Le témoin n'a indiqué aucune activité contre les souches de microorganismes. Les souches bactériennes testées ont été cultivées dans des boîtes de Pétri contenant de l'agar nutritif. Après 18 h d'incubation à 37 ° C, des suspensions bactériennes d'une densité optique de 1 McFarland ont été préparées pour chaque micro-organisme dans 10 mL de sérum physiologique ^[78,79].

Remarque : la turbidité est ajustée à 0.5 Mc Farland qui correspond à une densité microbienne de l'ordre de 10^6 cellules/ml

Sur la base de la méthode décrite par NCCLS (1997), différentes concentrations de composé sont obtenues dans le DMSO (100, 250, 500, 750 et 1000 mg / L). L'agar approprié est versé dans des boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre et inoculé avec une suspension bactérienne pure fraîchement préparée. Un disque de papier Whatman stérile est imbibé de 20 μ L de chaque dilution et le disque de gentamicine (30 μ g) aminoglycoside antibiotique actif contre une variété de bactéries utilisé comme contrôle positif. Tous les disques sont déposés à la surface de l'agarensemencé, le tout est incubé

pendant 24 heures à 37 °C. Lors de l'application des disques, les extraits et l'antibiotique diffusent uniformément et après 24 heures d'incubation, la présence d'une zone circulaire d'inhibition est recherchée [78.79]. Après incubation, la présence de zone d'inhibition est observée autour des disques produisant des antibactériens actifs contre la souche testée. Le diamètre d'inhibition est mesuré en millimètre, moyennant une règle gradué. Plus cette zone est grande, plus l'activité antibactérienne est importante [80]. La sensibilité des souches aux différents composés est classée comme suit selon le diamètre de la zone d'inhibition [81] :

- * Moins de 8 mm: non sensible;
- * De 9 à 14 mm: sensible;
- * De 15 à 19 mm: très sensible;
- * Plus de 20 mm: extrêmement sensible.

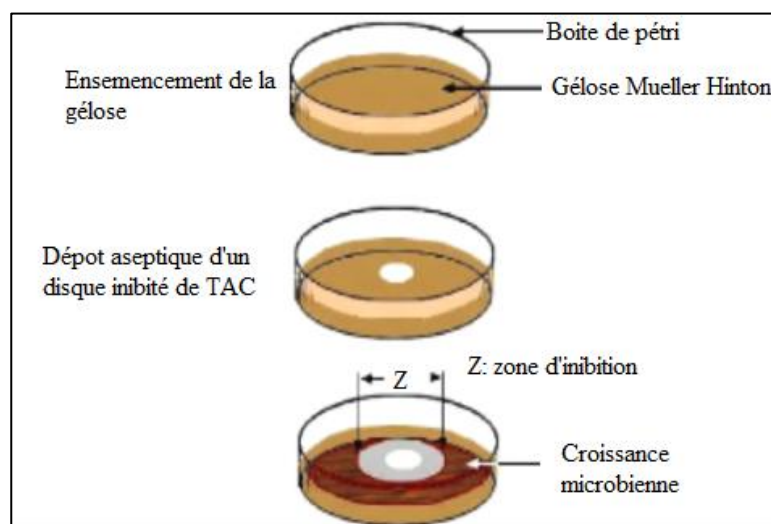


Figure II.7. Illustration de la méthode d'aromatogramme [79].

II.3.3.Méthodes du calcul théorique utilisé

Les sciences de la matière ont trouvé leur fondation depuis la fin du XIX^e siècle dans la théorie atomique [82]. Le chimiste s'appuie sur une représentation atomistique et moléculaire des processus mis en jeu pour obtenir des descriptions microscopiques, des concepts de la thermodynamique, de la cinétique chimique, de la spectroscopie, de la cristallographie, de la physique de solide, etc., qui autorisent la prédiction de plusieurs propriétés électroniques ainsi que le calcul de la structure électronique d'un système.

En utilisant les méthodes de la chimie quantique, on peut minimiser l'énergie totale en fonction de paramètres structuraux et obtenir la structure la plus stable des composés étudiés. Ces méthodes permettent aussi l'interprétation des résultats expérimentaux, et la prédiction des propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'information.

Dans notre travail, nous avons utilisé la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT, à travers la chaîne de programme GAUSSIAN09 avec la fonctionnelle B3LYP(d)

La chimie quantique consiste en l'utilisation de méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps [83]. L'équation de Schrödinger, non relativiste et indépendante du temps décrivant la structure électronique d'une molécule peut s'écrire comme suit :

$$\hat{H}\Psi(R, r) = E \Psi(R, r) \dots\dots\dots\text{(II)}$$

Avec E l'énergie totale du système, \hat{H} l'opérateur hamiltonien total non-relativiste indépendant du temps du système, R et r représentent respectivement l'ensemble des coordonnées des noyaux et des électrons.

II.3.3.1. La méthode de la Théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (Density Functional Theory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière. Elle trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 60 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham [84,85] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT.

La DFT a beaucoup de points communs avec celles des Ab-initio sauf qu'elle inclut les termes de corrélations électroniques en plus de ceux d'échange ainsi que l'utilisation de la densité électronique $\rho(r)$ en tant que quantité de base pour les calculs au lieu de la fonction d'onde multiélectronique ψ . Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre de particules du système), la densité est seulement fonction de 3 variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter.

D'après le théorème de Hohenberg-Kohn [84], l'énergie totale peut être exprimée uniquement en fonction de la densité électronique.

Une autre simplification du calcul est le fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie $E[\rho(r)]$ au lieu de chercher la solution exacte de l'équation de Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab-initio. L'énergie électronique du système moléculaire est répartie en différents termes énergétiques selon l'équation (III) [86]:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \dots\dots\dots\text{(III)}$$

E^T représente la contribution en énergie cinétique, E^V est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, la répulsion inter-électroniques est évalué par le terme E^J . La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme E^{XC} comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels.

L'évaluation de l'énergie échange-corrélation E^{XC} est obtenue en combinant une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation. Les fonctionnelles les plus fréquemment utilisées en théorie DFT sont la fonctionnelle d'échange développée par Becke [87], notée B88, la fonctionnelle de corrélation LYP (Lee, Yang, Parr) [88] et la fonctionnelle hybride B3LYP qui signifie Becke-3paramètres-Lee, Yang, Parr.

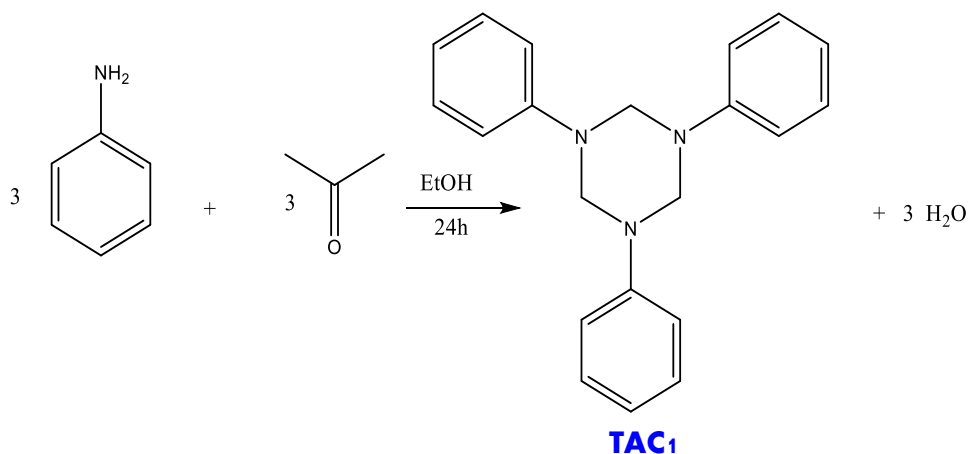
II.4. SYNTHÈSE DES 1, 3, 5-TRAZACYCLOHEXANES

Cette partie expérimentale est consacrée à la synthèse organique de ligands de type 1,3,5-tri(substitués)-1,3,5-triazacyclohexanes à partir d'une réaction de condensation simple soit d'une amine aliphatique / aromatique ou soit d'un mélange des réactifs avec la formaline (CH_2O) en présence de l'ion hydroxyde OH^- qui donne dans une étape rapide l'imine qui se trimérise pour donner les triazacyclohexanes

Les réactions de synthèses des triazacyclohexanes sont présentées sur les schémas II.2-II.11, accompagnées de leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques, à savoir infrarouge, UV-Visible et RMN ^{13}C & ^1H .

II.4.1. Synthèse des 1, 3, 5-triazacyclohexanes symétriques

II.4.1.1. Synthèse du 1,3,5 triphényl-1,3,5- triazacyclohexane

Schéma II.2. Synthèse de $(Ph)_3TAC$ **Mode d'opérateur :**

2.7 ml (30 mmol) d'aniline a été dissous dans 10 ml d'éthanol, après 15 min d'agitation 2.52 ml (36 mmol, 37%) de formaldéhyde a été ajouté goutte à goutte, Au bout de ce temps, la solution devient blanchâtre. Ce mélange est soumis à une agitation magnétique pendant 24 h (pendant un jour) à température ambiante, un précipité blanc a été formé, ce précipité a été ensuite filtré et séché. la recristallisation de ce solide dans l'hexane donne $(Ph)_3TAC$.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: **2.99 g**

Le rendement: **94 %**

Formule brute: **C₂₁H₂₁N₃**

Masse molaire: **315.41 g/mol**

Point de fusion: **104-106 °C**

R_f: 0.62 (hexane / Ether diéthylique/acétate d'éthyle : 1/1/1).

FT-IR (ν/cm^{-1}): 3052.76 (=CH aromatique), 2919.7-2848.35 (CH₂ aliphatique), 1592.91 (C=C), 1360.53 (C-N, amine III), 1269.9 (CN Ph-NR₂).

RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz; δ ppm): 4.91 (s, 6H, 3(NCH₂N)), 6.87-7.28 (m, 15H_{Ar}, H_{Ar})

RMN¹³C (125.76 MHz, CDCl₃, δ ppm): 69.00 (N-CH₂-N), 118.07-129.89(HC=CH), 149.03 (N-C=).

II.4.1.2. Synthèse du 1,3,5 tribenzyl-1,3,5- triazacyclohexane

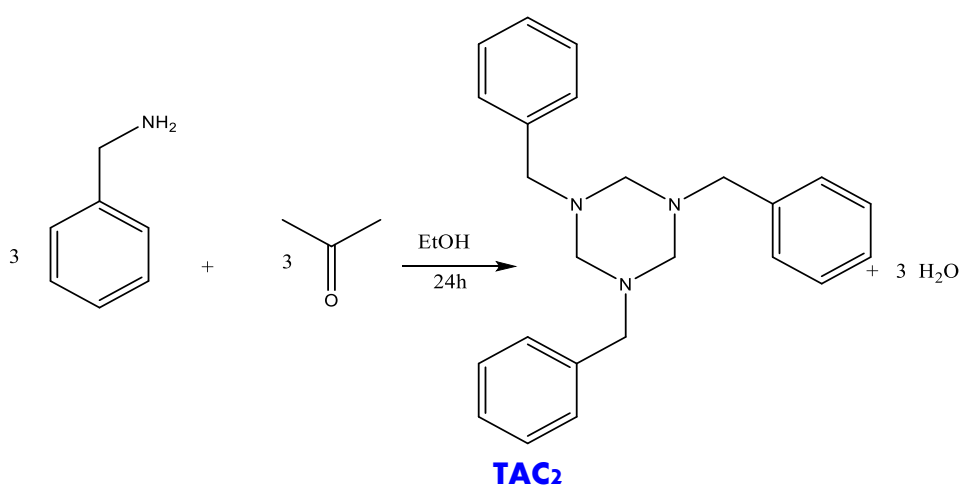


Schéma II.3. Synthèse de (Bn)₃TAC

Mode d'opérateur :

3,3 ml (30 mmol) de benzylamine a été dissous dans 10 ml d'éthanol, après 4 min d'agitation (6 ml) de formaldéhyde aqueuse (37%) a été ajouté goutte à goutte sous agitation. Au bout de ce temps, la solution devient blanchâtre. Ce mélange est soumis à une agitation magnétique pendant 24 h (pendant un jour) à température ambiante. La réaction est arrêtée lorsqu'un contrôle par chromatographie sur couche mince indique que benzylamine a est totalement disparu avec formation d'un précipité blanc. Ce solide a été filtré et lavé avec l'hexane, puis séché sous vide pour donner le (Bn)₃TAC.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: **3.2 g**

Le rendement : **89%**

Formule brute: **C₂₄H₂₇N₃**

Masse molaire: **357.53 g/mol**

Point de fusion: **105-108 °C**

R_f : 0.91 (hexane / Ether diéthylique/acétate d'éthyle : 1/1/1).

UV (λ_{max} , nm) : 247 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 290 ($n \rightarrow \pi^*$).

FT-IR (ν/cm^{-1}): 3054.42 (=CH aromatique), 2952.34-2850.21 (CH₂ aliphatique), 1584.38 (C=C), 1494.20 (CH₂-Bn), 1355.45-1348.66 (C-N, amine III), 1260.30 (CN Ph-NR₂).

II.4.1.3. Synthèse du 1,3,5 tri (2-iodophenyl) -1,3,5- triazacyclohexane

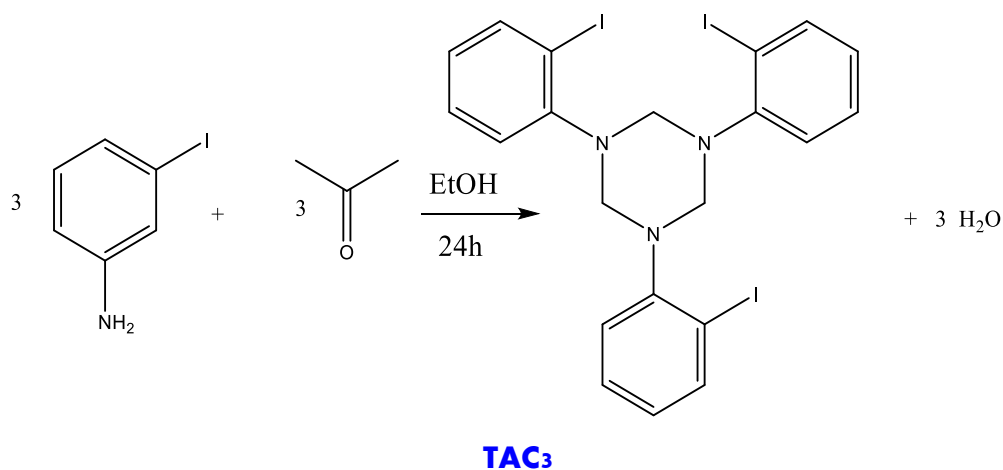
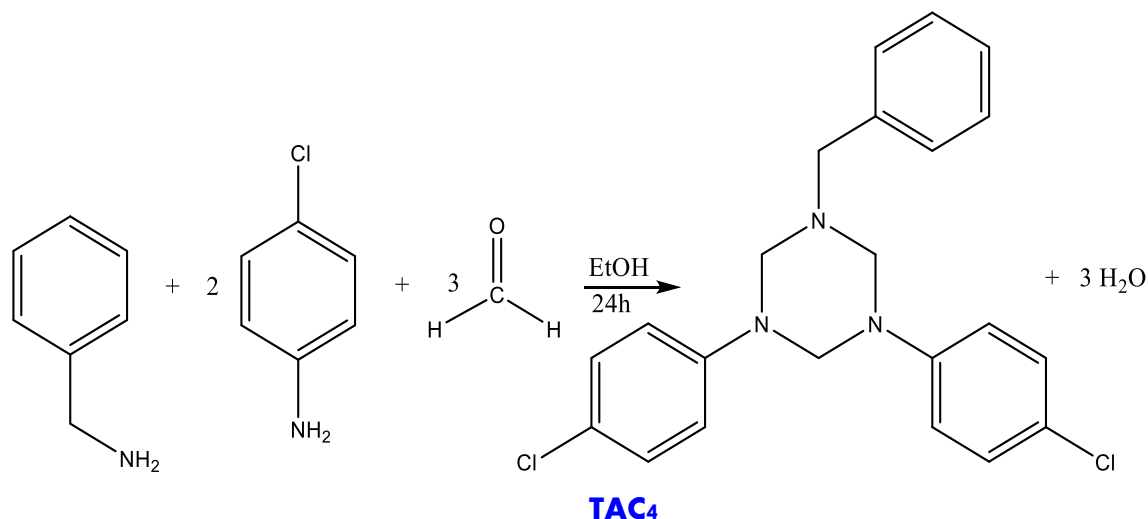


Schéma II.4. Synthèse de (*o*-IPh)₃TAC

Mode d'opérateur :

6,7101g (30 mmol) de *o*-Iodoaniline a été dissous dans 10 ml d'éthanol, après 5 min d'agitation 0,9 ml (30 mmol, 37%) de formaldéhyde a été ajouté goutte à goutte, Au bout de ce temps, la solution devient blanchâtre. l'ensemble est soumis à une agitation magnétique pendant 24 h (pendant un jour) à température ambiante. La réaction a été arrêtée lorsqu'un contrôle par chromatographie sur couche mince indique que *o*-iodoaniline a est totalement disparu avec formation d'un précipité blanc (après 24h). Ce solide a été filtré et lavé avec l'hexane, puis séché sous vide pour donner le (*o*-IPh)₃TAC.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :*La masse:* **6.4 g***Le rendement:* **92%***Formule brute:* **C₂₁H₁₈N₃I₃***Masse molaire:* **693.10 g/mol***Point de fusion:* **64,5 °C****R_f : 0,83** (dichlorométhane).**UV (λ_{max} , nm) :** 246,50 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 297,50 ($n \rightarrow \pi^*$).**FT-IR (ν / cm^{-1}):** 3040(=CH aromatique), 2996-2882 (CH₂ aliphatique), 1596 (C=C), 1355 (C-N, amine III), 1280 (CN Ph-NR₂), 588 (C-I).**RMN¹H (500 MHz, CDCl₃, δ , ppm):** 4.77 (s, 6H, N-CH₂-N), 6.52 (6H, H_{Ar}), 7.71 (6H, H_{Ar}).**RMN¹³C (125.76 MHz, CDCl₃, δ ppm):** 79.33 (N-CH₂-N), 55.96, 86.53 (C-I), 111.98, 120.68, 127.56, 139.73 (HC=CH), 146.1 (N-C=).**II.4.2.Synthèse des 1,3,5-triazacyclohexanes asymétriques****II.4.2.1.Synthèse du 1,3-di (*p*-chlorophényl)-5-benzyl-1, 3,5-triazacyclohexane****Schéma II.5.** Synthèse de Bn(*p*-ClPh)₂TAC.

Mode d'opérateur :

Un excès de formaldéhyde (2.52 ml, 36 mmol, 37%) a été ajouté goutte à goutte à un mélange de 1,1 ml (10 mmol) de benzylamine et de 2,55 g (20 mmol) de *p*-chloroaniline qui a été dissous dans 15 ml d'éthanol dans un ballon à fond rond simple. Après 5 min la solution devient blanchâtre. L'ensemble est soumis à une agitation magnétique pendant 24 h (pendant un jour) à température ambiante, un précipité blanc a été formé, ce précipité est ensuite filtré et séché. La recristallisation de ce solide dans l'éther de pétrole donne des cristaux incolores de **Bn(*p*-ClPh)₂TAC**.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: **3.43 g**

Le rendement: **89%**

Formule brute: **C₂₂H₂₁Cl₂N₃**

Masse molaire: **386 g/mol**

Point de fusion: **109 °C**

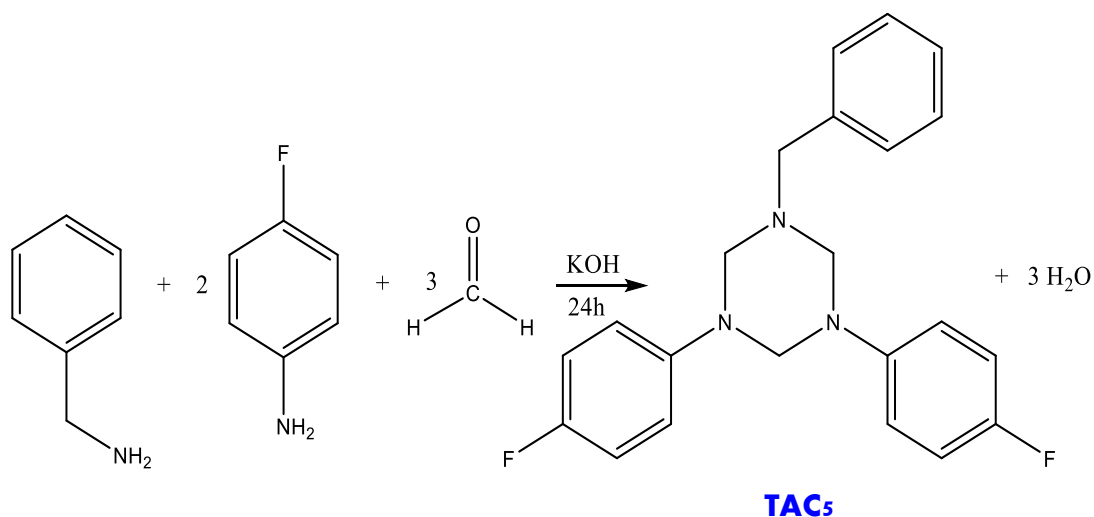
R_f : 0,82 (dichlorométhane / Ether de pétrole : 1/1).

UV (λ_{max}, nm) : 228(π→π*), 271(n→π*).

FT-IR (KBr, ν /cm⁻¹): 3031.55 (=CH aromatique), 2996- 2882 (CH₂ aliphatique), 1495 (CH₂-Bn), 1355 (CN amine III), 1280 (CN-PhR₂), 750 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz, δ ppm): 3.79 (s, 2H, NCH₂-Ph), 4.20 (s, 4H, ClPh-N-CH₂-N-CH₂-PhCl), 4.75 (s, 2H, ClPh-N-CH₂-N-PhCl), 6.82 – 6.92 (m, 4H, **H_{Ar}**), 6.93 – 6.96 (m, 4H, **H_{Ar}**), 7.19-7.21(m,1H, **H_{Bn}**), 7.26-7.28(m,4H, **H_{Bn}**).

RMN¹³C (CDCl₃, 125 MHz, δ ppm) : 56.46(s, 1C, CH₂-Ph), 68.33 (s, 1C, Ph-NCH₂N-Ph), 70.85(s, 2C, Ph-NCH₂N-CH₂-NPh), 118.66 (s, 4C, C_{Ar}-C_{Ar}-N), 125.68 (s, 2C, C_{Ar}-Cl), 127.50 (s, 1C, C_{Bn}-C_{Bn}-C_{Bn}), 128.43 (s, 2C, C_{Bn}-C_{Bn}-C_{Bn}-CH₂), 129.00(s, 2C, C_{Bn}-C_{Bn}-C_{Bn}), 129.20 (s, 4C, C_{Ar}-C_{Ar}-Cl), 137.90(s, 1C, C_{Bn}-CH₂), 147.93 (s, 2C, C_{Ar}-N).

II.4.2.2. Synthèse du 1,3-di(*p*-fluorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexaneSchéma II.6. Synthèse de Bn(*p*-FPh)₂TAC**Mode d'opérateur :**

1,94ml (20 mmol) de *p*-fluoroaniline et 1,1ml (10 mmol) de benzylamine ont été dissous dans une solution d'hydroxyde de potassium, après 4 min d'agitation (5 ml) de formaldéhyde aqueuse (37%) a été ajouté goutte à goutte. Au bout de ce temps, la solution devient blanchâtre. Le mélange réactionnel est soumis à une agitation magnétique pendant 24 h (pendant un jour) à température ambiante, un précipité blanc a été formé, ce précipité a été ensuite filtré et séché. La recristallisation de ce solide blanc dans cyclohexane donne des cristaux incolores de **Bn(*p*-FPh)₂TAC**.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: **2,9 g**

Le rendement: **80%**

Formule brute: **C₂₂H₂₁N₃F₂**

Masse molaire: **365 g/mol**

Point de fusion: **118 °C**

R_f : 0,69(cyclohexane/dichlorométhane:2/3)

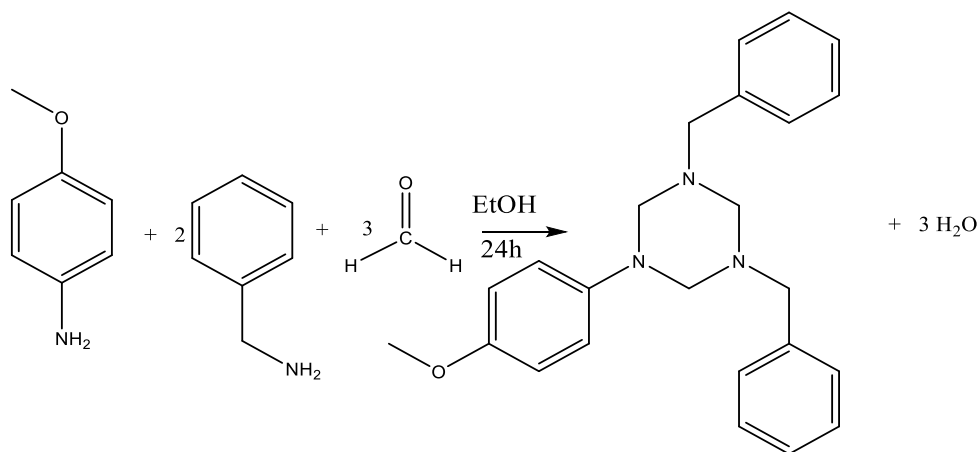
UV (λ_{max}, nm) : 226 (π→π*), 273(n→π*).

FT-IR (ν/cm^{-1}): 3074(=CH aromatique), 2996-2882 (CH₂ aliphatique), 1495 (CH₂-Bn), 1355 (CN amine III), 1280 (CN-phR₂), 690 (C-F).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm) : 3.79 (s, 2H, NCH₂-Ph), 4.22 (s, 4H, FPh-N-CH₂-N-CH₂-PhF), 4.75 (s, 2H, FPh-N-CH₂-N-PhF), 7.05 – 6.70 (m, 8H, H_{Ar}-F), 7.38 – 7.11 (m, 5H, H_{Bn})

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz, δ ppm): 56.42(s, 1C, CH₂-Ph), 70.32 (s, 1C, Ph-NCH₂N-Ph), 71.28(s, 2C, Ph-NCH₂N-CH₂-NPh), 115.87 (s, 4C, C_{Ar}-C_{Ar}-F), 119.43 (s, 4C, C_{Ar}-C_{Ar}-F), 128.15 (s, 1C, C_{Bn}), 128.30-128.80 (d, 4C, C_{Bn}), 137.90 (s, 1C, C_{Bn}-CH₂), 147.93 (s, 2C, C_{Ar}-F), 160.54(s, 2C, C_{Ar}-F).

II.4.2.3. Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-(*p*-méthoxyphényl) 1,3,5-triazacyclohexane



TAC₆

Schéma II.7. Synthèse de *p*-MeOPh(Bn)₂TAC

Mode d'opérateur :

Un excès de formaldéhyde (2.52 ml, 36 mmol, 37%) a été ajouté goutte à goutte à un mélange de 1,24 g (10 mmol) de *p*-anisidine et de 2,2 ml (10 mmol) de benzylamine qui a été dissous dans 15 ml d'éthanol dans un ballon à fond rond simple et agité pendant 24 h à température ambiante, un précipité blanc est formé, ce précipité est ensuite filtré et séché. La recristallisation de ce solide dans l'hexane donne des cristaux incolores de *p*-MeOPh(Bn)₂TAC.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: 2,29 g

Le rendement: 66,76%

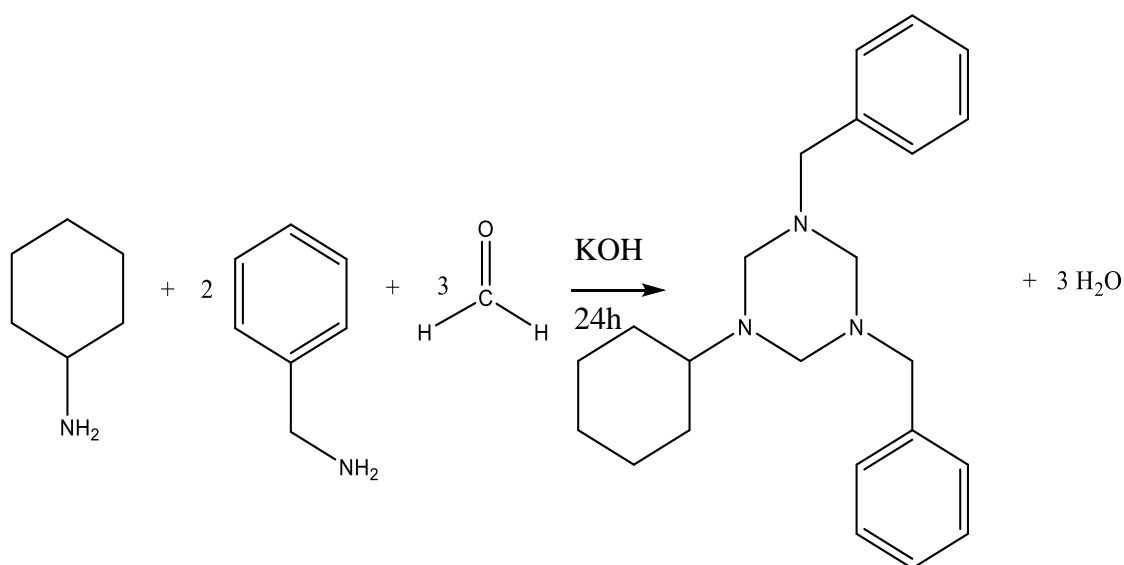
Formule brute: $C_{24}H_{27}N_3O$

Masse molaire: 343 g/mol

Point de fusion: 130-132 °C

 R_f : 0,87 (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 1/1)UV (λ_{max} , nm) : 236 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 292 ($n \rightarrow \pi^*$).FT-IR (ν / cm^{-1}): 3060.48 (=CH aromatique), 2992.02- 2901.38 (CH_2 aliphatique), 1506.13 (CH_2 -Bn), 1386.57 ($-COCH_3$), 1360.53 (CN amine III), 1240 (CN- PhR_2).RMN¹H ($CDCl_3$, 500 MHz, δ ppm): 1,57 (s, 2H, Bn-N- CH_2 -N-Bn), 2,19 (s, 4H, Ph- CH_2 -N- CH_2 -N- CH_2 -Ph), 3,77 (s, 3H, CH_3 -OPh), 4,69 (s, 4H, Bn-N- CH_2 -N- CH_2 -N-Bn), 6,79-7,28 (m, 14H, H_{Ar}).RMN¹³C ($CDCl_3$, 125.76 MHz, δ ppm): 55,94 (s, 1C, CH_3 -O-Ph), 71,56 (s, 2C, Ph- CH_2 -N- CH_2 -N- CH_2 -Ph), 77,09 (s, 1C, Bn-N- CH_2 -N-Bn), 77,41 (s, 4C, C_{Ph}), 77,73-120,48 (s, 8C, C_{Bn}), 143,04 (s, 1C, N- C_{Ph}), 154,89 (s, 1C, CH_3 -O- $C=CH$).

II.4.2.4. Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-cyclohexyl-1,3,5-triazacyclohexane

TAC₇Schéma II.8. Synthèse de $Cy(Bn)_2TAC$.

Mode d'opérateur :

1,16 ml (10 mmol) de cyclohexylamine et 2,2 ml (20 mmol) de benzylamine ont été dissous dans une solution d'hydroxyde de potassium, après 4 min d'agitation, 5 ml de formaldéhyde aqueuse (37%) a été ajouté goutte à goutte sous agitation. Le mélange réactionnel a été maintenu à température ambiante pendant 1jour. Le précipité résultant a été filtré et séché sous vide. La recrystallisation de ce solide dans l'hexane donne des cristaux incolores de **Cy(Bn)₂TAC**.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: **3.09 g**

Le rendement : **88.79 %**

Formule brute: **C₂₃H₃₀N₃**

Masse molaire: **348 g/mol**

Point de fusion: **49-50 °C**

R_f : 0,94 (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 1/1)

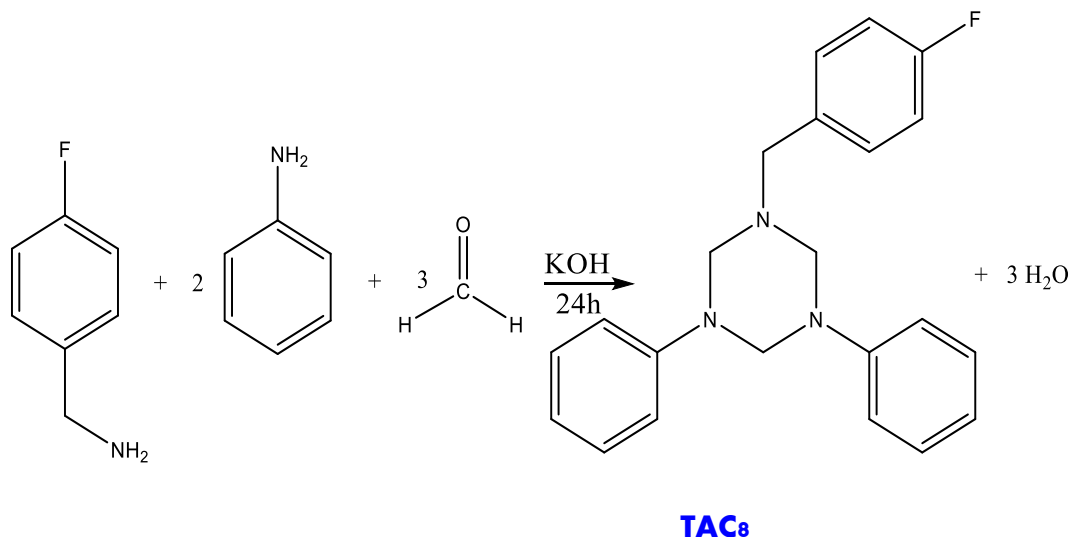
UV (λ_{max} , nm) : 238 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 287 ($n \rightarrow \pi^*$).

FT-IR (ν/cm^{-1}): 3025.76 (=CH aromatique), 2969.84-2907.16 (CH₂, CH aliphatique), 1455.99 (CH₂-Bn), 1363.43 (CN amine III), 1229.4 (CN-PhR₂).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm) : 0.95 - 1.47 (m, 6H, **H_{cy}**), 1.68 - 1.89 (m, 4H, **H_{cy}**), 2.49 (tt, 1H, **H_{cy}**), 3.52 (s, 4H, PhCH₂-N-**CH₂**-N-**CH₂**-N-CH₂Ph), 3.66(s, 4H, (**CH₂**Ph, **CH₂**Ph)), 3.68 (s, 2H, PhCH₂-N-**CH₂**-N-CH₂Ph), 7.17 - 7.42 (m, 10H, **H_{Ar}**)

RMN¹³C (CDCl₃, MHz, δ ppm) : 26.07(s,2C,**C_{cy}**), 26.53(s,1C, **C_{cy}**),30.20 (s,2C, **C_{cy}**), 59.42 (s,2C, 2(N**CH₂**-ph)), 60.00 (s, 1C, **C_{cy}**), 71.40(s, 2C, PhCH₂-N-**CH₂**-N-**CH₂**-N-CH₂Ph), 74,16(s,1C, PhCH₂-N-**CH₂**-N-CH₂Ph), 127.37-138.84(s, 12C, **C_{Ar}**).

II.4.2.5. Synthèse du 1,3-diphényl-5-(p-fluorobenzyl)-1,3,5-triazacyclohexane

Schéma II.9. Synthèse de *p*-FBn(Ph)₂TAC.**Mode d'opérateur :**

1,16 ml (10 mmol) de *p*-fluorobenzylamine et 1,8 ml (20 mmol) d'aniline ont été dissous dans une solution d'hydroxyde de potassium, après 4 min d'agitation, 5 ml de formaldéhyde aqueuse (37%) a été ajouté goutte à goutte sous agitation. Le mélange réactionnel a été maintenu à température ambiante pendant 1 jour. Le précipité résultant a été filtré et séché sous vide. La recristallisation de ce solide dans le cyclohexane donne des cristaux incolores de *p*-FBn(Ph)₂TAC.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: **3,15 g**

Le rendement: **90,77 %**

Formule brute: **C₂₂H₂₂N₃F**

Masse molaire: **347 g/mol**

Point de fusion: **114.5 °C**

Rf : 0,74 (chloroforme/éther de pétrole : 1/1)

UV (λ_{max}, nm) : 244 (π→π*), 283 (n→π*).

FT-IR (ν/cm^{-1}): 3063.12 (=CH aromatique), 2990,62- 2827,24 (CH₂ aliphatique), 1491,93 (CH₂-Bn), 1358.90 (CN amine III), 1237.03 (CN-PhR₂), 694,67(C-F).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm) : 3.75 (s, 2H, NCH₂-PhF), 4.30 (s, 4H, Ph-N-CH₂-N-CH₂-Ph), 4.73(s, 2H, Ph-N-CH₂-N-Ph), 6.83-6.91 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.08-7.14 (m, 2H, H_{Ar-F}), 7.23-7.25(m, 4H, H_{Ar}), 7.27-7.30(m, 2H, H_{Ar-F}).

RMN¹³C (CDCl₃, 101 MHz, δ ppm): 57,54 (s, 1C, NCH₂-PhF), 68,44(s, 1C, Ph-N-CH₂-N-Ph), 70,00(s, 2C, Ph-N-CH₂-N-CH₂-N-Ph) 115,44(s, 2C, C_{Ar-F}), 116,40(s, 4C, C_{Ar}), 118,34(s, 4C, C_{Ar}), 129,28(s, 4C, C_{Ar}), 130,01(s, 2C, C_{Ar-F}), 134,51(s, 1C, N-CH₂-C_{PhF}), 148,14(s, 2C, C_{Ar}), 160(s, 1C, (=C-F).

II.4.2.6.Synthèse du 1,3-di(*o*-Iodophényl)-5-(*p*-chlorophényl)-1,3,5-triazacyclohexane

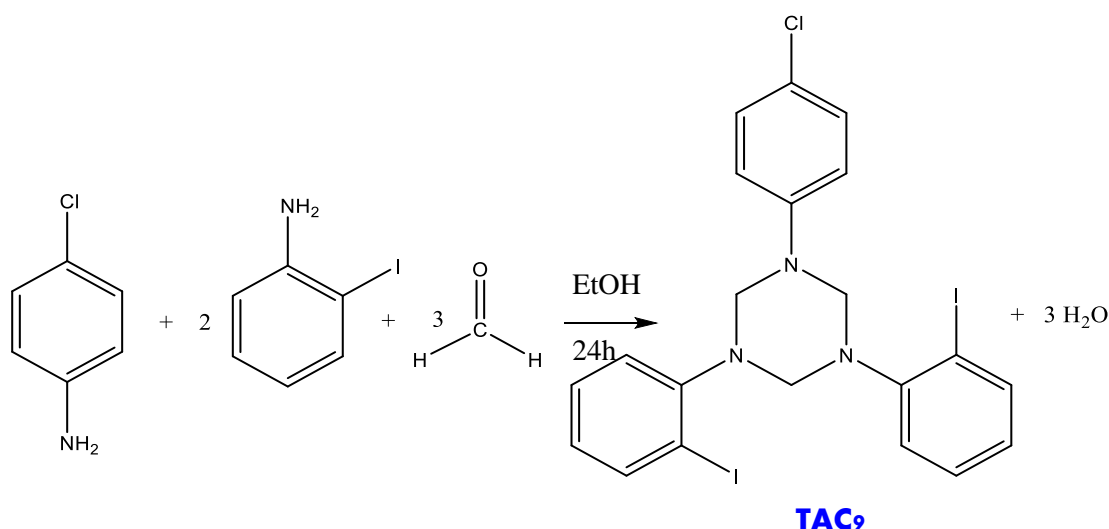
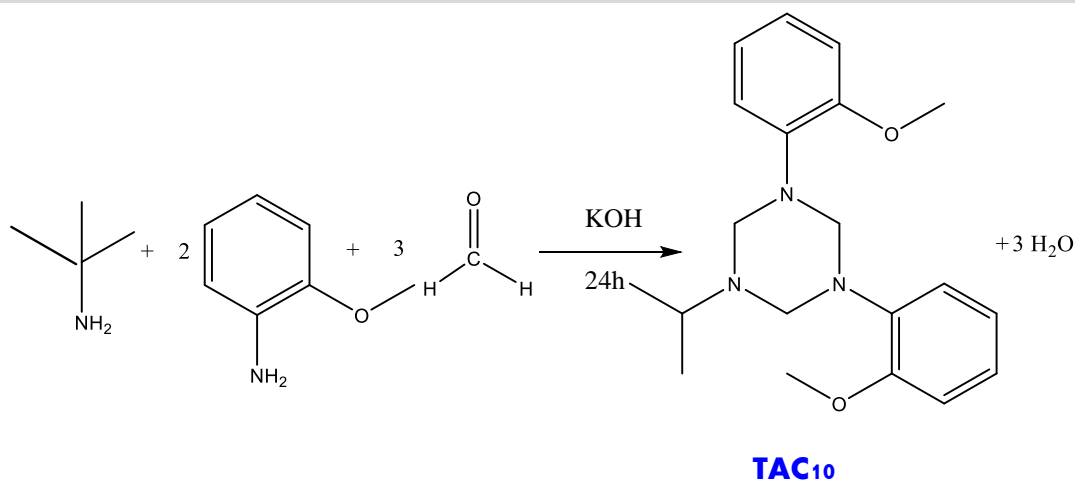


Schéma II.10. Synthèse de *p*-ClPh (*o*-IPh)₂TAC

Mode d'opérateur :

Un excès de formaline (2.52 ml, 36 mmol, 37%) a été ajouté goutte à goutte à un mélange de 1,27 g (10 mmol) de *p*-chloroaniline et 4,4734 g (20 mmol) de *o*-iodoaniline qui a été dissous dans 15 ml d'éthanol dans un ballon à fond rond simple et a été agité pendant 24h à température ambiante, un précipité blanc a été formé, ce précipité a été ensuite filtré et séché. la recristallisation de ce solide dans l'hexane donne des cristaux incolores de **p-ClPh (*o*-IPh)₂TAC**.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :*La masse:* **3.98 g***Le rendement:* **66.22%***Formule brute:* **C₂₁H₁₈N₃I₂Cl***Masse molaire:* **601 g/mol***Point de fusion:* **58-59 °C****R_f : 0,91** (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 1/1)**FT-IR (ν/cm⁻¹):** 3025.75 (=CH aromatique), 2969.84-2847.39 (CH₂ aliphatique), 1364.39 (CN amine III), 1228.43 (CN-PhR₂), 745.35 (C-Cl), 526.47 (=C-I).**RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm):** 4.42 (s, 4H, IPh-N-CH₂-N-CH₂-N-Ph-I), 4.74 (s, 2H, IPh-N-CH₂-N-Ph), 6.84-6.95(m, 4H, H_{Ar}), 7.24-7.30(m, 8H, H_{Ar-I}).**II.4.2.7.Synthèse du 1,3-di(o-méthoxyphényl)-5-isopropyl-1,3,5-triazacyclohexane****Schéma II.11.** Synthèse de isopropyle (o-MeOPh)₂TAC**Mode d'opérateur :**

0,9 ml (10 mmol) d' isopropylamine et 2,8 ml (20 mmol) d'*o*-anisidine ont été dissous dans une solution d'hydroxyde de potassium. Après 4 min d'agitation, 5 ml de formaldéhyde aqueux (37%) a été ajouté goutte à goutte sous agitation. Le mélange réactionnel a été maintenu à température ambiante pendant un jour. Le précipité résultant

a été filtré et séché sous vide. La recristallisation de ce solide blanc dans l'hexane donner des cristaux incolores de *i*-Pr (o-MeOPh)₂TAC.

Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques :

La masse: 2,2313 g

Le rendement : 65 %

Formule brute: C₂₀H₂₇N₃O₂

Masse molaire: 341 g/mol

Point de fusion: 90 °C

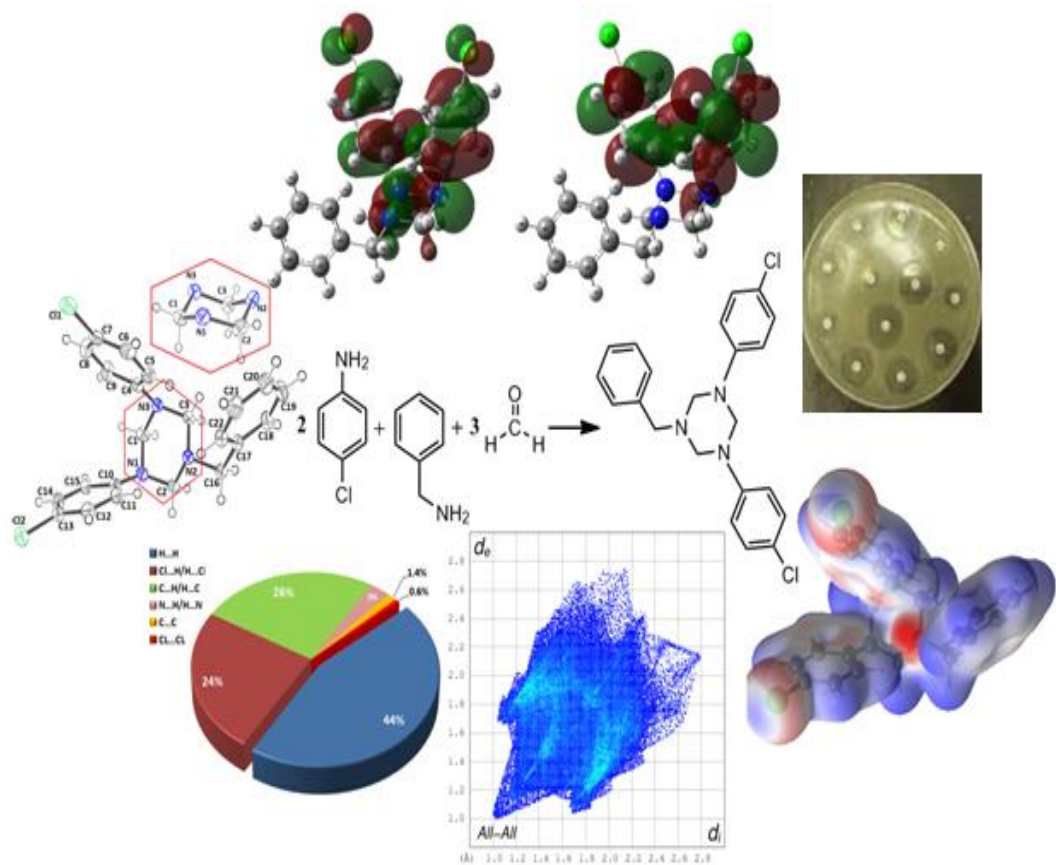
R_f : 0,78 (dichlorométhane/acétate d'éthyle/cyclohexane : 1/1/1)

FT-IR (ν /cm⁻¹): 3030.26 (=CH aromatique), 2998.77-2906.2 (CH₃, CH₂, CH aliphatique), 1357.64 (-COCH₃), 1336.43 (CN amine III) ,1282.43 (CN-PhR₂).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 1.57 (s, 6H, CH₃-CH-CH₃). 3.82 (s, 6H, CH₃-O, CH₃-O),), 3.85 (s, 2H, CH₃-OPh-N-CH₂-N-PhCH₃), 3.88(s, 4H, CH₃-O-NCH₂-N-CH₂-N-PhOCH₃), 4.72-4.92(m, 1H, CH₃-CH-CH₃), 6.70-6.83(m, 8H, H_{Ar})

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSION

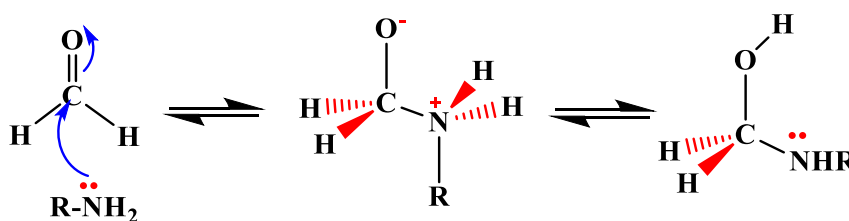


III. SYNTHÈSE ORGANIQUE DES 1,3,5-TRI(SUBSTITUÉS)-1,3,5-TRIAZACYCLOHEXANES

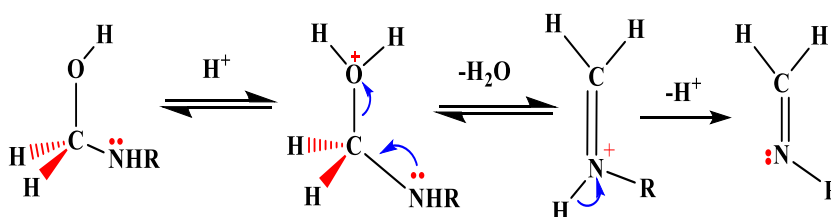
III.1. MÉCANISME RÉACTIONNEL GÉNÉRAL DE LA SYNTHÈSE DE 1,3,5 – TRI (SUBSTITUÉS) – 1, 3,5- TRIAZACYCLOHEXANES

Les 1,3,5-triazacyclohexanes étudiés dans cette partie sont généralement obtenus à partir de la réaction de condensation mixte de deux équivalents d'alkylamines et d'un équivalent d'arylamine ou l'inverse avec un léger excès de formaldéhyde selon les méthodes décrites dans la littérature [13.89.90.91]. Le mécanisme réactionnel est basé sur la création d'une base de Schiff qui se polymérise pour donner les composés ciblés (Schéma III.1).

