

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

UNIVERSITE D'OUM EL BOUAGHI

Faculté : Sciences exactes et sciences de la nature
et de la vie



Thèse

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE
Doctorat en Sciences

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Thème :

SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION DE QUELQUES COMPOSÉS AZOTÉS A PARTIR DES CÉTONES INSATURÉES. ESSAI DE COMPLEXATION ET ÉVALUATION BACTÉRIOSTATIQUE

Présenté Par :
SAOULI Saliha

Thèse soutenue le 19 /03 /2025 devant le jury composé de :

N°	Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	Azizi Soulef	MCA	Université Oum El Bouaghi	Président
02	Sid Assia	Prof.	Université Oum El Bouaghi	Rapporteur
03	Boulcina Raouf	Prof.	Université Batna	Examineur
04	Benregga Fatima Zohra	MCA	Université Tébessa	Examineur
05	Falek Wahiba	MCA	Université Khenchela	Examineur
06	Lefrada Leila	MCA	Université Oum El Bouaghi	Examineur

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

UNIVERSITE D'OUM EL BOUAGHI

Faculté : Sciences exactes et sciences de la nature
et de la vie



Thèse

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE
Doctorat en Sciences

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Thème :

SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION DE QUELQUES COMPOSÉS AZOTÉS A PARTIR DES CÉTONES INSATURÉES. ESSAI DE COMPLEXATION ET ÉVALUATION BACTÉRIOSTATIQUE

Présenté Par :
SAOULI Saliha

Thèse soutenue le 19 /03 /2025 devant le jury composé de :

N°	Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	Azizi Soulef	MCA	Université Oum El Bouaghi	Président
02	Sid Assia	Prof.	Université Oum El Bouaghi	Rapporteur
03	Boulcina Raouf	Prof.	Université Batna	Examineur
04	Benregga Fatima Zohra	MCA	Université Tébessa	Examineur
05	Falek Wahiba	MCA	Université Khenchela	Examineur
06	Lefrada Leila	MCA	Université Oum El Bouaghi	Examineur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Je souhaite exprimer ma gratitude envers **ALLAH**, le tout-puissant, pour la force, la volonté, la santé et la patience qu'il m'a accordées afin de mener à bien ce modeste travail réalisé au sein du Laboratoire des Sciences Analytiques, Matériaux et Environnement et aux laboratoires pédagogiques. Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement ma directrice de thèse, madame **Assia SID** professeure à l'université d'Oum El Bouaghi, pour toute son aide. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, elle a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse. Ce travail a vu le jour grâce à nos passionnantes conversations autour de la paillasse du laboratoire. Sans votre contribution après **ALLAH**, rien n'aurait été possible. Je vous remercie pour votre enthousiasme, votre gentillesse et votre implication tout au long de cette thèse. Enseigner ensemble et se rencontrer au laboratoire de chimie furent un plaisir au quotidien. Merci pour tout.

Je remercie également :

Madame **Soulef AZIZI**, maître de conférences à l'Université d'Oum El Bouaghi, qui m'a honoré en acceptant d'être présidente de jury. Je tiens à lui témoigner ici ma respectueuse reconnaissance et ma profonde considération.

Madame **Fatima Zohra BENREGAA**, maître de conférences à l'Université de Tebessa d'avoir bien voulu examiner ce travail.

Mes vifs remerciements vont à madame **Wahiba FALEK**, maître de conférences à l'université de Khenchela, pour avoir acceptée de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur **Raouf BOULCINA**, professeur à l'Université de Batna à qui j'exprime ma gratitude d'avoir accepté d'examiner ma thèse, et pour l'intérêt qu'il porte à notre travail.

Madame **Leila LEFRADA**, maître de conférences à l'Université d'Oum El Bouaghi, de nous honorer de faire partie du jury.

Je tiens à remercier particulièrement Madame **Ilhem Selatnia**, docteur à l'Université de Jijel pour son aide et sa contribution à la réalisation de ce travail.