1^{ère} étape: L'attaque nucléophile



2^{ème} étape: Déshydratation



3^{ème} étape: Polymérisation

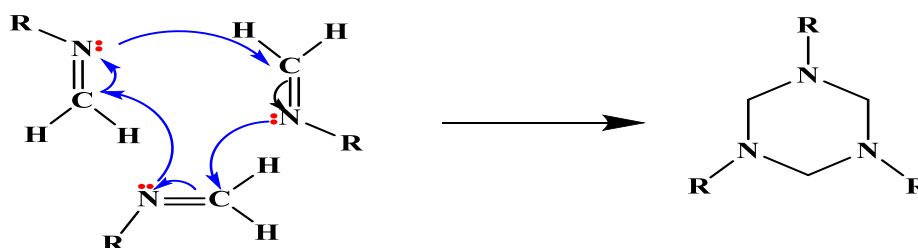
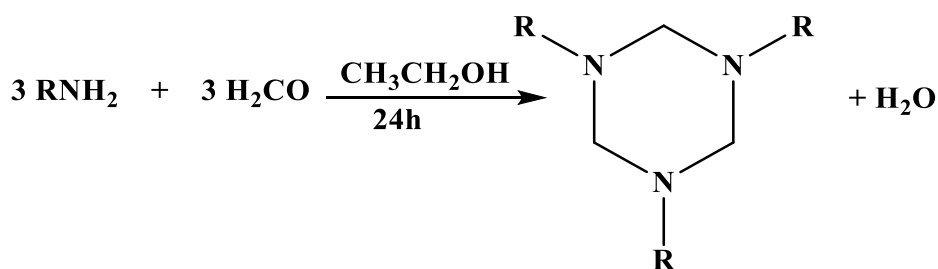


Schéma III.1. Mécanisme réactionnel général de la synthèse de 1,3, 5-triazacyclohexanes

III.2. LA SYNTHÈSE

III.2.1. Synthèse organique des 1, 3,5-triazacyclohexanes symétriques

Les triazacyclohexanes symétriques sont des composés organiques avec des substituants identiques, dans lesquels tous les substituants portés par les hétéroatomes d'azote sont homologues, ces derniers sont largement connus depuis 1885. Les trois composés (TAC1, TAC2 et TAC3) ont été synthétisés principalement par la condensation d'arylamines et de formaldéhyde de sorte que trois équivalents d'arylamines primaires sont réagis avec trois équivalents de formaldéhyde à la présence de l'éthanol (Schéma III.2).



TAC1: R= Ph

TAC2: R= Bn

TAC3: R= *o*-IPh

Schéma III.2. Réaction de synthèse de TAC1, TAC2 et TAC3

Les trois dérivés de triazacyclohexane TAC1, TAC2 et TAC3 ont été obtenus avec des rendements importants qui varient entre 89% et 94%, ils sont caractérisés par leurs transparences et leurs stabilités à la température ambiante. Les points de fusion de ces dérivés sont variés entre **64.5-108 °C**. L'analyse par CCM révèle l'existence d'une seule tache de R_f égale à **0.62, 0.91** et **0.83** pour TAC1, TAC2 et TAC3 respectivement (Tableau III.1).

Tableau III.1. Points de fusion, Rendements et R_f des dérivés 1,3,5-triazacyclohexane symétriques

Composé	R	p.f (°C)	R_f	Rdt (%)
TAC₁	Ph	104-106	0.62	94
TAC₂	Bn	105-108	0.91	89
TAC₃	<i>o</i> -IPh	64.5	0.83	90

III.2.2. Synthèse organique des 1,3,5-triazacyclohexanes asymétriques

Les sept triazacyclohexanes trisubstitués asymétriques (TAC4-TAC10) sont synthétisés essentiellement à partir de la réaction de condensation de R_1-NH_2 et R_2-NH_2 , avec un excès de formaldéhyde en présence de l'éthanol ou d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (Schéma III.3).

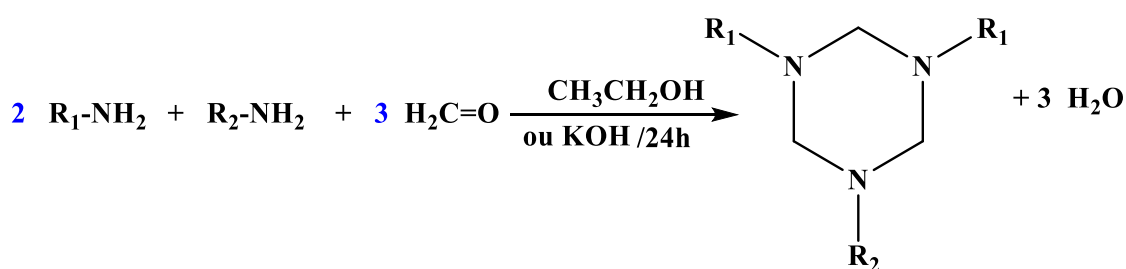


Schéma III.3. Réaction de synthèse de TAC4- TAC10

Les nouveaux dérivés asymétriques de triazacyclohexane ont été obtenus avec un rendement élevé **65-90.77%**, ces produits sont incolores et stables à la température ambiante. Leurs points de fusion sont variés entre **49** et **132°C**. L'analyse par la CCM révèle l'existence d'une seule tache de R_f de 0.82, 0.69, 0.87, 0.94, 0.74, 0.91, 0.78 pour TAC4, TAC5, TAC6, TAC7, TAC8, TAC9 et TAC10 respectivement (Tableau III.2).

Tableau III.2. Points de fusion, Rendements et R_f des dérivés 1,3,5-triazacyclohexane asymétriques

Composé	R ₁	R ₂ =R ₃	p.f(°C)	R _f	Rdt (%)
TAC₄	Bn	<i>p</i> -ClPh	109	0.82	89
TAC₅	Bn	<i>p</i> -FPh	118	0.69	80
TAC₆	<i>p</i> - MeOPh	Bn	130-132	0.87	66
TAC₇	cyclohexyle	Bn	49-50	0.94	88
TAC₈	<i>p</i> -FBn	Ph	114.5	0.74	90
TAC₉	<i>p</i> -ClPh	<i>o</i> -IPh	58-59	0.91	66
TAC₁₀	iPr	<i>o</i> -MeOPh	90	0.78	65

III.3. RESULTATS DES ANALYSES SPECTROSCOPIQUES IR, UV-VIS, RMN DU ¹H ET ¹³C

Les spectres UV-Vis et IR ont été tracés en employant le logiciel OriginPro 9.0.0.^[92] Les données spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C ont été traitées à l'aide du logiciel MestReNova (Mestrelab research) version : 12.0.2-20910^[93].

III.3.1. L'analyse par IR

Les spectres FT-IR sont effectués pour caractériser la liaison chimique et les groupements fonctionnels présents dans les produits obtenus.

Les spectres IR de TAC1 : (Ph)₃ TAC , TAC2: (Bn)₃ TAC et TAC3: (*o*-IPh)₃TAC donnent les bandes d'absorptions suivantes (Tableau III.3).

Tableau III.3. Les valeurs de bandes d'absorptions de TAC1, TAC2 et TAC3.

Composé	(=C-H)	(CH ₂)	(C=C)	(C-N)	(CN Ph-NR ₂)	(C-I)
TAC₁	3052	2919-2848	1592	1360	1269	
TAC₂	3054	2952-2850	1584	1355	1260	
TAC₃	3040	2996-2882	1596	1355	1280	588

L'analyse des spectres infrarouges de trois triazacyclohexanes trisubstitués symétriques TAC1, TAC2 et TAC3 (Annexe B) révèle la présence des bandes d'absorptions caractéristiques suivantes [27] :

- Des bandes caractéristiques dues à la vibration d'élongation de la liaison Csp²-H (aromatique) dans l'intervalle 3054–3040cm⁻¹ .
- Des bandes situées dans l'intervalle 2996-2850 cm⁻¹ attribuées aux vibrations d'élongation symétrique et asymétrique de CH₂ aliphatique.
- Une autre absorption dans l'intervalle 1596-1584cm⁻¹ attribuée aux la vibration d'élongation de la liaison C=C de systèmes aromatiques.
- Les bandes CNPh-NR₂ sont rapportées dans l'intervalle 1280-1260 cm⁻¹.
- Une bande d'absorption de la fonction CI a été mesurée à 588 cm⁻¹.

Les comparaisons des spectres IR des deux types de triazacyclohexanes synthétisées et celui des réactifs de départ ont montré l'absence d'un groupement amine (NH₂) qui apparaît dans l'intervalle 3400-3200 cm⁻¹. Parmi de ces comparaisons on a étudié les spectres présentés dans les figures ci-dessus (Figures III.1-III.2).

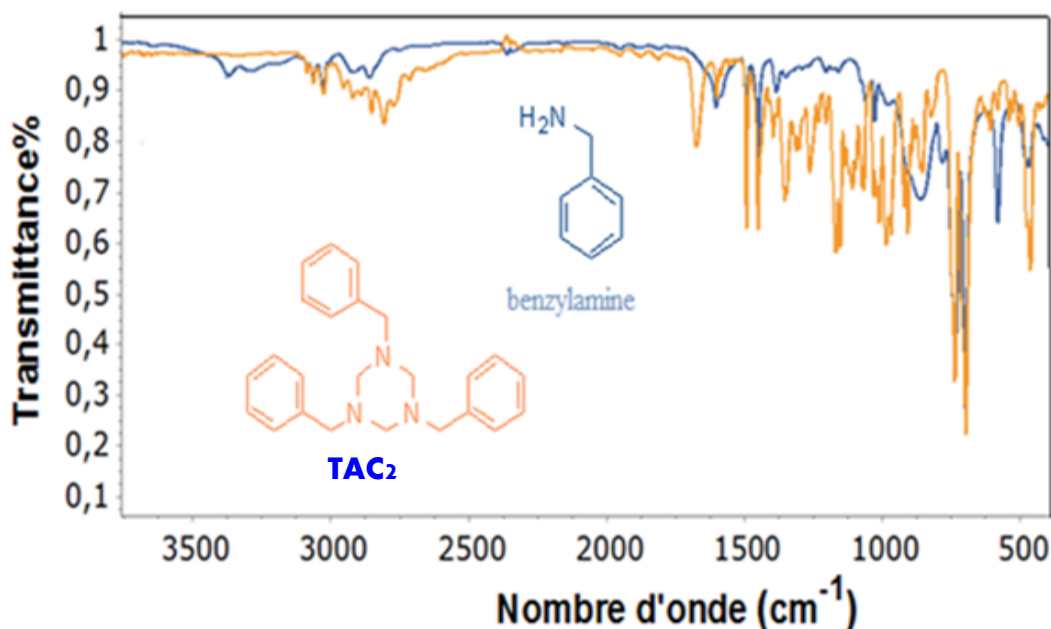


Figure III.1. Spectres infrarouges de TAC2 et du benzylamine

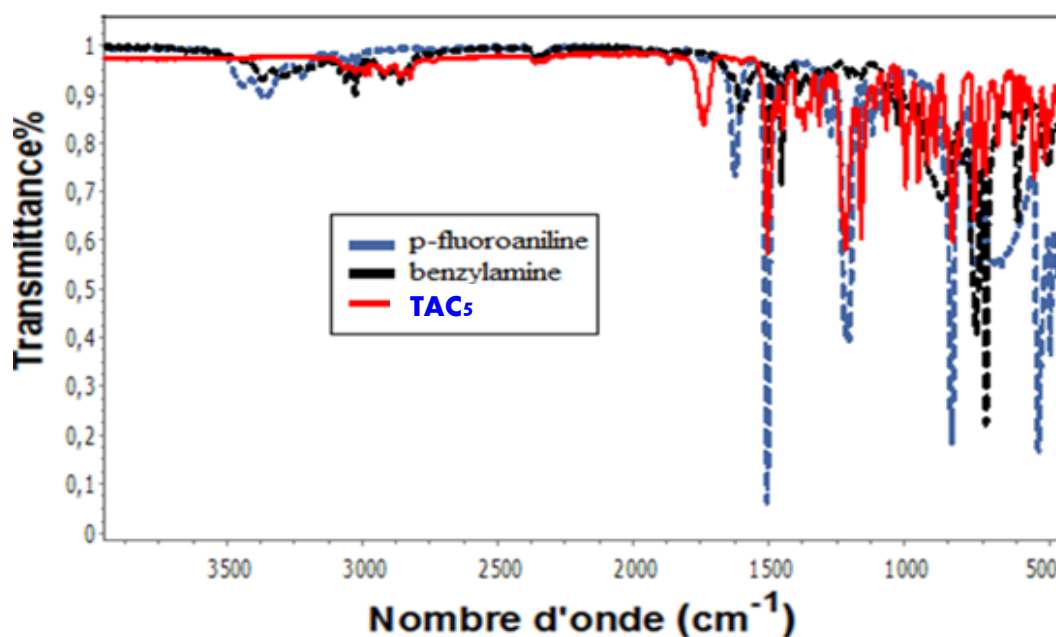


Figure III.2. Spectres infrarouges de TAC5, benzylamine et p-fluoroaniline

Dans les spectres IR des triazacyclohexanes asymétriques TAC4-TAC10 synthétisés (Annexe B), un motif commun constitué des bandes nettes caractéristiques des différentes liaisons C–H : $3074\text{--}3031\text{ cm}^{-1}$ sont dus aux vibrations l'élongation de la liaison C–H du système aryle et dans la région $3000\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ sont dus aux vibrations l'élongation asymétriques et symétriques des diverses liaisons saturées $C_{sp^3}\text{--H}$ de systèmes $CNPh\text{--}NR_2$ [27]. Deux bandes nettes dans la région $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ sont attribuées à la vibration d'élongation de la liaison C=C des systèmes aromatiques. Ils constituent une identification précieuse d'un tel système. Les bandes dans la région $1250\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ sont dues à la déformation dans le plan de $C_{sp^2}\text{--H}$ des systèmes aromatiques, bien que ces bandes soient très faibles pour être observées dans la plupart des composés aromatiques. Deux fortes bandes nettes à 1195 cm^{-1} et 1151 cm^{-1} , d'intensité à peu près égale, sont caractéristiques de ces nouveaux composés.

Dans le cas des composés TAC4, TAC5, TAC6, TAC7 et TAC8, une forte bande nette à $1470\text{--}1430\text{ cm}^{-1}$ est due à la déformation symétrique dans le plan des liaisons $C_{sp^3}\text{--H}$ des groupements alkyles méthylène ($CH_2\text{--benz}$) [27], ainsi que les substituants benzéniques sont caractérisés par les vibrations de déformation hors plan C–H qui apparaissent dans la zone de $1000\text{ à }750\text{ cm}^{-1}$.

Pour les composés TAC4 et TAC9, deux bandes de vibrations sont observées à 750 cm^{-1} et 700 cm^{-1} , La fréquence vibratoire de la liaison C–Cl interfère avec celles des vibrations de déformation hors du plan des atomes H adjacents. La bande forte à 815 cm^{-1} peut être attribuée à sa vibration d'étirement.

De plus, une autre bande d'absorption de la fonction C-F a été mesurée à 690 cm^{-1} et une autre à 694 cm^{-1} pour les composés TAC5, TAC8 respectivement.

Une bande d'absorption de la fonction C-I a été mesurée à 588 cm^{-1} pour le composé TAC9 et une autre bande d'absorption de la fonction ($-\text{COCH}_3$) a été mesurée à 1360 cm^{-1} pour les composés TAC6 et TAC10.

Remarque

La plupart des spectres IR des produits synthétisés, montrent la présence de bandes d'intensité faible situées entre 2000 et 1750 cm^{-1} . Il s'agit des harmoniques des bandes de déformation des (C–H aromatique) hors du plan et dans le plan : c'est la signature de la molécule aromatique. Chaque type de substitution conduit à une série d'harmonique spécifique.

III.3.2.Spectroscopie UV-Visible

Généralement, dans les spectres UV-Visible (Annexe A), les molécules sont caractérisées par des bandes d'absorption de faibles intensités pour les transitions $n \rightarrow \pi^*$ et de fortes intensités caractéristiques pour les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$, dans la région UV.

Dans le spectre d'absorption électronique de (*o*-IPh)₃ TAC dans le chloroforme ($0,5 \cdot 10^{-4}\text{M}$) (Figure III.3), il existe deux bandes principales. La première bande d'absorption est localisé à $246,50\text{ nm}$ attribuée à la transition électronique $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques [94.95]. La deuxième bande à $297,50\text{ nm}$ est affectée aux transition $n \rightarrow \pi^*$ des paires isolées des trois atomes d'azote du système 1,3,5-triaza.

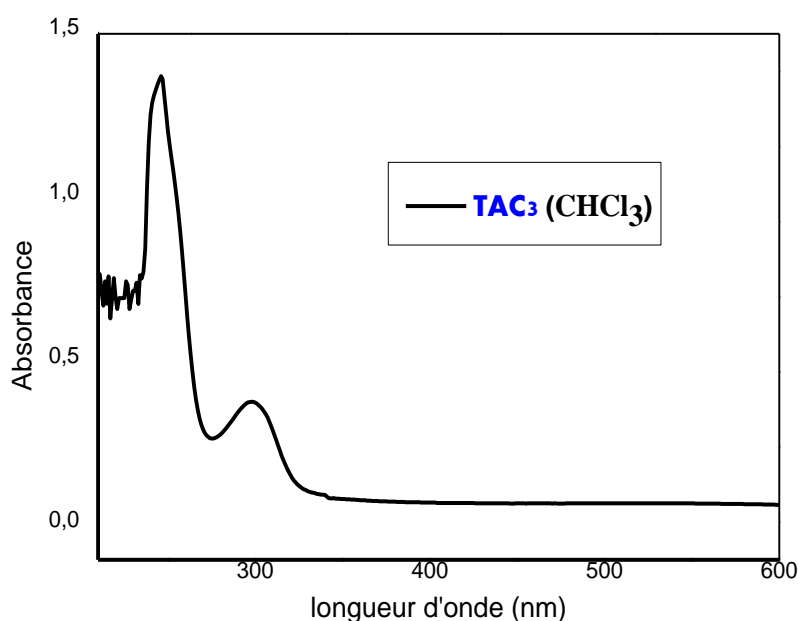


Figure III.3. Spectre UV-Vis de TAC3 dans le chloroforme ($0,5 \cdot 10^{-4} M$)

Cependant, les spectres UV-Vis des triazacyclohexanes asymétriques TAC4-TAC10 synthétisés, dans le CH_2Cl_2 (Annexe A), ont montrés une bande d'absorption dans l'intervalle 236-244 nm, assignée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques [94.95]. La transition $n \rightarrow \pi^*$ des paires isolées des trois atomes d'azote du système 1,3,5-triaza apparait vers 282-296 nm.

Prenons à titre d'exemple le cas des triazacyclohexanes asymétriques TAC6 et TAC7 dans le dichlorométhane ($0,5 \cdot 10^{-4} M$) (Figure III.4). Les maximums de leurs bandes d'absorption sont localisés respectivement à 236.81 et 238.45 nm. Ces bandes sont caractéristiques aux transitions de type $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques [94.95]. La deuxième bande à 292.64 nm (TAC6) et 294.73 nm (TAC7) implique les transitions $n \rightarrow \pi^*$ dues aux paires isolées des trois atomes d'azote du système 1,3,5-triaza.

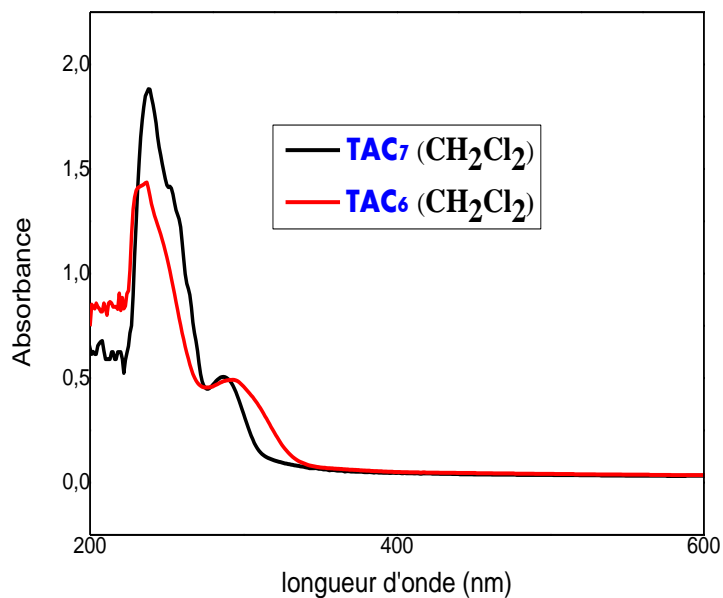


Figure III.4. Spectres UV-Vis de TAC6 et TAC7 dans le dichlorométhane ($0,5 \cdot 10^{-4} M$)

Tandis que pour le spectre UV-Vis de triaza TAC4 dans l'hexane à température ambiante (Figure III.5). Il présente trois bandes d'absorption : la bande à $\lambda = 287$ nm est associée à la transition électronique $n \rightarrow \pi^*$ des paires isolées des trois atomes d'azote du système 1,3,5-triaza. Les deux bandes à 255 nm et 203 nm peuvent être attribuées à la transition électronique $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques [94.95].

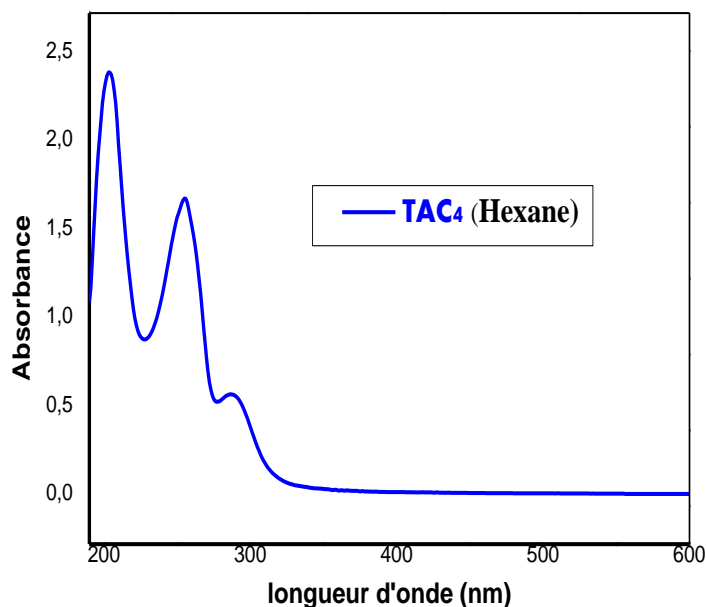


Figure III.5. Spectre UV-visible du TAC4 dans l'hexane

III.3.3. Etude des propriétés de solvatochromisme de deux triazacyclohexanes synthétisés

III.3.3.1. Effet du solvant sur le spectre de l'absorbance

Le terme solvatochromisme est utilisé pour décrire le changement prononcé de position et parfois d'intensité d'une bande d'absorption UV-visible suite à un changement de polarité du milieu.

Lorsque les spectres d'absorption sont mesurés dans des solvants de polarité différente, on constate que non seulement la position mais aussi l'intensité et la forme de la bande d'absorption peuvent varier, selon la nature du solvant [96]. Ces changements traduisent les interactions physiques soluté-solvant qui modifient la différence d'énergie entre état fondamental et état excité.

On distingue le solvatochromisme négatif correspondant à un déplacement hypsochromique de la bande d'absorption ; lors de l'augmentation de la polarité du solvant et le solvatochromisme positif relatif à un déplacement bathochromique. Le signe du solvatochromisme dépend de la différence du moment dipolaire entre l'état fondamental et l'état excité du chromophore.

III.3.3.2. Résultats du solvatochromisme de triazacyclohexanes TAC3 et TAC8

L'étude de l'effet de la polarité des solvants sur le déplacement des bandes d'absorption peut aider à confirmer la nature électronique des transitions observées. Où nous analyserons l'influence de deux solvants sur les propriétés photophysiques de triazacyclohexane symétrique TAC3 et triazacyclohexane asymétrique TAC8.

Le but de cette étude est d'obtenir une compréhension microscopique des effets intermoléculaires qui régissent les propriétés des molécules de soluté, telles que les modifications structurelles résultantes du changement de polarité du solvant et des interactions soluté-solvant.

Les spectres électroniques de triazacyclohexanes TAC3 et TAC8 ont été mesurés à température ambiante dans deux solvants organiques de polarités différentes à une concentration de $0,5 \cdot 10^{-4}$ M.

L'analyse des spectres UV-Vis de TAC3 et TAC8 dans deux solvants organiques ($0,5 \cdot 10^{-4}$ M) présente dans la figure III.6 et figure III.7.

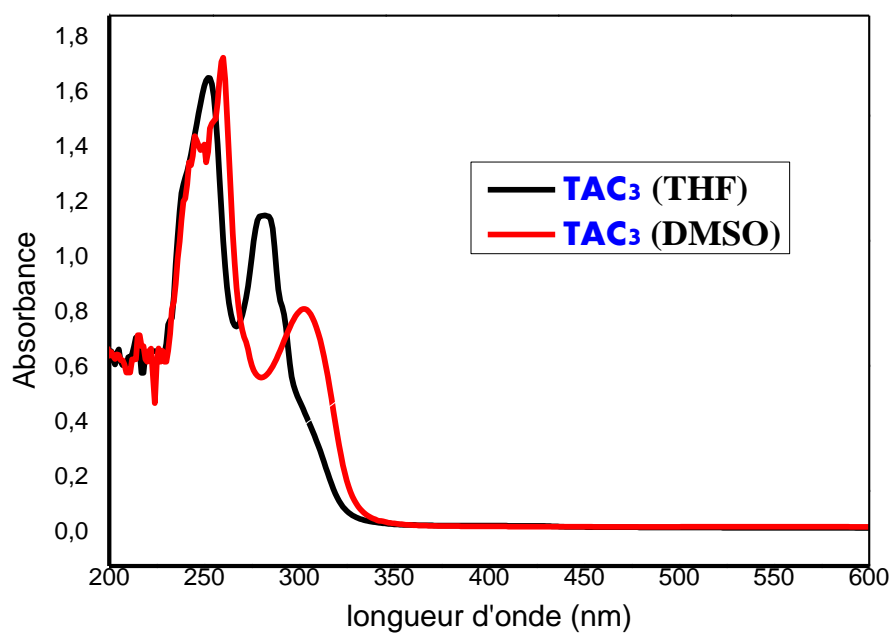


Figure III.6. Spectre UV-Vis de TAC3 dans deux solvants organiques ($0,5 \cdot 10^{-4} M$)

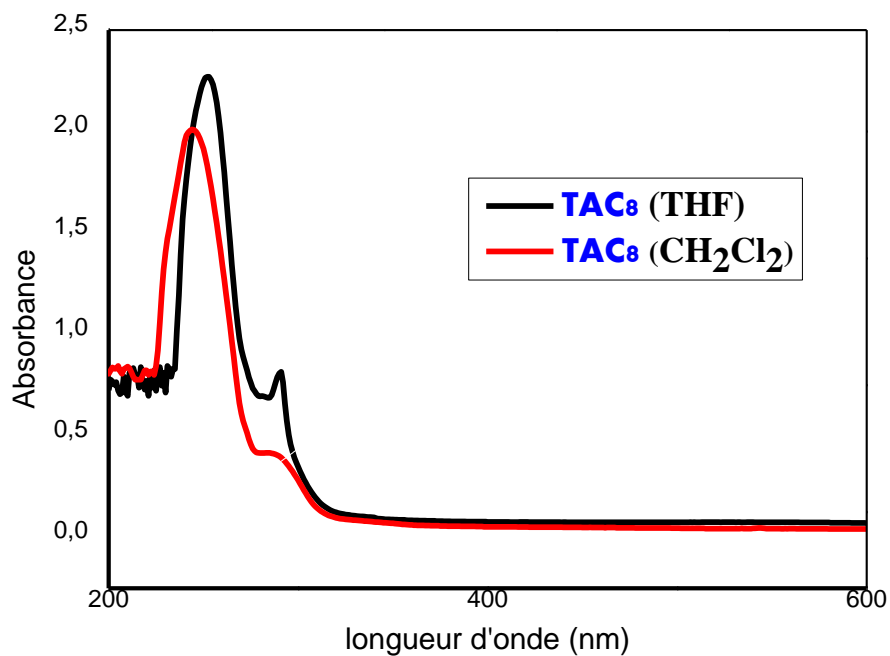


Figure III.7. Spectre UV-Vis de TAC3 dans deux solvants organiques ($0,5 \cdot 10^{-4} M$)

D'après la loi de Beer-Lambert : $A_{max} = \epsilon_{max} l C_0$, d'où $\epsilon_{max} = \frac{A_{max}}{l C_0}$, on a obtenu les résultats (Tableau III.4) qui indiquent que, dans la région ultraviolette les bandes d'absorption intenses de triazacyclohexane symétrique et asymétrique dépendent du solvant. En effet, elles présentent un solvatochromisme positif (effet bathochrome), et se déplacent vers les grandes longueurs d'ondes dans le sens de l'augmentation de la polarité des solvants, ce qui reflète une stabilisation accrue de l'état excité dans les solvants polaires et confirme une transition de transfert de charge intermoléculaire.

Tableau III.4. Données spectrales UV/Vis de TAC3 et TAC8 dans des solvants organiques de polarités différentes

Composé	Solvant	Bande A		Bande B			
		λ_{max}	A	ϵ_{max}	λ_{max}	A	ϵ_{max}
TAC3	DMSO	260	1.747	3494	302	0.834	1668
	THF	252	1.674	3348	282	1.174	2348
TAC8	THF	252	2.270	4540	291	0,816	1632
	CH ₂ Cl ₂	244	2.011	4022	283	0,417	834

ϵ_{max} : ($L.mol^{-1}.cm^{-1}$), A : (nm).

En revanche, les deux bandes d'absorption A et B de ces triazacyclohexanes étudiées, correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ respectivement, présentent un déplacement vers les grandes longueurs d'ondes (effet bathochrome), qui dépend également de la polarité du solvant. Ces bandes d'absorption se déplacent, alors ; vers les énergies les plus faibles au fur et à mesure que la polarité des solvants augmente, ce décalage est également connu sous le nom de redshift.

On peut constater que pour les deux transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ de la fonction C-N et C=C, respectivement : L'état excité est plus polaire que l'état fondamental, c'est la forme LUMO qui est stabilisée par le solvant polaire par un mécanisme donneur-accepteur, lié au passage d'un électron appartenant à une orbitale moléculaire liante HOMO du chromophore vers une orbitale vacante LUMO de l'accepteur (solvant), il s'agit d'une transition de transfert de charge. ΔE diminue, d'où l'augmentation de λ par augmentation de la polarité du solvant.

Remarque

Le diméthylsulfoxyde (C_2H_6OS), le tétrahydrofurane (C_4H_8O) et le dichlorométhane (CH_2Cl_2) sont des solvants polaires aprotiques susceptibles de former des liaisons hydrogène. Ils ont des moments dipolaires respectifs, de 4.06 1.75 et 1.60 D.

III.3.5. L'analyse par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du 1H et ^{13}C

Les résultats spectroscopiques de la résonance magnétique nucléaire (RMN du proton et du carbone 13), sont en bon accord avec les structures proposées.

Les spectres RMN 1H de TAC1 et TAC3 ([Annexe C](#)) montre les protons de la triazine hétérocyclique sous la forme d'un signal singulet à δ 4,77 ppm d'intégration 6H. Les protons du système aromatique apparaissent entre δ 6,52 et δ 7,71 ppm sous forme de multiplets.

L'analyse RMN a également pu être effectuée en ^{13}C pour le nouveau composé synthétisé TAC3, nous avons pu attribuer les déplacements chimiques de chaque type de carbone. Nous présentons ici, les déplacements chimiques du spectre RMN ^{13}C du triazacyclohexane TAC3 ([Schéma III.4](#)) réalisé dans ($CDCl_3$, 100.62 MHz).

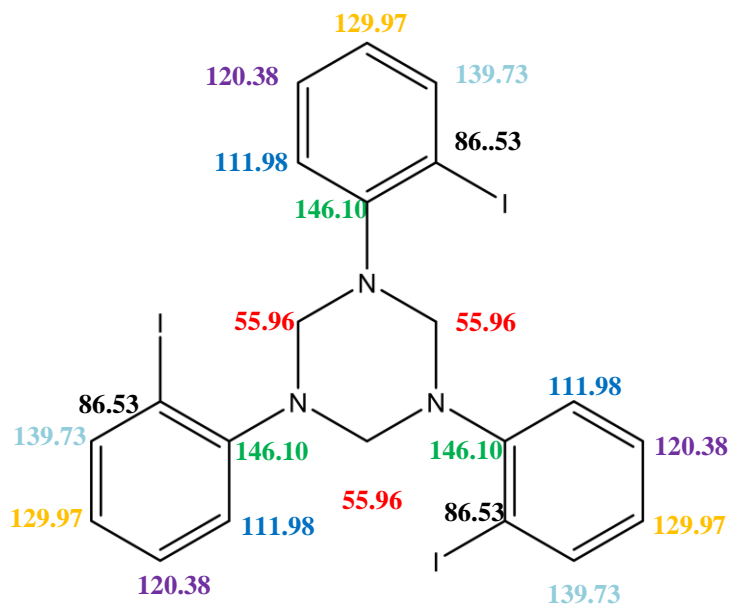


Schéma III.4. $RMN^{13}C$: déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC3

Les spectres RMN^1H de TAC4-TAC10 ([Annexe C](#)) dans le chloroforme deutéré comme solvant et avec le TMS comme référence interne donnent les signaux suivants ([Tableau III.5](#)).

- Les hydrogènes de cycle aryle apparaissent entre 6.70-7.42 ppm
- Les hydrogènes de cycle triazacyclohexane apparaissent entre 3.52-4.77ppm
- Les hydrogènes de groupe alkyle apparaissent entre 1.57-4,92 ppm

Tableau III.5. Les signaux de RMN ^1H des triazacyclohexanes asymétriques synthétisés TAC4-TAC10 dans CDCl_3

Composé	δ (H-Ar)	δ (-NCH ₂ N-)	δ (H-CH ₂ Bn)	δ (H-alkyle)
TAC₄	6.80-7.33	4.29 et 4.77	3.79	
TAC₅	7.05-7.11	4.22 et 4.75	3.79	
TAC₆	6.79-7.28	1.57 et 4.69	2.19	3.77
TAC₇	6.83-7.32	4.30 et 4.73	3.75	
TAC₈	7.17-7.42	3.52 et 3.68		0.95- 2.49
TAC₉	6.84-7.30	4.42 et 4.74		
TAC₁₀	6.70-6.96	3.85 et 3.88		1.57 - 4.92 et 3.82

δ :(ppm)

Le triazacyclohexane synthétisé TAC5 a été caractérisé par RMN du proton dans le CDCl_3 , à travers l'apparition de quatre signaux dans des environnements clairement distinguables :

- A 3,794 ppm, un signal (singulets) aigu est dû à deux protons équivalents du groupe méthylène (CH_2) de la benzyle.
- A 4.75 ppm, un signal aigu correspond à deux protons de groupes méthylène : Ar-N- CH_2 -N-Ar.
- A 4,776 ppm, un signal aigu correspond à quatre protons de groupes méthylène : Ar- CH_2 -N- CH_2 -N-Ar.
- Le spectre révèle également quatre multiples dans la région aromatique, dans la zone de 6,8 à 7,33 ppm, est due aux protons aromatiques.

D'autre part, nous avons quatre atomes de carbone différents dans le spectre RMN¹³C de TAC5.

- le carbone de groupement méthylène de benzyle exhibe à 56.42 ppm
- les carbones de cycle triaza exhibent à 70.32 ppm et 71.28 ppm.
- les signaux relatifs aux carbones de deux cycles aryles attachés à l'atome de fluor apparaissent à : 115.87 ppm, 119,43 ppm, 147.93 ppm et 160.54 ppm
- les signaux relatifs aux carbones de cycle de benzyle apparaissent à : 128.15 ppm, 128.30-128.80 ppm, et 137.90ppm.

D'après le spectre HMBC de triazacyclohexane synthétisé TAC5 dans le CDCl₃, on constate que les carbones aromatiques de la molécule présentent des corrélations hétéronucléaires de types ; ²J_{CH} et ³J_{CH} avec les protons aromatiques.

L'analyse du spectre RMN ¹H de 1,3-diphényl-5-(*p*-fluorobenzyl)-1,3,5-triazacyclohexane TAC8 dans le CDCl₃, met en évidence la présence de cinq multiplet à champ faible : δ 6.83-6.91 ppm, 6.95-7.00 ppm, 7.08-7.14 ppm, 7.23-7.25 ppm et 7.27-7.30 attribués aux protons aromatiques.

La signature de cette triaza a été confirmée par les deux signaux, un singlet à 4.30 ppm, d'intégration 4H et un autre singlet à 4.73ppm, d'intégration 2H, attribués aux trois groupes méthylène de cycle triaza.

Par ailleurs, les deux protons du groupe méthylène (CH₂) de benzyle résonnent à 3.75ppm sous forme d'un singlet d'intégration 2H.

L'analyse des spectres RMN ¹³C{¹H} JMOD et ¹³C de triaza synthétisés TAC8, dans le CDCl₃ montre que les signaux relatifs aux carbones de cycles aryles apparaissent dans les intervalles [115,44-160] ppm, se situant dans la phase positive des spectres ¹³C{¹H} JMOD.

Cependant, les carbones de cycle triaza et de benzyle exhibent les déplacements compris entre 68,44 ppm-70,00 ppm et 57,54 ppm respectivement, se situant dans la phase négative des spectres ¹³C{¹H} JMOD.

Le spectre HSQC de de triazacyclohexane synthétisé TAC8; a contribué à l'association des protons relatifs aux carbones secondaires aromatiques ; résonnant dans l'intervalle [115,44-130,01] ppm. Il a également servi pour confirmer l'attribution des protons des quatre groupements méthylène.

Le spectre COSY de triazacyclohexane synthétisé TAC8 ; traduit les corrélations homonucléaires de type $^3j_{HH}$ entre les protons aromatiques de cycles aryles, et autres corrélations homonucléaires de type $^4j_{HH}$ entre les protons de groupements méthylène.

D'après les corrélations présentées dans les spectres, le couplage proton-proton et le couplage hétérolytique entre proton-carbone confirment bien la structure de nouveau produit synthétisé TAC8.

Les spectres RMN ^{13}C (125 MHz, 101 MHz) ([Annexe D](#)) nous ont permis d'attribuer tous les carbones du TAC4, TAC6, TAC7. nous présentons dans les schémas suivants l'attribution ^{13}C des composés synthétisés : Bn(*p*-ClPh) $_2$ TAC , MeOPh(Bn) $_2$ TAC et Cy (Bn) $_2$ TAC respectivement.

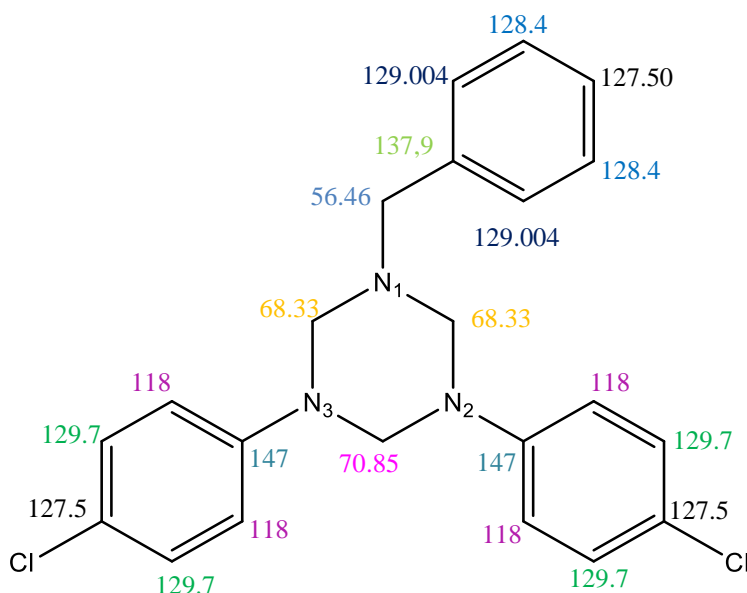


Schéma III.5. RMN ^{13}C : déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC4

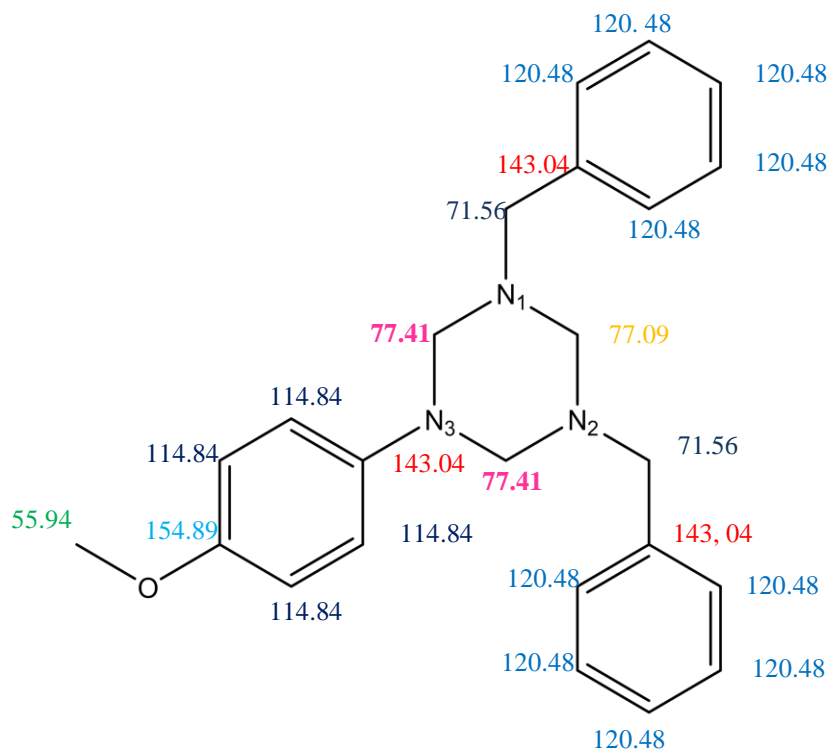


Schéma III.6. RMN^{13}C : déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC6

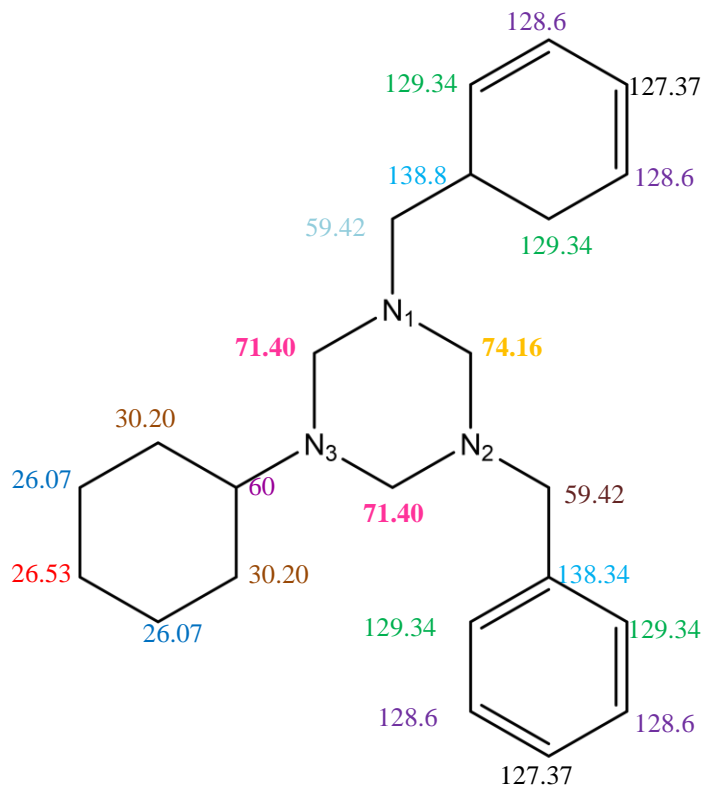


Schéma III.7. RMN^{13}C : déplacement chimique (en ppm) dans le composé TAC7

III.4. L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE TAC4 ET TAC5

III.4.1. Résolution et affinement

L'observation sous un microscope optique des composés TAC4 et TAC5 a permis la sélection de beaux cristaux qui ont été collés puis montés sur la tête goniométrique d'un diffractomètre automatique à quatre cercles (Bruker-AXS APEX II). Les enregistrements ont été réalisés avec la radiation monochromatique $K\alpha$ du Molybdène ($MoK\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$).

Ces structures cristallines ont été résolues à l'aide de la chaîne de logiciels, WinGX [66]. Les modèles structuraux des composés ont été proposés par le programme SIR-2002 [67], ses affinements finals effectués avec le programme SHELXL 97 [68].

Tous les atomes d'hydrogène ont été localisés sur une carte de Fourier différence; mais ils ont été placés par calcul géométrique et affinés par rapport à leurs atomes parents et de paramètre de déplacement isotrope $U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(N \text{ ou } C)$

Les coordonnées atomiques, les facteurs d'agitation thermique isotropes et anisotropes, les distances interatomiques, les angles de liaisons ainsi que les angles de torsion des deux composés TAC4 et TAC5 sont consignés respectivement dans les tableaux (III.16, III.17, III.18, Annexe E) et (III.19, III.20, III.21, III.22, Annexe F).

Les illustrations graphiques et les différentes projections ont été réalisées à l'aide des programmes de dessins : Mercury [69], Diamond [70] et ORTEP-3 [71].

Toutes les données relatives à l'enregistrement et à l'affinement des deux composés obtenus sont reportées dans le [Tableau III.6](#)

Tableau III.6. Les données cristallographiques, conditions d'enregistrement et d'affinement des composés TAC4 et TAC5.