Je voudrai aussi exprimer ma gratitude à toutes les personnes dont l'aide et

l'enthousiasme ont permis l'avancement de ce travail, et en particulier le professeur **Paul MOSSET** qui a réalisé de nombreux spectres RMN à l'école de chimie à Rennes. Sans oublier les ingénieurs: madame **Nadia GHERRAF**, **Salem BAGHOU**, **Azzedine GOURARI** et madame **Meriem HADJEM** qui m'ont servi de faire les analyses IR, la mesure des points de fusion....

A toutes et tous mes collègues qui n'ont pas cessé de m'encourager pour accomplir cette thèse et qui ont réussi à me remotiver à chaque fois que j'en ai eu besoin, en l'occurrence monsieur **Aissaoui ZIAR**, professeur à l'université d'Oum El Bouaghi, monsieur **Faycal GOUMEIDANE**, professeur à l'université d'Oum El Bouaghi, monsieur **Noureddine GUERRAF**, professeur à l'université d'Oum El Bouaghi, madame **Rafika BOUCHENE**, professeure à l'université d'Oum El Bouaghi, madame **Ouafa DAMMENE DEBBIH**, maitre de conférence à l'université d'Oum El Bouaghi,...

Finalement, je tiens à exprimer ma gratitude sincère envers toute ma famille, en particulier mes chers parents, mon beau-père et l'esprit de ma belle-mère, pour leurs invocations et encouragements. À mon mari et mes enfants **Rami**, **Raouf** et **Racim**, ainsi qu'à mes frères, sœurs, beaux frères et belles sœurs, ainsi qu'à leurs enfants. Chaque fois, leur soutien et leur écoute attentive, même lorsqu'ils ne comprenaient rien à mon chaos de chimiste, me donnaient du courage.

À toutes les personnes que j'ai probablement omises, qui ont partagé un peu de leur temps, de leur soutien et de leur expérience, de près ou de loin... Je vous en suis profondément reconnaissante.

Tables des matières

Remerciements

Tables des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 2

Références 5

PREMIERE PARTIE: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES COMPOSÉS CARBONYLÉS α , β -INSATURÉS

I.Introduction 8

II. Méthodes de synthèse des dérivés carbonyles α , β - insaturés 8

II.1. La condensation aldolique 8

II.1.1. Mécanisme baso-catalysé 8

II.1.2. Mécanisme acido-catalysé..... 9

II.2. La condensation aldolique mixte : réaction de Claisen –Schmidt 9

II.3. La réaction de Wittig 11

II.4. Réactions secondaires 12

III. Utilité des dérivés carbonyles α , β - insaturés 14

III.1. Utilité biologique 14

III.2. Utilité des composés carbonyles α , β - insaturés en synthèse organique 16

IV. Références..... 19

CHAITRE II: GÉNÉRALITÉS SUR LES HYDRAZONES

I. Introduction 21

II. Synthèse des hydrazones 23

III. Réactivité des hydrazones 28

III.1. Comportement nucléophile..... 28

III.2. Comportement électrophile 29

III.3. Les hydrazones entant que ligands 30

IV. La stabilité deshydrazones 31

V. Intérêts des hydrazones..... 32

V.1. Activité pharmacologique des hydrazones..... 32

V.2. Inhibiteurs de corrosion.....	34
V.3. Source d'énergie renouvelable.....	35
V.4. Capteur sub-ppb miniaturisé pour la mesure du formaldéhyde gazeux en air intérieur.....	36
VI. Références.....	37

CHAITRE III: GÉNÉRALITÉS SUR LES BASES DE SCHIFF

I. Introduction	40
II. Synthèse des imines	40
II.1. Réaction des aldéhydes et des cétones avec les amines.....	40
II. 2. Catalyse par l'acide de Lewis	41
II.3. Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir d'alcools et d'amines	42
II.4. Synthèse d'imines à partir de nitriles et d'alcools secondaires	42
III. Importance des imines en chimie pharmaceutique	42
IV. Autres usages des imines	44
IV.1. Catalyse chimique	44
IV.2. Comme inhibiteur de corrosion	44
IV.3. Dans la polymérisation.....	45
IV.4. Dans le traitement des eaux usées	45
V-Références	46

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

CHAPITRE I: RÉSULTATS ET DISCUSSION

I-Introduction	53
II. Synthèse des dérivés d'imine : la 4-(((2-fluorophényl)imino)méthyl)-3-méthoxyphénol (3a) et la 4-((benzylimino)méthyl)-3-méthoxyphénol (3b).....	53
III. Synthèse des dérivés d'hydrazone.....	54
III.1. Synthèse de 1-((1E,4E)-1,5-bis(4-chlorophényl) penta-1,4-diène-3-ylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (7f), 1-((1E,4E)-1,5-bis(4-isoprpylphényl)penta-1,4-diène-3-ylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (7g) et 1-(2,6-bis((E)-4-chlorobenzylidène) cyclohexylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (7h).....	54
Etape 01: Synthèse des chalcones (6c, 6d et 6e).....	55
Etape 02: Synthèse des dérivés d'hydrazone (7f,7g et 7h)	55
III.2. Synthèse de 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène)cyclopentylidène) 2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (10l); 1-(2,5-bis((E)-4-chlorobenzylidène)-3-méthyl cyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (10m) et 1-(2,4-dinitrophényl)-2-	

ne)cyclopentylidène)hydrazine 10n.....	55
Etape 01: Synthèse des chalcones (9i, 9j et 9k).....	56
Etape 02: Synthèse des dérivés d'hydrazone (10l, 10m et 10n).....	56
Synthèse de 1-(2,4-dinitrophényl)-2-(2-méthyl-5-((E)-4-méthylbenzylidène) cyclopentylidène) hydrazine (13p).....	56
Etape 01: Synthèse de la chalcone (12o).....	56
Etape 02: Synthèse du dérivé d'hydrazone (13p).....	57
III.3. Synthèse de (E)-4-((2-(2,4-dinitrophényl) hydrazineylidène) méthyl) benzaldéhyde (15).....	57
IV. Caractéristiques.....	57
IV.1. Caractéristiques des imines.....	57
IV.2. Caractéristiques des dérivés d'hydrazone.....	58
IV21. Caractéristiques des chalcones «étape 1».....	58
IV22. Caractéristiques des dérivés d'hydrazone « étape 2».....	60
IV.3. Caractéristiques physicochimiques des composés synthétisés.....	62
V. Caractéristiques spectroscopiques.....	64
V.1. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés d'imine.....	64
V. 2. Caractéristiques spectroscopiques des cétones α , β - insaturées.....	67
V.2.1. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de la Bis-chalcone (6c-6e).....	67
V.2.2. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de la Bis-chalcone (9i-9k).....	74
V.2.3. Caractéristiques spectroscopiques de la chalcone (12o).....	79
V.3. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés d'hydrazone.....	79
V.3.1. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de l'hydrazone (7f-7h).....	79
V.3.2. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de l'hydrazone (10l-10n).....	87
V.3.3. Caractéristiques spectroscopiques du dérivé de l'hydrazone (13p).....	92
V.3.4. Caractéristiques spectroscopiques du dérivé d'hydrazone (15).....	94
VI. Analyse structurale et empilement cristallin du composé 10l.....	96
VII. Investigation théorique.....	98
VII.1. Optimisation géométrique.....	98
VII.2. Spectres électroniques.....	102
VIII. Conclusion.....	104
IX. Références.....	104
CHAPITRE II: PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX	
I. Introduction.....	106
II. Protocoles expérimentaux.....	106
II.1. Préparation des dérivés de l'imine 3a et 3b.....	106

II.1.1. Préparation des carbonyles α , β - insaturés	107
II.1.2. Préparation des dérivés de la Bis-chalcone (6c, 6d, 6e, 9i, 9j et 9k)	107
II.1.3. Préparation de la cétone α , β - insaturée (12o).....	111
II.2. Préparation des dérivés d'hydrazone (7f, 7g, 7h, 10l, 10m, 10n, 13o et 15).....	112
III. Essai de complexation	119