Les données cristallographiques		
	TAC ₄	TAC ₅
Formule chimique	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃	C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₃
Masse molaire (g /mol)	398.32	365.42
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, P-1	Triclinique, P-1
a(Å)	6.638 (8),	6.638 (8)

b(Å)	10.5739 (13)	10.5739 (13)
c(Å)	14.6715 (17)	14.6715 (17)
α (°)	95.466 (5)	65.631 (2)°
β (°)	100.320 (5)	86.492 (2)°
γ (°)	107.170 (5)	83.936 (2)°
V(Å ³)	955.9 (12)	939.63 (9)
Z	2	2
Longueur d'onde Mo K α (Å)	0.71073	0.71073
Crystal size (mm)	0.13 × 0.12 × 0.04	0.12 x 0.10 x 0.07
Température (K)	298	298

Condition d'enregistrement des densités diffractées

Diffractomètre	Bruker APEXII CCD	
Absorption correction Multi-scan	SADABS Bruker	SADABS Bruker
Réflexions mesurées	13524	13524
Réflexions indépendantes	6761	6761
Réflexions I > 2 σ (I)	5092	3443
R _{int}	0.020	0.024

Affinement de la structure

[F ² > 2 σ (F ²)]	0.045	0.066
wR(F ²)	0.129	0.257
S	1.06	1.04
No. de parameters	244	245
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e ⁻ Å ⁻³)	0.44, -0.38	0.46, -0.32

III.4.2. Description de structures

III.4.2.1. Description de la structure de 1,3-di (*p*-chlorophényl)-5-benzyl-1, 3,5-triazacyclohexane (TAC4)

III.4.2.1.a. L'unité asymétrique

La présentation Ortep de l'unité asymétrique de composé TAC4 est présentée sur la figure III.8 qui montre que l'unité asymétrique contient une seule molécule. Dont laquelle le cycle 1,3,5-triazacyclohexanes est tri substitué dans les positions 1,3 et 5 par deux substituants identiques (deux groupements *p*-chlorophényle, et un troisième substituant qui est différent (un groupement benzyl).

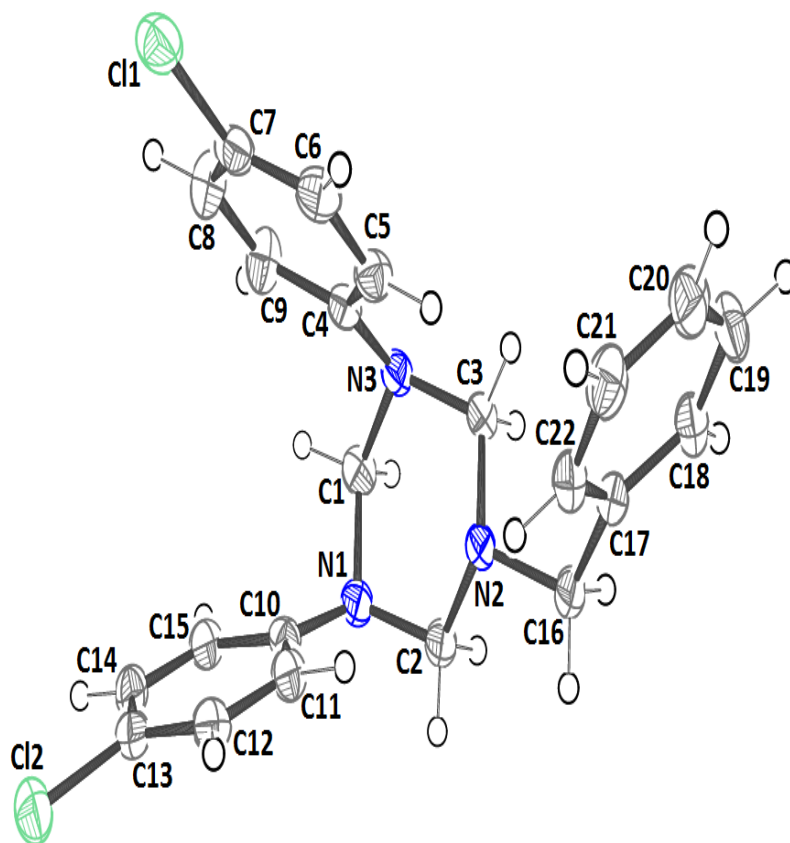


Figure III.8. Ortep de l'unité asymétrique de la structure 1,3-di (*p*-chlorophényl)-5-benzyl-1, 3,5-triazacyclohexane. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont donnés avec une probabilité de 50%.

Le composé TAC4 adopte une conformation chaise eaa où l'unité asymétrique est une molécule unique illustrée sur la figure III.9 avec le schéma de numérotation des atomes.

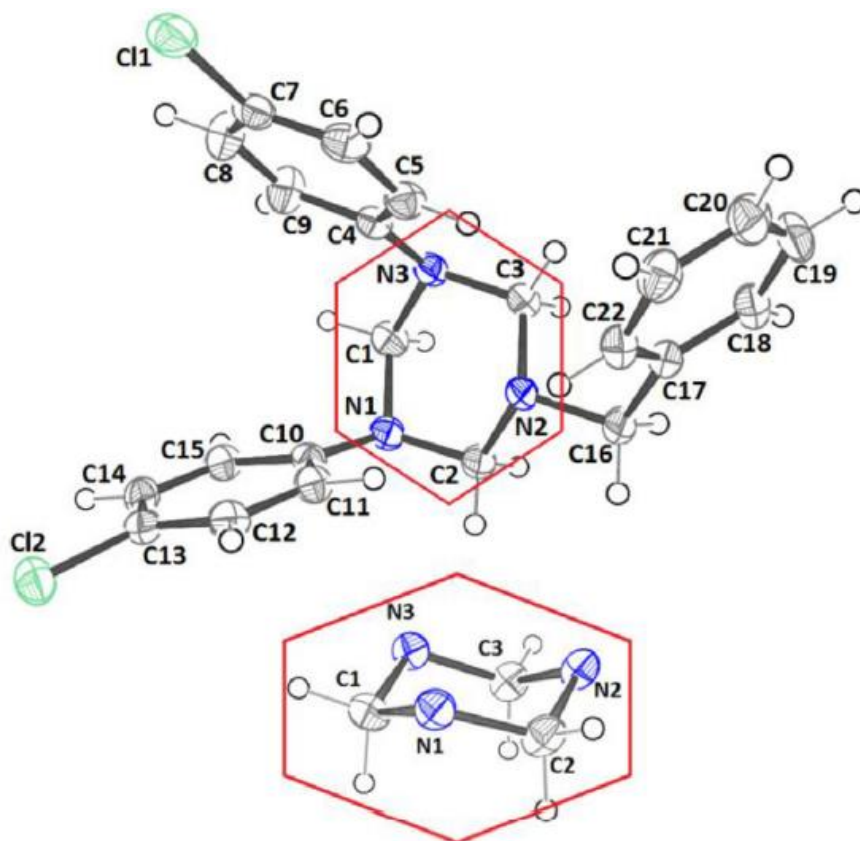


Figure III.9. Un tracé de style ORTEP et un schéma d'étiquetage des atomes pour TAC4

III.4.2.1.b. La géométrie de l'entité organique

En observant la géométrie du 1, 3,5-triazacyclohexane, les longueurs de liaison $\text{CH}_2\text{-N}$ varient entre 1,4085 (18) Å et 1,4687 (18) Å, les angles $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ dans le cycle triazacyclohexane vont de 107,87 (12) à 111,12 (11) °, et les angles de torsion autour de la liaison C-N sont compris entre -179,03 (10) et 80,48 (15) °. Les angles de liaison avec l'atome d'azote au sommet révèlent que ces atomes ont une géométrie pyramidale.

Tous les cycles aromatiques de la molécule TAC4 sont essentiellement planaires, avec r m s écarts de 0,0034, 0,0116 et 0,0083 Å pour les anneaux (C4-C9), (C10-C15)

et (C17-C22), respectivement. Concernant la partie benzylique, le plan défini par N2 et l'espaceur CH₂ est sensiblement perpendiculaire au plan phényle avec un angle de 89,36 (4)°. Le cycle phényle (C17-C22) forme des angles dièdres de 56,90 (4) et 45,53 (4) ° avec les cycles chloro-substitués (C4-C9) et (C10-C15), respectivement. Les substituants chloro Cl1 et Cl2 s'écartent de leurs cycles phényle parents de 0,0033 Å et 0,1366 Å, respectivement. Les plans aromatiques équatoriaux (C4-C9) et (C10-C15) sont tordus avec un angle dièdre de 49,47(4)°. Ils font respectivement l'angle de 81,19(5)° et 73,98(5)° avec le plan de symétrie du trizacyclohexane. Dans cette conformation, il existe un chevauchement important entre la paire isolée N et les orbitales π du cycle aromatique, comme le montre la longueur de liaison N-C(Ar) plus courte par rapport aux liaisons alkyle N-C.

III.4.2.1.c. Les liaisons hydrogène

Des études antérieures ont établi que le tassement cristallin des composés contenant des atomes d'halogène (X) est basé sur la compétition entre les interactions X ...X et X ...H ⁹⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹⁻¹⁰⁰. Il a été constaté que les liaisons X ...H devraient être plus pertinentes pour le fluor et le chlore. Les paramètres géométriques sont couramment utilisés pour caractériser les interactions non covalentes. La somme des rayons de Van der Waals est la distance la plus stabilisante et l'indicateur de distance conventionnel dans l'évaluation des données géométriques. Dans la structure cristalline de TAC4, aucune liaison hydrogène classique n'a été trouvée. L'analyse des garnissages cristallins a été réalisée selon les critères mis en œuvre dans le logiciel PLATON. En l'absence de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène forts dans TAC4, les interactions courtes comme C-H ...X-C sont plus fréquentes ¹⁰¹. Par conséquent, nous avons utilisé le logiciel Mercury pour sélectionner les interactions incluses dans cette structure étudiée. Les atomes de chlore Cl1 impliquent dans des liaisons hydrogène avec les molécules voisines de la même couche formant des couches infini parallèle à l'axe **b** et les molécules de la couche au-dessus ou au-dessous, tandis que les atomes de chlore Cl2 ne représentent aucune liaison hydrogène. (Figure III.10).

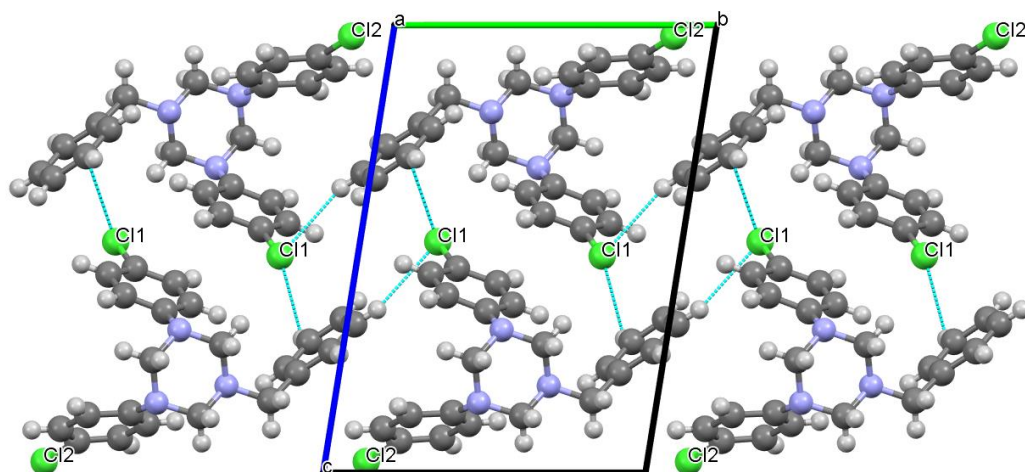


Figure III.10. *Vue des arrangements supramoléculaires des molécules de TAC4*

III.4.2.1.d. Les interactions C-H... π .

Comme le montre la figure III.11, la structure dimère est également stabilisée par des interactions intermoléculaires C2–H2B \cdots π en forme de T qui se produisent entre le triazacyclohexane C–H et le centroïde du cycle phényle chloro-substitué (C10–C15) avec distances H \cdots Cg de 2,77 Å. De plus, diverses interactions d'empilement intermoléculaires faibles π \cdots π impliquant des cycles phényle approximativement parallèles se produisent avec des distances Cg \cdots Cg comprises entre 4,1017 et 5,9833 Å, qui sont hors de la plage (3,3–3,8 Å) considérée pour interactions π – π significatives

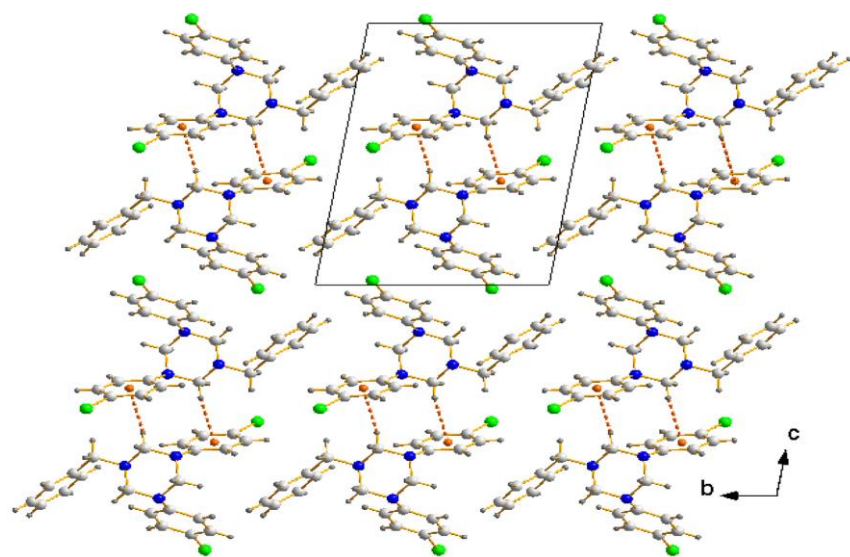


Figure III.11. *La structure de la chaîne dimère unidimensionnelle de TAC4 stabilisée via des interactions C-H... π .*

III.4.2.2. Description la structure de 1,3-di (*p*-fluorophényl)-5-benzyl-1, 3,5-triazacyclohexane (TAC5)

III.4.2.2.a. L'unité asymétrique

La maille élémentaire de la structure cristalline 1,3-di(*p*-fluorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane est constituée de deux unités asymétriques liées par un centre d'inversion situé à $(\frac{1}{2}x, \frac{1}{2}y, \frac{1}{2}z)$ (Figure III.12). Leur empilement suivant les trois directions (\vec{a}, \vec{b} et \vec{c}) conduit à une structure tridimensionnelle dont la cohésion est assurée grâce à des liaisons hydrogène de type C-H...F et C-H...N.

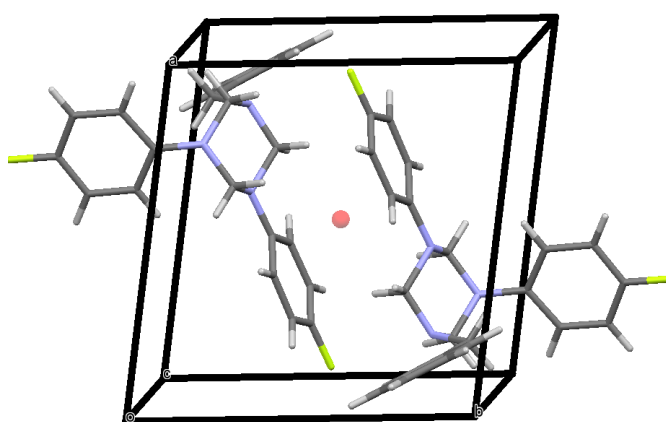


Figure III.12. Maille élémentaire de composé TAC5.

L'unité asymétrique de composé TAC5 est constituée d'une molécule 1,3-bis(4-fluorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane (Figure III.13). Dont laquelle le cycle 1,3,5-triazacyclohexane est tri substitué dans les positions 1,3 et 5 par deux substituants identiques (deux groupements *p*-fluorophényl) et un troisième substituant qui est différent (un groupement benzyl).

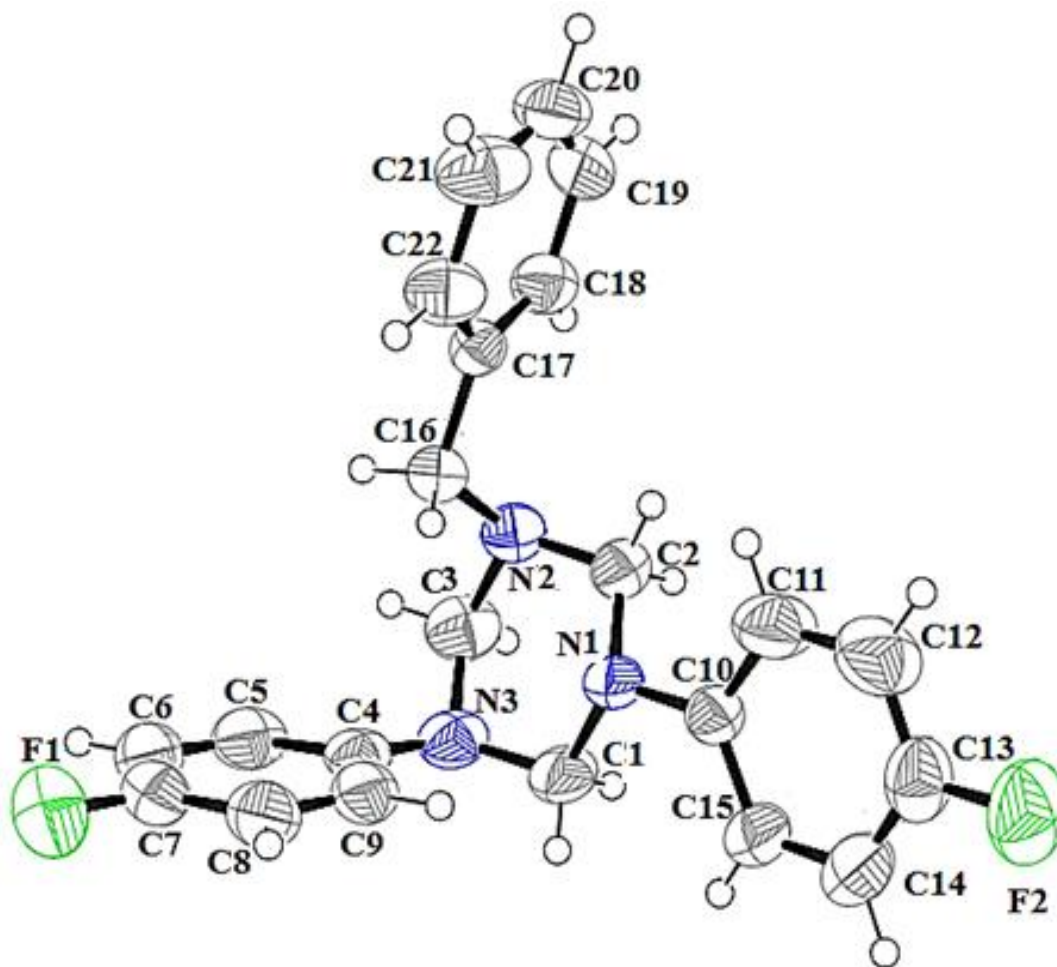


Figure III.13. Ortep de l'unité asymétrique de la structure 1,3-di(4-fluorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont donnés avec une probabilité de 50%.

La figure III.14, illustre l'enchaînement des différentes entités organique qui se relient entre elles via des liaisons hydrogène de type C-H...N et C-H...F de sorte que des couches unidimensionnelles sont formées suivant les trois axes \vec{a} , \vec{b} et \vec{c} (figure III.14 et III.15).

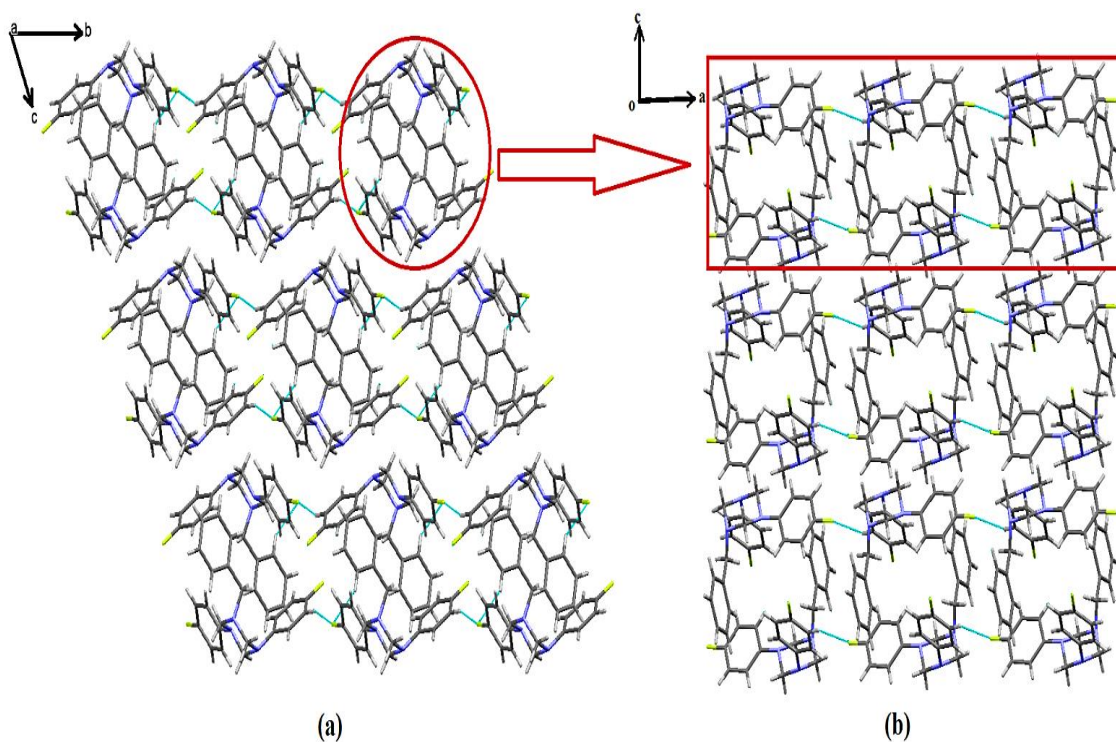


Figure III.14. Projections de la structure suivant les axes \vec{a} (a) et \vec{b} (b).

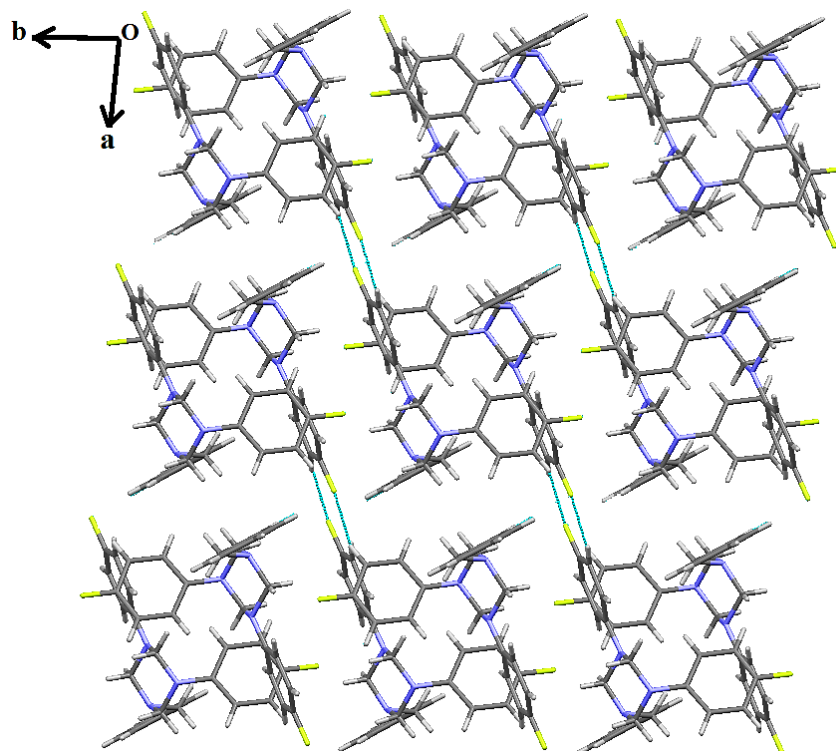


Figure III.15. Projection de la structure suivant l'axe \vec{c} .

III.4.2.2.b. La géométrie de l'entité organique

L'unité asymétrique de ce composé est un hétérocycle triaza à six chaînons trisubstitué dans les positions 1, 3 et 5 où les substituants directement liés avec le cycle principale (1, 3, 5-triazacyclohexane) via les trois atomes d'azote. Le cycle principal sous forme de chaise dont tous les atomes de cycle ont une hybridation Sp^3 . Les trois liaisons C-N sont intermédiaires et varient de 1.443(2) Å à 1.482(2) Å. Et les angles C-N-C et N-C-N varient de 109.03(14) à 110.73(13)° et de 111.10(11) à 114.04(14)° respectivement ([Annexe F](#)) ([Figure III.16a](#)). Avec les angles entre les plans adoptés les atomes [C1, N3, C3], [C1, C3, N2, N1] et [N2, N1, C2] sont configurés dans la figure III.15b.

Dans les deux substituants *p*-fluorophenyl les distances C-C varient de 1.351(3) Å à 1.400(2) Å pour les liaisons C14-C13 et C4-C5 successivement et les angles C-C-C de 116.99(18)° à 122.0(2)° pour C9-C4-C5 et C6-C7-C8 respectivement. Alors que les valeurs des deux distances C-F sont de 1.362(3) Å pour F1-C7 et 1.369(2) Å pour F2-C13 ([Annexe F](#)).

Pour le groupement benzyle presque toutes les liaisons C-C du cycle aromatique sont quasiment analogues et leurs distances varient de 1.361(3) Å (C20-C21) à 1.384(3) Å (C19-C18) ([Annexe F](#)). Alors que les valeurs des angles C-C-C varient de 118.13(15)° (C18-C17-C22) à 120.84(19)° (C20-C19-C18) ([Figure III.16c](#)), ce qui est très proche de la valeur idéale (120°).

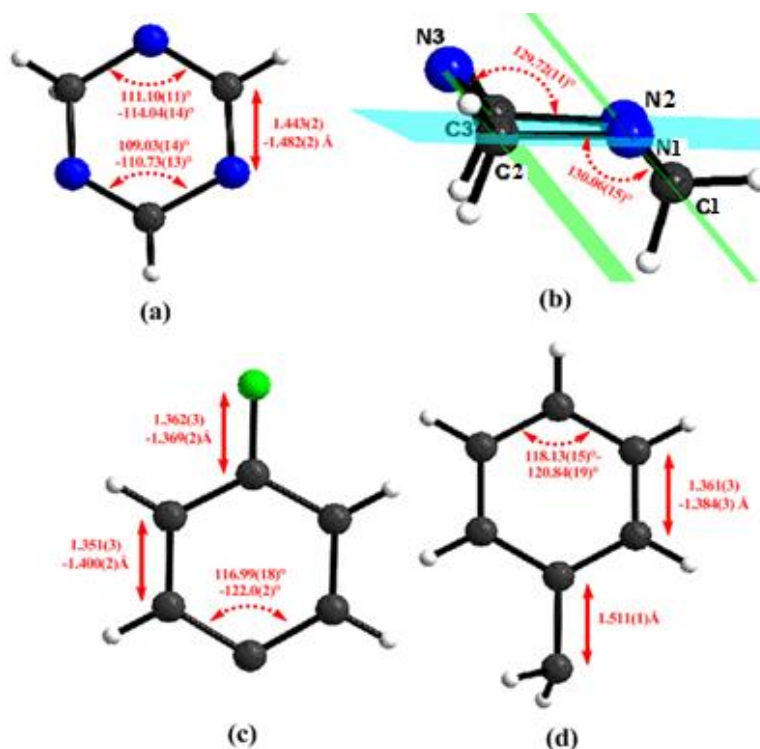
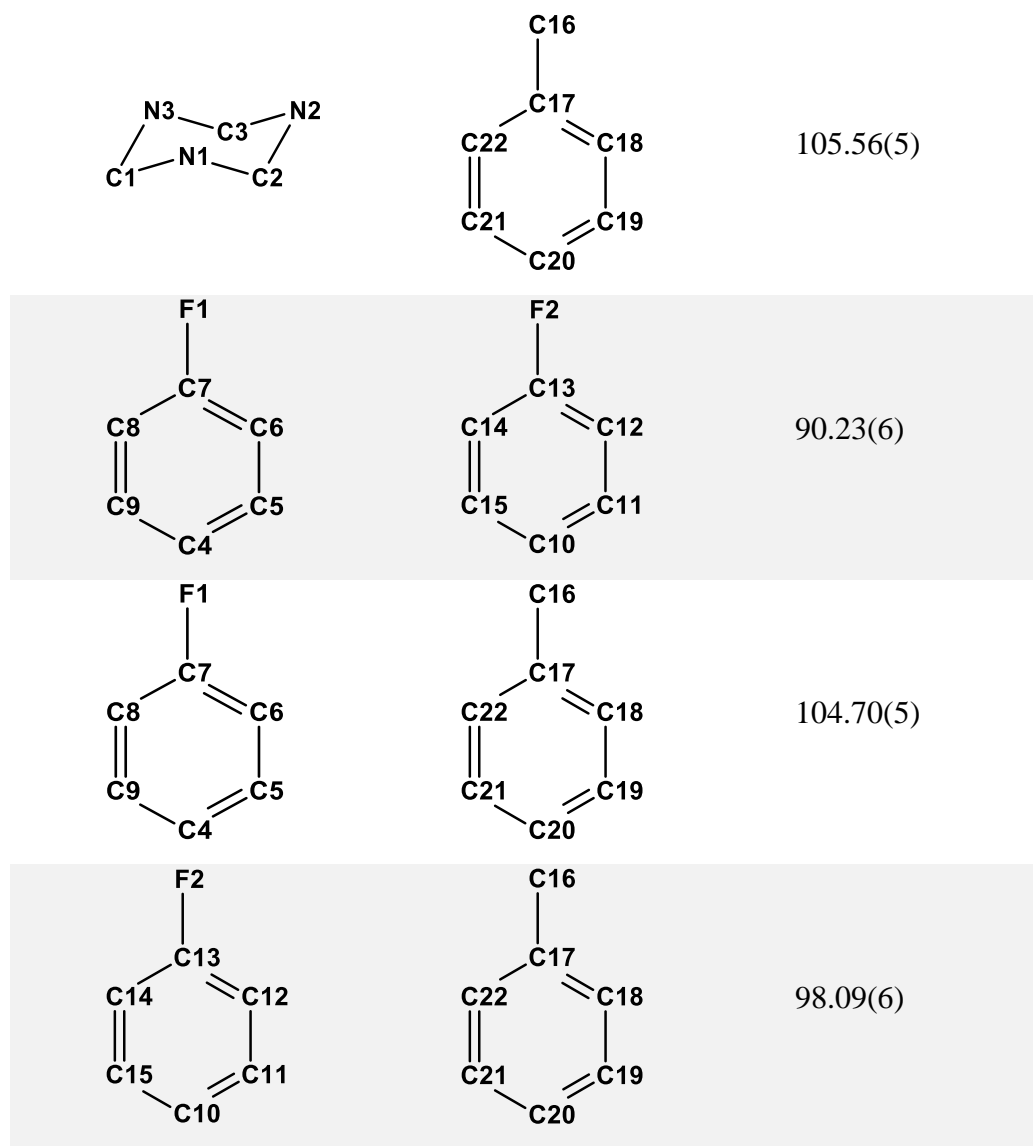


Figure III.16. Géométrie de composé TAC5

D'autre part, si on considère les angles dièdres entre les plans du squelette de cycle 1,3,5-triazacyclohexane et celles des substituants (*p*-fluorophenyl et benzyl), la molécule organique est certainement non planeaire (Tableau III.7).

Tableau III.7. Angles dièdre (°) entre les différents groupements dans le composé TAC5.

Plan 1	Plan2	Angle (°)
		109.76(5)
		159.77(6)



III.4.2.1.c. Les liaisons hydrogène

La cohésion dans le cristal de composé TAC5 est assurée via deux liaisons hydrogène bidentates faibles de type C-H...N et C-H...F, avec des distances H...A de 2.66Å et 2.47Å et des angles D-H...A de 116.70° et 154.90° pour C9-H9...N1 et C6-H6...F2 respectivement.

Le graphe de modèle des liaisons hydrogène ^[103] de la structure a été réalisé à l'aide du programme Mercury ^[69] qui permet l'obtention des graphes quantitatif et qualitatif.

La structure cristalline du composé TAC5 contient deux motifs de liaisons hydrogène, un de type S¹₁(6) et le deuxième motif de C¹₁(12) (Figure III.17)

Le graphe unitaire de ce composé est donc : $N1=S_1^1(6) C_1^1(12)$.

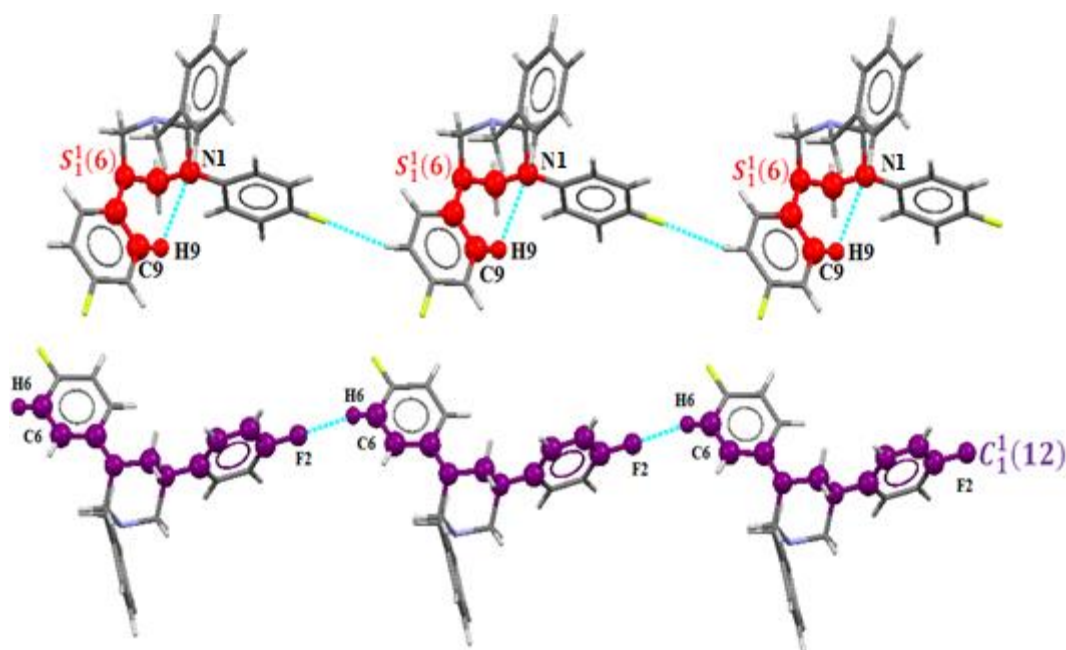


Figure III.17. Les motifs de liaisons hydrogène formes par le graphe unitaire.

Les deux liaisons hydrogène de ce composé se combinent pour former le graphe binaire dont le motif est de type $C_2^2(12)$ (Figure III.18).

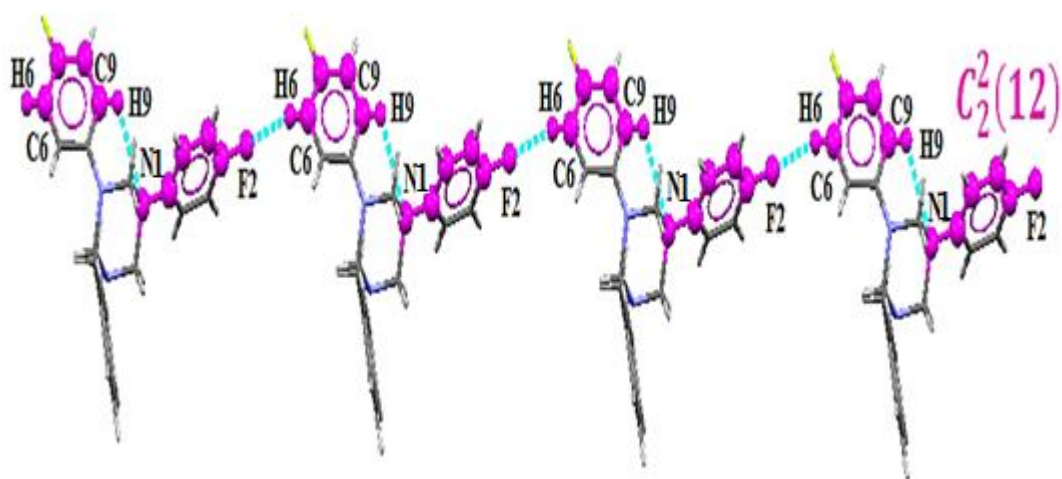


Figure III.18. La chaîne infinie $C_2^2(12)$ dans le composé TAC5

III.4.3. Comparaison des paramètres structuraux de TAC4 et TAC5

Les deux triazacyclohexanes TAC4 et TAC5 adoptent la conformation chaise avec une orientation diaxial-équatorial (eaa), généralement observée dans la plupart des divers 1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes à l'état solide [32,35].

Les paramètres de maille de deux structures sont légèrement similaires tandis que les structures TAC4 et TAC5 montrent des volumes 955.9 (12) (Å³) et 939.63 (9) (Å³) respectivement.

Les atomes de chlore 1 dans le composé TAC4 forment un réseau unidimensionnel de liaisons hydrogène, par contre dans le composé TAC5, les atomes de fluor F1 et F2 forment un réseau tridimensionnel riche en liaisons hydrogène.

L'angle dièdre entre les cycles phényles liés aux atomes des halogènes (Cl pour TAC4 et F pour TAC5) est égale à 49,47(4)°, 90.23(6), respectivement.

Les cycles phényle du groupe benzyle forment des angles dièdres de 56,90 (4)°, 45,53 (4) ° pour TAC4, et 104.70(5), 98.09(6) pour TAC5 avec les cycles phényles liés aux atomes des halogènes.

Les cycles phényle du groupe benzyle de TAC4 et TAC5 forment des angles dièdres de 56,90 (4), 45,53 (4)° et 104.70(5), 98.09(6) avec les cycles halogène-substitués (Cl pour TAC4, F pour TAC5), respectivement.

Le tableau III.8 montre quelques différences en longueurs de liaison ainsi aux certains angles pour les deux composés TAC4 et TAC5

Tableau III.8. Comparaison des paramètres structuraux de TAC4 et TAC5

Paramètres structuraux	TAC4	TAC5
Les liaisons carbone-halogène		
C-X	1.7-1.7Å	1.3-1.3 Å
C6—C7—X	119.5 (12)	118.9 (18)
C8—C7—X	119.8(12)	119.1 (2)
C12—C13—X	118.7 (12)	118.8 (19)
C14—C13—X	120.1 (11)	119.5 (2)
Le cycle TAC		

Distance N-CH ₂		
N1-C1	1.4 (18)	1.4 (18)
N1-C2	1.4(17)	1.4 (2)
N2-C2	1.4 (16)	1.4 (2)
N2-C3	1.4 (18)	1.4 (19)
N3-C3	1.4 (16)	1.4 (2)
N3-C1	1.4 (17)	1.4 (2)
Angle CH ₂ -N-CH ₂		
C3—N3—C1	108.7(10)	109.4 (14)
C1—N1—C2	111.1 (11)	109.0 (14)
C2—N2—C3	107.8 (12)	110.7 (13)
Angle de N-CH ₂ -N		
N1—C2—N2	111.9 (10)	112.7 (12)
N3—C3—N2	111.6 (10)	114.0 (14)
N3—C1—N1	112.5 (11)	111.1 (11)

X : (halogène: Cl, F)

III.5. ANALYSE DE SURFACE DE HIRSHFELD

L'examen de la surface de Hirshfeld (HS) a également été utilisé pour explorer les interactions intermoléculaires dans TAC4 et TAC5. La somme des rayons de van der Waals doit être liée au potentiel intermoléculaire en tenant compte de la chimie de la surface moléculaire. La surface du potentiel électrostatique moléculaire peut fournir une méthode visuelle pour comprendre la polarité relative des composés et mettre en évidence la complémentarité électrostatique entre les molécules adjacentes, fournissant ainsi un aperçu supplémentaire de l'empilement cristallin observé ^[104]. Le logiciel Crystal Explorer ^[77] a été utilisé pour obtenir la surface de Hirshfeld 3-D cartographiée sur d norm, pour les deux composés.

La Figure III.19a illustre les potentiels électrostatiques cartographiés sur l'isosurface de densité électronique pour le composé TAC4, La carte de potentiel électrostatique est codée par couleur ; la couleur rouge indique la charge négative partielle et riche en électrons, la couleur bleue révèle la charge partiellement positive et déficiente en électrons et le bleu clair indique une région légèrement déficiente en

électrons. La présence d'une charge négative sur les atomes de chlore et d'un site positif sur les liaisons C–H soutient la configuration des contacts halogènes $H \cdots Cl$.

Le tracé 3D dnorm HS de TAC4 et TAC5 a été réalisé pour visualiser et étudier les interactions intermoléculaires et est illustré à la figure III.19b et la figure III.20. Les points rouges larges et profonds sur le HS 3D indiquent les zones où les interactions de contact étroit ont lieu.

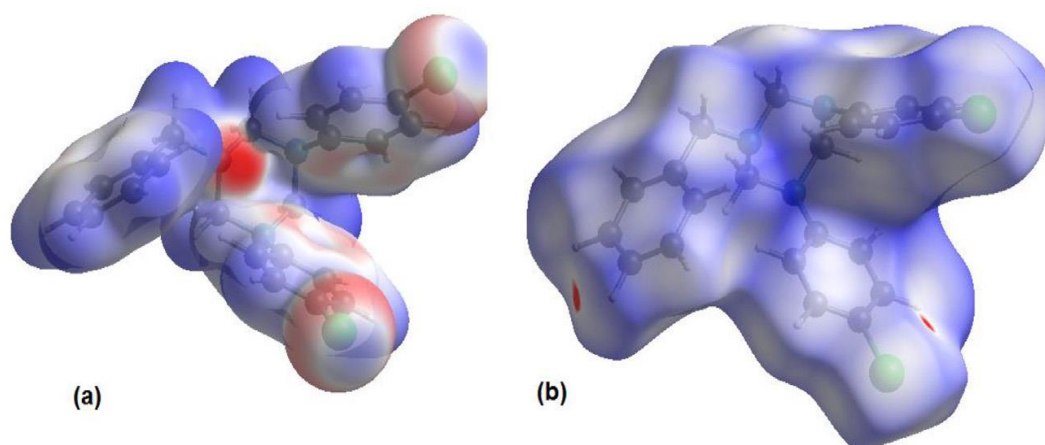


Figure III.19. (a) *Vue des potentiels électrostatiques cartographiés sur les isosurfaces de densité électronique et (b) la surface de Hirshfeld 3-D cartographiée sur d_{norm} , pour le composé TAC4*

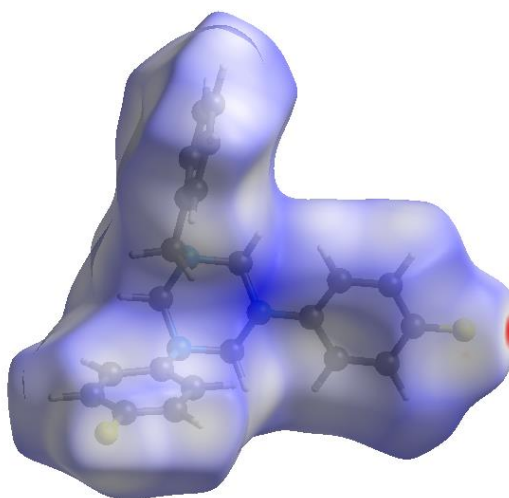


Figure III.20. *Surface de Hirshfeld du composé TAC5 cartographié avec d_{norm} .*

Les graphiques exposés dans les figures III.21, III.22b illustre l’empreinte bidimensionnelle des points associés aux atomes d’hydrogène du composé TAC4 et TAC5 respectivement. Ils sont caractérisés par une extrémité qui pointe vers l’origine, ce qui révèle la présence des contacts rapprochés H...H au sein de ces composés. Ces contacts H...H ont la contribution la plus importante à la surface Hirshfeld totale (44.2%(TAC4), 46.8%(TAC5)).

Les graphiques exposés dans une contribution de 23.8% (TAC4), 31.1% (TAC5) ont été trouvées pour les contacts C...H. La décomposition de l’empreinte digitale bidimensionnelle montre aussi d’autres contacts: Cl...H (25.2% (TAC4)), F...H (19.1% (TAC5)), N...H (2.9% (TAC4), 1.9% (TAC5)), F...C (0.9% (TAC5)) et Cl...Cl (0.7% (TAC4)), F...F (0.3% (TAC5)).

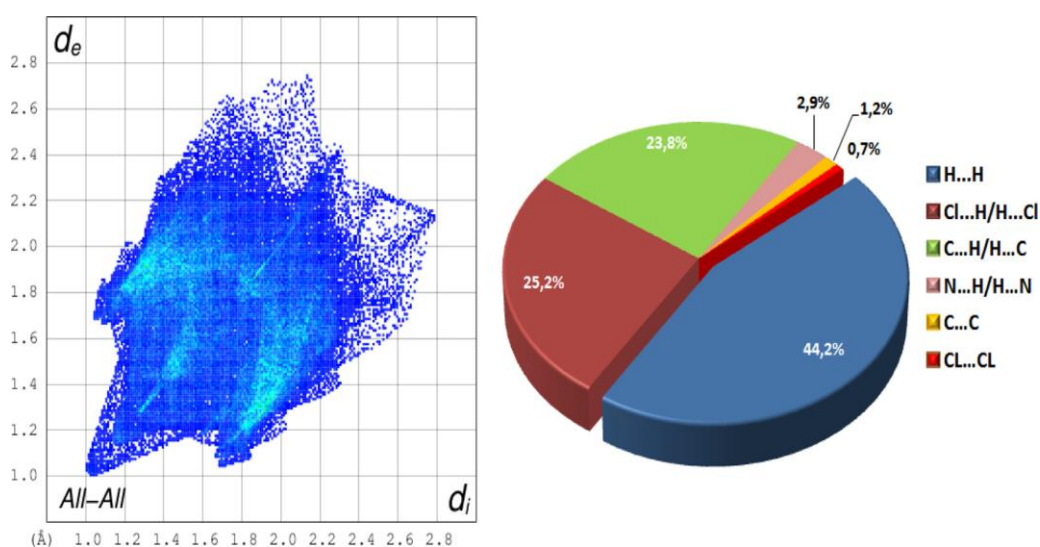


Figure III.21. Les tracés d'empreintes digitales 2D et le diagramme des contributions en pourcentage de différents contacts interatomiques à la surface de Hirshfeld en TAC4.