CHAPITRE III: ÉVALUATION BIOLOGIQUE

I.Introduction.....	121
II. Evaluation del'activité antioxydante.....	121
III. Evaluation de l'activité enzymatique.....	122
III.1. Evaluation de l'activité anti-acétylcholinestérase	122
III.1.1. Maladie d'Alzheimer	123
III.1.2. L'acétylcholine	123
III.1.3.Principe du test d'Ellman	123
III.2. Evaluation de l'activité anti-Tyrosinase	124
III.2.1. Introduction.....	124
III.2.2. La mélanine.....	124
III.2.3. La mélanogénèse ou biosynthèse de lamélanine	124
III.2.4. Les dysfonctionnements de la mélanogénèse	124
III.2.5. Les hyperpigmentations	125
III.2.6. La tyrosinase	125
IV. Résultats et discussion	125
IV.1. L'évaluation de l'activité antioxydante	126
IV.1.1. Activité anti-radicalaire au DPPH.....	126
IV.1.2.Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC).....	128
IV.1.3.Piégeage du radical superoxyde par la méthode DMSO - alcalin.....	129
IV.1.4. Test de la capacité réductrice ferrique d'antioxydants FRAP	130
IV.2. Les activités inhibitrices des enzymes	131
IV.2.1. Evaluation de l'activité anti-tyrosinase	131
IV.2.2. Evaluation de l'activité anti-acétylcholinestérase	133
V. Conclusion.....	134
VI. Protocoles expérimentaux.....	135
VI.1. Activité antioxydante.....	135
VI.1.1. Activité antiradicalaire au DPPH	136
VI.1.2.Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)	137

VI.1.3. Le piégeage du radical superoxyde par la méthode DMSO - alcalin	138
VI.1.3. Test de la capacité réductrice ferrique d'antioxydants FRAP.....	139
VI.2. Les activités inhibitrices des enzymes	139
VI.2.1. Evaluation de l'activité anti-acétylcholinestérase.....	139
VI.2.2. Evaluation de l'activité anti-tyrosinase.....	140
VII. Références	141
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	145
ANNEXE	148
RÉSUMÉS.....	172

Liste des abréviations

A

ABTS: L'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique

ABTS• : sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique

AChE : Acétylcoline estérase

AcONa: Acétate de sodium

AL : Acide de Lewis

Ar: Aryle

B

B3LYP: Becke, 3paramètres, Lee-Yang-Parr

BHA : ButylHydroxy-Anisol

BHT : Di-butyl-hydroxy-toluène

C

Cat: Catalyseur

CI₅₀: Concentration inhibitrice médiane

Comp: Composé

COSY: de l'anglais COrrélation SpectroscopY

CUPRAC: capacité antioxydante de réduction des ions cuivriques

D

d: Doublet, dd: doublet de doublet, ddd: doublet de doublet de doublet

DEL: Diode électroluminescente

DEPT : Distorsionless Enhancement Polarisation Transfert

DFT: Density functional theory

DMF: N,N-Diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DNPH : 2,4-dinitrophénylhydrazine

DPPH• : 2,2-diphényl-picrylhydrazyle

DTNB : 5,5'-dithiobisnitrobenzoate

E

Et : Ethyle

F

F(C°): Point de fusion

FRAP : Paramètre Antioxydant de Réduction du Ferrique

H

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz: Hertz

I

IR: Infra rouge

J

J: Constante de couplage

M

Me: Méthyle

MHz: Méga hertz

O

ORAC : Capacité d'Absorption des Radicaux Oxygénés

P

Ph: Phényle

ppm: Partie par million

R

Rdt: Rendement

R_f: Rapport frontal

RMN: Résonance magnétique nucléaire

T

Ta: Température ambiante

TMS : Tétraméthylsilane

TRAP: Paramètre Total de Piégeage des Radicaux Antioxydants

V

Vit C : L'acide ascorbique

Vit E : L'α-tocophérol

Liste des figures

Première partie : **Revue bibliographique**

Chapitre II : **Généralités sur les hydrazones**

Figure II.1. Structure des hydrazones.....	21
Figure II.2. Hydrazones à partir de microorganismes.....	21
Figure II.3. Hydrazones à partir d'un organisme marin.....	22
Figure II.4. Hydrazones d'origine végétale.....	22
Figure II.5. Hydrazones à partir du poivrier noir.....	22
Figure II.6. Caractère électrophile et nucléophile des hydrazones.....	28
Figure II.7. Réactivité des N,N-dialkylhydrazones.....	28
Figure II.8. Formes de résonance d'alkyl et d'acylhydrazones.....	32
Figure II.9. Structure de <i>COF-JLU2</i>	35