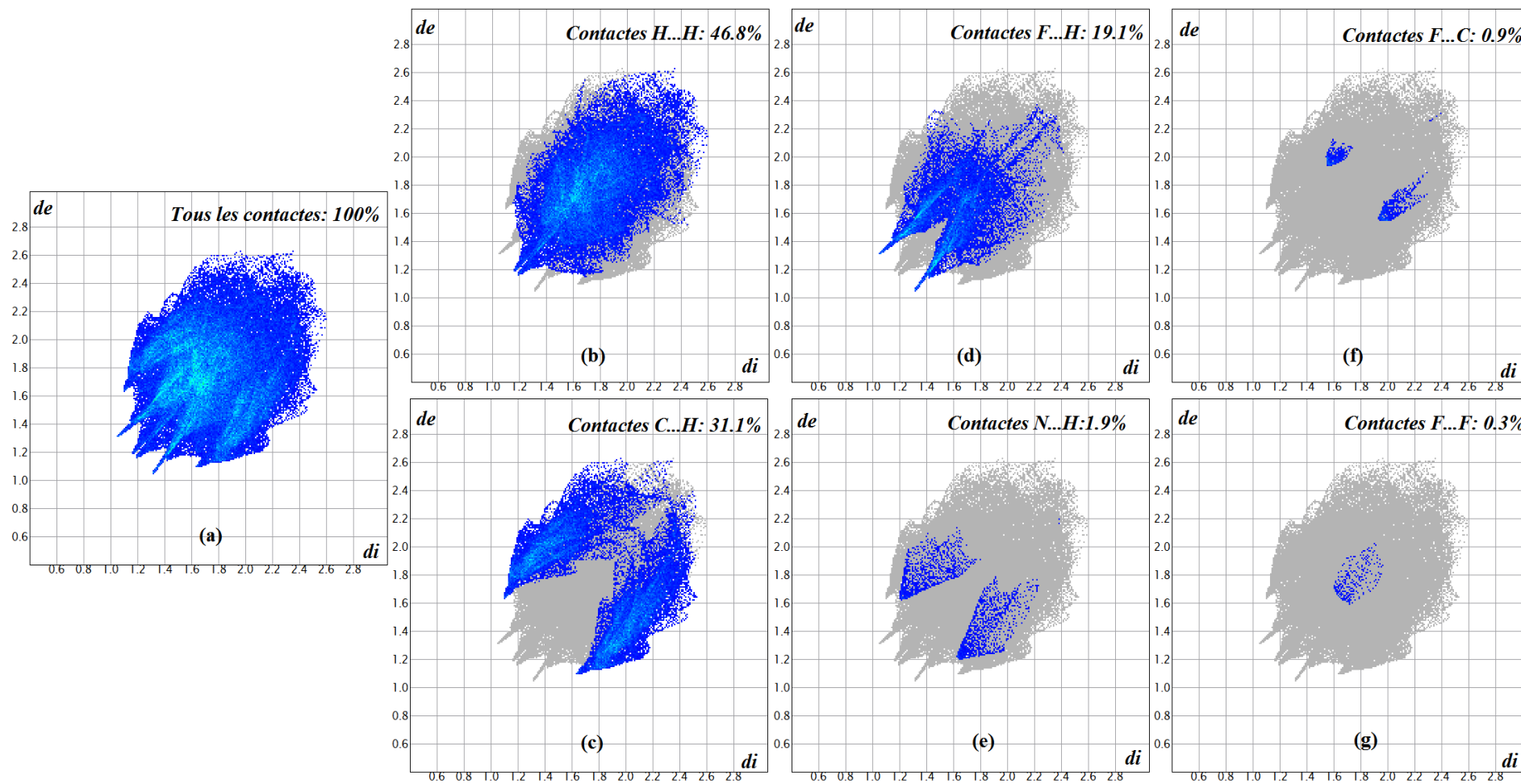


Figure III.22. Empreintes digitales bidimensionnelles du composé TAC5: tous les contacts intermoléculaires (a), contacts H...H (b), C...H (c), F...H (d), N...H (e), F...C (f) et F...F (g)

III.6. ETUDE COMPUTATIONNELLE DE 1,3-DI (4-CHLOROPHENYL)-5-BENZYL-1, 3,5-TRIAZACYCLOHEXANE

III.6.1. Méthode de calcul utilisé

Dans cette partie du travail, tous les calculs ont été effectués en utilisant les programmes Gaussian09 [105]. GaussView 05 [106] permet de visualiser toutes les structures moléculaires. Des optimisations géométriques ont été entreprises au niveau DFT en utilisant B3LYP [107-88], en conjonction avec 6-31 + G (d, p) niveau ensemble de base. Les orbitales moléculaires HOMO, LUMO et l'écart énergétique HOMO-LUMO sont obtenues par l'utilisation de la méthode de TD-DFT en fonction de la base 6-31G/ WB97XD dans le modèle PCM, en choisissant le n-hexane comme solvant. Les paramètres thermodynamiques et le spectre IR ont été caractérisés par les calculs des fréquences vibrationnels en phase gazeuse. Nous avons également simulé le spectre UV-Vis par la méthode TD-DFT avec la base 6-31G/wB97XD. Tous les calculs ont été effectués en utilisant la méthode du champ de réaction auto-cohérent (SCRf) basée sur le modèle de continuum polarisable (PCM) développé par Tomasi et al [108-109], en utilisant le n-Hexane comme solvant et un calcul en phase gazeuse. Un calcul de couplage spin-spin RMN a été appliqué pour générer des décalages théoriques RMN ^1H et ^{13}C avec la méthode GIAO [110], en utilisant le blindage TMS au même niveau d'analyse.

III.6.2. Etude structurale de composé TAC4

Notre étude computationnelle démarrée par l'optimisation de la géométrie moléculaire du composé TAC4, et par une étude comparative des différentes longueurs de liaison, angles de liaison et angles de torsion calculés avec ceux trouvés par la diffraction des rayons X monocristal.

La structure optimisée de TAC4 calculé au niveau B3LYP/6-31 + G(d,p) est présenté dans la figure III.23 et les résultats de calcul sont donnés dans le tableau III.9.

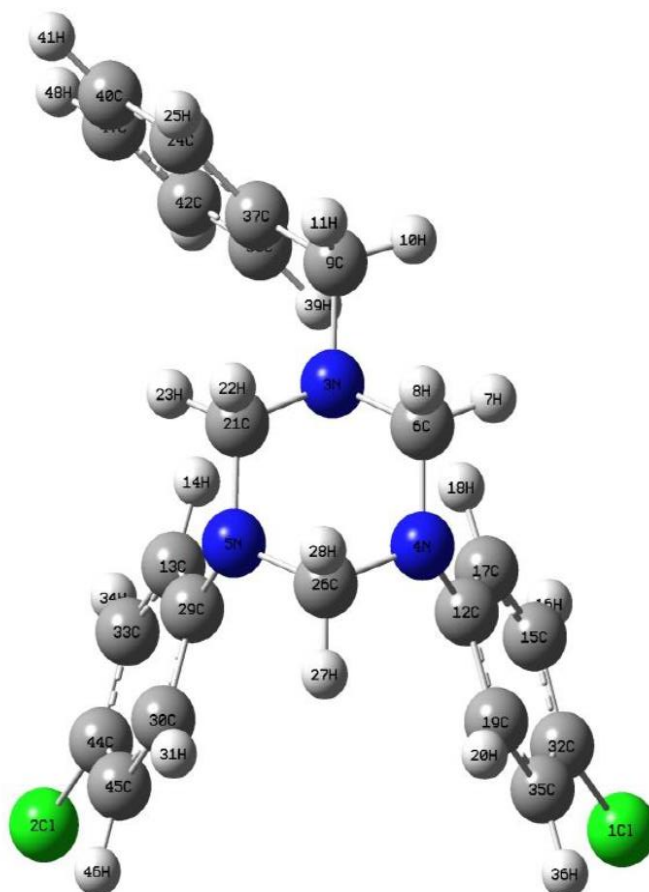


Figure III.23. Structure optimisée de TAC4 calculé au niveau B3LYP/6-31 + G(d,p).

Tableau III.9. Paramètres géométriques optimisées de composé TAC4 donnees en (A° , $^\circ$)

Longueur de liaison	B3LYP	Expérimentale	Angles de liaison	B3LYP	Expérimentale	Angles de torsion	B3LYP	Expérimentale
C11–C32	1.761	1.745	C11–C32–C35	119.6	119.4	C38–C37–C9–N3	–60.3	–57.5
C44–C12	1.761	1.745	C11–C32–C15	119.8	119.4	C37–C9–N3–C6	169.3	173.2
N3–C9	1.468	1.466	C17–C12–N4	122.9	123.2	C9–N3–C6–N4	179.6	178.8
N4–C26	1.468	1.464	N4–C26–N5	112.5	112.4	N3–C6–N4–C26	–55.9	–54.2
N4–C6	1.449	1.449	N4–C6–N3	112.7	112.4	C6–N4–C26–N5	53.8	52.8
C26–N5	1.466	1.462	C6–N3–C9	110.6	109.8	N4–C26–N5–C21	–53.9	–55.3
N5–C21	1.449	1.447				C26–N5–C21–N3	55.8	59.8
N5–C29	1.418	1.414				C17–C12–N4–C6	–16.8	–19.1

Les données calculées sont en bon accord avec les valeurs expérimentales. Sauf que les angles de torsion (C38–C37–C9–N3, C37–C9–N3–C6, C9–N3–C6–N4, N3–C6–N4–C26, C6–N4–C26–N5, N4–C26–N5–C21, C26–N5–C21–N3, C17–C12–N4–C6) et cela peut être dû au fait que les calculs ont été effectués par la B3LYP sur une molécule isolée en phase vide, alors que celle expérimentale correspond à une molécule dans le réseau cristallin.

Nous avons effectué une étude spectrale se basant sur spectroscopie UV visible, IR, et RMN¹H et RMN¹³C.

III.6.3. Spectroscopie UV-visible

III.6.3. Spectroscopie UV-visible

Le calcul de composé TAC4 effectué par la méthode TD-DFT dans le modèle PCM où le n-hexane est choisi comme solvant, montre trois longueurs d'onde d'absorption différentes qui sont en accord avec les spectres UV-vis expérimentale (Figure III.24, Figure III.5).

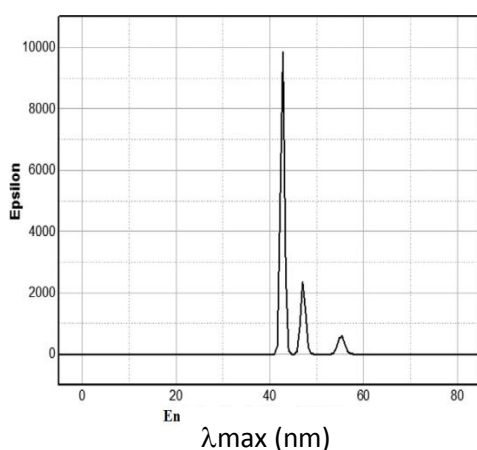


Figure III.24. Spectre UV-visible théorique de TAC4 en utilisant du n-hexane comme solvant.

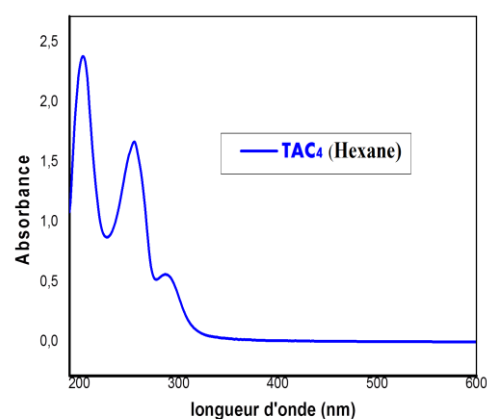


Figure III.5. Spectre UV-visible du TAC4 dans l'hexane

La première bande de faible intensité est calculée à 255.21 nm et le second bande à 247.1 nm. On a remarqué que la longueur d'onde de l'absorption maximale est donnée par la longueur λ_{max} égale à 242.7 nm avec la plus grande valeur d'intensité d'oscillateur. Par conséquent, nous pouvons supposer que ce pic est dû à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ impliquant la promotion d'un électron de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) vers la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO). Les valeurs d'énergie d'excitation mentionnées sont très proches de celles obtenues dans les calculs en phase gazeuse (Tableau III.10), la faible diminution des valeurs de longueurs d'onde est probablement due au non polarité du solvant.

Tableau III.10. *Énergies d'excitation et forces d'oscillateur calculées par la TD-DFT : B3LYP/WB97XD /6- 31G phase gazeuse et avec solvant.*

Énergie d'excitation (nm)		Forces de l'oscillateur		Exp
Solvant	Phase gazeuse	Solvant	Phase gazeuse	
255,2	254, 4	0,015	0,010	287
247,1	246, 3	0,058	0,043	255
242,7	239,8	0,250	0,222	203

III.6.4. Spectroscopie IR

Les modes d'élongation des liaisons du composé TAC4 (Figure III.25) calculées sont les suivantes : l'élongation de la liaison C–H aromatique égale à 3300 cm^{-1} , l'élongation de la liaison C = C égale à 1612 cm^{-1} , l'élongation de la liaison C–H aliphatique égale à 2926 cm^{-1} , l'élongation de la liaison C-Cl égale à 780 cm^{-1} et l'élongation de la liaison C-N égale à 1376 cm^{-1} . Par conséquent, les résultats FT-IR calculées et expérimentaux sont généralement en bon accord.

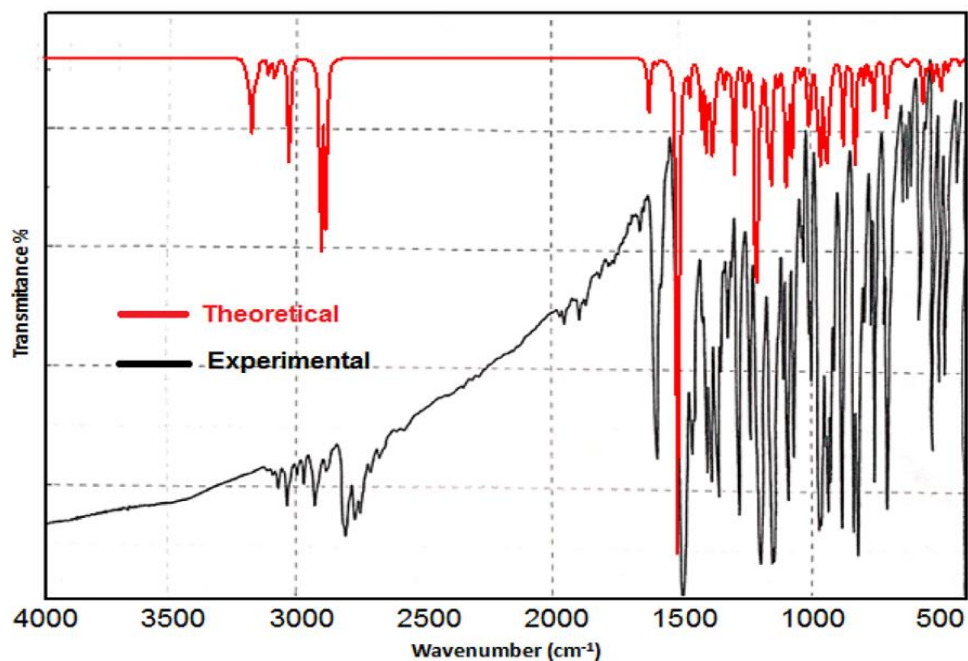


Figure III.25. Spectres FIT-IR expérimentale (noir) et théoriques (rouge) de TAC4.

III.6.5. Spectroscopie RMN

L'analyse de spectre RMN ^1H de composé TAC4 générés à partir de calculé par la méthode TD-DFT. On a constaté que le spectre théorique et décalages expérimentale sont en bon accord. Ainsi que l'analyse de protons H, montre que les deux protons du groupement benzylamine CH_2 liés à l'azote du triazacyclohexane donnent un déplacement chimique théorique 4,14 et 3,17 ppm en singulet respectivement, et les Quatre protons correspondant aux groupements (Alkyl-N- CH_2 -N-Ph) ; données des décalages théoriques 4,73, 4,31, 4 et 4,35 ppm, respectivement. En même temps, les protons phényle sont observés sous forme de multiplet à 7,16 - 8,5 ppm. Les deux protons correspondant aux groupements (Ph-N- CH_2 -N-Ph) ; donnent des signaux 5,33 et 4,93 ppm, respectivement (Tableau III.11).

Tableau III.11. Déplacements chimiques RMN ^1H expérimentaux et calculés (ppm) de TAC4.

Pic		Exp	Calculé
RMN ^1H	H10	3.79s	4.14
	H11		3.17
	H7	4.29s	4.73

H8		4.31
H22		4
H23		4.35
H27	4.71 s	5.33
H28		4.93
HPh	6 –7.5	7.16- 8.5

D'autre part, nous avons trouvés cinq atomes de carbone différents dans le spectre RMN ^{13}C de composé TAC4 (Annexe D). Les résultats calculés sont en accord avec les données expérimentales. Le carbone atomique du groupe benzylamine attaché au triazacyclohexane présente un signal à 48,67 ppm. Les valeurs qui apparaissent à 63,34, 60,12 et 65,03 ppm, respectivement dues à la résonance des trois atomes de carbone du cycle triazacyclohexane. Les signaux calculés entre 105,28 et 137,74 ppm sont attribués aux carbones phényles (Tableau III.12)

Tableau III.12. Déplacements chimiques RMN ^{13}C expérimentaux et calculés (ppm) de TAC4.

Pic		Exp	Calculé
RMN ^{13}C	C9	56.46	48.67
	C6	68.33	63.34
	C21	70.85	60.12
	C26	76.8–77.32	65.03
	C Ph	118 –148	105.28 - 137.74

Selon les résultats obtenus, on peut noter que une bon corrélation entre les données calculées et expérimentales.

III.6.6. Etude des propriétés électroniques du composé TAC4

Les calculs théoriques réalisées par la méthode DFT permet d'obtenir les paramètres énergétiques HOMO, LUMO, l'écart énergétique HOMO-LUMO l'enthalpie (H), l'énergie libre (G) et l'entropie de composé TAC4 sont présentées dans le tableau III.13.

Tableau III.13. L'énergie totale E_{tot} , l'enthalpie H , l'énergie libre G et l'entropie de composé TAC4 à 298 K (kcal/mol) calculé au niveau B3LYP/6-31 + G(d,p).

E_{tot} (kcal/mol)	G (kcal/mol)	H (kcal/mol)	E_{HO} (eV)	E_{LU} (eV)	E_{LU-HO} (eV)
-1214.580	-1214.631	-1214.554	-0,2677	0,0513	0,31

La HOMO est principalement localisé sur les atomes de TAC4 et les atomes de Carbone de leurs cycles aromatiques parents et sur le cycle de triaza. Cependant, la LUMO ne sont pas localisées sur les cycles aromatiques et chloro-substitués (Figure III.26). Connaître l'énergie de l'HOMO et du LUMO est très utile pour estimer la réactivité chimique de la molécule. Lors des interactions moléculaires, l'énergie de LUMO correspond à l'affinité électronique, tandis que la HOMO représente les donneurs d'électrons et son énergie est associée au potentiel d'ionisation [111]. L'écart énergétique HOMO-LUMO est faible de 0.31 eV expliquée la moins stabilité thermodynamique de la molécule, mais pour expliquer l'interaction de transfert de charge au sein de la molécule en utilise les charges de Mulliken. Donc la molécule étudiée est relativement très réactive puisqu'elle peut être excitée par de petites énergies.

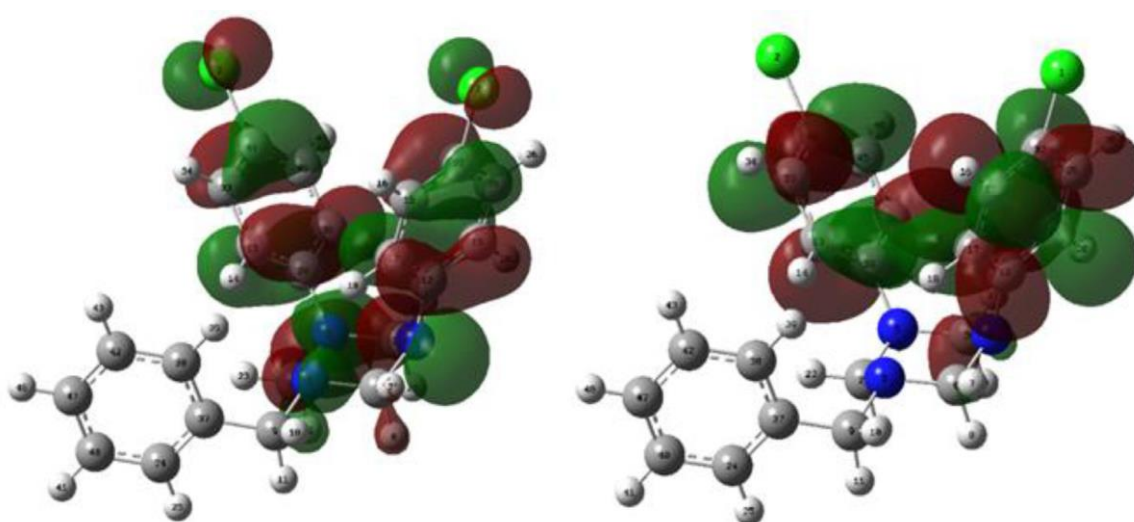


Figure III.26. Orbitales frontières (HOMO (à gauche) et LUMO (à droite)) de 1,3-bis (p-chlorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazine au niveau TD-DFT/WB97XD/6-31G.

III.7. VALORISATION DE QUELQUES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS

III.7.1. Évaluation de l'activité antibactérienne

III.7.1.1. Résultats et interprétation du test préliminaire antibactérien

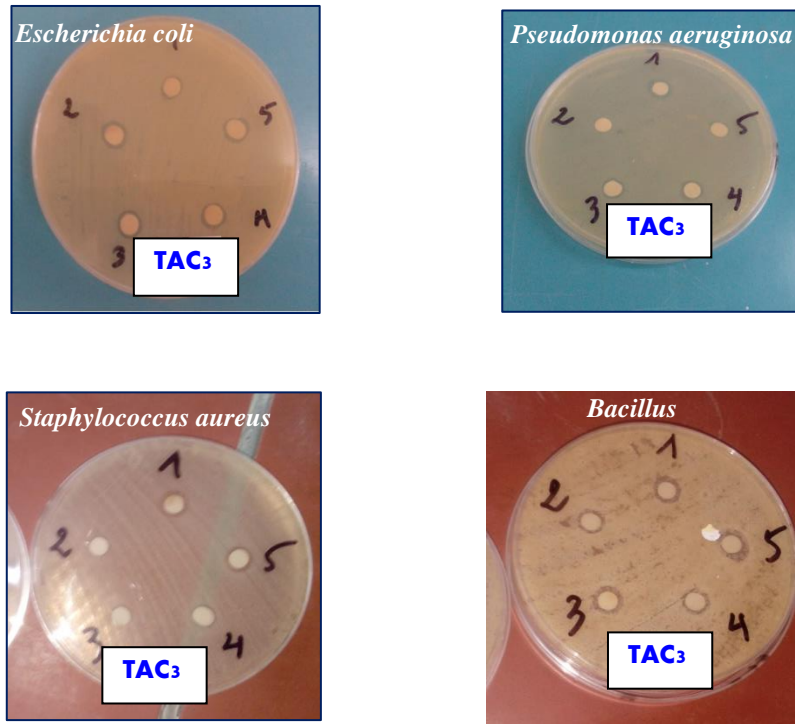
On s'attend à ce que ces composés présentent une activité biologique élevée puis qu'ils contiennent des liaisons CN, ainsi que des atomes d'halogènes Cl, F et I comme pharmacophore, par exemple : 1,3-di(*o*-bromophenyl)-5-isopropyl-1,3,5-triazacyclohexane and 1,3-di(*p*-fluorophenyl)-5-butyl-1,3,5-triazacyclohexane [20-21]. Ces composés présentent une activité antibactérienne remarquable [20-21].

L'évaluation de l'activité antibactérienne a été effectuée sur quelques composés azotés synthétisés, à savoir TAC3, TAC4, TAC5, TAC6 et TAC8. Ce test a été réalisé *in vitro* à l'aide de la méthode de diffusion sur disque contre des souches bactériennes de référence ; des microorganismes Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Bacillus*) et Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*).

Les bactéries à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) et les bactéries à gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Bacillus*) exhibent une sensibilité envers le triaza symétrique : 1,3,5-tri(*o*-iodophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane. TAC3 ayant trois groupe CN et un halogène (trois atome d'iode), ces bactéries aussi exhibent une sensibilité envers le triaza asymétrique 1,3-dibenzyl-5-(*p*-méthoxyphényl) 1, 3,5-triazacyclohexane TAC6 ayant aussi trois groupes CN. Pour des zones d'inhibitions de diamètres respectifs de 10, 10, 10, 11mm.

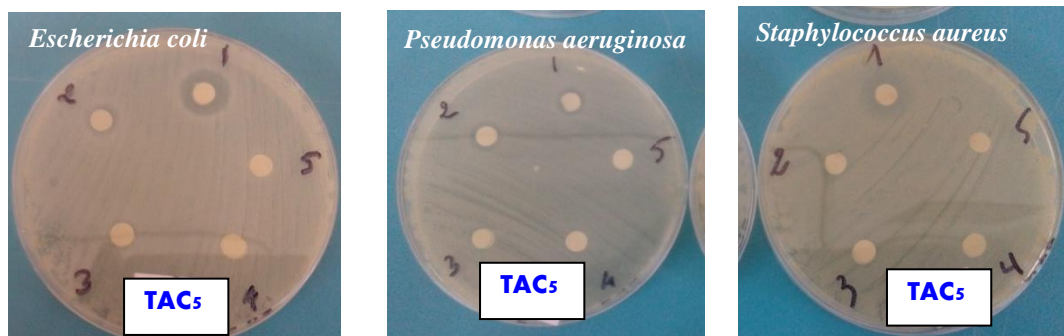
Les triaza asymétriques TAC5 et TAC8 avec des concentrations 0,5 mg/mL et 1 mg/mL ont donné une activité significative contre *E. coli*, *S. aureus* et *P. Aeruginosa*.

Les zones d'inhibition observées autour des disques imprégnés des différents composés étudiés après 48h d'incubation à 37 °C sont présentées sur les figures (III.27, III.28, III.29, III.30) et résumés dans le tableau III.14.



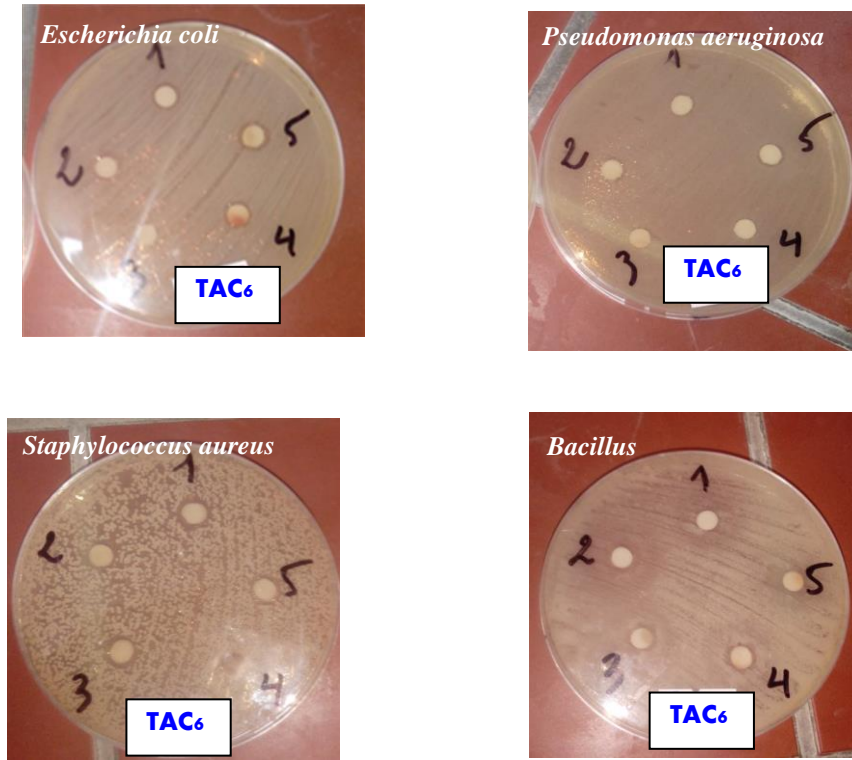
1: (C= 0.5 mg/mL), 2: (C= 1 mg/mL), 3: (C= 2 mg/mL), 4: (C= 4 mg/mL), 5: (C= 8 mg/mL)

Figure III.27. *Activité antibactérienne de TAC3 testé in vitro sur différentes souches bactériennes*



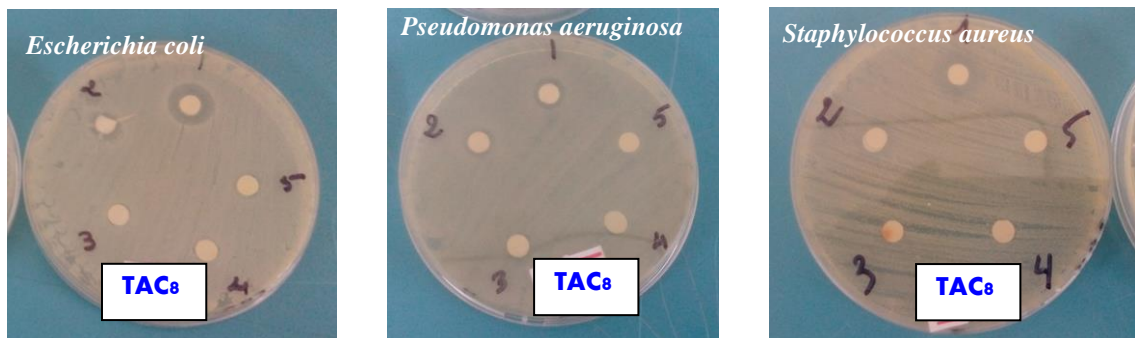
1: (C= 0.5 mg/mL), 2: (C= 1 mg/mL), 3: (C= 2 mg/mL), 4: (C= 4 mg/mL), 5: (C= 8 mg/mL)

Figure III.28. *Activité antibactérienne de TAC5 testé in vitro sur différentes souches bactériennes*



1: (C= 0.5 mg/mL), 2: (C= 1 mg/mL), 3: (C= 2 mg/mL), 4: (C= 4 mg/mL), 5: (C= 8 mg/mL)

Figure III.29. *Activité antibactérienne de TAC6 testé in vitro sur différentes souches bactériennes*



1: (C= 0.5 mg/mL), 2: (C= 1 mg/mL), 3: (C= 2 mg/mL), 4: (C= 4 mg/mL), 5: (C= 8 mg/mL)

Figure III.30. *Activité antibactérienne de TAC8 testé in vitro sur différentes souches bactériennes*

Tableau III.14. Méthode de diffusion sur disque - zones d'inhibition (mm) des composés synthétisés et de l'antibiotique gentamicine.

Échantillons	C (mg/mL)	E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	Bacillus
TAC₃	0.5	9	10	10	10
	1	10	10	7	9
	2	8	8	8	9
	4	8	9	8	8
	8	10	8	8	11
TAC₅	0.5	17	8	14	/
	1	9	10	10	/
	2	-	-	-	/
	4	-	-	-	/
	8	-	-	-	/
TAC₆	0.5	10	10	10	7
	1	9	8	8	11
	2	8	7	9	8
	4	8	7	8	8
	8	10	7	8	7
TAC₈	0.5	14	10	14	/
	1	10	9	9	/
	2	-	-	7	/
	4	-	-	-	/
	8	-	-	-	/
Gentamicine	10µg/mL	34	30	24	

(-) Effet négatif.

L'activité du composé hétérocyclique:1,3-di (*p*-chlorophényl)-5-benzyl-1, 3,5 triazacyclohexane TAC4 a été testée contre des bactéries pathogènes humaines, notamment à Gram positif : Staphylococcus aureus, à Gram négatif : Escherichia coli et Pseudomonas aeruginosa par la méthode de diffusion des trous. Comme le montre le tableau III.15, le composé testé était actif contre les trois souches pathogènes humaines à une concentration de 8 mg/ml, avec des zones de diamètre d'inhibition de 12 ± 1 , 9 ± 1 et 7 ± 0 mm pour Staphylococcus aureus, Escherichia coli et Pseudomonas aeruginosa,

respectivement. Sur la base de ces données, nous pouvons conclure que le composé TAC4 présente l'activité du composé hétérocyclique TAC4 a été testée contre des bactéries pathogènes humaines, notamment Gram-positives : *Staphylococcus aureus*, Gram-négatives : *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* par la méthode de diffusion sur disque. Comme le montre le tableau III.15, le composé testé était actif contre les trois souches pathogènes humaines à une concentration de 8 mg/ml, avec des zones de diamètre d'inhibition de 12 ± 1 , 9 ± 1 et 7 ± 0 mm pour *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, respectivement. Sur la base de ces données, nous pouvons conclure que le composé TAC4 présente un bon potentiel en tant que nouvel agent antibactérien. Des études antérieures ont démontré que ce groupe de composés présente de puissantes propriétés antibactériennes en raison de la présence du groupe CN et de l'atome d'halogène Cl comme pharmacophore [20-21].

Tableau III.15. Sensibilité des bactéries pathogènes humaines au composé TAC4.

Concentrations (mg/mL)	<i>S. aureus</i> zones d'inhibition (mm)	<i>E. coli</i> zones d'inhibition (mm)	<i>P. aeruginosa</i> zones d'inhibition (mm)
0.5	-	-	-
1	-	-	-
2	-	-	-
4	-	-	-
8	12 ± 1^b	$9 \pm 1^{a,b}$	7 ± 0^a

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD de trois mesures. Les valeurs avec différentes lettres en indice sont significativement différentes à $p < 0,05$. (-) Effet négatif.

Ces résultats nous révèlent que les composés étudiés ont une activité antibactérienne significativement inférieure à celle de la gentamicine (témoin positif).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les études réalisées lors de ce travail de thèse ont pour objectif essentiel la synthèse, la caractérisation et l'étude conformationnelle de nouveaux triazacyclohexanes.

L'identification de ces produits synthétisés a été accomplie par le biais de méthodes spectroscopiques IR, UV, RMN ^1H et ^{13}C mono et bidimensionnelles ainsi que par diffraction des rayons X.

La synthèse des 1,3, 5-triazacyclohexanes 1,3,5-trisubstitués **TAC₁**, **TAC₃**, **TAC₄**, **TAC₆** et **TAC₉** par condensation formale avec les aryles/alkylamines correspondantes dans l'éthanol, et la synthèse de **TAC₂**, **TAC₅**, **TAC₇**, **TAC₈** et **TAC₁₀**, avec la même méthode mais dans une solution d'hydroxyde de potassium.

L'analyse de la structure cristalline des rayons X a révélé que les composés **TAC₄** et **TAC₅** existent à l'état solide sous forme de chaise dans lesquels les substituant azotés adoptent l'orientation diaxial-équatorial.

L'analyse quantitative des interactions intermoléculaires dans les structures cristallines **TAC₄** et **TAC₅**, réalisée en appliquant la méthode de la surface de *Hirshfeld*, a montré que les contacts H...H représentent les contributions les plus importantes dans la surface d'interaction pour les deux composés.

Afin de reconnaître et/ou de confirmer la nature électronique des transitions observées dans les spectres électroniques, on s'est engagé dans l'étude du phénomène de solvatochromisme du deux triazacyclohexanes :

On constate cependant, que par augmentation de la polarité du solvant on aura un solvatochromisme positif pour les deux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ chez les deux triazacyclohexanes **TAC₃** et **TAC₈** dans deux solvants organiques de polarité différente.

Le calcul théorique montre que la HOMO de la molécule **TAC₄** est principalement localisé sur les atomes de chlore (Cl) et les atomes de carbones (C) de leurs cycles aromatiques parents et sur le cycle triaza. Cependant, la LUMO ne pas localisé sur les noyaux aromatiques chloro-substitués. Le nouveau composé N-hétérocyclique est relativement très réactif avec une faible valeur d'écart énergétique LUMO - HOMO (0,031 eV) et un bon potentiel en tant qu'agent antibactérien.

Certains composés préparés ont été soumis à l'étude des propriétés de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion sur disques. **TAC₃**, **TAC₄**, **TAC₅**, **TAC₆** et

CONCLUSION GENERALE

TACs ont été criblées *in vitro* pour des propriétés antibactériennes contre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*. Ils ont été comparés avec le médicament standard pénicilline pour les activités antibactériennes.

REFERENCES

RÉFÉRENCES

1. Raymond, K. W. (2013). General Organic and Biological Chemistry: An Integrated Approach, John Wiley & Sons.
2. Wilson, H. V. P. (1925). Silicious and horny sponges collected by the US Fisheries steamer " Albatross" during the Philippine Expedition, 1907-10, US Government Printing Office.
3. Budavan, S.M ; et al.(1989).The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biological. 11th Ed. Merck et Co.
4. Wright, C.W., et al. (2001). Journal of Medium Chemistry: 44, 3187.
5. Sahu,N.S., et al. (2002). Journal of Medium Chemistry: 10, 1687.
6. Gaudernak,E., et al.(2002). Journal of Medium Chemistry: 76,6004.
7. Inda,A., et al.(2001). Journal of Medium Chemistry: 24,1282.
8. Nimitsiriwat, N., et al. (2007). Mono-versus bis-chelate formation in triazenide and amidinate complexes of magnesium and zinc. Inorganic chemistry 46(23): 9988-9997.
9. Blackmore, I. J., et al. (2005). Pyridine N-alkylation by lithium, magnesium, and zinc alkyl reagents: Synthetic, structural, and mechanistic studies on the bis (imino) pyridine system. Journal of the American Chemical Society 127(16): 6012-6020.
10. Crabb, T. A. and A. R. Katritzky . (1984). Conformational equilibria in nitrogen-containing saturated six-membered rings. Advances in heterocyclic chemistry, Elsevier. 36: 160-161
11. Fisher A.A.: (1973). Hexamethylenetetramine (methenamine). In contacts dermatitis . Philadelphia: Lea and Febiger. pp.47-48, 228,383.
12. Braband, H., et al. (2010). Triazacyclohexane (tach) Complexes of High-Valent Rhenium: Syntheses of [(R3tach) ReO3]+(R=- CH3,- CH2C6H5) and Its Substitution Reactions. Inorganic chemistry 49(4): 1283-1285.
13. Wellington, C. and B. Tollens (1885). Ueber einige Derivate des Formaldehydes. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 18(2): 3298-3311.
14. Jones, R. A., et al. (1970). The conformational analysis of saturated heterocycles. Part XXIII. Hexahydropyrimidines. Journal of the Chemical Society B: Physical Organic: 131-135.
15. Jwett, J. G. Breetear, J. J. Brown,J. H. and Bushweller, C. H.(2000). Journal of the American Chemical Society 122.
16. Allen, F. H. (2002). The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. Acta Crystallographica Section B: Structural Science 58(3): 380-388.

17. Coxon, A. G. and R. D. Köhn (2016). Efficient 1-Hexene Trimerization with Triazacyclohexane Chromium Catalysts and Detailed Product Analysis by ^{13}C NMR. *ACS Catalysis* 6(5): 3008-3016.
18. Chebbah, M., et al. (2017). New unsymmetrically substituted triazacyclohexanes: Synthesis, characterisation, antimicrobial properties and DFT study. *Journal of Molecular Structure* 1129: 152-159.
19. Malki, S., et al. (2017). Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of a new hexahydrotriazine compound. *Journal of New Technology and Materials* 7(2): 113-+.
20. Lefrada, L., et al. (2017). Antibacterial Activities of New Saturated Heterocyclic Nitrogen Compounds. *Algerian Journal of Natural Products* 5(2): 463-468.
21. Lamraoui, H., et al. (2017). A comparative study of two novels unsymmetrically substituted triazacyclohexanes. *Journal of Molecular Structure* 1138: 64-70.
22. Alain, A., Jaques ,B. (1996). *Encyclopedia Universalis*, V.2, 205-206, Paris.
23. Stanley , H. (1983). *Organic Chemistry*, V.1, 511, 4th Ed.
24. Allinger, N.L. (1976), *chimie organique*, V.3,78, Me Graw-Hill.
25. Dreyfors, J. M., et al. (1989). Hexamethylenetetramine: a review. *American Industrial Hygiene Association Journal* 50(11): 579-585.
26. Terpstra, M., et al. (1993). Hexamethylenetetramine at 298 K: New refinements. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* 49(5): 685-692.
27. Fleming, I., and Williams, D. H. (1966). *Spectroscopic methods in organic chemistry*, Springer. 7th Ed ,p:113
28. Ouahes, C (2007). *Chimie organique*, 4th Ed, p: 407.
29. D. Aissa Abdellah Mallouhi, (1990). *chimie organique*, p : 22, 213, 271.
30. Arnaud, P. Gauthiers. Villars (1985). *Cours de chimie organique*, Bordas, paris,
31. Allinger, C. Jhonson, D. Lebel, S. (1975,1976). *Chimie organique*, volume1, structure des molécules, MCG RAW- Hill, paris
32. Latreche, S (2003). *Syntheses et analyses conformationnelle des Triazacyclohexanes*, These de Magister, Oum el bouaghi. p:18
33. Graymore, J. (1932). The reduction products of certain cyclic methyleneamines. Part II. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*: 1353-1357.
34. Hoerr, C., et al. (1956). Polymorphic Behavior of 1, 3, 5-Tridodecyl-and 1, 3, 5-Trioctadecylhexahydro-sym-triazines. *Journal of the American Chemical Society* 78(18): 4667-4670.

35. Latreche, S. (2011). Synthèse, Structure et Réactivité des Complexes Triazacyclohexanes, Thèse de Doctorat, Constantine, p : 04.12
36. F. G. Riddell. (1980). The conformational analysis of heterocyclic compounds. Front Cover. Academic Press.
37. Graymore, J. (1931). CCIII.—The reduction products of certain cyclic methyleneamines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*: 1490-1494.
38. Shukla, S. K., et al. (2012). Triazines: Efficient corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid solution. *Int. J. Electrochem. Sci* 7(4): 3371-3389.
39. Köhn, R. D., et al. (1995). η^3 -1, 3, 5-triazacyclohexane complexes of tribenzylchromium (III). *Journal of organometallic chemistry* 501(1-2): 303-307.
40. Haworth, W. N. (1929). Constitution of sugars.
41. Barton, D. H. and R. Cookson (1956). The principles of conformational analysis. *Quarterly Reviews, Chemical Society* 10(1): 44-82.
42. Clayden, J. Greeves, N. Williams. (2003). *Chimie Organique*, p 456-463
43. Kleinpeter, E. (2003). Conformational analysis of saturated heterocyclic six-membered rings. *Advances in Heterocyclic Chemistry* 86: 42-128.
44. Wiberg, K. B., et al. (1999). Conformational studies in the cyclohexane series. 1. Experimental and computational investigation of methyl, ethyl, isopropyl, and tert-butylcyclohexanes. *The Journal of Organic Chemistry* 64(6): 2085-2095.
45. Kirby, A. J. (2012). The anomeric effect and related stereoelectronic effects at oxygen, Springer Science & Business Media.
46. Deslongchamps, P. (1984). *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, 1983. Pergamon Press, Exeter, UK. *VGS Box, Heterocycles* 22: 891.
47. Aped, P. (1987). Y. Apeloig, A. Ellenweig, B. Fuchs, I. Goldberg, M. Karni, E. Tartakovsky. *Journal of the American Chemical Society* 109: 1486.
48. Riddell, F. G. (1980). The conformational analysis of heterocyclic compounds, Academic Press.
49. Jones, R. A., et al. (1970). The conformational analysis of saturated heterocycles. Part XXIV. Hexahydro-1, 3, 5-triazines. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*: 135-138.
50. Bushweller, C. H., et al. (1974). Stereodynamics of multinitrogen heterocycles. I. Direct observation of nitrogen inversion and axial N-methyl groups in N, N', N''-trimethyl-1, 3, 5-triazane. *Journal of the American Chemical Society* 96(5): 1591-1593.

- 51.** Sim, G. A. (1987). Nitrogen inversion in the solid state: characterization of a conformational process in crystalline 1, 3, 5-tribenzyl-1, 3, 5-triazacyclohexane by X-ray analysis at several temperatures. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (14): 1118-1120.
- 52.** Gilardi, R., et al. (2003). 1, 3, 5-Tris (4-fluorobenzenesulfonyl)-1, 3, 5-triazacyclohexane. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 59(8): o1187-o1188.
- 53.** Wellington, C. Tollens, B. (1885). A propos de certains derives du formaldehyde. *Rapports de la Société allemande de chimie*, 18(2), 3298-3311.
- 54.** Giumanini, A.G., Verardo, G., Randaccio, L., and Bresciani-Pahor, N., Traldi, P. (1985). Revisitation of Formaldehyde Aniline Condensation. I High Yield Synthesis of 1,3,5-Triphenylhexahydro-symtriazine and its X-Ray Crystal Structure Determination. *Journal fur Praktische Chemie*, 327(5),739-748
- 55.** Allinger, N. and M. T. Tribble. (1971). Conformational analysis. LXXVIII. The conformation of phenylcyclohexane, and related molecules. *Tetrahedron Letters* 12(35): 3259-3262.
- 56.** Adam, D., et al. (1995). Conformational Study of 1, 3, 5-Tris (o-methoxyphenyl)-1, 3, 5-triazacyclohexane and 1, 3, 5-Tris (p-methoxyphenyl)-1, 3, 5-triazacyclohexane. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* 51(2): 246-249.
- 57.** Bouchemma, A., et al. (1990). Conformational study of 1, 3, 5-tris (o-chlorophenyl)-1, 3, 5-triazacyclohexane and 1, 3, 5-tris (p-chlorophenyl)-1, 3, 5-triazacyclohexane. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* 46(3): 410-414.
- 58.** Chebbah, M., et al. (2013). 1, 3, 5-Tris (4-bromophenyl)-1, 3, 5-triazinane dichloromethane monosolvate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 69(6): o976-o976.
- 59.** Latreche,S.,et al. (2006). 3,5-Bis(2-fluorophenyl)-1-isopropyl-1,3,5-triazacyclohexane. *Acta Crystallographica SectionE*, 62(11): o4960-o4962.
- 60.** Lefrada, L., et al. (2014). Crystal structure of 3, 5-bis (4-chlorophenyl)-1-propyl-1, 3, 5-triazacyclohexane. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 70(9): o1061-o1062.
- 61.** Bertrand, D., et Dufour,D., (2000). *La spectroscopie et ses applications analytiques* , Ed. Tec et Doc, Paris 31-74.
- 62.** Rouessac, F., et Rouessac, A. (1998). *Analyse chimique : méthodes et techniques instrumentales modernes* , 4th Ed., 147-171.