Chapitre III : **Généralités sur les bases de Schiff**

Figure III. 1. Structure chimique d'une imine.....	40
---	----

Deuxième partie : **Partie expérimental**

Chapitre I : **Résultats et discussion**

Figure I. 1. Présentation Ortep de la structure moléculaire de (10l).....	98
Figure I. 2. Structure optimisée et numérotation des atomes du composé (10l).....	99
Figure I. 3 : Orbitales moléculaires (OM) impliquées dans différentes transitions électroniques. Les valeurs d'énergie correspondent au fonctionnel BP86-D.....	101
Figure I. 4 : Les spectres UV-Vis théoriques (a) et expérimentaux (b) du composé (10l) obtenus dans différents solvants.	104

Chapitre III : **Evaluation biologique**

Figure III.1. Quelques composés naturels ayant une activité antioxydante.	117
Figure III. 2. mécanisme du test d'Ellman.....	118
Figure III. 3. Molécules choisies pour l'évaluation biologique.....	121
Figure III. 4. Valeurs des CI ₅₀ pour l'activité anti-radicalaire DPPH des échantillons étudiés exprimés en µg/ml classées en ordre croissant.....	122
Figure III. 5. Valeurs des CI ₅₀ pour l'activité CUPRAC des échantillons étudiés exprimés en µg/ml classées en ordre croissant.....	123
Figure III. 6. Valeurs des CI ₅₀ pour les échantillons étudiés, exprimées en µg/ml, ordonnées de manière croissante.....	125
Figure III. 7. Valeurs des CI ₅₀ de la capacité réductrice ferrique des échantillons étudiés exprimées en µg/ml et ordonnées de manière croissante.....	126
Figure III. 8. CI ₅₀ pour l'activité inhibitrice de la tyrosinase des composés étudiés exprimés en µg/ml.....	127
Figure III. 9. CI ₅₀ pour l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase.....	128
Figure III. 10. Microplaque de 96 puits.....	131
Figure III. 11. Réduction du complexe chromogène de Cu ⁺² -NC ₂	133

....

Liste des tableaux

Première partie : **Revue bibliographique**

Chapitre III : **Généralités sur les bases de Schiff**

Tableau III. 1. Quelques imines ayant des activités pharmacologiques.....	43
--	----

Deuxième partie : **Partie expérimental**

Chapitre I : **Résultats et discussion**

Tableau I. 1. Caractéristiques physicochimiques des composés synthétisés.....	62
Tableau I. 2. Détails cristallographiques et de raffinement pour la structure du 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène)cyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl)hydrazine (10l).....	97
Tableau I. 3 : Paramètres géométriques et énergétiques sélectionnés du composé (10l) obtenus par BP86-D et B3LYP, gaps HOMO-LUMO et énergies de liaison totales en eV. Les distances de liaison sont exprimées en Å et les angles en (°).....	99
Tableau I. 4 : Les propriétés moléculaires (énergies HOMO et LUMO, gap HOMO-LUMO, potentiel d'ionisation, affinité électronique, potentiel chimique et électrophilie en eV, ainsi que le moment dipolaire en Debye) calculées pour le composé (10l) et ses dérivés (10l)-X (X = OH, CH ₃ , NH ₂ et Cl) obtenus avec le fonctionnel B3LYP.....	102
Tableau I. 5 : Transitions électroniques calculées, nombre d'états excités singulets, contributions dominantes aux excitations électroniques en pourcentage, longueurs d'onde, forces d'oscillateur et énergies d'excitation de la molécule (10l).....	103

Chapitre III : **Evaluation biologique**

Tableau III. 1. Inhibition du radical DPPH par les composés 7h, 3b, 6c, 7f et 6e.....	127
Tableau III. 2. Inhibition du CUPRAC par les composés testés.....	128
Tableau III. 3. Piégeage du radical superoxyde par les composés testés.....	129
Tableau III. 4. Inhibition du pouvoir réducteur par les composés testés.....	130

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction

La chimie organique, en tant que branche de la chimie dédiée à l'étude des composés carbonés, occupe une place centrale dans le développement scientifique et industriel moderne. Depuis que Friedrich Wöhler a synthétisé l'urée en 1828 [1], un événement souvent mentionné comme le point de départ de la chimie organique moderne, ce domaine a connu une expansion fulgurante, impactant des domaines aussi variés que la pharmacie, les matériaux avancés, l'agrochimie et la biotechnologie.

Les substances organiques sont essentielles à la vie et jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques et industriels. En comprenant et en manipulant ces composés, on peut développer de nouvelles substances médicales et matérielles, ainsi que des solutions aux problèmes environnementaux.

La chimie organique s'applique dans divers domaines et l'industrie correspondante qui s'en sert, occupe une place économique prépondérante en raison de la grande production à travers le monde.

Le développement de méthodes de synthèse rapides et efficaces dans l'industrie chimique est crucial pour répondre à la demande croissante de médicaments à base de nouveaux principes actifs, et pour produire une diversité de composés avec un fort potentiel thérapeutique. Par conséquent, la chimie combinatoire est le principal moyen de cette industrie, lui permettant de fabriquer une grande variété de molécules disposant des structures similaires.

Les composés chimiques synthétisés dépassent trois millions de composés organiques [2] répartis entre un nombre restreint de fonctions (environ une vingtaine de fonctions), alors tout chimiste œuvre à découvrir une nouvelle molécule pouvant présenter une activité biologique intéressante et ce par hybridation de deux fonctions au moins.

Les chimistes se concentrent de plus en plus sur l'exploration de nouvelles molécules à potentiel thérapeutique et sur la mise au point de méthodes de synthèse simples et efficaces pour les molécules actives. Dans le même contexte, la chimie des composés azotés est au cœur des nouvelles technologies. Étant donné la variété de ces composés et la variété de leurs utilisations, nous avons choisi de préparer deux catégories d'entre eux dans ce travail:

D'une part, on distingue les hydrazones et leurs dérivés, qui sont synthétisés via la réaction des cétones α , β -insaturées avec la 2, 4- dinitrophénylhydrazine [3].

Récemment, ces composés ont suscité un grand intérêt en raison de leurs propriétés antiinflammatoires, antiplaquettaires, antimicrobiennes, anticonvulsivantes, analgésiques, antituberculeuses et antitumorales [4-13]. Ils jouent le rôle de ligands dans la

formation de complexes à base de métaux de transition, ce qui leur permet d'être utilisés dans divers domaines : environnementales, biologiques et médicinales.

Ainsi que l'utilisation des carbonyles α , β -insaturés dans cette synthèse n'est pas aléatoire, car ces composés ont été choisis de par leur utilité pharmacologique confirmée tels que certaines de leurs molécules prennent une place notoire en thérapeutique.

D'autre part, on reconnaît les bases de *Schiff* autrement dit les imines qui représentent un type intéressant de composés azotés et qui se distinguent par l'existence de la fonction $>C=N-$ résultante de la condensation des cétones ou des aldéhydes avec des amines primaires par catalysation acide, basique ou par la chaleur. Il convient de souligner que la synthèse des imines reste un sujet de recherche actuel qui suscite l'intérêt de nombreuses équipes de recherche au niveau mondial, tant universitaires qu'industriels. Cela est principalement dû à l'importance et à la variété des applications de ce genre de composés, qui sont employés en chimie et en biologie pour leurs propriétés antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires [14-15], antiprolifératives, anticancéreuses [16-18] et en industrie pour la lutte contre la corrosion [19-21].

Afin de mieux comprendre l'intérêt synthétique de notre travail de recherche, nous avons séparé le contenu de ce manuscrit en deux parties :

✚ La première partie consiste en un rappel de la littérature et sera divisée en trois chapitres :

- **Le premier chapitre** est un aperçu bibliographique qui expose les différentes approches de synthèse des cétones α , β -insaturées, ainsi qu'un aperçu sur leurs activités biologiques.
- **Le deuxième chapitre** est consacré à une mise au point bibliographique sur la chimie des hydrazones en mettant l'accent sur leur synthèse, leur réactivité et leurs propriétés thérapeutiques.
- **Le troisième chapitre** aborde les dérivés de la base de *Schiff*, en détaillant leur synthèse, leur importance et leurs applications.