63. Arnaud, P., (2004). Chimie Organique, 17th Ed, c Dunod.
64. Platzner, N., (1998). Constante des spectres RMN, Technique de l'ingénieur K 1005.
65. Siverstein, R.M., et al. (1998). Identification spectroscopique de composé organique, De Boeck c.
66. Spek, A. L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography 65(2): 148-155.
67. Altomare, A., et al. (1993). Completion and refinement of crystal structures with SIR92. Journal of Applied Crystallography 26(3): 343-350.
68. Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography 64(1): 112-122
69. Macrae, C. F., et al. (2006). Mercury: visualization and analysis of crystal structures. Journal of Applied Crystallography 39(3): 453-457.
70. Brandenburg, K. (2005). DIAMOND Demonstrated Version, Crystal Impact GbR. Bonn, Germany.
71. Farrugia, L. J. (1997). ORTEP-3 for Windows-a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). Journal of Applied Crystallography 30(5): 565-565.
72. McKinnon, J. J., et al. (1998). Chem.-Eur. J. 4 2136-2141.
73. Hirshfeld, F. L. (1977). Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. Theoretica chimica acta 44(2): 129-138.
74. McKinnon, J. J., et al. (2004). Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. Acta Crystallographica Section B: Structural Science 60(6): 627-668.
75. Spackman, M. A. and D. Jayatilaka . (2009). Hirshfeld surface analysis. CrystEngComm 11(1): 19-32.
76. McKinnon, J. J., et al. (2007). Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. Chemical Communications(37): 3814-3816.
77. Wolff, S., et al. (2007). CrystalExplorer, 2. Perth: University of Western Australia.
78. Lefrada, L., et al. (2017). Synthesis and antimicrobial activity of 1, 3-bis-butyl-5-(4-iodophenyl)-1, 3, 5-triazacyclohexane. European Journal of Chemistry 8(1): 82-84.
79. Totoro A.M., Cabrini et Viviani M.A. (1979). Sensibilité in vitro des levures à cinq antibiotiques. Comparaison de deux méthodes C.M.I en gélose et méthode des disques. bull.Soc.fr, Myc.Méd.8 :69-74

- 80.** YAKHLEF Ghania, (2009/2010). Étude de l'activité biologique des extraits de feuilles de thymus vulgaris l. et laurus nobilis l, thèse de magister, université de batna.
- 81.** Ponce, A., et al. (2003). Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. *LWT-Food Science and Technology* 36(7): 679-684.
- 82.** Toulhoat, H. (2007). Techniques d'ingénieurs: modélisation moléculaire, 3, J1011-1.
- 83.** Schrödinger, E. (1926). Quantisation as a problem of characteristic values. *E. Ann. Phys* 79: 361-376.
- 84.** Hohenberg, P. and W. Kohn (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical review* 136(3B): B864.
- 85.** Kohn, W. and L. J. Sham (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review* 140(4A): A1133.
- 86.** Pople, J. Gill, P. Johnson, B. (1992). *Chemical Physics Letters*: 557-560.
- 87.** Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A* 38(6): 3098.
- 88.** Lee, C., et al. (1988). *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*
- 89.** L. Henry, *Bull. Acad. Belg.*, 3 26 (1893) 200.
- 90.** L. Henry, *Bull. Acad. Belg.*, 3 29 (1895) 23.
- 91.** Brochet, A. et Cambier, R.(1895). *Acad. Sci. Paris* 120: 449.
- 92.** Seifert, E. (2014). *OriginPro 9.1: Scientific Data Analysis and Graphing Software* Software Review, ACS Publications.
- 93.** Enrique, S. (2018). *MestReNova* [software]. Version 12.0.2-20910, Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spain.
- 94.** Dammene Debbih, O., et al. (2018). Two hydrazones derived from 1-aryl-3-(p-substituted phenyl) prop-2-en-1-one: synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and in vitro biological properties. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* 74(6): 703-714.
- 95.** Khanmohammadi, H. and M. Darvishpour (2009). New azo ligands containing azomethine groups in the pyridazine-based chain: Synthesis and characterization. *Dyes and Pigments* 81(3): 167-173.
- 96.** Nigam, S. and S. Ratan (2001). Principles and applications of solvatochromism. *Applied Spectroscopy* 55(11): 362A-370A.
- 97.** Da Silva, J. F., et al. (2017). The role of halogen interactions in the crystal structure of bicyclopentadienyl dihalides. *CrystEngComm* 19(20): 2802-2812.
- 98.** Fukui, K., et al. (1952). A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics* 20(4): 722-725.

99. Metrangolo, P., et al. (2005). Halogen bonding based recognition processes: a world parallel to hydrogen bonding. *Accounts of chemical research* 38(5): 386-395.
100. Aakeröy, C. B., et al. (2013). Competing hydrogen-bond and halogen-bond donors in crystal engineering. *CrystEngComm* 15(16): 3125-3136.
101. Dance, I. (2003). Distance criteria for crystal packing analysis of supramolecular motifs. *New Journal of Chemistry* 27(1): 22-27.
102. Janiak, C. (2000). A critical account on π - π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*(21): 3885-3896.
103. Grell J.; Bernstein J. et Tinhofer G. (1999). Graph set analysis of Hydrogen Bond patterns. Some mathematical concepts. *Techn. Univ. Munchen, Fak, f, Math*, 1-31.
104. Spackman, M. A., et al. (2008). Electrostatic potentials mapped on Hirshfeld surfaces provide direct insight into intermolecular interactions in crystals. *CrystEngComm* 10(4): 377-388.
105. Frisch, M., et al. (2009). Gaussian 09, rev. A. 02, Gaussian. Inc., Wallingford, CT.
106. Dennington, R., et al. (2009). Semichem Inc. Shawnee Mission KS, GaussView, Version 5.
107. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652.
108. Amirat, S., et al. (2019). Computational study on intermolecular charge transfer complex of 2, 2'-bipyridine with picric acid: TD-DFT, NBO and QTAIM analysis. *Materials Research Express* 6(7): 075104.
109. Yükses, H., et al. (2008). Preparation, GIAO NMR calculations and acidic properties of some novel 4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-one derivatives with their antioxidant activities. *International Journal of Molecular Sciences* 9(1): 12-32.
110. Miertuš, S., et al. (1981). Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics* 55(1): 117-129.
111. Fukui, K., et al. (1952). A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics* 20(4): 722-725.

ANNEXES

ANNEXE A
Les spectres UV-Visible

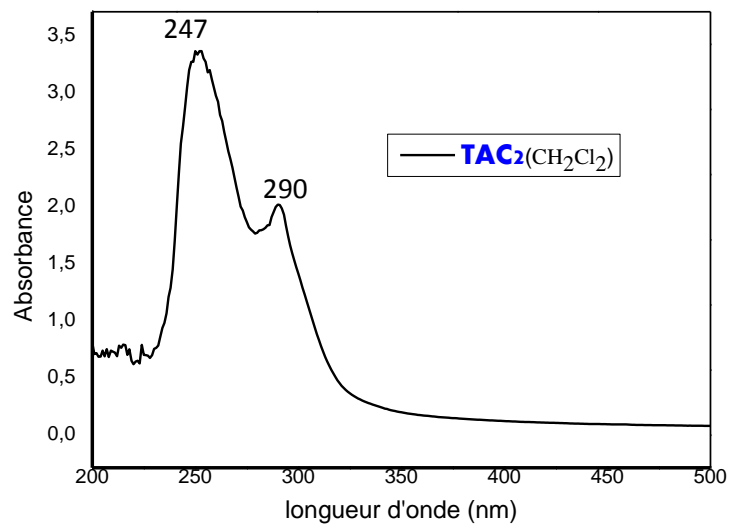


Figure III.31. Spectre UV-Vis de TAC2 dans le dichlorométhane

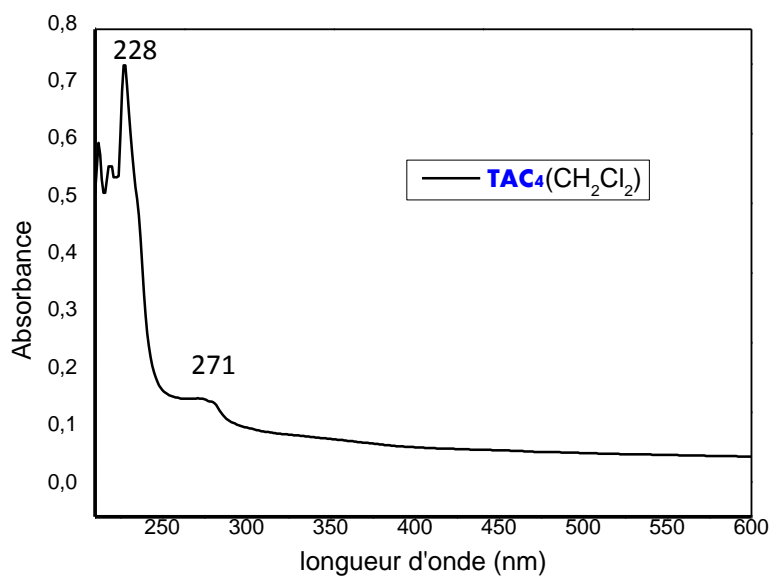


Figure III.32. Spectre UV-Vis de TAC4 dans le dichlorométhane

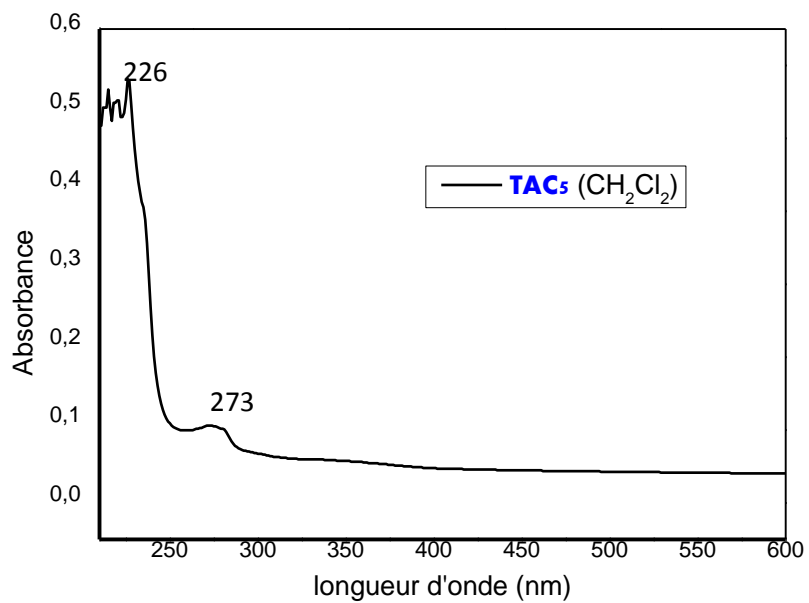


Figure III.33. Spectre UV-Vis de TAC5 dans le dichlorométhane

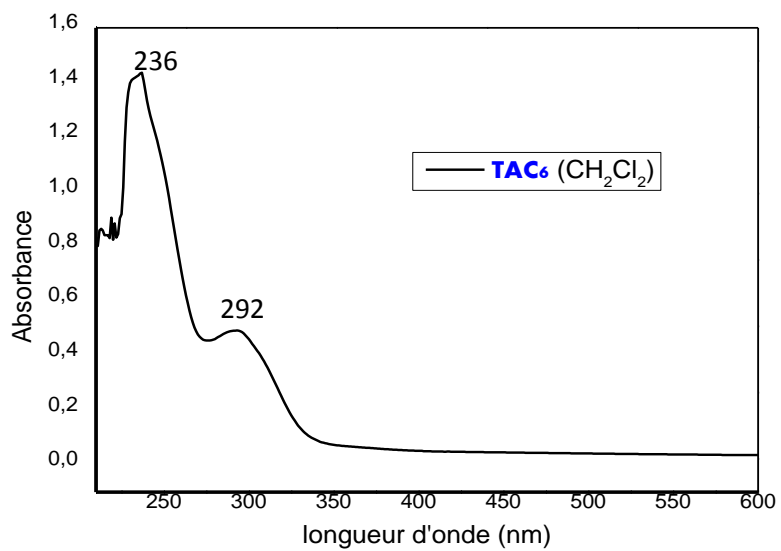


Figure III.34. Spectre UV-Vis de TAC6 dans le dichlorométhane

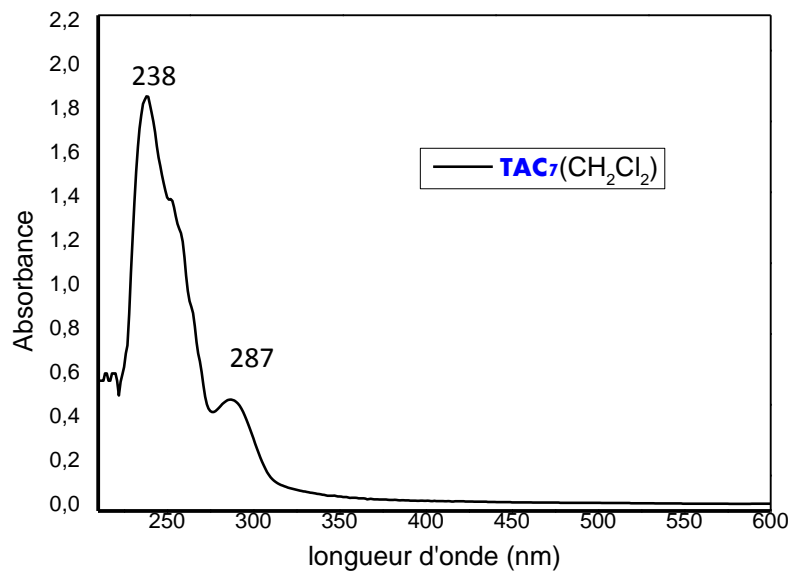


Figure III.35. Spectre UV-Vis de TAC7 dans le dichlorométhane

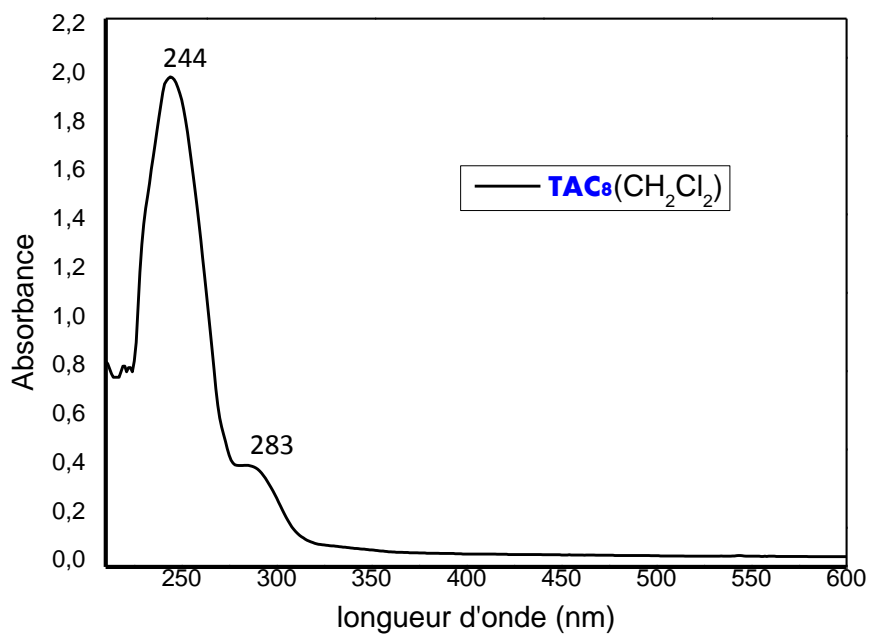


Figure III.36. Spectre UV-Vis de TAC8 dans le dichlorométhane

ANNEXE B

Les spectres infrarouges

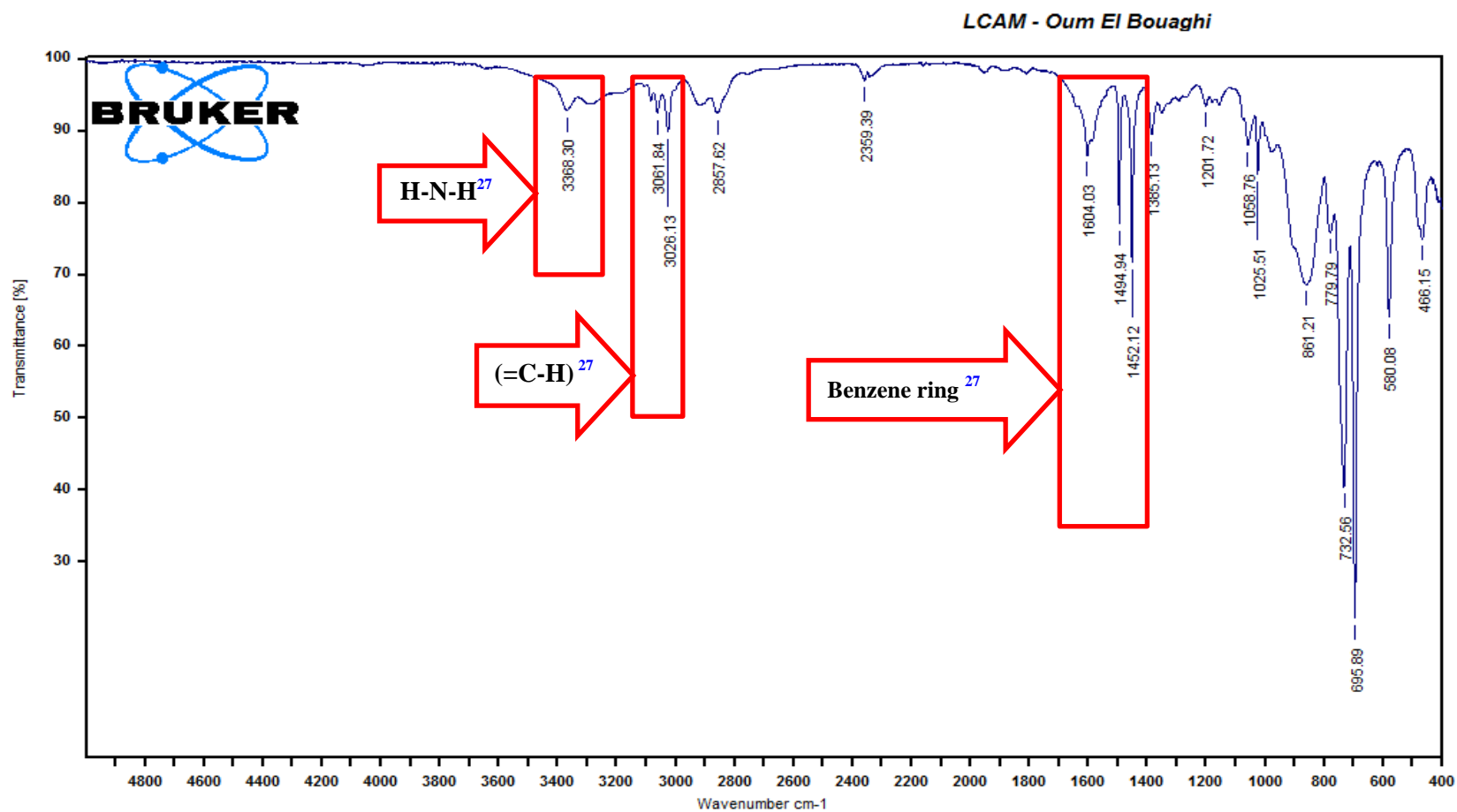


Figure III.37. Spectre infrarouge de benzylamine

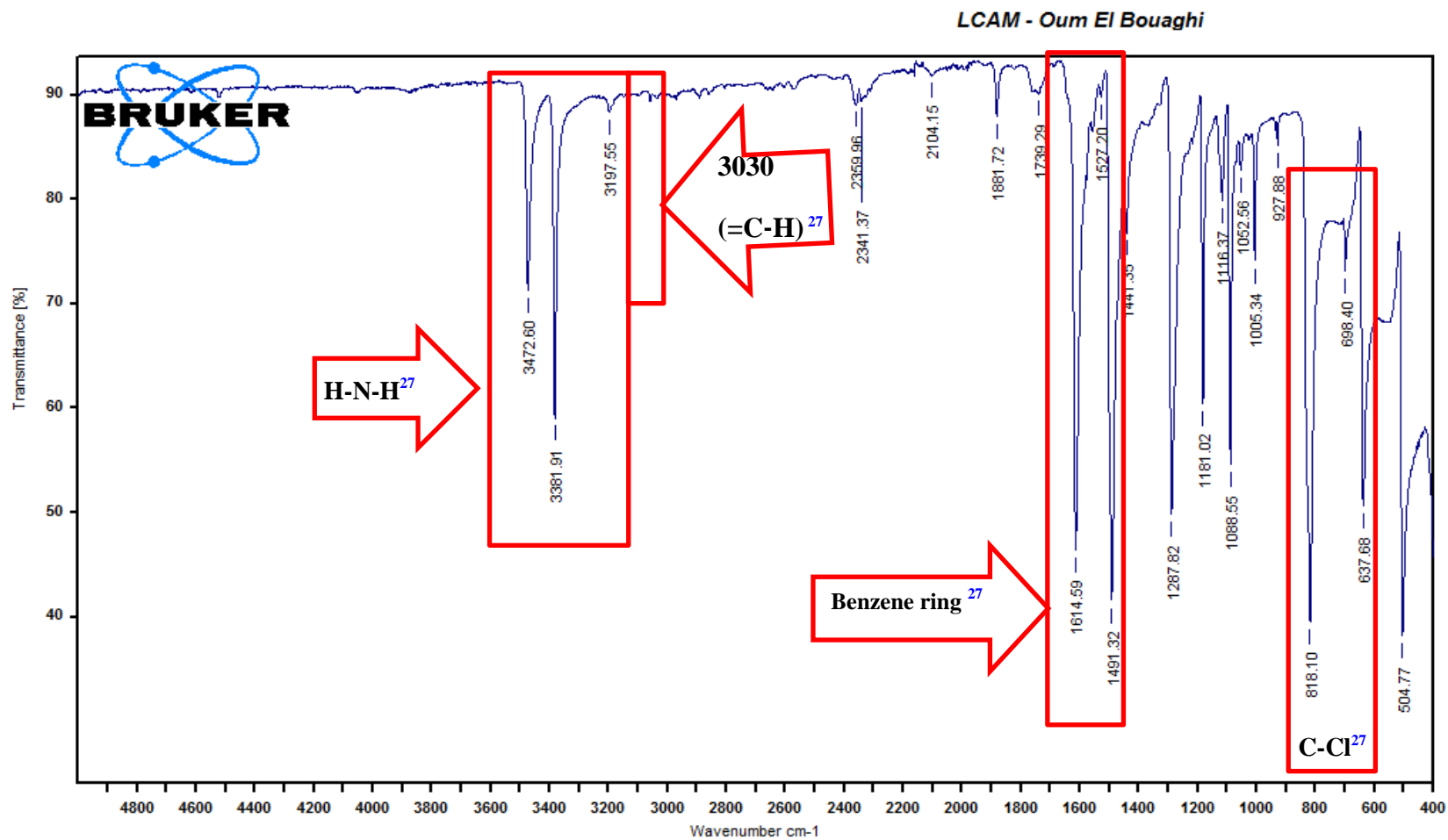


Figure III.38. Spectre infrarouge de *p*-chloroaniline

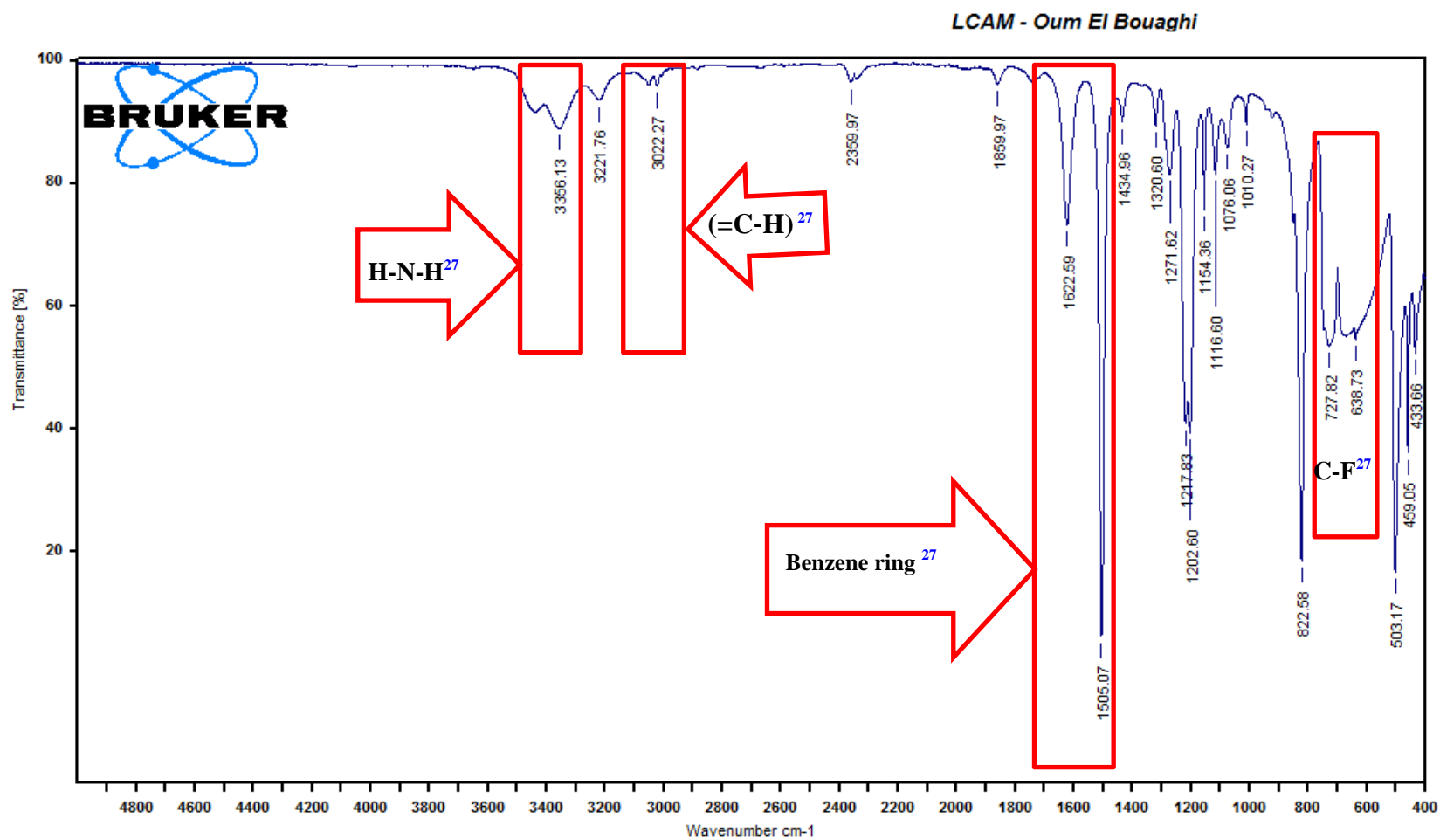
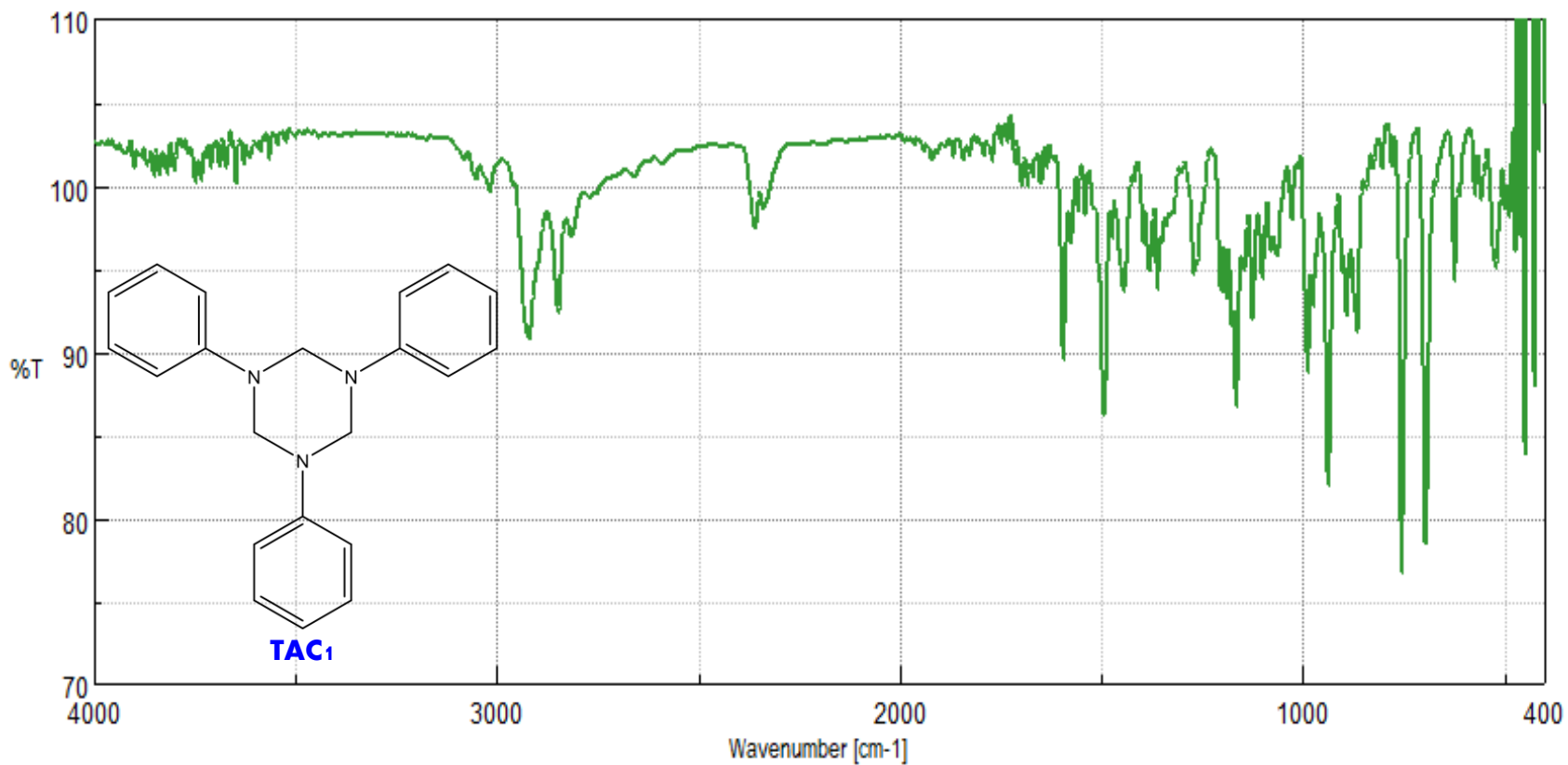
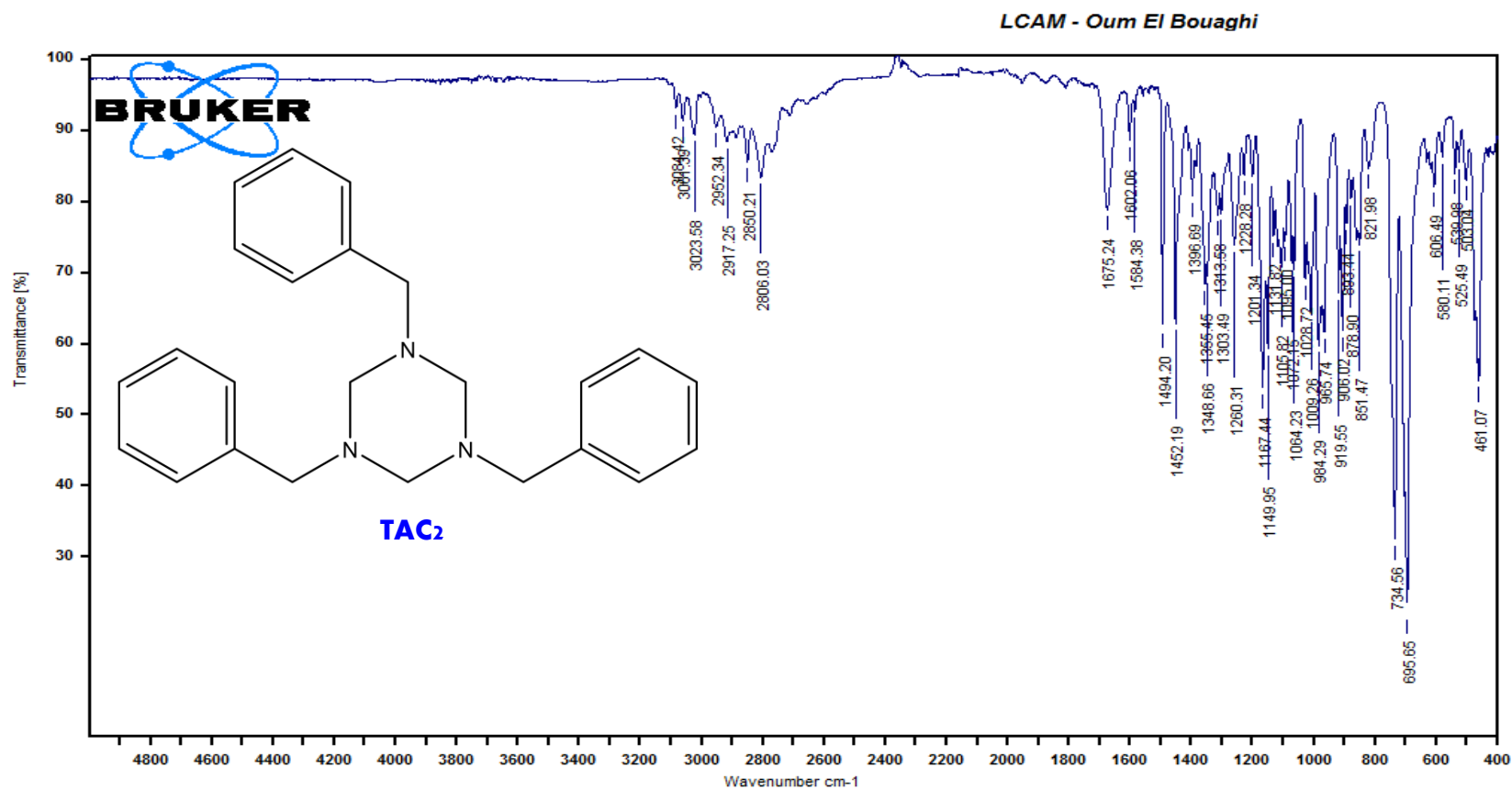


Figure III.39. Spectre infrarouge de p-fluoroaniline



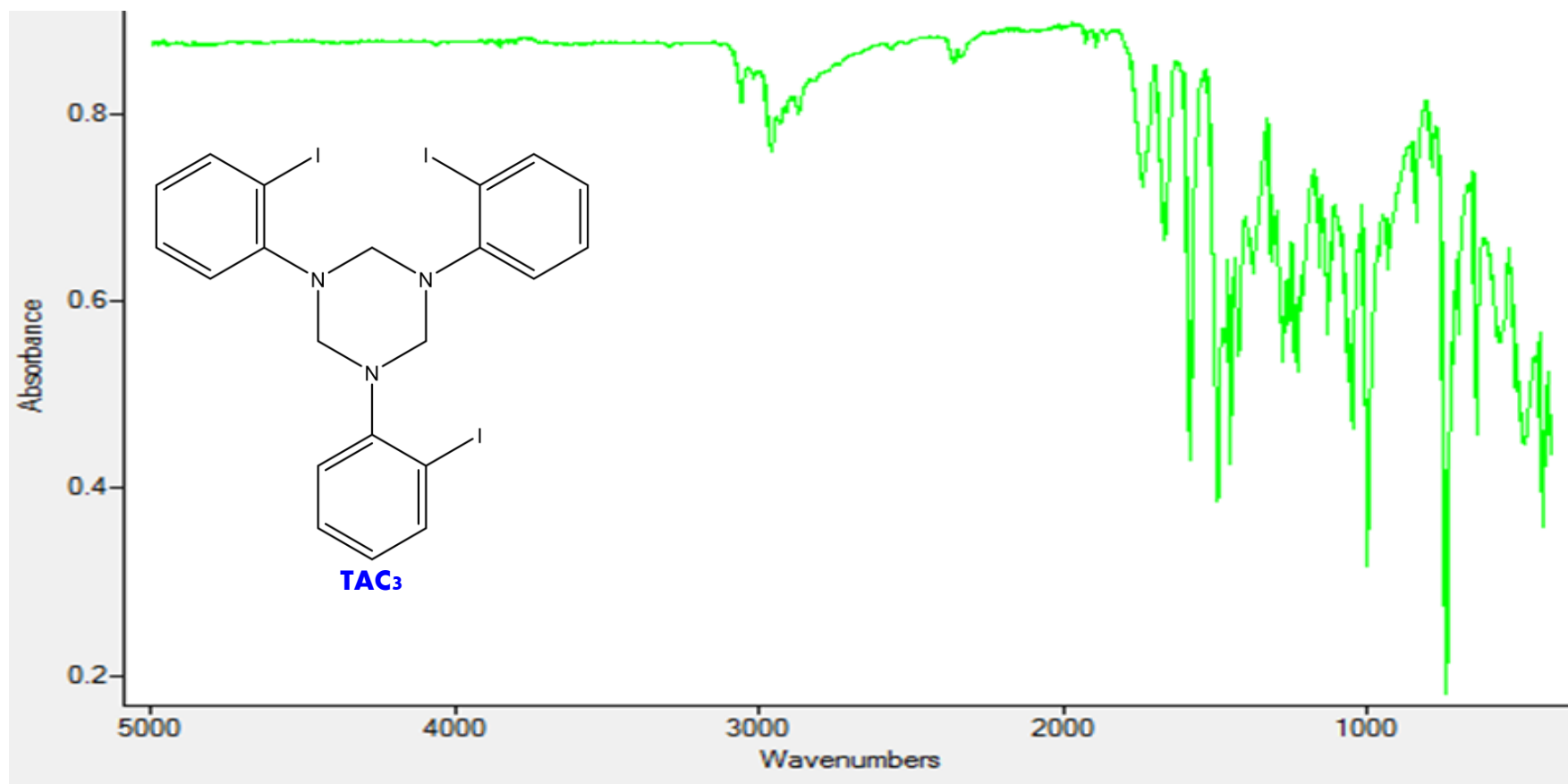
FT-IR (ν/cm^{-1}): 3052.76 (=CH aromatique), 2919.7-2848.35 (CH₂ aliphatique), 1592.91 (C=C), 1360.53 (C-N, amine III), 1269.9 (CN Ph-NR₂).

Figure III.40. Spectre infrarouge de TAC1



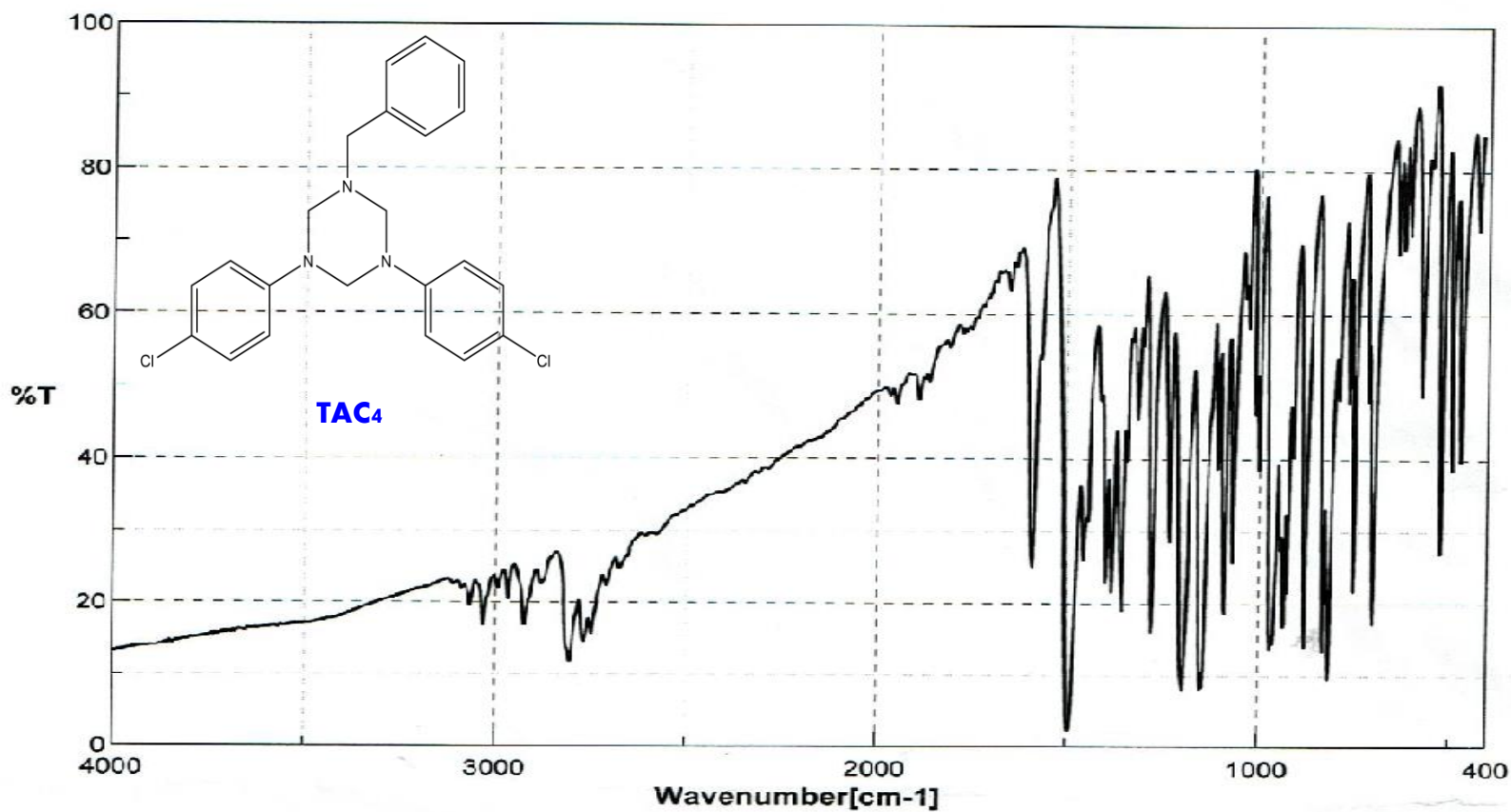
FT-IR (ν/cm^{-1}): 3054.42 (=CH aromatique), 2952.34-2850.21 (CH₂ aliphatique), 1584.38 (C=C), 1494.20 (CH₂-Bn), 1355.45 (C-N, amine III), 1260.30 (CN Ph-NR₂).

Figure III.41. Spectre infrarouge de TAC2



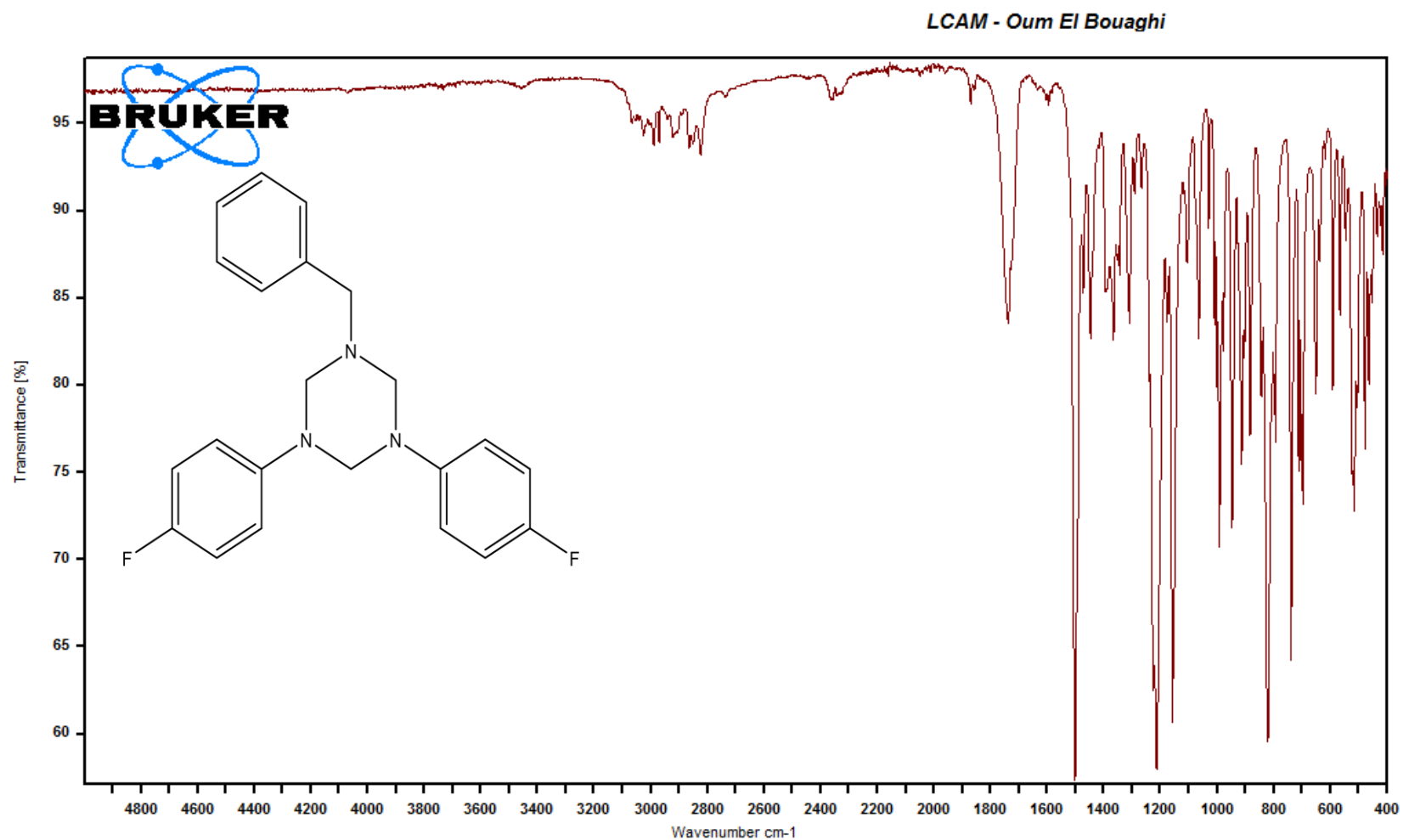
FT-IR (ν/cm^{-1}): 3040(=CH aromatique), 2996-2882(CH_2 aliphatique), 1596 (C=C), 1355 (C-N), 1280 (CN Ph-NR₂), 588 (C-I).

Figure III.42. Spectre infrarouge de TAC3

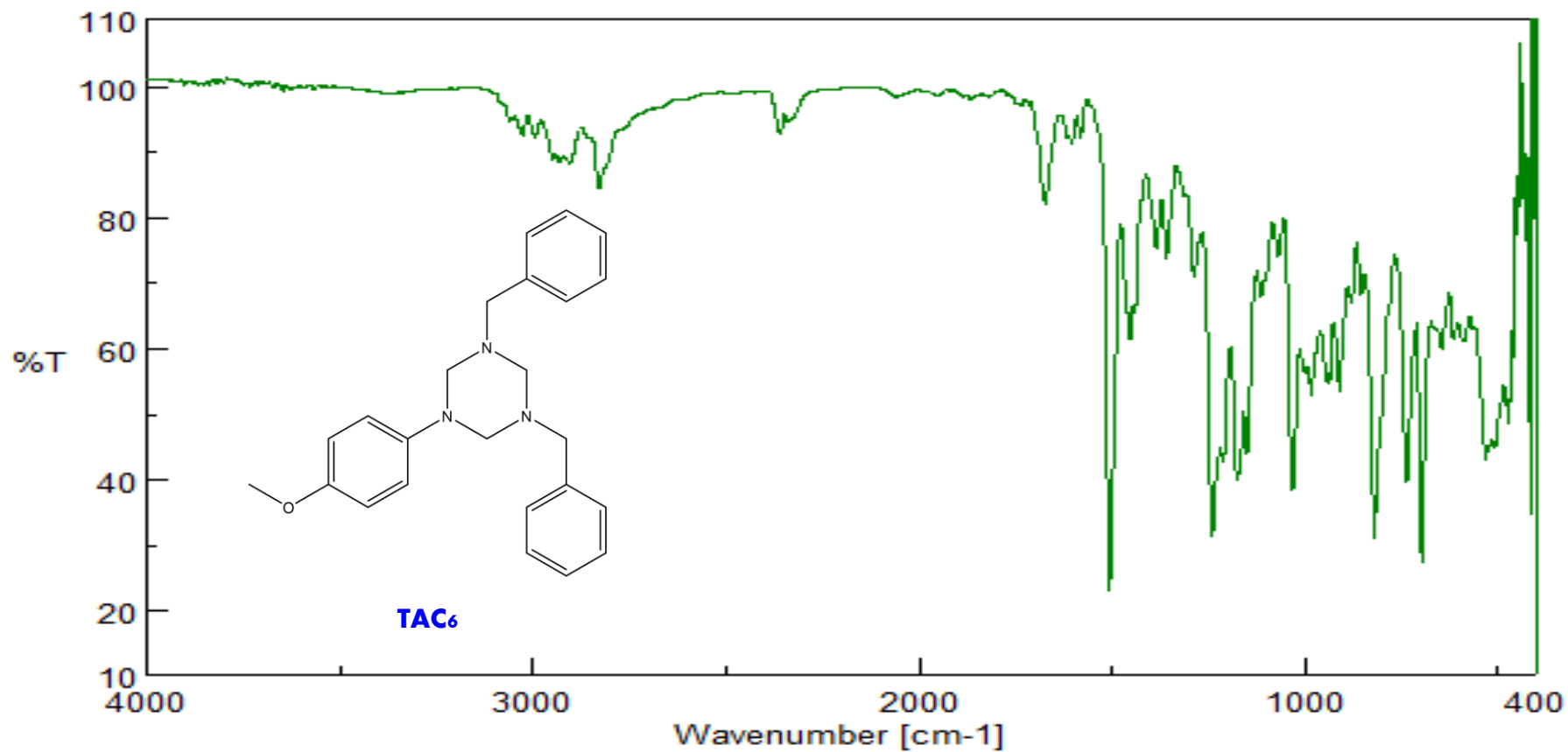


FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3031.55 (=CH aromatique), 2996- 2882 (CH₂ aliphatique), 1495 (CH₂-Bn), 1355 (CN amine III) ,1280 (CN-PhR₂), 750 (C-Cl).