✚ La deuxième partie est le travail personnel et se présentera en trois chapitres :

- **Le premier chapitre** se focalise sur l'interprétation et la discussion des résultats auxquels on est parvenu. Notamment, la présentation des réactions de synthèse qui nous ont permis d'accéder aux produits carbonylés et azotés ciblés, accompagnées des mécanismes réactionnels relatifs. Il présente

également une description des résultats des analyses spectroscopiques de caractérisation, en mettant particulièrement l'accent sur les nouvelles molécules azotées.

- **Le deuxième chapitre** se concentrera sur la définition et la clarification de notre sujet de recherche, en décrivant les méthodes et les protocoles expérimentaux en question.
- **le dernier chapitre** de cette partie sera consacré à l'évaluation de l'activité biologique (antioxydante, anticholinestérerase et antityrosinase) de quelques composés préparés.

Enfin, une conclusion générale et perspectives.

Références

1. Tomic. S. (2012) Les origines de la chimie organique au-delà du mythe fondateur *C. R. Chimie*, 15 553–568.
2. Arnaud. P. (1985) *Cours de chimie organique*, 14^{ème} édition.
3. Hadrot Simon. (2006) Développements méthodologiques dans la chimie des hydrazones et des isonitriles. *Doc. Chimie organique : école polytechnique*.
4. Jadon.G; Kumawat.L. (2011) *Inter.j.pharm.sci and research*, 2, 10, 2572.
5. Philip. J.E ; Antony.S.A; Ettinilkunnathill.S.J ; Kurup.MRP ; Velay Udhan. M. P. (2017) *Inorganica Chimica Acta*, 469, 87..
6. Rollas.S; KÜÇÜKGÜZEL.S.G. (2007) *Molecules*. 12, 1910.
7. Singh M .Raghav N. (2011) *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 4, 26.
8. Omprakash G.Bhusnure., Sham S. Mokale., Yogesh S.Nalwar., Yashewant B. Vibhute. (2011) *Journal of pharmaceutical and biological sciences*, 6, 6.
9. Seleem H.S., El-Shetary B.A., Khalil S.M.E., Shebl M. (2003) *Original scientific paper*. 68, 10, 729.
10. Seleem H.S. (2011) *Chemistry Central Journal*, 5, 35.
11. Seleem H.S., El-Inany G.A., Eid M.F., Mousa M., Hanafy F.I. *J. (2006) Braz. Chem. Soc.*, 17, 4, 723.
12. Richardson. D.R .. (1997) *antimicrobial agents and chemotherapy*, 41, 9, 2061.
13. Kachare A.A., Kumbalpur S.A., Shankarwar S.G., Chondhekar T.K. (2015) *Pelagia Research Library*. 6, 7, 87.
14. Ashraf. M.A., K. Mahmood, A. Wajid, M.J. Maah. (2011) *Chem Process*.
15. Guo. Z., R. Xing, S. Liu, Z. Zhong, X. Ji, L.Wang, P Li. (2007) *Carbohydrate research*. 342, 1329.
16. Zhou. Y., M. Zhao, Y.Wu, J.Wu, M.Zheng. (2010) *Bioorg med chem* .18 (2010) 2165
17. Kumar. S., S.Shashidara . *Pharma Research*,1, 39.
18. Krzysztof Sztanke. A.,M. Anna Osinka , Małgorzata Sztanke. (2013) *Bioorg med chem* . 21, 3648.
19. Gupta. N., Verma. K., C.Quraishi, M.A.Mukherjeeal. (2016) *Mol Liq*, 215 47.
20. Naik .U.J. , Jha. P.C ., Lon.M.Y e, Shah. R.R., Shah. N.K. (2016) *Mol Structure*. 1125, 63.
21. Singh, P., Quraishi. M.A. (2016) *Elect and Surface. Measurement*.86, 114.