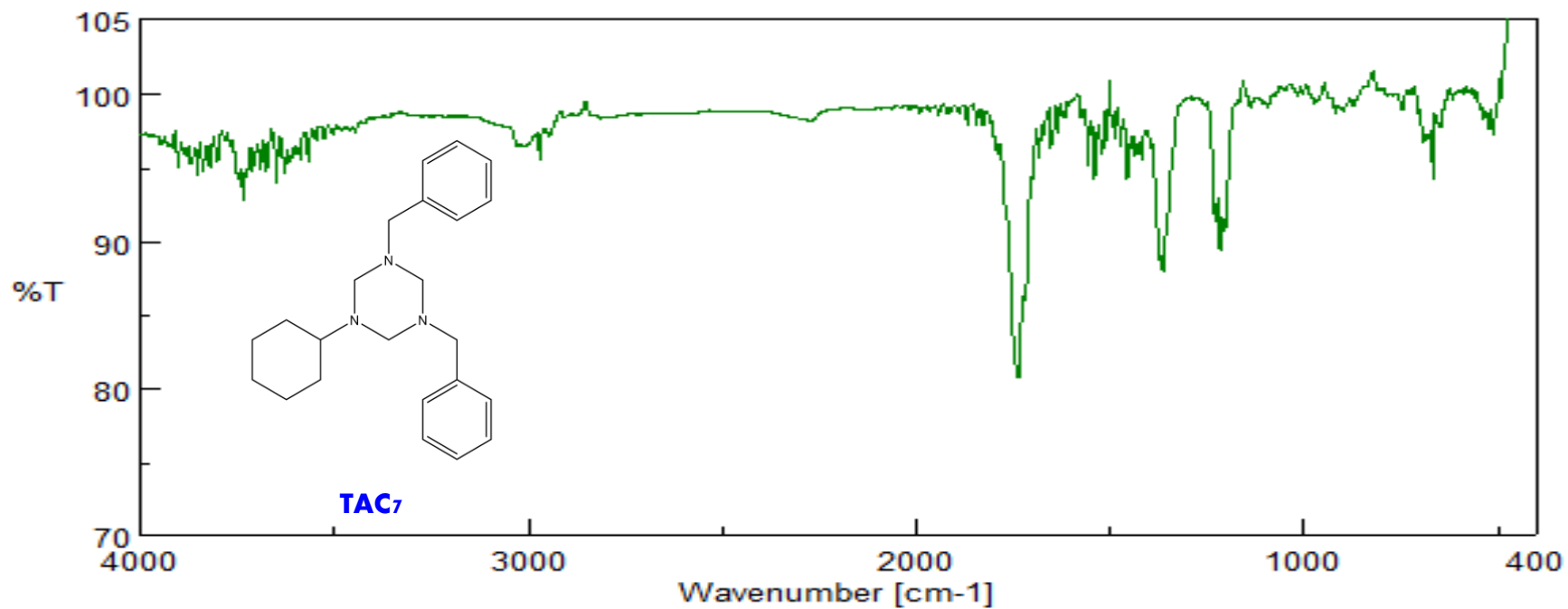
Figure III.43. Spectre infrarouge de TAC4



FT-IR (ν/cm^{-1}): 3074(=CH aromatique), 2996-2882 (CH_2 aliphatique), 1495 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 1355 (CN amine III),
1280 (CN- PhR_2), 690 (C-F).

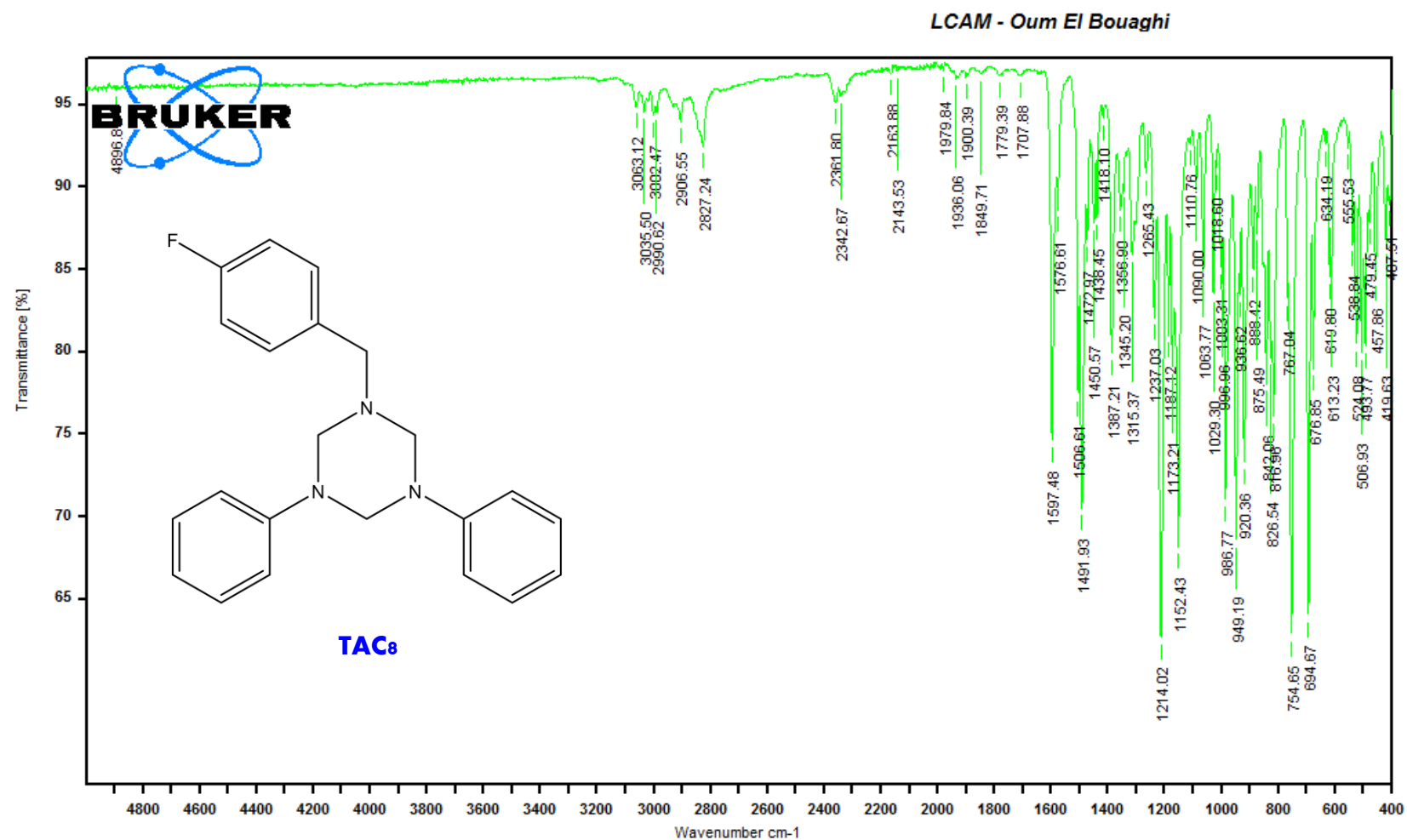


FT-IR (ν/cm^{-1}): 3060.48 (=CH aromatique), 2992.02- 2901.38 (CH₂ aliphatique), 1506.13 (CH₂-Bn), 1386.57 (-COCH₃), 1360.53 (CN amine III), 1240 (CN-PhR₂).

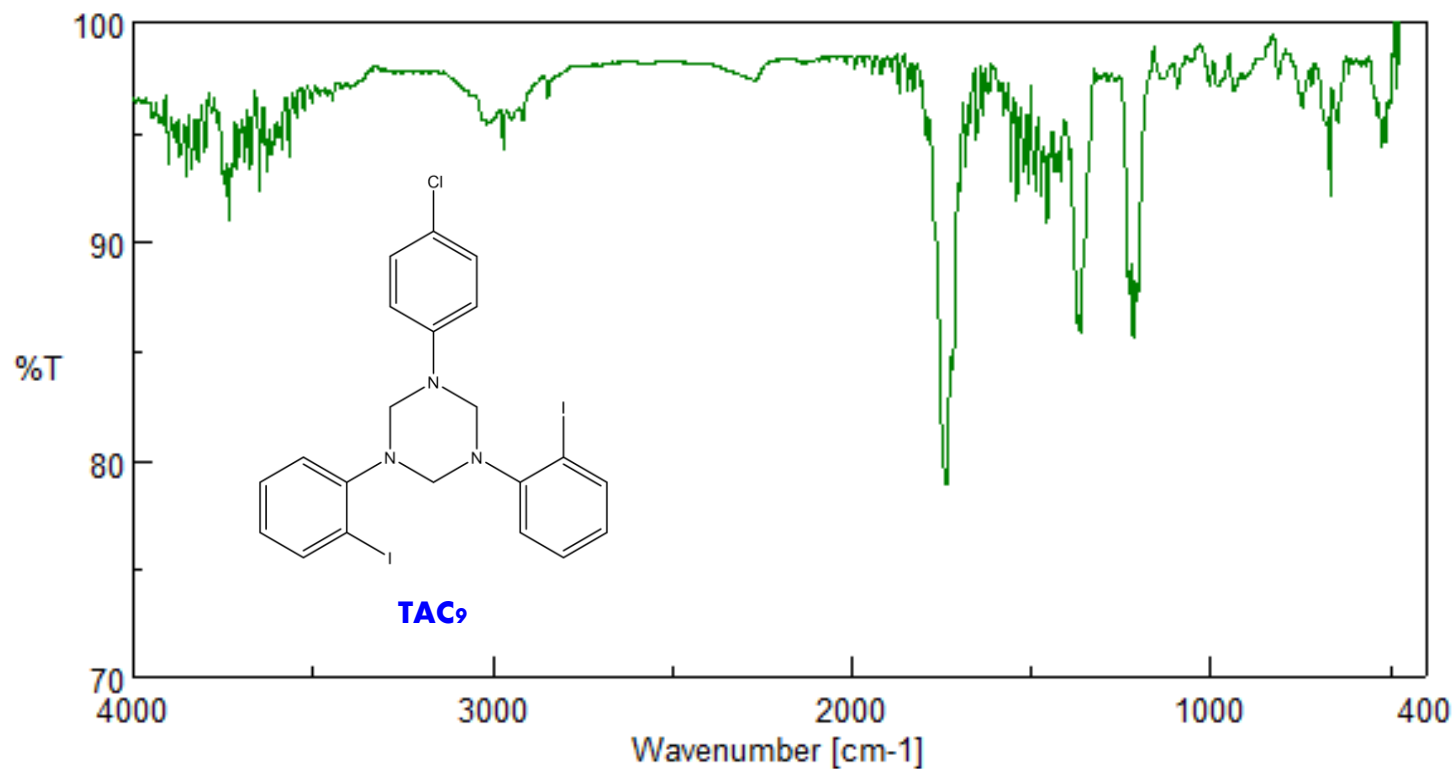


FT-IR (ν/cm^{-1}): 3025.76 (=CH aromatique), 2969.84-2907.16 (CH₂, CH aliphatique), 1455.99 (CH₂-Bn),
1363.43 (CN amine III), 1229.4 (CN-PhR₂).

Figure III.46. Spectre infrarouge de TAC7

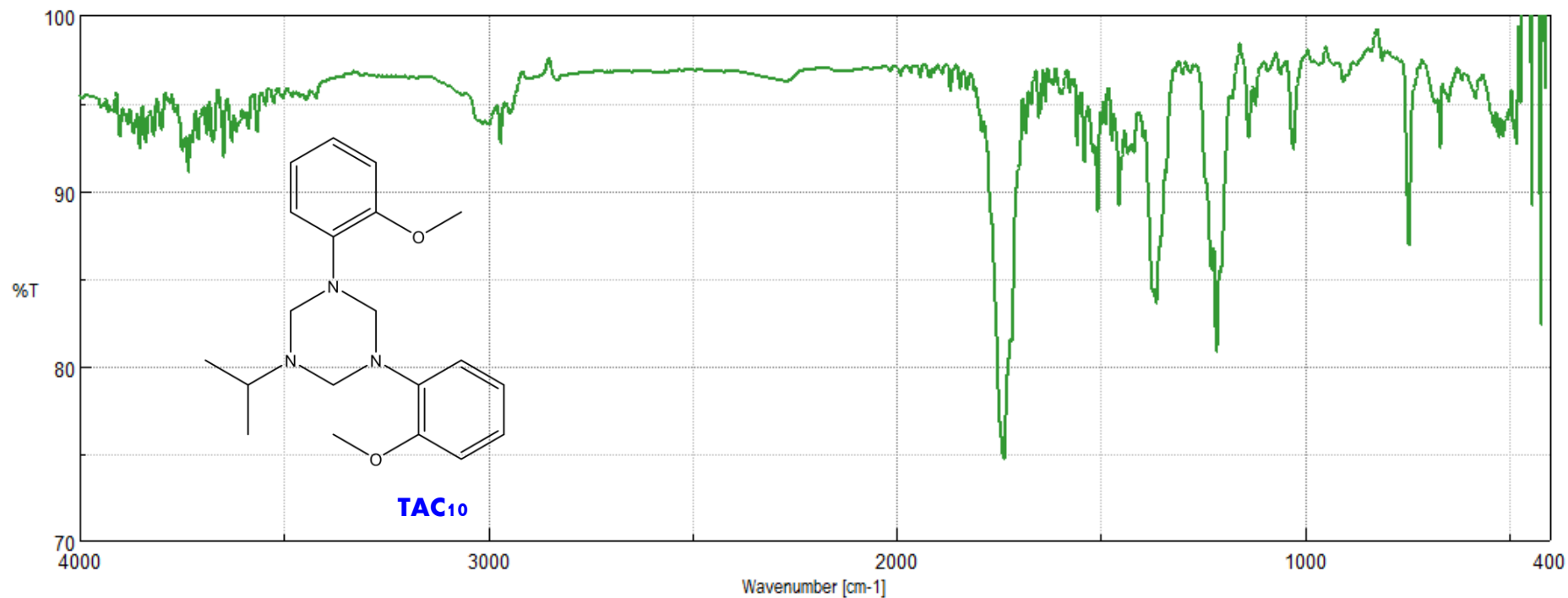


FT-IR (ν/cm^{-1}): 3063.12 (=CH aromatique), 2990,62- 2827,24 (CH₂ aliphatique), 1491,93 (CH₂-Bn), 1358.90 (CN amine III), 1237.03 (CN-PhR₂), 694,67(C-F).



FT-IR (ν/cm^{-1}): 3025.75 (=CH aromatique), 2969.84-2847.39 (CH₂ aliphatique), 1364.39 (CN amine III), 1228.43 (CN-PhR₂), 745.35 (C-Cl), 526.47 (=C-I).

Figure III.48. Spectre infrarouge de TAC9

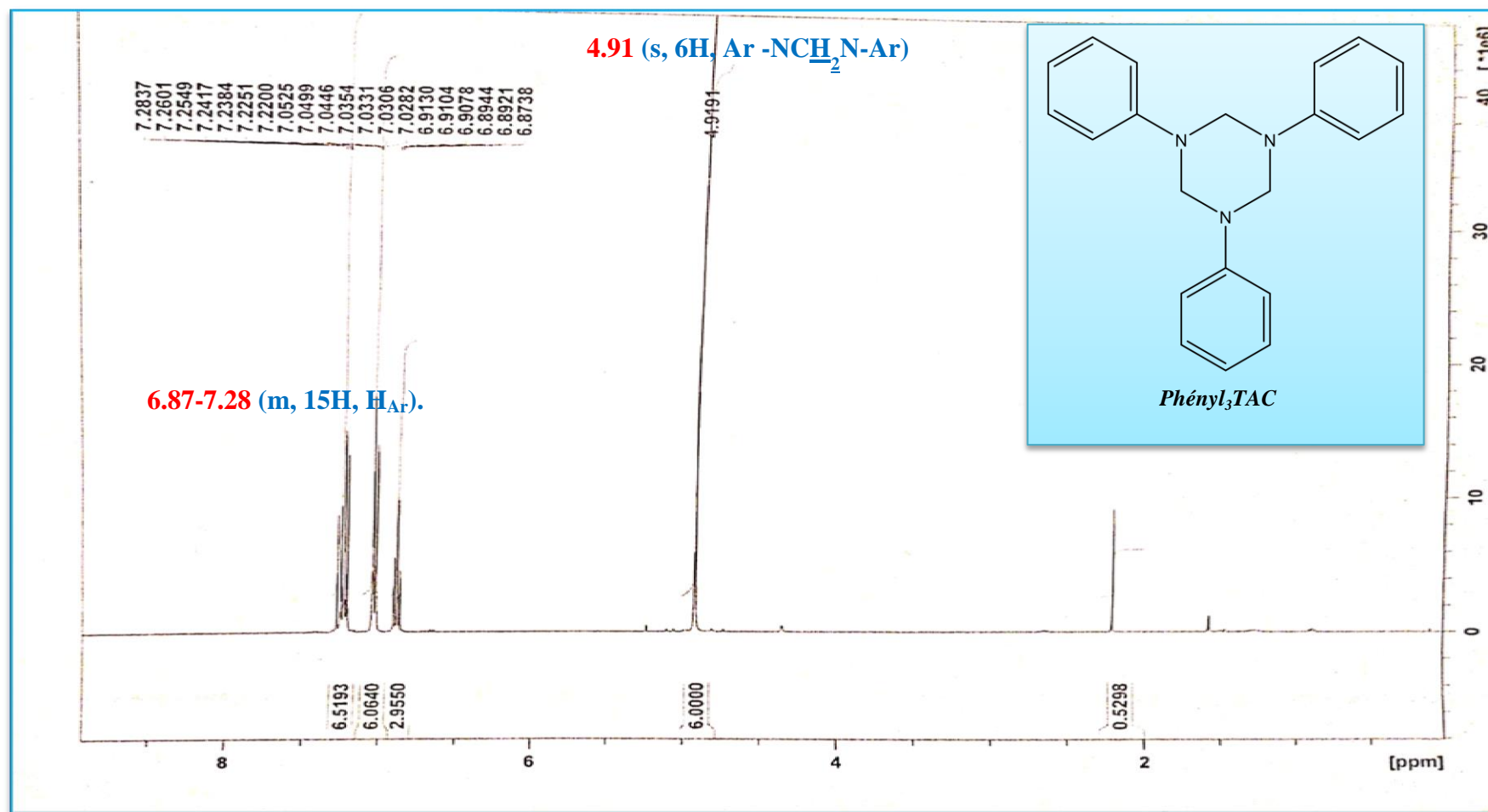


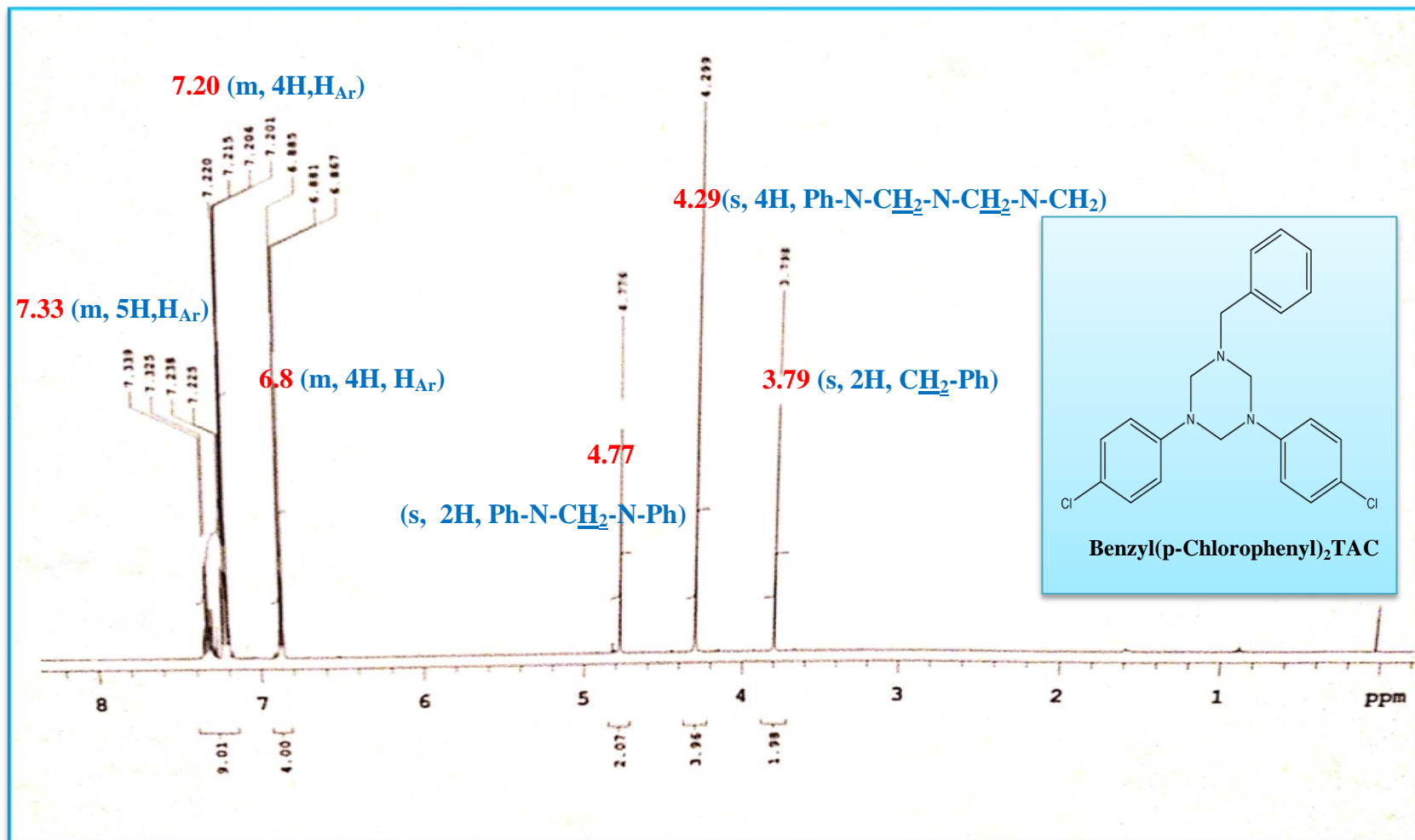
FT-IR (ν/cm^{-1}): 3030.26 (=CH aromatique), 2998.77-2906.2 (CH₃, CH₂, CH aliphatique), 1357.64 (–COCH₃), 1336.43 (CN amine III), 1282.43 (CN-PhR₂).

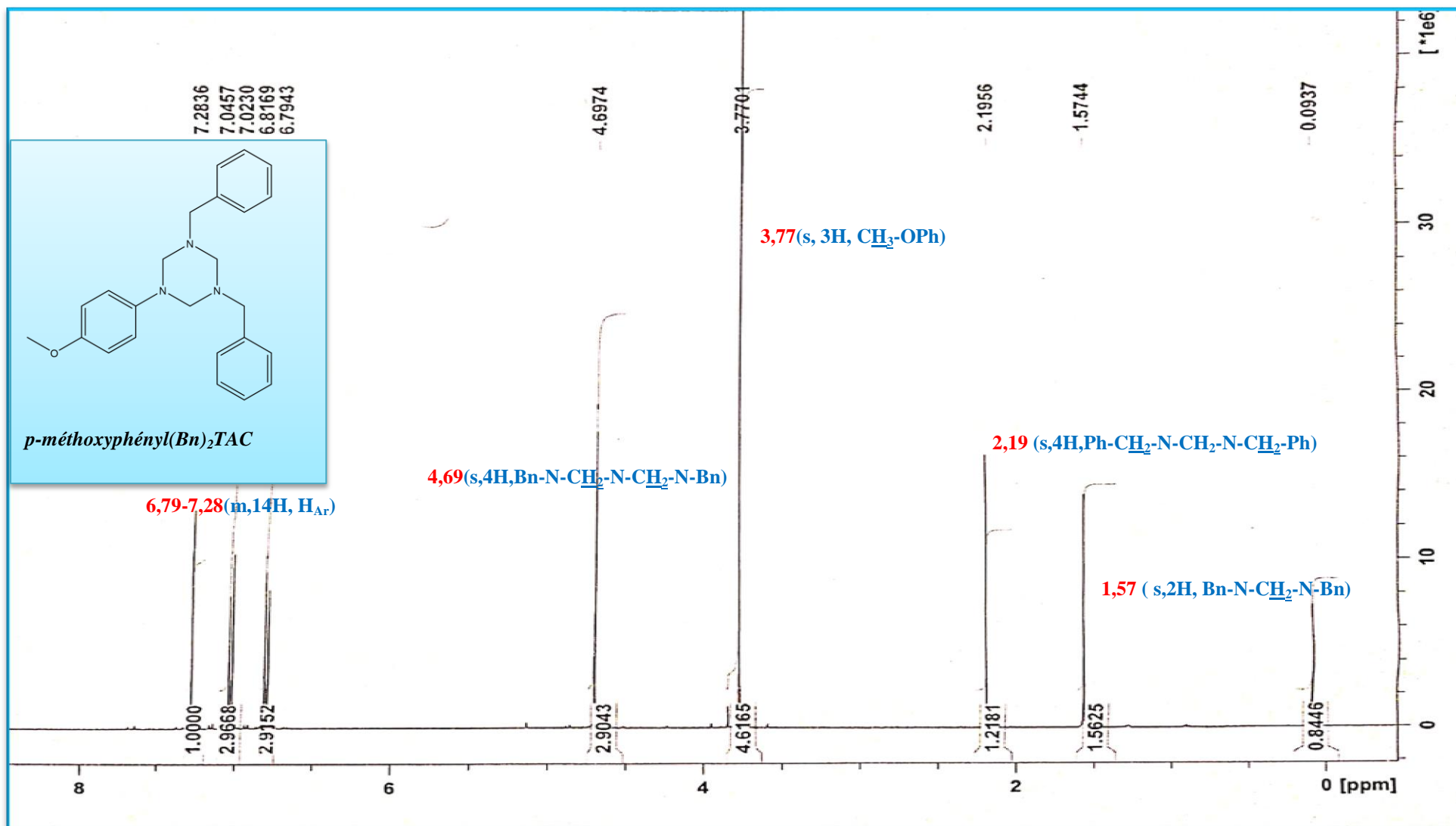
Figure III.49. Spectre infrarouge de TAC10

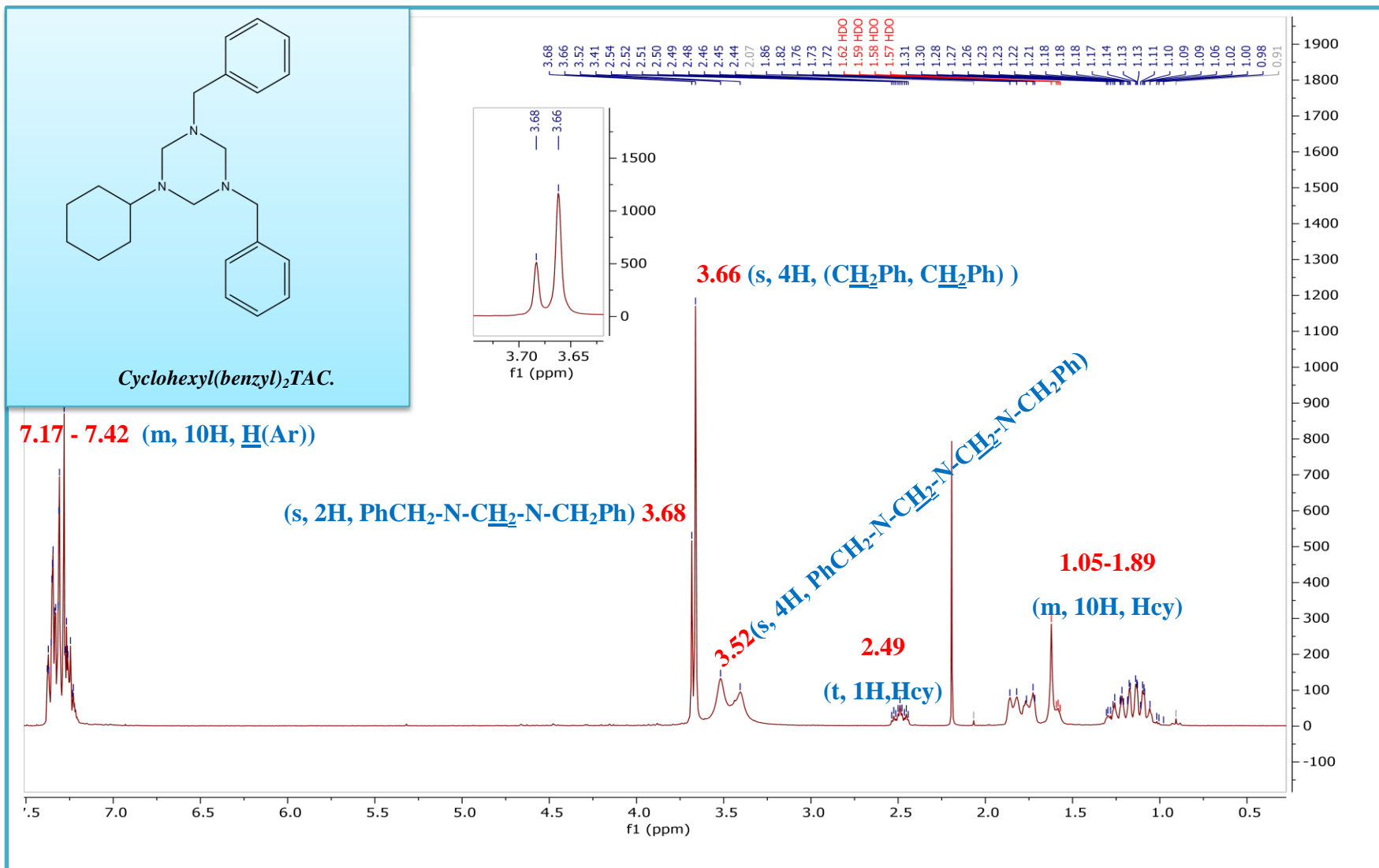
ANNEXE C

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de proton

Figure III.50. Spectre RMN ^1H de TAC1

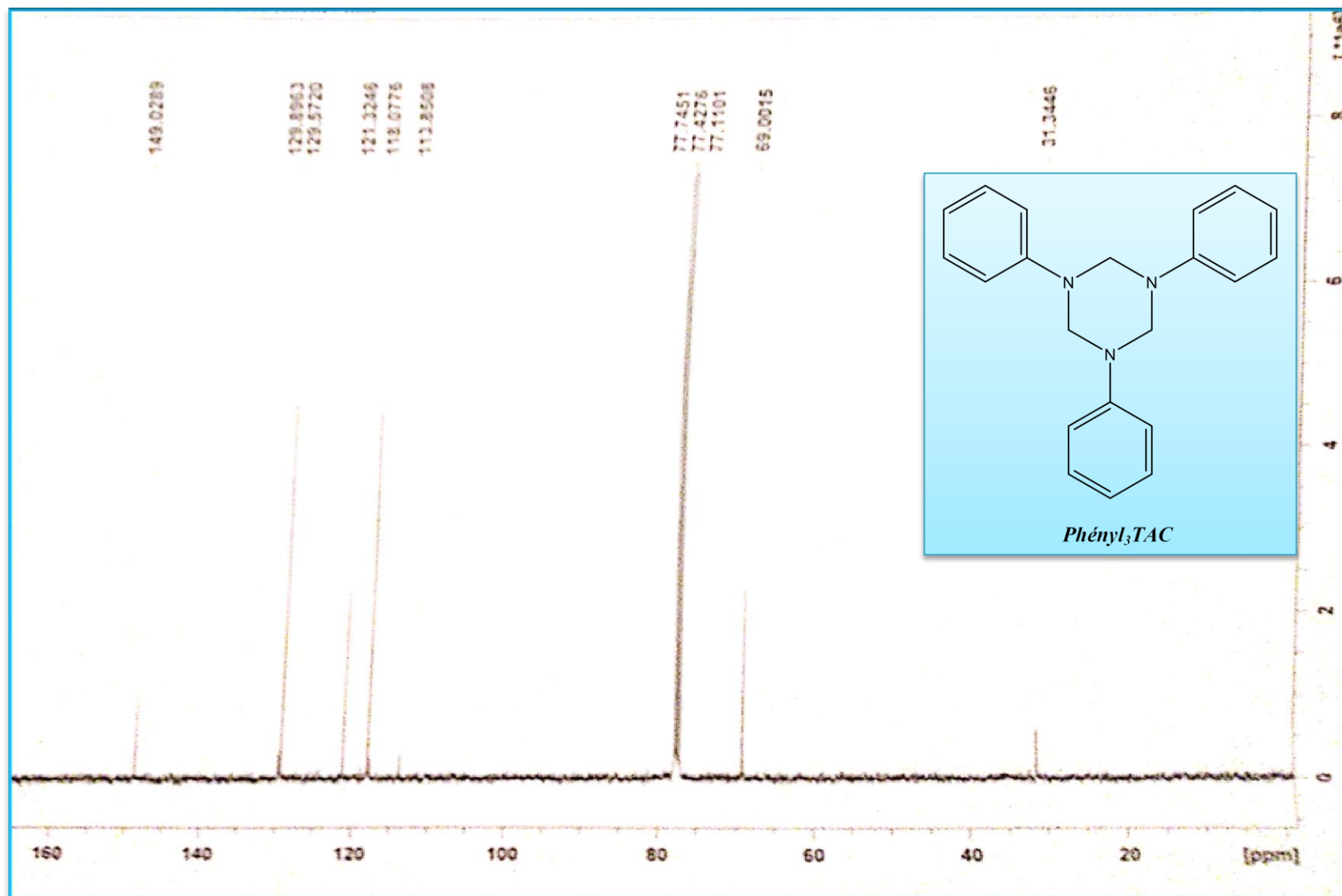
Figure III.51. Spectre RMN^1H de TAC4

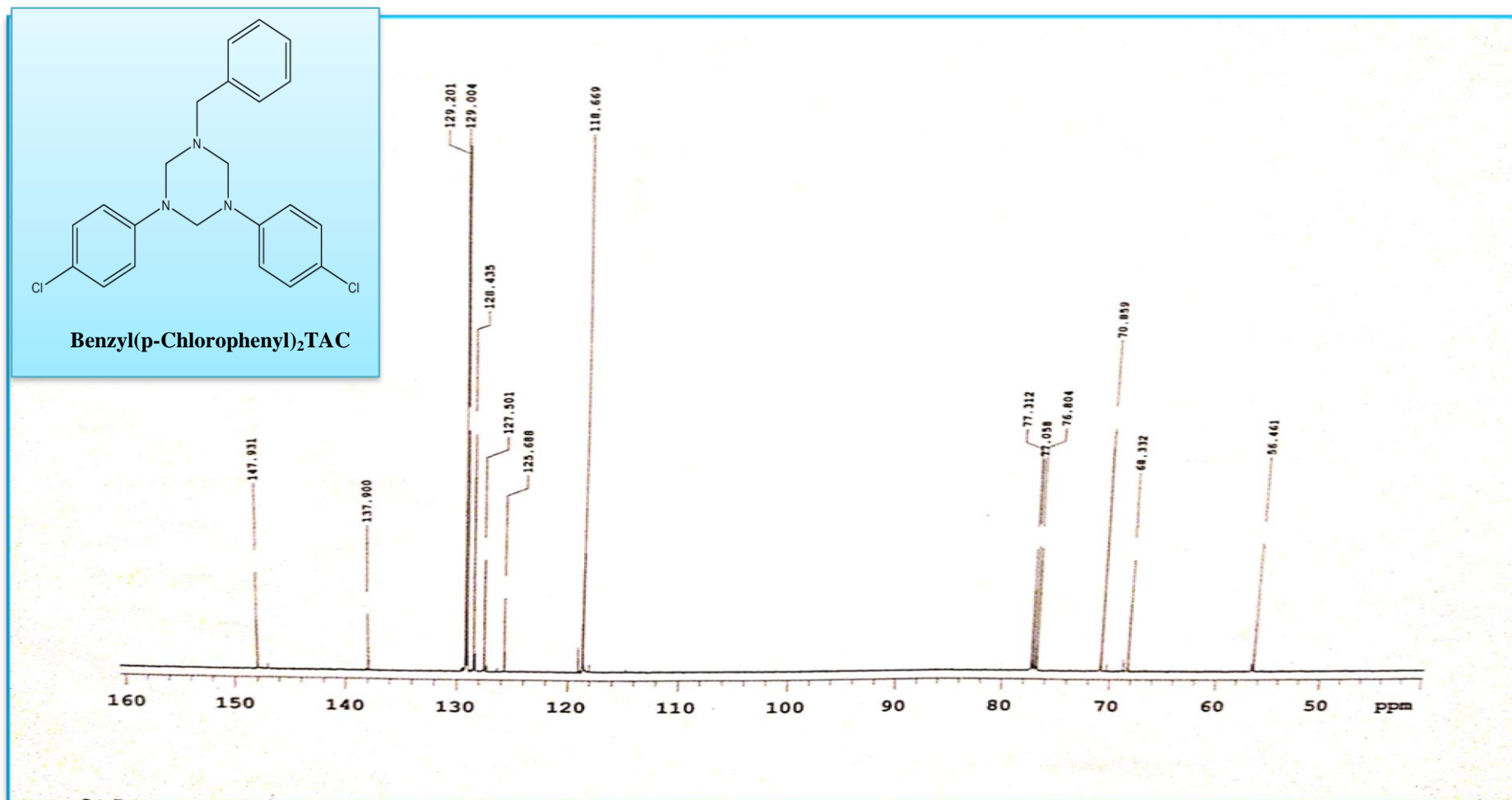
Figure III.52. Spectre RMN ¹H de TAC6

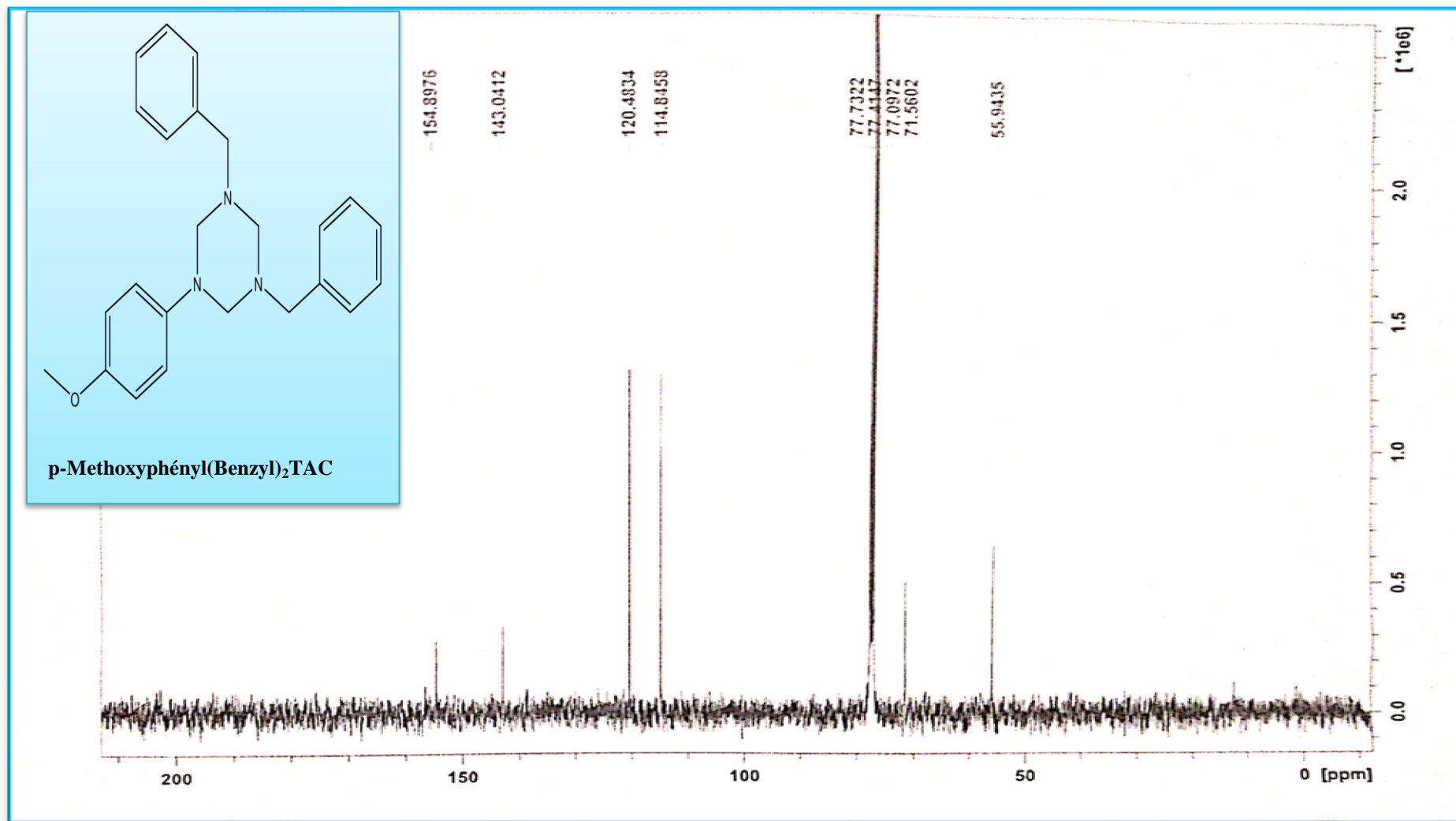
Figure III.53. Spectre RMN ¹H de TAC7

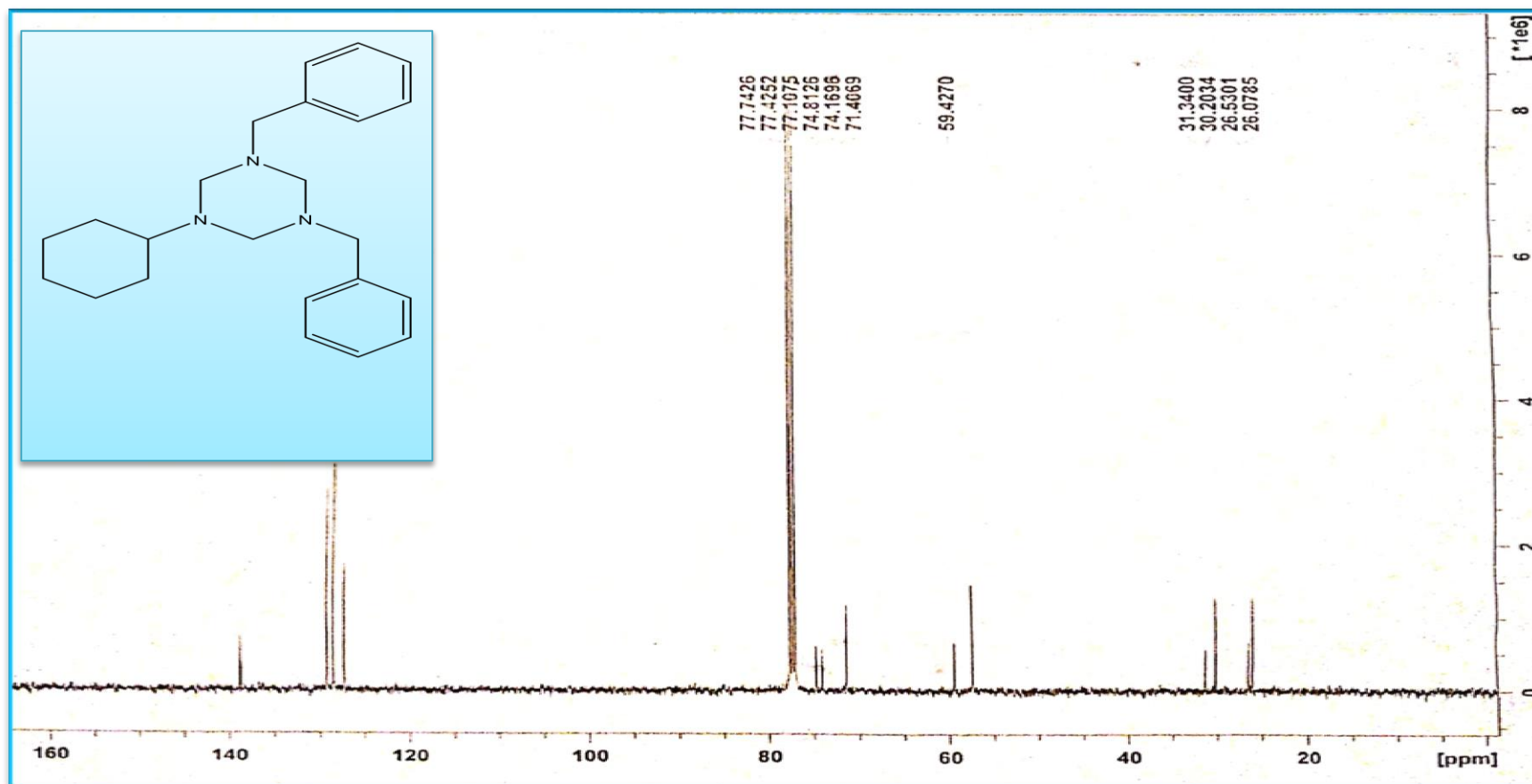
ANNEXE D

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de carbone 13

Figure III.54. Spectre RMN ^{13}C de TAC1

Figure III.55. Spectre RMN 13 C de TAC4



Figure III.57. Spectre RMN ¹³C de TAC7

ANNEXE E
Les données géométriques
(TAC₄)

Tableau III.16. *Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope ou équivalent isotrope (Å²) pour TAC₄*

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{iso} [*] / <i>U</i> _{eq}
Cl2	0.13654 (6)	0.87183 (4)	0.52480 (3)	0.03601 (10)
Cl1	0.18064 (7)	0.75853 (4)	1.01588 (3)	0.04015 (11)
N2	0.48844 (18)	0.34294 (10)	0.69399 (7)	0.0238 (2)
N3	0.71380 (17)	0.51695 (10)	0.81883 (8)	0.0237 (2)
N1	0.69017 (18)	0.55228 (11)	0.65663 (8)	0.0246 (2)
C2	0.6046 (2)	0.41080 (13)	0.62733 (9)	0.0269 (3)
H2A	0.721759	0.375798	0.620884	0.032*
H2B	0.507062	0.391897	0.566376	0.032*
C10	0.5502 (2)	0.62754 (12)	0.63353 (8)	0.0224 (2)
C3	0.6385 (2)	0.37643 (12)	0.78594 (9)	0.0255 (2)
H3A	0.566262	0.33001	0.830842	0.031*
H3B	0.760906	0.345826	0.781162	0.031*
C12	0.1973 (2)	0.64898 (13)	0.57827 (9)	0.0264 (2)
H12	0.047699	0.611691	0.562082	0.032*
C15	0.6434 (2)	0.76098 (13)	0.62920 (9)	0.0260 (2)
H15	0.792601	0.799864	0.647356	0.031*
C5	0.3790 (2)	0.49641 (13)	0.87499 (9)	0.0273 (3)
H5	0.326213	0.405235	0.851518	0.033*
C18	0.3154 (2)	0.03492 (13)	0.77139 (11)	0.0302 (3)
H18	0.434159	0.008509	0.764198	0.036*
C11	0.3252 (2)	0.57308 (13)	0.60957 (9)	0.0255 (2)
H11	0.260242	0.483998	0.614805	0.031*
C16	0.4095 (2)	0.20037 (12)	0.66146 (10)	0.0272 (3)
H16A	0.530405	0.166303	0.662854	0.033*
H16B	0.327736	0.18239	0.597207	0.033*
C7	0.3327 (2)	0.68601 (14)	0.95607 (9)	0.0276 (3)
C13	0.2949 (2)	0.77961 (13)	0.57157 (9)	0.0255 (2)
C6	0.2577 (2)	0.55345 (15)	0.92324 (10)	0.0307 (3)
H6	0.126046	0.500851	0.932838	0.037*
C17	0.2677 (2)	0.13069 (12)	0.72290 (9)	0.0243 (2)
C9	0.6494 (2)	0.70642 (14)	0.89604 (11)	0.0325 (3)
H9	0.782205	0.759593	0.887974	0.039*
C1	0.8250 (2)	0.58527 (13)	0.75168 (10)	0.0263 (3)
H1A	0.954482	0.560718	0.750873	0.032*
H1B	0.868981	0.681319	0.771835	0.032*
C14	0.5172 (2)	0.83702 (13)	0.59821 (10)	0.0273 (3)

H14	0.581024	0.927052	0.595114	0.033*
C4	0.57773 (19)	0.57236 (12)	0.86091 (9)	0.0221 (2)
C22	0.0852 (2)	0.16557 (13)	0.73284 (10)	0.0288 (3)
H22	0.048449	0.228456	0.698907	0.035*
C21	-0.0416 (2)	0.10807 (14)	0.79232 (11)	0.0343 (3)
H21	-0.162585	0.132582	0.798464	0.041*
C19	0.1875 (3)	-0.02291 (15)	0.83118 (12)	0.0371 (3)
H19	0.221391	-0.087634	0.863941	0.045*
C20	0.0104 (3)	0.01501 (14)	0.84232 (12)	0.0377 (3)
H20	-0.073074	-0.022411	0.883521	0.045*
C8	0.5286 (2)	0.76401 (15)	0.94306 (12)	0.0351 (3)
H8	0.579207	0.855367	0.965952	0.042*

Tableau III.17. Paramètres de déplacement atomique (\AA^2) pour TAC₄

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C12	0.03953 (19)	0.03224 (17)	0.0382 (2)	0.01604 (14)	0.00450 (16)	0.00775 (14)
C11	0.0495 (2)	0.0563 (2)	0.0325 (2)	0.03455 (19)	0.01888 (17)	0.01678 (16)
N2	0.0329 (5)	0.0199 (4)	0.0206 (5)	0.0089 (4)	0.0089 (4)	0.0058 (4)
N3	0.0258 (5)	0.0241 (5)	0.0221 (5)	0.0078 (4)	0.0066 (4)	0.0068 (4)
N1	0.0276 (5)	0.0245 (5)	0.0233 (5)	0.0075 (4)	0.0097 (4)	0.0066 (4)
C2	0.0367 (7)	0.0245 (6)	0.0234 (6)	0.0107 (5)	0.0134 (5)	0.0066 (4)
C10	0.0268 (6)	0.0237 (5)	0.0173 (5)	0.0065 (4)	0.0081 (5)	0.0052 (4)
C3	0.0315 (6)	0.0245 (6)	0.0229 (6)	0.0112 (5)	0.0065 (5)	0.0076 (4)
C12	0.0244 (6)	0.0268 (6)	0.0254 (6)	0.0040 (4)	0.0062 (5)	0.0046 (5)
C15	0.0256 (6)	0.0241 (6)	0.0259 (6)	0.0032 (4)	0.0073 (5)	0.0041 (4)
C5	0.0275 (6)	0.0267 (6)	0.0249 (6)	0.0029 (5)	0.0075 (5)	0.0050 (5)
C18	0.0324 (7)	0.0239 (6)	0.0353 (7)	0.0101 (5)	0.0062 (6)	0.0075 (5)
C11	0.0261 (6)	0.0220 (5)	0.0261 (6)	0.0021 (4)	0.0084 (5)	0.0062 (4)
C16	0.0373 (7)	0.0219 (5)	0.0258 (6)	0.0116 (5)	0.0113 (5)	0.0044 (4)
C7	0.0304 (6)	0.0372 (7)	0.0210 (6)	0.0175 (5)	0.0067 (5)	0.0087 (5)
C13	0.0309 (6)	0.0246 (6)	0.0216 (6)	0.0091 (5)	0.0069 (5)	0.0034 (4)
C6	0.0271 (6)	0.0385 (7)	0.0268 (7)	0.0069 (5)	0.0103 (5)	0.0100 (5)
C17	0.0290 (6)	0.0193 (5)	0.0237 (6)	0.0071 (4)	0.0053 (5)	0.0024 (4)
C9	0.0255 (6)	0.0261 (6)	0.0452 (9)	0.0052 (5)	0.0117 (6)	0.0043 (5)
C1	0.0229 (5)	0.0295 (6)	0.0278 (7)	0.0075 (4)	0.0085 (5)	0.0077 (5)
C14	0.0328 (6)	0.0203 (5)	0.0272 (6)	0.0047 (4)	0.0088 (5)	0.0043 (4)
C4	0.0215 (5)	0.0253 (5)	0.0195 (6)	0.0073 (4)	0.0032 (4)	0.0060 (4)
C22	0.0332 (7)	0.0242 (6)	0.0312 (7)	0.0117 (5)	0.0073 (6)	0.0056 (5)

C21	0.0309 (7)	0.0281 (6)	0.0431 (9)	0.0066 (5)	0.0128 (6)	0.0016 (6)
C19	0.0459 (8)	0.0255 (6)	0.0405 (8)	0.0090 (6)	0.0097 (7)	0.0149 (6)
C20	0.0433 (8)	0.0266 (6)	0.0413 (9)	0.0022 (6)	0.0180 (7)	0.0078 (6)
C8	0.0344 (7)	0.0273 (6)	0.0438 (9)	0.0107 (5)	0.0095 (7)	0.0019 (6)

Tableau III.18. Paramètres géométriques (Å, °) pour TAC₄

C12—C13	1.7323 (16)	C18—C19	1.388 (2)
C11—C7	1.7388 (17)	C18—H18	0.93
N2—C16	1.4429 (16)	C11—H11	0.93
N2—C2	1.4638 (16)	C16—C17	1.5041 (19)
N2—C3	1.4687 (18)	C16—H16A	0.97
N3—C4	1.4085 (18)	C16—H16B	0.97
N3—C3	1.4244 (16)	C7—C6	1.348 (2)
N3—C1	1.4556 (17)	C7—C8	1.376 (2)
N1—C10	1.4093 (19)	C13—C14	1.385 (2)
N1—C2	1.4260 (17)	C6—H6	0.93
N1—C1	1.4641 (18)	C17—C22	1.393 (2)
C2—H2A	0.97	C9—C4	1.3698 (18)
C2—H2B	0.97	C9—C8	1.377 (2)
C10—C15	1.3760 (17)	C9—H9	0.93
C10—C11	1.397 (2)	C1—H1A	0.97
C3—H3A	0.97	C1—H1B	0.97
C3—H3B	0.97	C14—H14	0.93
C12—C13	1.3628 (18)	C22—C21	1.379 (2)
C12—C11	1.381 (2)	C22—H22	0.93
C12—H12	0.93	C21—C20	1.368 (2)
C15—C14	1.373 (2)	C21—H21	0.93
C15—H15	0.93	C19—C20	1.380 (3)
C5—C6	1.387 (2)	C19—H19	0.93
C5—C4	1.390 (2)	C20—H20	0.93
C5—H5	0.93	C8—H8	0.93
C18—C17	1.3704 (18)		
C16—N2—C2	109.32 (10)	H16A—C16—H16B	108.2
C16—N2—C3	111.60 (10)	C6—C7—C8	120.63 (13)
C2—N2—C3	107.87 (12)	C6—C7—C11	119.54 (12)
C4—N3—C3	117.79 (11)	C8—C7—C11	119.83 (12)
C4—N3—C1	119.69 (10)	C12—C13—C14	121.02 (12)
C3—N3—C1	108.77 (10)	C12—C13—C12	118.77 (12)

C10—N1—C2	117.10 (12)	C14—C13—C12	120.16 (11)
C10—N1—C1	117.39 (11)	C7—C6—C5	119.26 (13)
C2—N1—C1	111.12 (11)	C7—C6—H6	120.4
N1—C2—N2	111.95 (10)	C5—C6—H6	120.4
N1—C2—H2A	109.2	C18—C17—C22	118.63 (13)
N2—C2—H2A	109.2	C18—C17—C16	121.68 (13)
N1—C2—H2B	109.2	C22—C17—C16	119.68 (12)
N2—C2—H2B	109.2	C4—C9—C8	121.29 (13)
H2A—C2—H2B	107.9	C4—C9—H9	119.4
C15—C10—C11	118.63 (12)	C8—C9—H9	119.4
C15—C10—N1	117.28 (13)	N3—C1—N1	112.56 (11)
C11—C10—N1	123.97 (12)	N3—C1—H1A	109.1
N3—C3—N2	111.64 (10)	N1—C1—H1A	109.1
N3—C3—H3A	109.3	N3—C1—H1B	109.1
N2—C3—H3A	109.3	N1—C1—H1B	109.1
N3—C3—H3B	109.3	H1A—C1—H1B	107.8
N2—C3—H3B	109.3	C15—C14—C13	120.00 (13)
H3A—C3—H3B	108	C15—C14—H14	120
C13—C12—C11	118.66 (13)	C13—C14—H14	120
C13—C12—H12	120.7	C9—C4—C5	117.50 (12)
C11—C12—H12	120.7	C9—C4—N3	118.94 (12)
C14—C15—C10	120.33 (13)	C5—C4—N3	123.40 (12)
C14—C15—H15	119.8	C21—C22—C17	120.87 (13)
C10—C15—H15	119.8	C21—C22—H22	119.6
C6—C5—C4	121.52 (13)	C17—C22—H22	119.6
C6—C5—H5	119.2	C20—C21—C22	120.10 (15)
C4—C5—H5	119.2	C20—C21—H21	119.9
C17—C18—C19	120.39 (14)	C22—C21—H21	119.9
C17—C18—H18	119.8	C20—C19—C18	120.43 (14)
C19—C18—H18	119.8	C20—C19—H19	119.8
C12—C11—C10	121.28 (12)	C18—C19—H19	119.8
C12—C11—H11	119.4	C21—C20—C19	119.53 (14)
C10—C11—H11	119.4	C21—C20—H20	120.2
N2—C16—C17	109.97 (10)	C19—C20—H20	120.2
N2—C16—H16A	109.7	C7—C8—C9	119.81 (14)
C17—C16—H16A	109.7	C7—C8—H8	120.1
N2—C16—H16B	109.7	C9—C8—H8	120.1
C17—C16—H16B	109.7		
C10—N1—C2—N2	-84.34 (15)	N2—C16—C17—C18	-120.42 (14)

C1—N1—C2—N2	54.39 (15)	N2—C16—C17—C22	58.22 (17)
C16—N2—C2—N1	-178.93 (11)	C4—N3—C1—N1	-84.15 (15)
C3—N2—C2—N1	-57.41 (14)	C3—N3—C1—N1	55.37 (14)
C2—N1—C10—C15	-156.66 (11)	C10—N1—C1—N3	85.38 (14)
C1—N1—C10—C15	67.20 (15)	C2—N1—C1—N3	-53.22 (14)
C2—N1—C10—C11	19.35 (18)	C10—C15—C14—C13	0.3 (2)
C1—N1—C10—C11	-116.78 (14)	C12—C13—C14—C15	2.0 (2)
C4—N3—C3—N2	80.48 (15)	C12—C13—C14—C15	-175.52 (10)
C1—N3—C3—N2	-59.92 (15)	C8—C9—C4—C5	-0.4 (2)
C16—N2—C3—N3	-179.03 (10)	C8—C9—C4—N3	-175.89 (14)
C2—N2—C3—N3	60.88 (13)	C6—C5—C4—C9	-0.4 (2)
C11—C10—C15—C14	-2.64 (19)	C6—C5—C4—N3	174.90 (12)
N1—C10—C15—C14	173.60 (12)	C3—N3—C4—C9	177.77 (12)
C13—C12—C11—C10	-0.4 (2)	C1—N3—C4—C9	-46.24 (18)
C15—C10—C11—C12	2.72 (19)	C3—N3—C4—C5	2.54 (18)
N1—C10—C11—C12	-173.24 (12)	C1—N3—C4—C5	138.53 (13)
C2—N2—C16—C17	-173.33 (11)	C18—C17—C22—C21	1.9 (2)
C3—N2—C16—C17	67.43 (15)	C16—C17—C22—C21	-176.76 (13)
C11—C12—C13—C14	-2.0 (2)	C17—C22—C21—C20	-0.3 (2)
C11—C12—C13—C12	175.63 (10)	C17—C18—C19—C20	0.2 (2)
C8—C7—C6—C5	-0.8 (2)	C22—C21—C20—C19	-1.4 (2)
C11—C7—C6—C5	179.53 (11)	C18—C19—C20—C21	1.5 (2)
C4—C5—C6—C7	1.0 (2)	C6—C7—C8—C9	0.0 (2)
C19—C18—C17—C22	-1.9 (2)	C11—C7—C8—C9	179.72 (12)
C19—C18—C17—C16	176.79 (13)	C4—C9—C8—C7	0.6 (2)

Tableau III.19. Géométrie de la liaison hydrogène (Å, °) pour TAC₄

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
C2—H2 <i>B</i> ...C11 ⁱ	0.97	2.97	3.5466(13)	120
C5—H5...N2	0.93	2.66	3.2442(17)	121
C15—H15...C11 ⁱⁱ	0.93	2.96	3.5025(15)	119

Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $x-1, y, z$.

ANNEXE F
Les données géométriques
(TAC₅)

Tableau III.20. *Coordonnées atomiques fractionnaires et paramètres de déplacement isotrope ou équivalent isotrope (\AA^2) pour TAC5*

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
F2	0.93783 (13)	0.49553 (15)	0.29676 (17)	0.1002 (5)
F1	0.36784 (17)	1.50808 (15)	0.09695 (19)	0.1070 (5)
N2	0.19927 (13)	0.82569 (14)	0.26951 (12)	0.0538 (4)
N1	0.43986 (13)	0.78630 (14)	0.32140 (12)	0.0515 (3)
N3	0.29305 (15)	0.92925 (18)	0.41806 (14)	0.0633 (4)
C20	0.1308 (2)	0.8060 (3)	-0.2047 (2)	0.0794 (6)
H20	0.1186	0.7757	-0.2768	0.095*
C21	0.1947 (2)	0.9272 (3)	-0.2335 (2)	0.0820 (6)
H21	0.2248	0.9809	-0.3262	0.098*
C22	0.21525 (18)	0.9712 (2)	-0.12610 (18)	0.0654 (5)
H22	0.2597	1.0538	-0.1473	0.078*
C17	0.17055 (14)	0.89390 (16)	0.01212 (15)	0.0467 (4)
C16	0.19437 (16)	0.94415 (16)	0.12770 (15)	0.0502 (4)
H16A	0.2791	0.9889	0.1075	0.060*
H16B	0.1223	1.0169	0.1264	0.060*
C2	0.32016 (18)	0.72754 (17)	0.29271 (17)	0.0564 (4)
H2A	0.3390	0.7069	0.2089	0.068*
H2B	0.3045	0.6370	0.3731	0.068*
C10	0.56562 (16)	0.70907 (15)	0.31970 (15)	0.0489 (4)
C15	0.66397 (19)	0.68196 (19)	0.41962 (17)	0.0613 (4)
H15	0.6452	0.7104	0.4946	0.074*
C14	0.7898 (2)	0.6133 (2)	0.4100 (2)	0.0705 (5)
H14	0.8560	0.5985	0.4761	0.085*
C13	0.8153 (2)	0.5681 (2)	0.3036 (2)	0.0693 (5)
C7	0.3504 (2)	1.3656 (2)	0.1759 (2)	0.0737 (6)
C8	0.4558 (2)	1.2640 (2)	0.1869 (2)	0.0719 (5)
H8	0.5391	1.2917	0.1431	0.086*
C9	0.43634 (18)	1.1198 (2)	0.26396 (19)	0.0632 (5)
H9	0.5072	1.0501	0.2701	0.076*
C4	0.31425 (16)	1.0758 (2)	0.33248 (16)	0.0579 (5)
C1	0.4092 (2)	0.8236 (2)	0.44472 (16)	0.0638 (5)
H1A	0.3911	0.7368	0.5286	0.077*
H1B	0.4871	0.8625	0.4638	0.077*
C11	0.5988 (2)	0.6644 (3)	0.2094 (2)	0.0818 (6)
H11	0.5359	0.6834	0.1389	0.098*
C12	0.7224 (2)	0.5928 (3)	0.2028 (3)	0.0917 (7)
H12	0.7422	0.5616	0.1299	0.110*
C3	0.17569 (19)	0.8718 (2)	0.38612 (17)	0.0672 (5)
H3A	0.1501	0.7899	0.4714	0.081*
H3B	0.1002	0.9458	0.3623	0.081*
C19	0.0850 (2)	0.7296 (2)	-0.0688 (3)	0.0803 (6)
H19	0.0405	0.6472	-0.0486	0.096*
C18	0.1039 (2)	0.77309 (19)	0.03946 (19)	0.0636 (5)
H18	0.0713	0.7203	0.1314	0.076*
C5	0.21089 (19)	1.1846 (2)	0.3207 (2)	0.0713 (6)
H5	0.1285	1.1590	0.3679	0.086*
C6	0.2285 (2)	1.3288 (2)	0.2409 (2)	0.0776 (6)
H6	0.1580	1.3997	0.2316	0.093*

Tableau III.21. Paramètres de déplacement atomique (\AA^2) pour TAC5

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
F2	0.0637 (8)	0.1031 (10)	0.1354 (12)	0.0076 (7)	0.0094 (7)	-0.0555 (9)
F1	0.1154 (12)	0.0799 (9)	0.1343 (12)	0.0085 (8)	-0.0258 (9)	-0.0533 (8)
N2	0.0550 (8)	0.0608 (8)	0.0466 (6)	-0.0065 (6)	-0.0026 (5)	-0.0225 (6)
N1	0.0586 (8)	0.0574 (7)	0.0433 (6)	0.0046 (6)	-0.0132 (5)	-0.0261 (5)
N3	0.0622 (9)	0.0906 (11)	0.0478 (6)	0.0072 (8)	-0.0065 (6)	-0.0417 (7)
C20	0.0704(13)	0.1105 (16)	0.0854 (13)	0.0173 (11)	-0.0241 (10)	-0.0711 (13)
C21	0.0636 (12)	0.1336 (19)	0.0603 (10)	-0.0058 (12)	0.0034 (8)	-0.0526 (11)
C22	0.0585 (10)	0.0856 (12)	0.0585 (9)	-0.0179 (9)	0.0035 (7)	-0.0338 (9)
C17	0.0405 (7)	0.0524 (8)	0.0513 (7)	0.0028 (6)	-0.0080 (5)	-0.0262 (6)
C16	0.0528 (9)	0.0525 (8)	0.0490 (7)	-0.0044 (7)	-0.0066 (6)	-0.0237 (6)
C2	0.0640 (10)	0.0517 (9)	0.0522 (8)	-0.0031 (7)	-0.0125 (7)	-0.0188 (6)
C10	0.0567 (9)	0.0448 (8)	0.0446 (6)	-0.0044 (6)	-0.0066 (6)	-0.0169 (6)
C15	0.0642 (11)	0.0656 (10)	0.0533 (8)	0.0056 (8)	-0.0157 (7)	-0.0243 (7)
C14	0.0607 (11)	0.0723 (12)	0.0712 (11)	0.0010 (9)	-0.0151 (8)	-0.0219 (9)
C13	0.0538 (10)	0.0628 (11)	0.0875 (12)	-0.0020 (8)	0.0053 (9)	-0.0287 (9)
C7	0.0791 (14)	0.0713 (13)	0.0873 (12)	0.0095 (10)	-0.0254 (10)	-0.0496 (10)
C8	0.0624 (11)	0.0842 (13)	0.0861 (12)	0.0022 (9)	-0.0122 (9)	-0.0524 (11)
C9	0.0548 (10)	0.0779 (12)	0.0735 (10)	0.0115 (8)	-0.0125 (8)	-0.0503 (9)
C4	0.0534 (9)	0.0843 (12)	0.0544 (8)	0.0101 (8)	-0.0120 (7)	-0.0491 (8)
C1	0.0736 (11)	0.0809 (11)	0.0426 (7)	0.0084 (9)	-0.0154 (7)	-0.0325 (7)
C11	0.0686 (13)	0.1213 (18)	0.0811 (12)	0.0052 (12)	-0.0115 (9)	-0.0690 (13)
C12	0.0743 (14)	0.1278 (19)	0.1048 (16)	0.0011 (13)	0.0021 (12)	-0.0823 (15)
C3	0.0635 (11)	0.0922 (13)	0.0491 (8)	-0.0085 (9)	0.0075 (7)	-0.0329 (8)
C19	0.0894 (15)	0.0654 (11)	0.1025 (15)	-0.0005 (10)	-0.0359 (12)	-0.0476 (11)
C18	0.0710 (11)	0.0593 (10)	0.0629 (9)	-0.0105 (8)	-0.0155 (8)	-0.0243 (8)
C5	0.0529 (10)	0.1034 (16)	0.0794 (11)	0.0125 (10)	-0.0102 (8)	-0.0625 (11)
C6	0.0716 (13)	0.0900 (15)	0.0925 (13)	0.0263 (11)	-0.0266 (10)	-0.0631 (12)

Tableau III.22. Paramètres géométriques (\AA , $^\circ$) pour TAC5

F2—C13	1.369 (2)	C15—C14	1.385 (3)
F1—C7	1.362 (3)	C15—H15	0.9300
N2—C2	1.443 (2)	C14—C13	1.351 (3)
N2—C3	1.4537 (19)	C14—H14	0.9300
N2—C16	1.4570 (18)	C13—C12	1.356 (3)
N1—C10	1.407 (2)	C7—C6	1.358 (3)
N1—C1	1.4716 (18)	C7—C8	1.366 (3)
N1—C2	1.482 (2)	C8—C9	1.378 (3)
N3—C4	1.414 (2)	C8—H8	0.9300
N3—C1	1.447 (2)	C9—C4	1.384 (3)
N3—C3	1.469 (2)	C9—H9	0.9300
C20—C21	1.361 (3)	C4—C5	1.400 (2)
C20—C19	1.364 (3)	C1—H1A	0.9700
C20—H20	0.9300	C1—H1B	0.9700
C21—C22	1.383 (3)	C11—C12	1.372 (3)
C21—H21	0.9300	C11—H11	0.9300
C22—C17	1.380 (2)	C12—H12	0.9300
C22—H22	0.9300	C3—H3A	0.9700
C17—C18	1.376 (2)	C3—H3B	0.9700
C17—C16	1.5119 (19)	C19—C18	1.384 (3)

ANNEXE F

Les données géométriques (TAC₅)

C16—H16A	0.9700	C19—H19	0.9300
C16—H16B	0.9700	C18—H18	0.9300
C2—H2A	0.9700	C5—C6	1.378 (3)
C2—H2B	0.9700	C5—H5	0.9300
C10—C15	1.384 (2)	C6—H6	0.9300
C10—C11	1.395 (2)		
C2—N2—C3	110.73 (13)	C12—C13—F2	118.89 (19)
C2—N2—C16	113.55 (12)	C6—C7—F1	118.92 (18)
C3—N2—C16	114.20 (13)	C6—C7—C8	122.0 (2)
C10—N1—C1	117.07 (12)	F1—C7—C8	119.1 (2)
C10—N1—C2	115.95 (12)	C7—C8—C9	118.7 (2)
C1—N1—C2	109.03 (14)	C7—C8—H8	120.6
C4—N3—C1	117.39 (15)	C9—C8—H8	120.6
C4—N3—C3	117.42 (14)	C8—C9—C4	121.84 (16)
C1—N3—C3	109.47 (14)	C8—C9—H9	119.1
C21—C20—C19	119.13 (16)	C4—C9—H9	119.1
C21—C20—H20	120.4	C9—C4—C5	116.99 (18)
C19—C20—H20	120.4	C9—C4—N3	123.22 (15)
C20—C21—C22	120.62 (18)	C5—C4—N3	119.70 (17)
C20—C21—H21	119.7	N3—C1—N1	111.10 (11)
C22—C21—H21	119.7	N3—C1—H1A	109.4
C17—C22—C21	120.78 (18)	N1—C1—H1A	109.4
C17—C22—H22	119.6	N3—C1—H1B	109.4
C21—C22—H22	119.6	N1—C1—H1B	109.4
C18—C17—C22	118.13 (15)	H1A—C1—H1B	108.0
C18—C17—C16	122.09 (14)	C12—C11—C10	121.27 (18)
C22—C17—C16	119.78 (14)	C12—C11—H11	119.4
N1—C16—C17	112.35 (12)	C10—C11—H11	119.4
N1—C16—H16A	109.1	C13—C12—C11	119.37 (19)
C17—C16—H16A	109.1	C13—C12—H12	120.3
N1—C16—H16B	109.1	C11—C12—H12	120.3
C17—C16—H16B	109.1	N2—C3—N3	114.04 (14)
H16A—C16—H16B	107.9	N2—C3—H3A	108.7
N2—C2—N1	112.79 (12)	N3—C3—H3A	108.7
N2—C2—H2A	109.0	N2—C3—H3B	108.7
N1—C2—H2A	109.0	N3—C3—H3B	108.7
N2—C2—H2B	109.0	H3A—C3—H3B	107.6
N1—C2—H2B	109.0	C20—C19—C18	120.84 (19)
H2A—C2—H2B	107.8	C20—C19—H19	119.6
C15—C10—C11	117.19 (16)	C18—C19—H19	119.6
C15—C10—N2	122.58 (14)	C17—C18—C19	120.49 (18)
C11—C10—N2	120.11 (14)	C17—C18—H18	119.8
C10—C15—C14	121.18 (16)	C19—C18—H18	119.8
C10—C15—H15	119.4	C6—C5—C4	121.5 (2)
C14—C15—H15	119.4	C6—C5—H5	119.3
C13—C14—C15	119.28 (18)	C4—C5—H5	119.3
C13—C14—H14	120.4	C7—C6—C5	118.90 (18)
C15—C14—H14	120.4	C7—C6—H6	120.5
C14—C13—C12	121.65 (19)	C5—C6—H6	120.5
C14—C13—F2	119.5 (2)		
C19—C20—C21—C22	1.2 (3)	C1—N3—C4—C9	5.89 (19)
C20—C21—C22—C17	-0.5 (3)	C3—N3—C4—C9	-127.87 (16)
C21—C22—C17—C18	-0.7 (3)	C1—N3—C4—C5	-170.54 (12)
C21—C22—C17—C16	179.94 (16)	C3—N3—C4—C5	55.70 (18)
C2—N2—C16—C17	71.62 (16)	C4—N3—C1—N1	-79.26 (18)
C3—N2—C16—C17	-160.11 (14)	C3—N3—C1—N1	57.90 (19)

C18—C17—C16—N2	26.6 (2)	C10—N1—C1—N3	167.00 (14)
C22—C17—C16—N2	-154.03 (14)	C2—N1—C1—N3	-58.89 (18)
C3—N2—C2—N1	-52.58 (17)	C15—C10—C11—C12	1.8 (3)
C16—N2—C2—N1	77.45 (15)	N1—C10—C11—C12	177.95 (19)
C10—N1—C2—N2	-169.04 (11)	C14—C13—C12—C11	-0.6 (4)
C1—N1—C2—N2	56.28 (15)	F2—C13—C12—C11	179.4 (2)
C1—N1—C10—C15	-7.0 (2)	C10—C11—C12—C13	-1.6 (4)
C2—N1—C10—C15	-137.99 (16)	C2—N2—C3—N3	52.00 (19)
C1—N1—C10—C11	177.07 (17)	C16—N2—C3—N3	-77.69 (19)
C2—N1—C10—C11	46.1 (2)	C4—N3—C3—N2	82.39 (18)
C11—C10—C15—C14	0.0 (3)	C1—N3—C3—N2	-54.76 (18)
N2—C10—C15—C14	-176.04 (15)	C21—C20—C19—C18	-0.6 (3)
C10—C15—C14—C13	-2.0 (3)	C22—C17—C18—C19	1.2 (3)
C15—C14—C13—C12	2.4 (3)	C16—C17—C18—C19	-179.42 (15)
C15—C14—C13—F2	-177.62 (16)	C20—C19—C18—C17	-0.6 (3)
C6—C7—C8—C9	1.4 (3)	C9—C4—C5—C6	2.0 (2)
F1—C7—C8—C9	-178.39 (16)	N3—C4—C5—C6	178.64 (15)
C7—C8—C9—C4	-1.3 (3)	F1—C7—C6—C5	-179.99 (15)
C8—C9—C4—C5	-0.3 (2)	C8—C7—C6—C5	0.3 (3)
C8—C9—C4—N3	-176.84 (14)	C4—C5—C6—C7	-2.0 (3)

Tableau III.23. Géométrie de la liaison hydrogène (Å, °) pour TAC5

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
C9—H9...N1	0.93	2.66	3.191 (2)	117
C6—H6...F2 ⁱ	0.93	2.47	3.333 (2)	155

Symmetry code: (i) $x-1, y+1, z$.

**RESUME
ABSTRACT**

ملخص

RESUME

Ce travail est basé sur la synthèse de nouveaux composés azotés de type 1,3,5-triazacyclohexanes substitués de façon symétrique et asymétrique, portant des substituants aliphatiques ou aromatiques, par réaction de condensation d'un excès de formaldéhyde avec les aryles/alkylamines correspondantes dans l'éthanol ou dans une solution d'hydroxyde de potassium.

Ces composés sont stables à température ambiante et leur mécanisme réactionnel de la synthèse est probablement passé par la formation d'un imine, qui se trimérise pour donner des triazacyclohexanes avec de bons rendements, les structures de ces composés ont été identifiées par les méthodes usuelles spectroscopiques IR, UV-Visible, RMN (^1H et ^{13}C) et DRX sur monocristal.

La structure cristalline de cycle de triazacyclohexane adopte une conformation de chaise avec l'orientation équatorial- diaxial.

Une analyse quantitative des interactions intermoléculaires dans les structures cristallines a été réalisée en appliquant la méthode de la surface de *Hirshfeld* à l'aide du logiciel CrystalExplorer 17.5. En vue de reconnaître et/ou de confirmer la nature électronique des transitions observées dans les spectres d'absorption électronique, on a eu recours à l'étude du phénomène de solvatochromisme suite auquel ; il a été démontré l'influence de deux solvants de polarité différentes sur les propriétés photophysiques de deux triazacyclohexanes.

L'évaluation et la comparaison des activités biologiques de quelques composés synthétisés ont été établis par des tests antibactériens *in vitro* suivant la méthode de diffusion sur disque contre les souches bactériennes de référence ; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*.

Les données structurales et spectroscopiques dans l'état fondamental ont été calculées à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la corrélation d'échange B3LYP et l'ensemble de base 6-31 + G (d, p) où on a remarqué que les calculs et les résultats expérimentaux sont très proches.

Mots clés:

Synthèse, Amine, Formaldéhyde, Triazacyclohexanes, Spectroscopie, Analyse Conformationnelle, Surface de *Hirshfeld*, DFT, Activité Antimicrobienne.

ABSTRACT

This work is based on the synthesis of new nitrogenous compounds of the type 1,3,5-triazacyclohexanes substituted in a symmetrical and asymmetrical way, bearing aliphatic or aromatic substituents, by condensation of an excess of formalin with the corresponding aryls/alkylamines in the ethanol or in potassium hydroxide solution.

These compounds are stable at room temperature and their reaction mechanism of synthesis is probably through the formation of an imine, which trimerizes to give triazacyclohexanes with good yields, the structures of these compounds have been identified by the usual spectroscopic methods IR, UV-Visible, NMR (^1H and ^{13}C) and XRD on single crystal.

The crystal structure of triazacyclohexane rings adopts a chair conformation with the equatorial-diaxial orientation.

A quantitative analysis of intermolecular interactions in crystal structures was carried out by applying the Hirshfeld surface method using CrystalExplorer 17.5 software. In order to recognize and/or confirm the electronic nature of the transitions observed in the electronic absorption spectra, recourse was had to the study of the phenomenon of solvatochromism following which; the influence of two solvents of different polarities on the photophysical properties of two triazacyclohexanes has been demonstrated.

The evaluation and comparison of the biological activities of some synthesized compounds were established by in vitro antibacterial tests following the disc diffusion method against the reference bacterial strains; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*.

The structural and spectroscopic data in the ground state were calculated using density functional theory (DFT) employing B3LYP exchange-correlation and the 6-31 + G (d, p) basis set and a good comparison between the experimental and the computed results was remarked.

Keywords:

Synthesis, Amine, Formalin, Triazacyclohexanes, Spectroscopy, Conformational Analysis, Hirshfeld Surface, DFT, Antimicrobial Activity.

ملخص

يعتمد هذا العمل على تخليق مركبات نيتروجينية جديدة من النوع 5،3،1-ثلاثي أزا حلقي الهكسان بشكل متناظر وغير متناظر ، وتحمل بدائل أليفاتية أو عطرية ، عن طريق تكثيف فائض من الفورمالين مع الأريل / الألكيلامين المقابل في الإيثانول أو في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم. هذه المركبات مستقرة في درجة حرارة الغرفة ومن المحتمل أن تكون آلية تفاعلها للتوليف من خلال تكوين إيمين ، والذي يتم تكثيفه لإعطاء تريايزا سيكلوهكسان مع عوائد جيدة ، وقد تم تحديد بنية هذه المركبات من خلال الطرق الطيفية المعتادة ، UV, IR, الرنين المغناطيسي النووي ل H^1 و C^{13} أحادي وثنائي البعد وكذلك تقنيات الأشعة السينية البلورة الواحدة.

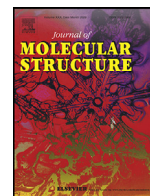
يعتمد التركيب البلوري لحلقات التريايزا سيكلوهكسان على شكل كرسي مع الاتجاه الاستوائي ثنائي المحور.

تم إجراء تحليل كمي للتفاعلات بين الجزيئات في الهياكل البلورية من خلال تطبيق طريقة سطح هيرشفيلد باستخدام برنامج CrystalExplorer 17.5. من أجل التعرف و / أو تأكيد الطبيعة الإلكترونية للتحويلات التي لوحظت في أطياف الامتصاص الإلكتروني ، تم اللجوء إلى دراسة ظاهرة السولفاتوكميسم ؛ تم إثبات تأثير مذبذب مختلفي القطبية على الخواص الفيزيائية الضوئية لاثنين من ثلاثي حلقي الهكسان. تم إجراء تقييم ومقارنة الأنشطة البيولوجية لبعض المركبات المحضرة عن طريق الاختبارات المضادة للبكتيريا في المختبر باتباع طريقة انتشار القرص ضد السلالات البكتيرية المرجعية ؛ المكورات العنقودية الذهبية ، الزائفة الزنجارية والإشريكية القولونية.

تم حساب البيانات الهيكلية والطيفية في الحالة الأساسية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) باستخدام ارتباط التبادل B3LYP ومجموع القاعدة $G(d, p) + 31-6$ ولوحظت تقارب جيد بين النتائج التجريبية والمحسوبة.

الكلمات الدالة:

الاصطناع ، الأمين ، الفورمالين ، التريايزا سيكلوهكسان ، التحليل الطيفي ، التحليل التوافقي ، سطح هيرشفيلد ، DFT ، النشاط المضاد للميكروبات.



Synthesis, characterization, Hirshfeld surface analysis, DFT calculations and antibacterial activity evaluation of a new unsymmetrically substituted 1,3,5-triazacyclohexane



Meriem Hadjam^{a,b}, Rafika Bouchene^{b,*}, Amel Zaboub^c, Wissam Mazouz^d, Souhila Malki^{a,b}, Ahcen Bouchemma^{a,b}

^a Laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux LCATM, Université Oum El Bouaghi, Algeria

^b Département Sciences de la Matière, Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Université Oum El Bouaghi, Algeria

^c Applied Chemistry Laboratory LCA, Guelma University, Algeria

^d Département Sciences de la Nature et de la Vie, Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Université Oum El Bouaghi, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 July 2021

Revised 19 September 2021

Accepted 20 September 2021

Available online 22 September 2021

Keywords:

Hexahydro-1,3,5-triazine

Condensation reaction

Crystal structure

Hirshfeld surface analysis

DFT calculations: antibacterial activity

ABSTRACT

A new unsymmetrically substituted compound: 1,3-bis(4-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane (**I**), has been synthesized; in good yield; from the condensation reaction between aromatic amine (benzylamine and 4-chloroaniline) with an excess of formalin. The structure of (**I**) was elucidated by FT-IR, UV-vis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy techniques and single-crystal X-ray diffraction analysis. The crystal structure reveals that the triazacyclohexane ring adopts a chair conformation with equatorial-diaxial orientation and the infinite one-dimensional chains of molecules of (**I**) are mainly stabilized via H...Cl short contacts and C-H... π interactions. Hirshfeld surface analysis is also used to predict the types of intermolecular contacts within the molecule of (**I**). The structural and spectroscopic data of (**I**) in the ground state were calculated using density functional theory (DFT) employing B3LYP exchange-correlation and the 6-31+G (d, p) basis set and a good comparison between the experimental and the computed results was noticed. Besides, the obtained compound was evaluated for its antibacterial properties using the agar diffusion method.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Among the various classes of heterocyclic nitrogen compounds, the N-substituted 1,3,5-triazacyclohexane (R₃TAC) derivatives have aroused immense interest in both organic and medicinal chemistry. They are the reduced derivatives of 1,3,5-triazine often called hexahydro-1,3,5-triazine which provide three equivalent nitrogen sites. A set of these compounds were identified to show a wide spectrum of antimicrobial activities [1,2].

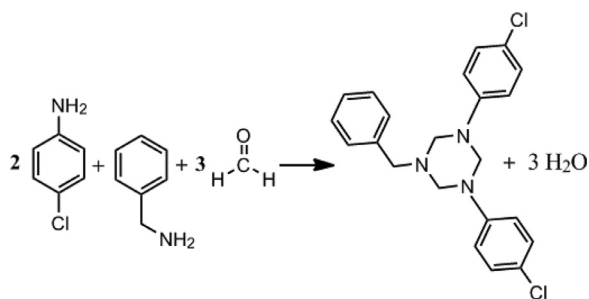
This series of compounds is highly variable and easily accessible via a simple condensation reaction of primary amines with formaldehyde [3,4]. The parent hexahydro-1,3,5-triazine ((CH₂NH)₃) has been detected as an intermediate in the condensation of formaldehyde and ammonia. The first reported, acetaldehyde ammonia, was discovered by Liebig in 1835 [5]. Later than, the descriptions of the preparation of 1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazacyclohexane (Me₃TAC) were reported at the end of the 19th cen-

tury. At the same time (1893–1895) the preparation and the chemistry of several other derivatives of R₃TAC were described [6,7]. The saturated six-membered N-heterocycles commonly show a strong favorite for the chair conformation over the twist-boat form [8,9]. This is analogous to the case with cyclohexane. With axial repulsions involving substituents and lone pairs of nonbonding electrons on nitrogen atoms, these molecules adopt a chair conformation with an axial di-equatorial orientation (eea) for the alkyl substituents [10,11] and an equatorial di-axial orientation (eaa) for the aryl substituents [12]. Among the studies done by our group, the structure investigation by X-Ray diffraction established (eaa) chair conformation of the unsymmetrically substituted 3,5-bis(4-chlorophenyl)-1-propyl-1,3,5-triazacyclohexane with two 4-chlorophenyl substituents in axial positions and the propyl group in an equatorial site [13] and the symmetrically substituted 1,3,5-tris(p-bromophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane with two p-bromophenyl substituents situated in the axial position and a third one in equatorial site [14].

The 1,3,5-triazacyclohexane compounds characterized by the existence of CN groups and halogen atoms have shown an activity against microorganism strains [15–17]. In the present work, a new

* Corresponding author.

E-mail addresses: wbouchene@yahoo.fr, bouchene.rafika@univ-ueb.dz (R. Bouchene).



Scheme 1. The synthesizing process of 1,3-bis(4-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazine.

unsymmetrically substituted hexahydro 1,3-bis(4-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazine (**I**) was synthesized and its structure was characterized by using spectral techniques like FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and confirmed by single crystal X-ray diffraction. This compound was targeted for its antibacterial activity by the diffusion method on an agar medium.

2. Experimental

The reagents and solvents were purchased from Sigma-Aldrich chemical Company (USA) and used without preliminary purification.

2.1. Spectroscopic measurements

The FT-IR spectrum of the studied compound was recorded in the range of 400–4000 cm^{-1} on Jasco 460 more spectrometer. The sample was prepared with KBr technique with a resolution of 2 cm^{-1} . The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in chloroform (CDCl_3) solution on an ituvnmrs-500 MHz (500 MHz for proton and 125.76 MHz for carbon) spectrometer using Tetramethylsilane (TMS) as the internal reference at 25 °C. The UV–vis spectrum of our compound was recorded in n-hexane solution on a Shimadzu UV-1650 UV–visible spectrophotometer at room temperature.

2.2. Preparation of 1,3-bis

(4-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane (**I**)

Title compound 1,3-bis (4-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane (**I**) was synthesized according to the procedure described by some of us [18]: 10 mmol of benzylamine (1.1 ml) and 20 mmol of 4-chloroaniline (2.55 g) were dissolved in 10 ml of ethanol. To the obtained solution, an aqueous solution of formaldehyde in water (37%, 5 ml, 70 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The final mixture was filtered and dried to yield the required product (3.54 g). The products were obtained by recrystallization of the crude mixtures with petroleum ether (Scheme 1). Yield: 89%. mp: 109 °C, Rf = 0.82 (dichloromethane/petroleum ether:5/5)

^1H NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz): δ (ppm): 3.79 (s, 2H, C H 2_{benz}), 4.293(s, 4H, Ar-CH₂-N-C H 2-N-Ar), 4.77 (s, 2H, Ar-N-C H 2-N-Ar), 6.8 (m, 4H, -Ar), 7.20 (m, 4H, -Ar), 7.33(m, 5H, -Ar).

^{13}C NMR: (Chloroform-*d*, 125 MHz, δ ppm) : 56.46(s, 1C, CH₂benz); 68.33 (s, 1C, Ar-N- CH₂-N-Ar); 70.85 (s, 2C, Ar-N- CH₂-N- CH₂-N-Ar); 118.66 (s, 4C, CA_r-CA_r-N); 125.68 (s, 2C, CA_r-Cl); 127.50 (s, 1C, CBz- CBz-CBz); 128.43 (s, 2C, CBz- CBz-CBz-CH₂); 129.00(s, 2C, CBz- CBz); 129.20 (s, 4C, CA_r-CA_r-Cl); 137.90(s, 1C, CBz-CH₂); 147.93 (s, 2C, CA_r-N).

2.3. Single-crystal X-ray analysis and Hirshfeld surface calculations

A single crystal of the studied compound was selected using a polarizing microscope. Room temperature intensity data were collected on an APEXII, Bruker-AXS diffractometer with CCD area-detector using a graphite monochromator and Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 1.

The structural resolution was carried out using the WinGX program chain [19]. The first solutions were proposed by SIR 2002 program [20], then the structure was solved by direct methods and refinement was done by full-matrix least-squares on F² using the SHELXL-97 program suite [21]. All non-hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined anisotropically. They were constrained to ride on their parent atoms, with relative isotropic displacement coefficients [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{parent})$]. Molecular graphics were realized by: Mercury [22], Diamond [23] and ORTEP-3 [24].

The structure input file in cif format was used to calculate the molecular Hirshfeld surfaces using a standard (high) surface resolution with the 3D d_{norm} surfaces mapped over a fixed color scale of 0.42 Å (red) to 1.2 Å (blue), the 2-D finger print plots displayed by using the translated 0.8–3.0 Å. The Hirshfeld surfaces; the associated 2D-finger print plots and shape index were generated using Crystal Explorer software [25].

2.4. Computational methods

In this part of the work, all calculations were performed by using Gaussian09 program packages [26]. GaussView 05 [27] is used to visualize all the molecular structures. Geometrical optimizations have been undertaken at DFT level using B3LYP [28,29] in conjunction with 6-31+G (d,p) basis set level. The HOMO, LUMO and HOMO-LUMO gap energies are obtained by using TD-DFT/WB97XD/6-31G level in PCM model, choosing n-hexane as solvent. The thermodynamic parameters and IR spectrum have been characterized by vibrational calculations frequencies in gas phase.

We have also simulated the UV–Vis spectrum using the TD-DFT with wb97xd/6-31g method. All calculations were carried out by employing the self-consistent reaction field (SCRF) method based on polarizable continuum model (PCM) developed by Tomasi et al. [30,31], using the n-Hexane as a solvent and a gas phase calculation.

An NMR spin-spin coupling calculation have been applied to generate theoretical ^1H and ^{13}C NMR shifts with GIAO method [32] by using TMS shielding in the same level of analysis.

2.5. Preliminary antibacterial investigation

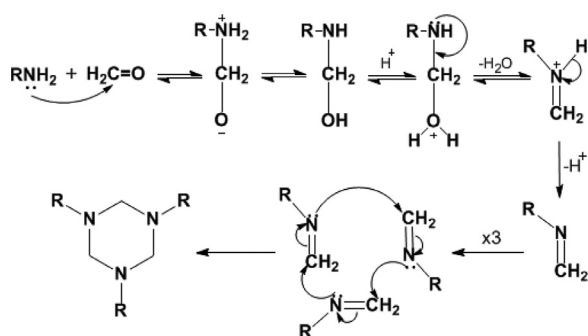
The preliminary antibacterial investigation of the isolated heterocyclic compound (**I**) was conducted by employing the agar diffusion method [33]. The assay was carried out with three human pathogenic bacteria, including Gram-positive: *Staphylococcus aureus*, Gram-negative: *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Mueller-Hinton agar was used for bacterial growth. The solutions of the compound were prepared by dissolving them in dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent. A series of different concentrations were prepared to determine the lowest concentration that could affect the pathogen. Each experiment was carried out in triplicate.

2.5.1. Statistical analysis

Values of antibacterial activity are means \pm standard deviation (SD). Statistical analysis was performed by the non-parametric Kruskal-Wallis test (non-parametric ANOVA) followed by Dunn's multiple comparisons test using GraphPad Software (version 6.01,

Table 1
Crystal data and structure refinements for (**I**).

Crystal data	
Chemical formula	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃
Mr	398.32
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Temperature (K)	298
a, b, c (Å)	6.638 (8), 10.5739 (13), 14.6715 (17)
α, β, γ (°)	95.466 (5), 100.320 (5), 107.170 (5)
V (Å ³)	955.9 (12)
Z	2
Radiation type	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0.35
Crystal size (mm)	0.13 × 0.12 × 0.04
Data collection	
Diffractometer	APEXII, Bruker-AXS diffractometer
Absorption correction Multi-scan	[Sheldrick, G.M. (2002). SADABS Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA]
Tmin, Tmax	0.955, 0.986
No. of measured, independent and observed [I > 2σ(I)] reflections	13,524, 6761, 5092
Rint	0.020
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.773
Refinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0.045, 0.129, 1.06
No. of reflections	6761
No. of parameters	244
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.44, -0.38

**Scheme 2.** Targeted synthesis and reaction mechanism of tri (substituted)-1,3,5-triazacyclohexane.

California corporation). Results were significantly different at $p < 0.05$.

3. Results and discussion

3.1. Chemical synthesis

The studied hexahydro-1,3,5-triazine (**I**) was obtained from the condensation reaction of benzylamine and 4-chloroanilin with formaldehyde, as is described in the experimental section. According to the literature methods [34–37], unsymmetrically triazacyclohexanes are frequently synthesized from the condensation reaction between aliphatic or aromatic amine with an excess of formalin. The mechanism of interaction is the creation of the Schiff base which polymerize to give the targeted compound (Scheme 2).

3.2. Crystal structure analysis

According to the single-crystal X-ray diffraction study, the studied compound (**I**) crystallizes in a triclinic system; belonging to the P-1 space group. The compound adopts *eea* chair conformer where the asymmetric unit is a single molecule illustrated in Fig. 1a with the atom-numbering scheme. Observing the 1,3,5-triazacyclohexane geometry, the CH₂-N bond lengths vary be-

tween 1.4085 (18) Å and 1.4687 (18) Å, the CH₂-N-CH₂ angles in triazacyclohexane ring range from 107.87 (12) to 111.12 (11) °, and the torsion angles around C-N bond are in the range of -179.03 (10) and 80.48 (15) °. The bond angles with nitrogen atom at vertex reveal that these atoms have a pyramidal geometry.

The conformation of the triazacyclohexane six-membered ring can also be described in terms of Cremer and Pople puckering coordinates [38,39], the total puckering amplitudes (Q), distortions (θ), phase angles (φ) and puckering amplitudes q₂ and q₃ are calculated using PLATON software. Their calculated values are: Q = 0.5574(13)Å, q₂ = 0.0510(13)Å, q₃ = 0.5550(13)Å, θ = 5.27° and φ = 198.7(15)°. These values are close to the corresponding values for a cyclohexane chair form (Q = 0.63 Å, θ = 5.0°).

The optimized structure of (**I**) is presented in Fig. 1b. Experimental and calculated geometric parameters are recapitulated in Table 2. The DFT results are in good agreement with experimental values. Except, the torsion angles (C38-C37-C9-N3, C37-C9-N3-C6, C9-N3-C6-N4, N3-C6-N4-C26, C6-N4-C26-N5, N4-C26-N5-C21, C26-N5-C21-N3, C17-C12-N4-C6) and this may be due to the fact that DFT calculations were carried out to an isolated molecule in vacuum phase, while the experimental one corresponds to a molecule in the crystal lattice

All of the aromatic rings in the molecule of (**I**) are essentially planar, with r.m.s. deviations of 0.0034, 0.0116 and 0.0083 Å for (C4-C9), (C10-C15) and (C17-C22) ring, respectively. Regarding the benzylamine part, the plane defined by N2 and the CH₂ spacer is roughly perpendicular to the phenyl plane with an angle of 89.36 (4) °. The phenyl ring (C17-C22) forms dihedral angles of 56.90(4) and 45.53 (4) ° with the chloro-substituted rings (C4-C9) and (C10-C15), respectively. The chloro substituents C11 and C12 deviate from their parent phenyl rings by 0.0033 Å and 0.1366 Å, respectively. The equatorial aromatic planes (C4-C9) and (C10-C15) are twisted with a dihedral angle of 49.47(4) °. They make the angle of 81.19(5) ° and 73.98(5)°, respectively, with the symmetry plane of the triazacyclohexane. In this conformation, there is an important overlap between the N lone-pair and the π-orbitals of the aromatic ring, as shown by the shorter N-C(Ar) bond length compared with alkyl N-C bonds.

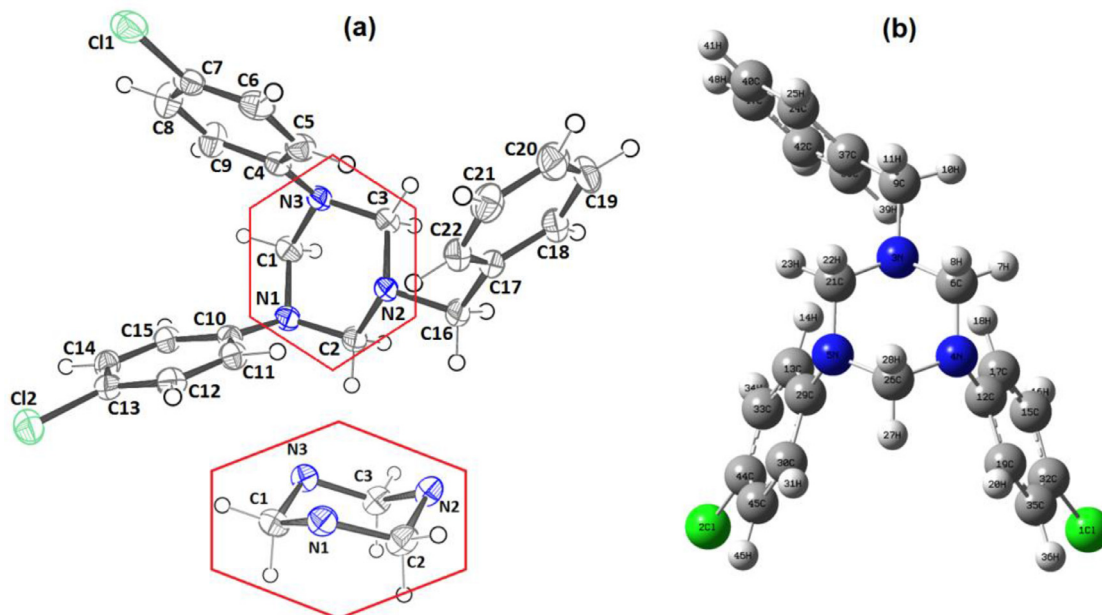


Fig. 1. (a) An ORTEP style plot and atom labeling scheme for compound (I), (b) Optimized structure of (I) calculated using DFT/B3LYP/ 6-31+G (d,p) method.

Table 2

Geometric parameters (Å,°) of the studied molecule.

Bound lengths	DFT	XRD	Bond Angles	DFT	XRD	Torsion Angles	DFT	XRD
C11–C32	1.761	1.745	C11–C32–C35	119.688	119.451	C38–C37–C9–N3	–60.313	–57.523
C44–Cl2	1.761	1.745	C11–C32–C15	119.846	119.489	C37–C9–N3–C6	169.354	173.268
N3–C9	1.468	1.466	C17–C12–N4	122.949	123.239	C9–N3–C6–N4	179.618	178.883
N4–C26	1.468	1.464	N4–C26–N5	112.545	112.448	N3–C6–N4–C26	–55.915	–54.267
N4–C6	1.449	1.449	N4–C6–N3	112.736	112.435	C6–N4–C26–N5	53.841	52.819
C26–N5	1.466	1.462	C6–N3–C9	110.670	109.856	N4–C26–N5–C21	–53.909	–55.344
N5–C21	1.449	1.447				C26–N5–C21–N3	55.820	59.812
N5–C29	1.418	1.414				C17–C12–N4–C6	–16.889	–19.139

Previous studies established that the crystal packing of compounds containing halogen atoms (X) is based in the competition between X...X and X...H interactions [40–43]. It was found that X...H bonds should be more relevant for fluorine and chlorine. Geometric parameters are commonly used to characterize non-covalent interactions. The sum of the Van der Waals radii is the most stabilizing distance and the conventional distance indicator in the evaluation of geometric data. In the crystal structure of (I), no classic hydrogen bonds were found. The analysis of crystal packings was done in accordance with the criteria implemented in PLATON software. The hydrogen bonds (D–H...A) were described by $d(D...A) < R(D)+R(A)+0.5$ Å, $d(H...A) < R(H)+R(A)-0.12$ Å and angle $D-H...A > 100^\circ$. For selected short inter-molecular contacts $d(I-J) < R(I) + R(J) + 0.2$ Å, angle $X-I...J > 100^\circ$, where $R(I)$ and $R(J)$ are the van der Waals radii of I and j-atoms given by. In the absence of strong hydrogen bonding donors and acceptors in (I), short interactions like C–H...X–C are more frequent [44]. Hence, we have used Mercury software to select the interactions included in this studied structure. The infinite one-dimensional chains of molecules of (I); extended within *b* direction; are mainly based on H...Cl short contacts (Fig. 2). As shown in Fig. 3, the dimeric structure is also stabilized through T-shaped C2–H2B... π intermolecular interactions which occur between triazacyclohexane C–H and the centroid of the chloro-substituted (C10–C15) phenyl ring with H...Cg distances of 2.77 Å. In addition, various weak intermolecular π ... π stacking interactions involving approximately parallel phenyl rings oc-

cur with Cg...Cg distances ranging between 4.1017 and 5.9833 Å, which are out of the range (3.3–3.8 Å) considered for significant π – π interactions [45].

3.3. Hirshfeld surface analysis

Hirshfeld surface (HS) examination was also used to explore intermolecular interactions in (I). The sum of van der Waals radii needs to be related to the intermolecular potential taking into account the chemistry of the molecular surface. The molecular electrostatic potential surface can provide a visual method for understanding the relative polarity of compounds and highlighting the electrostatic complementarity between adjacent molecules, providing further insight into the observed crystal packing [46]. Crystal Explorer software was used to achieve the electrostatic potentials mapped onto electron density isosurface (Fig. 4a). The electrostatic potential map is color-coded; red color points to the electron rich and partial negative charge, blue color reveals the electron deficient and partial positive charge and light blue indicates slight electron deficient region. The presence of a negative charge on the chlorine atoms and a positive site on the C–H bonds supports the configuration of H...Cl halogen contacts.

The 3D *dnorm* HS plot of (I) was performed for visualizing and investigating the intermolecular interactions and is shown in Fig. 4b. The large and deep red spots on the 3D HS indicate the areas where the close-contact interactions take place. The associ-

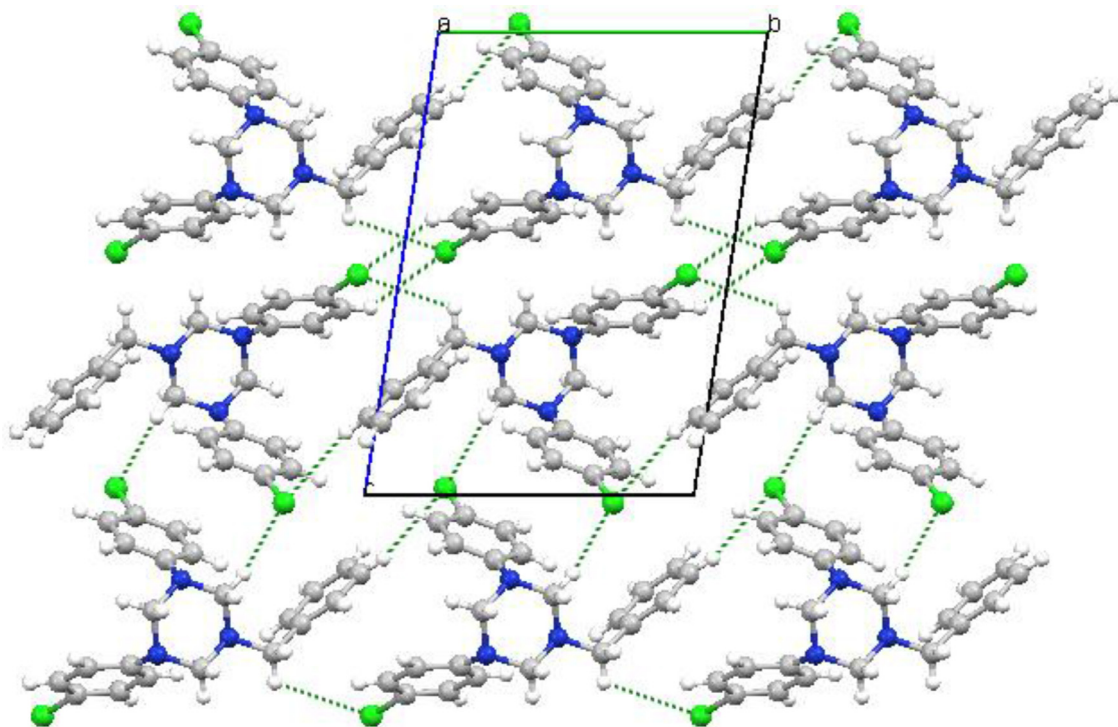


Fig. 2. View of the supramolecular arrangements of molecules of (I).

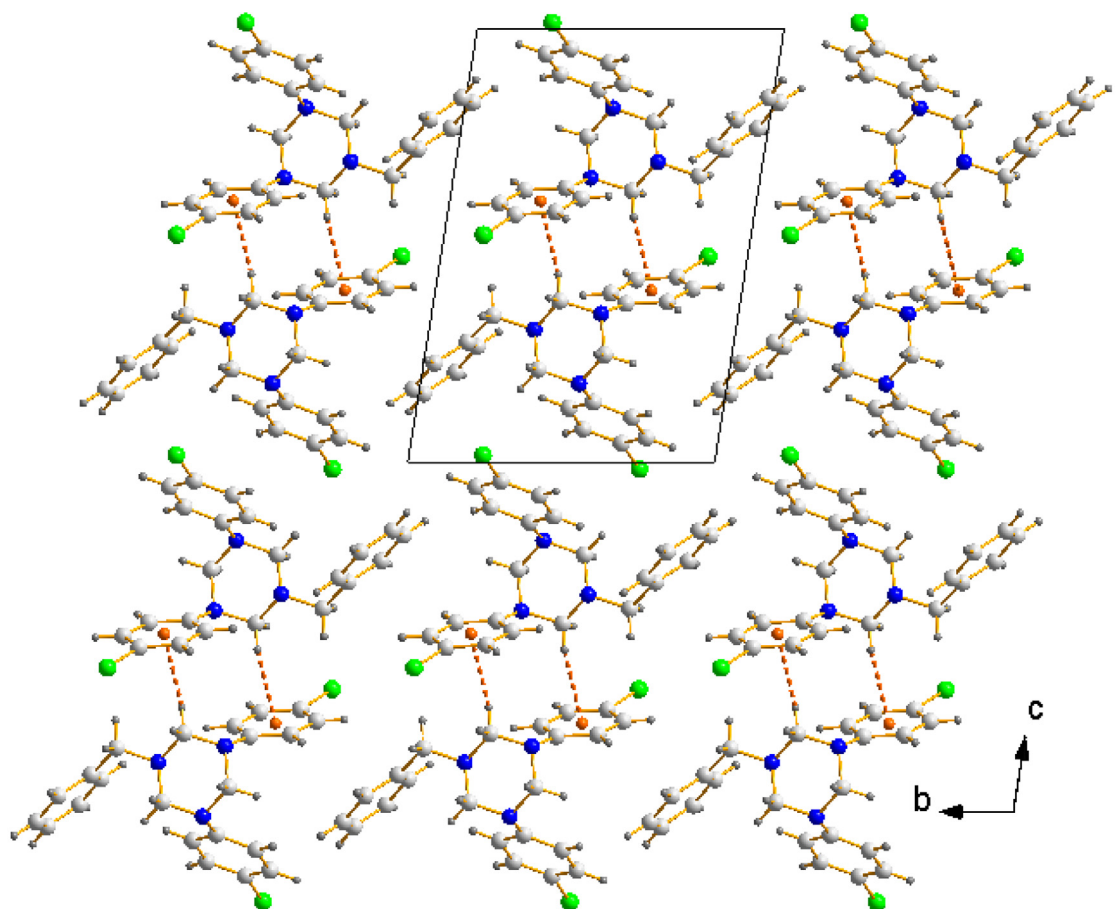


Fig. 3. The one-dimensional dimer chain structure of (I) stabilized via C-H... π interactions.

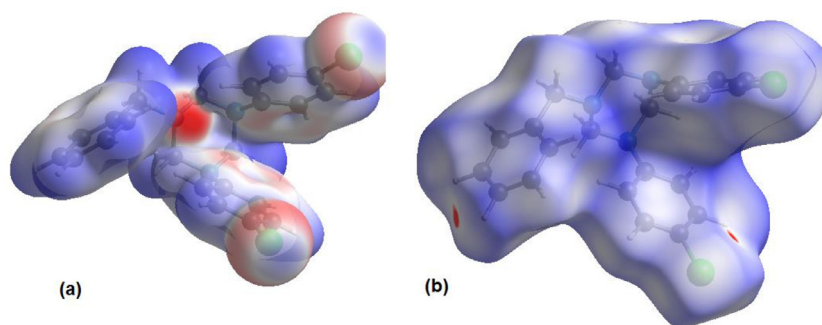


Fig. 4. (a) View of the electrostatic potentials mapped onto electron density isosurfaces and (b) the 3-D Hirshfeld surface mapped over d_{norm} , for compounds (I).

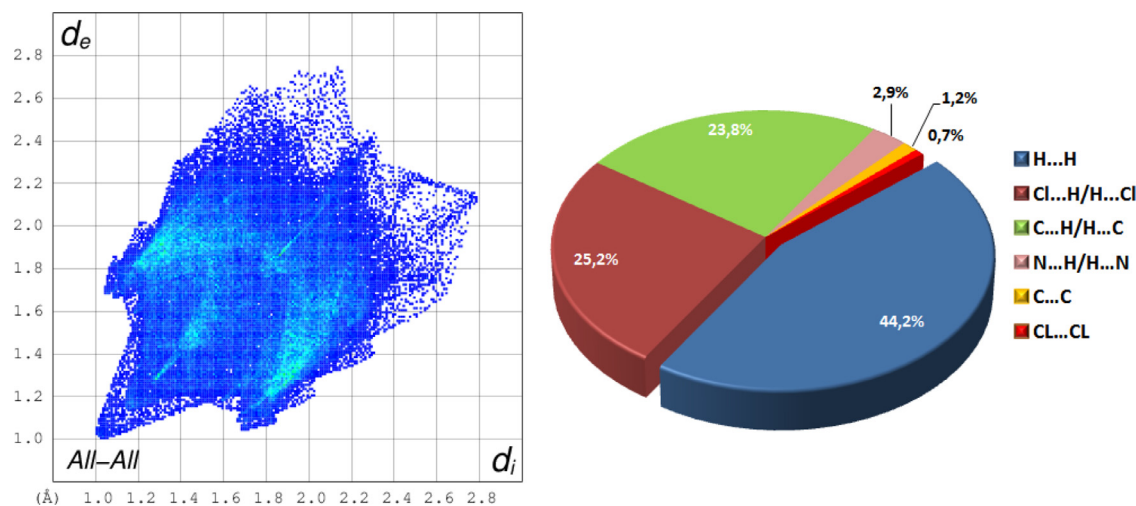


Fig. 5. The 2D-fingerprint plots and diagram of the percentage contributions of different interatomic contacts to the Hirshfeld surface area in (I).

Table 3

The total energy E_{tot} , enthalpy H, free energy G, and entropy of the studied molecule at 298 K (kcal/mol) computed at B3LYP/6-31+G(d,p) level.

	E_{tot} (au)	G (au)	H (au)	E_{HOMO} (au)	E_{LUMO} (au)	$E_{\text{LUMO-LUMO}}$ (au)
Values	-1214.580	-1214.631	-1214.554	-0,0099	0,0019	0,0118

ated 2D fingerprint plot analysis in the crystal lattice of the title compound and the percentage contributions of the different types of intermolecular contacts are indicated in Fig. 5. The statistical results predict also that the H...Cl (C-H... Cl) halogen bonds and C...H (C-H... π) contacts have a relatively significant contribution to the total HS which is consistent with the crystal structure analysis.

3.4. Thermodynamic parameters

The highest occupied molecular orbital (HOMO), the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) and the HOMO-LUMO gap energies are reported in Table 3. In addition, total energy, enthalpy, free energy, entropy values are also given in Table 3 taking into account the zero-point energy (ZPE).

The HOMOs are mainly localized on the Cl atoms and the C atoms of their parent aromatic rings and on the tri-azacycle. However, the lobes of the LUMOs are only centered on the chloro substituted aromatic rings (Fig. 6). Knowing the energy of the HOMO and LUMO is very useful to estimate the molecule's chemical reactivity. During molecular interactions, the energy of LUMO corresponds to the electron affinity, while the HOMO represents electron donors and its energy is associated with the ionization potential [47]. The HOMO-LUMO energy gap is a key property which can explain the charge transfer interaction within the molecule. Look-

ing to the small energetic gap value $E_{\text{LUMO-HOMO}}$ (0,0118 au), the studied molecule is relatively very reactive since it can be excited by small energies.

3.5. UV-visible spectroscopy analysis

The electronic spectrum of (I) was recorded in n-hexane at room temperature and is shown in Fig. 7. It exhibits three absorption bands: the band at $\lambda=287$ nm is associated with $n \rightarrow \pi^*$ electronic transition of the lone pairs of the three nitrogen atoms of the 1,3,5-triaza system. The two bands at $\lambda=255$ nm and $\lambda=203$ nm can be assigned both to $\pi \rightarrow \pi^*$ electronic transition of the aromatic rings [48,49].

The TD-DFT calculation performed in the PCM model where the n-hexane is chosen as a solvent, shows three different absorption wavelengths which are in agreement with experimental UV-vis spectra (Fig. 8). The first low intensity band is computed at 255.21 nm and the second excited state at 247.1 nm. The wavelength of the maximum absorption is found to be 242.7 nm with the largest oscillator strength value. Therefore, we can assume that this peak is due to the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition involving the promotion of an electron from the highest occupied molecular orbital (HOMO) to the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO). The mentioned values of excitation energy are very close to those ob-

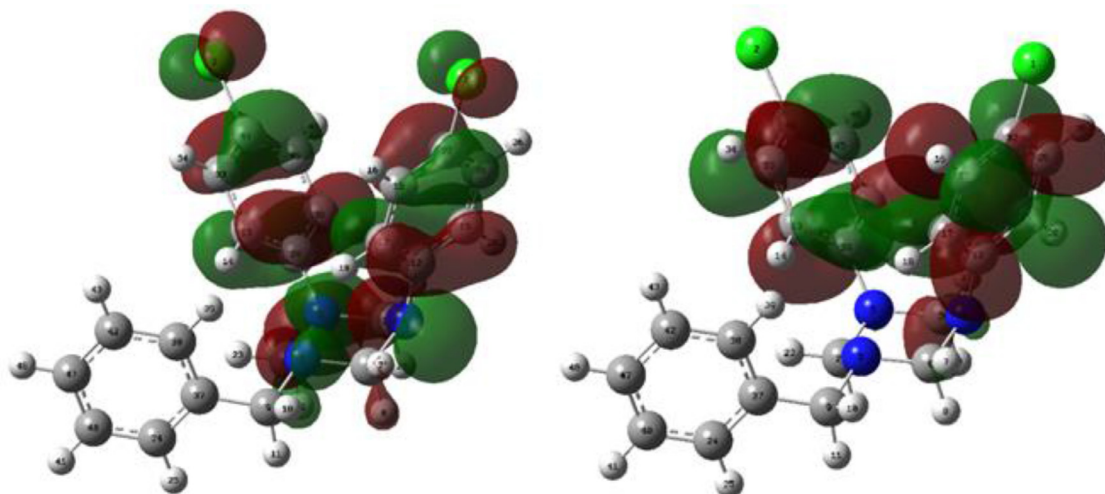


Fig. 6. Frontier orbitals (HOMO and LUMO) of 3-bis(4-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazine in TD-DFT/ WB97XD/6-31G level.

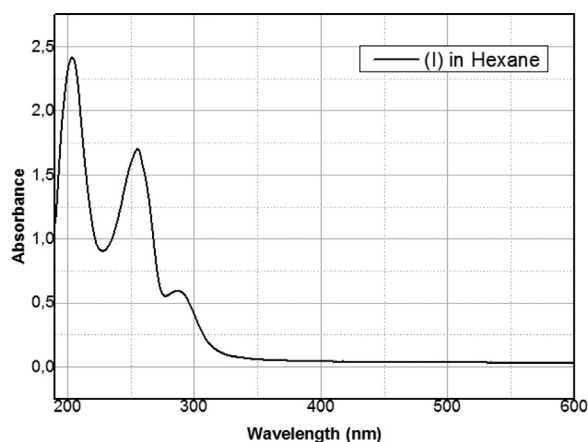


Fig. 7. UV-vis spectra of (I) in n-hexane.

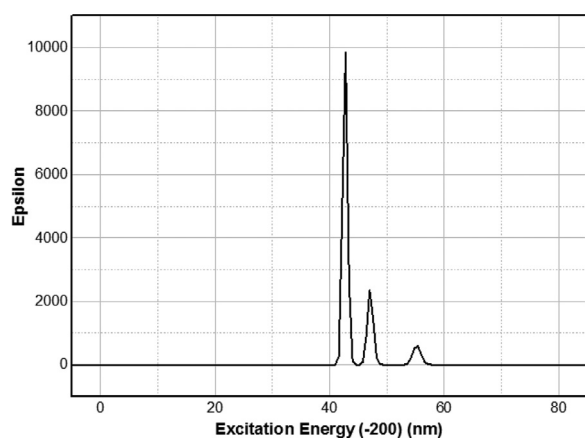


Fig. 8. TD-DFT/ WB97XD/6-31G calculated UV absorption spectra of (I) using n-hexane as a solvent.

tained in gas phase calculations (Table 4), the small diminution in wavelengths values is probably due to the non polarity of the solvent.

3.6. FT-IR spectroscopy analysis

The experimental analysis of the infrared spectrum of (I) (Fig. 9) shows characteristic sharp bands of the different C-H bonds: At

Table 4
Excitation energies and oscillator strengths computed in the TD-DFT/ WB97XD/6-31G level in gas phase and PCM model.

Excitation energy (nm)		Oscillator strengths		Experiment
PCM	Gas-phase	PCM	Gas-phase	
255,2	254,4	0,015	0,010	287
247,1	246,3	0,058	0,043	255
242,7	239,8	0,250	0,222	203

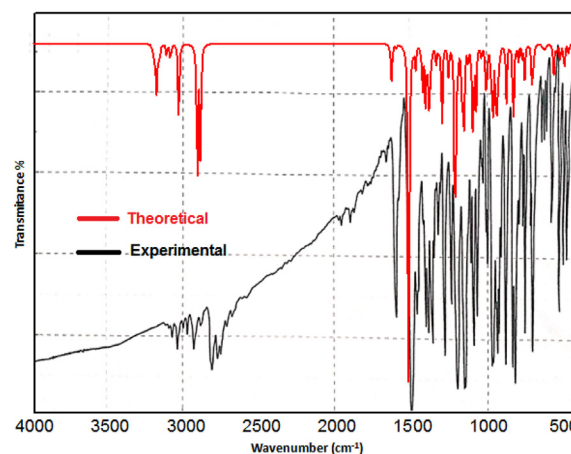


Fig. 9. Experimental and theoretical IR spectra of (I).

3031.55 cm^{-1} is due to stretching vibration of aryl-H group and in the $3000\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ region are due to unsymmetrical and symmetrical stretching vibrations of the various saturated $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$ bonds of the N- $\text{CH}_2\text{-N}$ and N- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ systems [50].

Two sharp bands in the $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ region are assigned to stretching vibration of C=C bond of aromatic systems. They constitute a valuable identification of such system. At 1456 cm^{-1} , a strong sharp band is due to the symmetric stretching in-plane of the $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$ bonds of the methylene groups [50]. Bands in the region $1250\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ are due to $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ in-plane bending of aromatic systems, although these bands are too weak to be observed in most aromatic compounds. Two strong sharp bands at 1195 cm^{-1} and 1151 cm^{-1} , of roughly equal intensity, are characteristic of this novel compound. The substituted benzenes are charac-

terized by the C–H out-of-plane bending vibrations which appear in the range of 1000–750 cm⁻¹. In the case of our product, two vibration bands are observed at 750 cm⁻¹ and 700 cm⁻¹. The vibrational frequency of the C–Cl band interferes with those of the out-of-plane bending vibrations of adjacent H atoms. The strong band at 815 cm⁻¹ can be attributed to its stretching vibration.

The computed bond stretching values (Fig. 9) are as follows: aromatic C–H stretching is 3300 cm⁻¹, the C=C stretching is 1612 cm⁻¹, the aliphatic C–H stretching is 2926 cm⁻¹, C–Cl stretching is 780 cm⁻¹, and the C–CN stretching is 1376 cm⁻¹. Therefore, DFT and experimental FT-IR results are mostly in good agreement.

3.7. NMR spectroscopy analysis

The H¹ NMR spectra of (**I**) in carbon tetrachloride as solvent and with TMS as internal reference (Fig. S1) shows protons in four clearly distinguishable environments. At 3.794 ppm a sharp signal is due to two equivalents protons of methylene group (CH₂) of benzylamine. At 4.293 ppm and 4.776 ppm two sharp signals correspond to six protons of ethylene groups: Ar-CH₂-N-CH₂-N-Ar and Ar-N-CH₂-N-Ar, respectively. The spectrum reveals also three multiples in the aromatic region; at the range 6.8–7.33 ppm; corresponding to the phenyl protons.

The ¹H NMR spectrum results generated from the DFT method calculation are in good agreement with the experimental shifts. The two protons of the benzylamine CH₂ group linked to the triazacyclohexane nitrogen give a theoretical chemical shift respectively at 4.14 and 3.17 ppm as a singlet. Four protons corresponding to the (Alkyl-N-CH₂-N-Ph) group; show their theoretical shifts respectively at 4.73, 4.31, 4 and 4.35 ppm. At the same time, the phenyl protons are observed as a multiplet at 7.16 - 8.5 ppm. Thus, the two protons corresponding to the (Ph-N-CH₂-N-Ph) group; show their signals respectively at 5.33 and 4.93 ppm.

On the other hand, we have five different carbon atoms in the ¹³C NMR spectrum (Fig. S2). The calculated values are in reasonable agreement with the experimental values. Atom carbon of the benzylamine group attached to the triazacyclohexane shows a signal at 48.67 ppm. The values that appear at 63.34, 60.12 and 65.03 ppm are respectively due to the resonance of the three atom carbons of the triazacyclohexane cycle. The calculated signals between 105.28 and 137.74 ppm are assigned to the phenyl carbons (Table 5).

3.8. Antibacterial study

The activity of the heterocyclic compound (**I**) was tested against human pathogenic bacteria, including Gram-positive: *Staphylococcus aureus*, Gram-negative: *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* by the hole diffusion method. As shown in Table 6, the tested compound was active against the three human pathogenic strains at a concentration of 8 mg/ml, with zones inhibition diameter of 12 ± 1, 9 ± 1 and 7 ± 0 mm for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively. Based on these data, we can conclude that the compound (**I**) shows

Table 5
Experimental and calculated ¹H and ¹³C NMR chemical shifts (ppm) of (**I**).

Peak		Experimental	Calculated
¹ H NMR	H10	3.79s	4.14
	H11		3.17
	H7	4.29s	4.73
	H8		4.31
	H22		4
	H23		4.35
	H27	4.71 s	5.33
	H28		4.93
	H Phe	6–7.5	7.16 - 8.5
	¹³ C NMR	C9	56.46
C6		68.33	63.34
C21		70.85	60.12
C26		76.8–77.32	65.03
C _{Ph}		118–148	105.28 - 137.74

good potential as a novel antibacterial agent. Previous studies have demonstrated that this group of compounds exhibit powerful antibacterial properties due to the presence of CN group and Cl halogen atom as pharmacophore. As an for example: 1,3-bis (2-bromophenyl)–5-isopropyl-1,3,5-triazacyclohexane and 1,3-bis(4-fluorophenyl)-5-butyl-1,3,5-triazacyclohexane [16,17].

4. Conclusion

In the present work, we have described the synthesis of a novel derivative of triazacyclohexane (R₃TAC) by the condensation reaction of a 2:1 mixture of 4-chloroanilin and benzylamine with formalin in ethanol. The synthesized compound, 1,3-bis (4-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane, was obtained at a good yield (89%) and recrystallized with petroleum ether. The structure of the compound was characterized by using different spectral techniques; such as FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and UV-visible; and confirmed using single crystal X-ray diffraction. Crystal structure analysis revealed that the compound (**I**) crystallizes in a triclinic system with P-1 space group and adopts *eea* chair conformation. In the crystal structure of (**I**), no classic hydrogen bonds were found. The molecular packing is mainly stabilized through H...Cl short contacts and T-shaped C–H...π intermolecular interactions. The statistical results of Hirshfeld Surface analysis predict also that the H...Cl (C–H... Cl) halogen interactions and C...H (C–H... π) contacts have a relatively significant contribution to the total HS of (**I**) which is consistent with the crystal structure analysis. The DFT calculations reported that the HOMOs are mainly localized on the Cl atoms and the C atoms of their parent aromatic rings and on the triaza-cycle. However, the lobes of the LUMOs are only centered on the chloro substituted aromatic rings. The new N-heterocyclic compound is relatively very reactive with a small energetic gap value E_{LUMO-HOMO} (0,0118 au) and shows a good potential as an antibacterial agent.

Table 6
Sensitivity of human pathogenic bacteria to compound (**I**).

Concentrations (mg/ml)	<i>Staphylococcus aureus</i> Inhibition zone (mm)	<i>Escherichia coli</i> Inhibition zone (mm)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Inhibition zone (mm)
0.5	–	–	–
1	–	–	–
2	–	–	–
4	–	–	–
8	12 ± 1 ^b	9 ± 1 ^{a,b}	7 ± 0 ^a

Results are expressed as means ± SD of three measurements. Values with different subscript letters are significantly different at *p* < 0.05. (–) Negative effect.

Authors' statement

All persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, analysis, writing, or revision of the manuscript.

Associated content

CCDC 2095568 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html> (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033).

Declaration of Competing Interest

None

Acknowledgment

The authors would like to thank the Algerian MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for the Financial support. We also thank Prof. Hocine MERAZIG (Unité de Recherche de chimie de l'environnement et Moléculaire Structurale CHEMS, Université Frères Mentouri, Constantine) for the single-crystal X-ray diffraction analysis. We also wish to acknowledge the help rendered by Dr Mahmoud CHEBBEH and Prof. Mustapha BOUHENGUEL (Université Oum El Bouaghi) in spectroscopic analyzes.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.molstruc.2021.131554](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131554).

References

- [1] D.H. Kim, Y. Kim, M. Goh, Hexahydrotriazine derivative containing imidazole for fast curing, improved mechanical strength, and flame retardancy of epoxy, *J. Appl. Polym. Sci.* e49422 (2020) 1–8, doi:[10.1002/app.49422](https://doi.org/10.1002/app.49422).
- [2] S. Malki, L. Lefrada, W. Mazouz, V.H. Duparc, F. Shaper, A. Bouchemma, M. Hadjam, M. Bouhenguel, Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of a new hexahydrotriazine compound, *J. New Technol. Mater.* 07 (2017) 113–116.
- [3] M.V. Baker, M.C. Palermo, B.W. Skelton, A.H. White, Titanium (IV)-imido complexes of 1,3,5-trialkyl-1,3,5-triazacyclohexanes, *Aust. J. Chem.* 52 (1999) 179–184, doi:[10.1071/C98173](https://doi.org/10.1071/C98173).
- [4] S. Guido, Synthesis and Coordination Chemistry of Triazacyclohexane and Orthoamides Phd thesis, Technischen Universität, Berlin, 1999, doi:[10.14279/depositonce-97](https://doi.org/10.14279/depositonce-97).
- [5] A.T. Nielsen, R.L. Atkins, D.W. Moore, R. Scott, D. Mallory, J.M. LaBerge, The structure and chemistry of the aldehyde ammonias. 1-amino-1-alkanols, 2,4,6-trialkyl-1,3,5-hexahydrotriazines, and N,N'-dialkylidene-1,1-diaminoalkanes, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 3288–3295, doi:[10.1021/jo00959a010](https://doi.org/10.1021/jo00959a010).
- [6] E.D. Bergmann, A. Kaluszyn, Reaction products of primary β -hydroxyamines with carbonyl compounds. XIII. Condensation of primary β -mercaptoamines with carbonyl compounds, *Rec. Trav. Chim.* 78 (1959) 289–314.
- [7] H. Linde, H. Oelschläger, C. Czirwitzky, Transformation of tetrahydro-1,3-oxazine into 1,3,5-tris(3-hydroxypropyl)-hexahydro-1,3,5-triazine—a question of stability (author's transl), *Arzneim. Forsch.* 28 (6) (1978) 937–940.
- [8] T.A. Crabb, A.R. Katritzky, Conformational equilibria in nitrogen-containing saturated six-membered rings, *Adv. Heterocycl. Chem.* 36 (1984) 1–173, doi:[10.1016/S0065-2725\(08\)60114-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60114-2).
- [9] J.-J. Delpuech, Cyclic Organonitrogen Stereodynamics, J.B. Lambert, Y. Takeuchi (Eds.), VCH Publishers, New York, 1992.
- [10] A.G. Giomanini, G. Verardo, L. Randaccio, N. Brescianipahor, P. Traldi, Revisitation of pormaldehyde aniline condensation. I high yield synthesis of 1,3,5-triphenylhexahydro-symtriazine and its X-ray crystal structure determination, *J. Prakt. Chem.* 327 (1985) 739–748, doi:[10.1002/prac.19853270506](https://doi.org/10.1002/prac.19853270506).
- [11] N.J. Harris, K. Lammertsma, Ab initio density functional computations of conformations and bond dissociation energies for hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (28) (1997) 6583–6589, doi:[10.1021/ja970392i](https://doi.org/10.1021/ja970392i).
- [12] J.G. Jwett, J.J. Breetear, J.H. Brown, C.H. Bushweller, Stereodynamics of 1,3,5-Trialkyl-1,3,5-triazacyclohexanes: 1H and 13C Dynamic NMR Studies. Solvent effects. Ab initio and molecular mechanics calculations, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 308–323, doi:[10.1021/ja990760d](https://doi.org/10.1021/ja990760d).
- [13] L. Lefrada, A. Bouchemma, S. Bouacida, N. Claiserd, M. Souhassou, Crystal structure of 3,5-bis(4-chlorophenyl)-1-propyl-1, 3, 5-triazacyclohexane, *ActaCryst E70* (2014) o1061–o1062, doi:[10.1107/S1600536814019060](https://doi.org/10.1107/S1600536814019060).
- [14] M. Chebbah, A. Bouchemma, S. Bouacida, L. Lefrada, M. Bouhenguel, 1,3,5-Tris(4-bromophenyl)-1,3,5-triazine dichloromethane monosolvate, *ActaCryst E69* (2013) o976, doi:[10.1107/S1600536813013743](https://doi.org/10.1107/S1600536813013743).
- [15] A. Ferhati, S. Malki, A. Bouchemma, L. Lefrada, W. Mazouz, M. Bouhenguel, Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a new 1,3-bis(4-fluorophenyl)-5-butyl-1, 3, 5-triazacyclohexane, *J. New Technol. Mater.* 09 (2019) 17–21 <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/36/9/2/105311>.
- [16] L. Lefrada, K. Randolf, S. Malki, W. Mazouz, A. Bouchemma, M. Hadjam, Antibacterial activities of new saturated heterocyclic nitrogen compounds, *AJNP* 5 (2) (2017) 463–468, doi:[10.5281/zenodo.889066](https://doi.org/10.5281/zenodo.889066).
- [17] H. Lamraoui, A. Messai, D. Bilge, M. Bilge, A. Bouchemma, C. Parlak, A comparative study of two novel unsymmetrically substituted triazacyclohexanes, *J. Mol. Struct.* 1138 (2017) 64–70, doi:[10.1016/j.molstruc.2017.02.092](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.092).
- [18] M. Chebbah, A. Messai, D. Bilge, A. Bouchemma, C. Parlak, New unsymmetrically substituted triazacyclohexanes: synthesis, characterisation, antimicrobial properties and DFT study, *J. Mol. Struct.* 1129 (2017) 152–159, doi:[10.1016/j.molstruc.2016.09.060](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.060).
- [19] A.L. Spek, Structure validation in chemical crystallography, *ActaCryst D65* (2009) 148–155, doi:[10.1107/S090744490804362X](https://doi.org/10.1107/S090744490804362X).
- [20] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, Completion and refinement of crystal structures with SIR92, *J. Appl. Cryst.* 26 (1993) 343–350, doi:[10.1107/S0021889892010331](https://doi.org/10.1107/S0021889892010331).
- [21] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *ActaCryst A64* (2008) 112–122, doi:[10.1107/S0108767307043930](https://doi.org/10.1107/S0108767307043930).
- [22] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van De Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Cryst.* 39 (2006) 453, doi:[10.1107/S002188980600731X](https://doi.org/10.1107/S002188980600731X).
- [23] K. Brandenburg, Diamond, Demonstrated Version, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 2005.
- [24] L.J. Farrugia, ORTEP-3 for windows – a version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI), *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565, doi:[10.1107/S0021889897003117](https://doi.org/10.1107/S0021889897003117).
- [25] S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Crystal Explorer, University of Western Australia, Perth, Australia, 2007 Version 1.5.
- [26] M.J. Frisch, et al., GAUSSIAN 09, Revision A. 02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [27] R. Dennington, T. Keith, J. Milam, Gauss View, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [28] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5653, doi:[10.1063/1.464913](https://doi.org/10.1063/1.464913).
- [29] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B37* (1988) 785–789, doi:[10.1103/PhysRevB.37.785](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785).
- [30] S. Amirat, F. Madi, M. Bououdina, A. Gheid, A. Zaboub, L. Nouar, R. Merdes, Computational study on intermolecular charge transfer complex of 2,2'-bipyridine with picric acid: TD-DFT, NBO and QTAIM analysis, *Mater. Res. Express.* 6 (2019) 075104, doi:[10.1088/2053-1591/ab1507](https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab1507).
- [31] H. Yuksek, M. Alkan, I. Cakmak, Z. Ocak, S. Bağçeci, M. Calapoğlu, M. Elmastaş, A. Kolomuk, H. Aksu, Preparation, GIAO NMR calculations and acidic properties of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives, *Int. J. Mol. Sci.* 9 (2008) 12–32, doi:[10.3390/ijms901012](https://doi.org/10.3390/ijms901012).
- [32] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects, *Chem. Phys.* 55 (1981) 117–129, doi:[10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2).
- [33] A. Sid, F. Mahdi, A. Messai, N. Zianiand, M. Mokhtari, Synthesis, characterization and antimicrobial screening of some novel 3-(naphtalen-1and2-yl)-5-aryl-2-pyrazolininesynthesized by condensation of hydrate hydrazine to appropriate α , β -unsaturated ketones, *JCBPS* 5 (2) (2015) 1125–1130.
- [34] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations of 1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes: comparison of the o-, m-, and p-fluorophenyl compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1989) 585–587, doi:[10.1039/P29890000583](https://doi.org/10.1039/P29890000583).
- [35] S. Latreche, A. Bouchemma, S. Bouacida, H. Mousser, A. Mousser, 3,5-Bis(2-fluorophenyl)-1,3,5-tris(o-methoxypropyl)-1, 3, 5-triazacyclohexane, *Actacryst E62* (2006) o4960–o4962, doi:[10.1107/S160053680604147X](https://doi.org/10.1107/S160053680604147X).
- [36] A. Bouchemma, A.P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformation of 1,3,5-tricyclohexyl-1,3,5-triazacyclohexane, *ActaCryst C44* (1988) 1469–1472, doi:[10.1107/S0108270188004846](https://doi.org/10.1107/S0108270188004846).
- [37] D. Adam, H. Peter, P.H. McCabe, A. Gearge, G.A. Sim, A. Bouchemma, Conformational study of 1,3,5-Tris(o-methoxyphenyl)-1,3,5-triazacyclohexane and 1,3,5-Tris(p-methoxyphenyl)-1,3,5-triazacyclohexane, *ActaCryst C51* (1995) 246–249, doi:[10.1107/S0108270194005846](https://doi.org/10.1107/S0108270194005846).
- [38] D. Cremer, J.A. Pople, General definition of ring puckering coordinates, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (6) (1975) 1354–1358, doi:[10.1021/ja00839a011](https://doi.org/10.1021/ja00839a011).
- [39] N. Jebli, Y. Arfaoui, K.V. Hecke, C.V. Stevens, S. Touil, X-ray crystal structure, Hirshfeld surface analysis, thermal stability and photophysical properties of some symmetrical trans- α,α' -bis(diphenylphosphoryl)- and α,α' -bis(diphenylphosphorothioyl)cycloalkanones, *J. Mol. Struct.* 1171 (2018) 279–293, doi:[10.1016/j.molstruc.2018.05.071](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.071).

- [40] J.L. Ferreira da Silva, K. Shimizu, M.T. Duarte, The role of halogen interactions in the crystal structure of biscyclopentadienyldihalides, *CrystEngComm* 19 (2017) 2802–2812, doi:[10.1039/C7CE00362E](https://doi.org/10.1039/C7CE00362E).
- [41] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons, *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722, doi:[10.1063/1.1700523](https://doi.org/10.1063/1.1700523).
- [42] P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnatti, Halogen bonding based recognition processes: a world parallel to hydrogen bonding, *Acc. Chem. Res.* 38 (2005) 386–395, doi:[10.1021/ar0400995](https://doi.org/10.1021/ar0400995).
- [43] C.B. Aakeröy, S. Panikkattu, P.D. Chopade, J. Desper, Competing hydrogen-bond and halogen-bond donors in crystal engineering, *CrystEngComm* 15 (2013) 3125–3136, doi:[10.1039/C2CE26747K](https://doi.org/10.1039/C2CE26747K).
- [44] I. Dance, Distance criteria for crystal packing analysis of supramolecular motifs, *New J. Chem.* 27 (2003) 22–27, doi:[10.1039/B206867B](https://doi.org/10.1039/B206867B).
- [45] C. Janiak, A critical account on $\pi \rightarrow \pi$ stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000) 3885–3896, doi:[10.1039/B003010O](https://doi.org/10.1039/B003010O).
- [46] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, Electrostatic potentials mapped on Hirshfeld surfaces provide direct insight into intermolecular interactions in crystals, *CrystEngComm* 10 (2008) 377–388, doi:[10.1039/B715227B](https://doi.org/10.1039/B715227B).
- [47] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, Molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons, *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722, doi:[10.1063/1.1700523](https://doi.org/10.1063/1.1700523).
- [48] O. Dammene-Debbih, A. Sid, R. Bouchene, S. Bouacida, W. Mazouz, N. Gherraf, Two hydrazones derived from 1-aryl-3-(p-substituted phenyl)prop-2-en-1-one: synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and in vitro biological properties, *ActaCryst C74* (2018) 703–714, doi:[10.1107/S2053229618006812](https://doi.org/10.1107/S2053229618006812).
- [49] H. Khanmohammadi, M. Darvishpour, New azo ligands containing azomethine groups in the pyridazine-based chain: synthesis and characterization, *Dyes Pigments* 81 (2009) 167–173, doi:[10.1016/j.dyepig.2008.07.019](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2008.07.019).
- [50] I. Fleming and D. Williams, *Spectroscopic methods in organic chemistry*, Seventh Edition, 100–121. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-18252-6>