PREMIERE PARTIE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
GÉNÉRALITÉS SUR LES
COMPOSÉS CARBONYLÉS
 α , β -INSATURÉS

I. Introduction

Ces dernières années, la chimie des dérivés carbonyles α, β -insaturés est devenue très intéressante, car elle offre un développement étonnant qui permet d'obtenir un nombre considérable de nouvelles molécules considérées comme le socle de l'industrie pharmacologique. Les diverses utilisations de ces molécules ont élargi le domaine et sont devenues un sujet de recherche dans le but d'obtenir de nouvelles structures biologiquement actives, en utilisant des méthodes innovantes ou traditionnelles. Ces structures sont constituées d'une double liaison carbone-carbone en alternance avec un groupement carbonyle. Bien que la double liaison carbone-carbone permet de prévoir des réactions d'addition électrophile, les molécules α, β -insaturées sont également vulnérables aux attaques nucléophiles qui peuvent se produire au niveau du carbone carbonyle. Ces attaques peuvent également entraîner l'intégralité du système conjugué.

II. Méthodes de synthèse de dérivés carbonyles α, β -insaturés

II.1. La condensation aldolique

C'est une autocondensation acido ou baso-catalysée d'une cétone ou d'un aldéhyde portant un hydrogène sur le carbone de position α [1]. Le produit de la réaction peut ensuite subir d'autres modifications, notamment une déshydratation (**Schéma.1**).

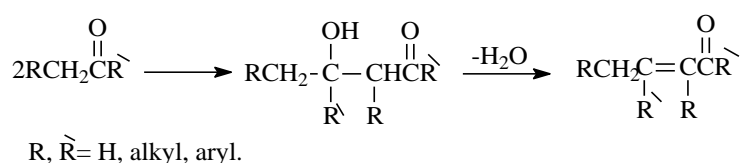


Schéma.1

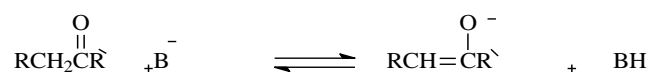
De plus, il est important de souligner que dans certaines situations, les deux composés carbonyles diffèrent et on parle alors d'une condensation aldolique mixte.

II.1.1. Mécanisme baso-catalysé

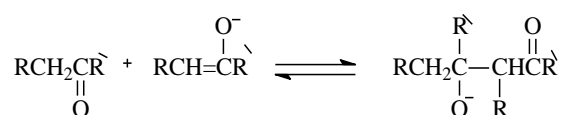
La réaction de condensation aldolique baso-catalysée [2] consiste à créer un ion énolate, puis à l'ajouter sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone :

1-Phase d'addition

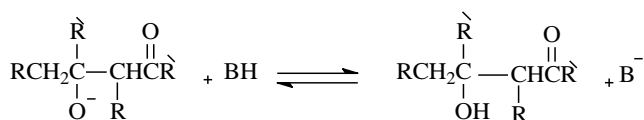
a) Formation d'énolate



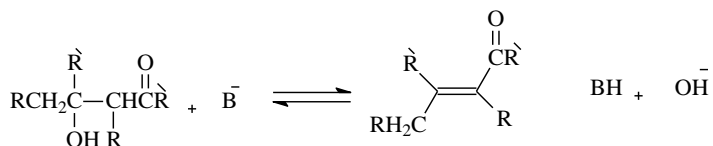
b) Addition nucléophile



c) Transfert de proton



2-Phase de déshydratation



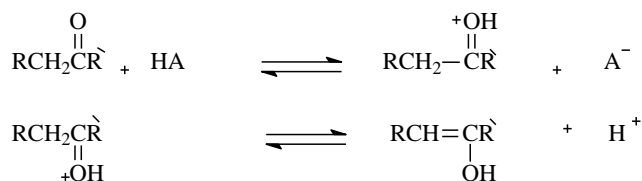
B^- : catalyseur basique

II.1.2. Mécanisme acido-catalysé

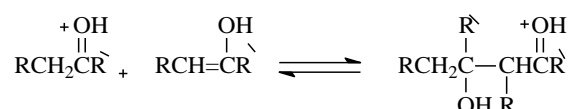
Dans les conditions de catalyse acide [2], le nucléophile est le tautomère énolique de l'aldéhyde ou de la cétone. Le groupe carbonyle est activé vis-à-vis de l'attaque nucléophile par la protonation de l'oxygène.

1-Phase d'addition

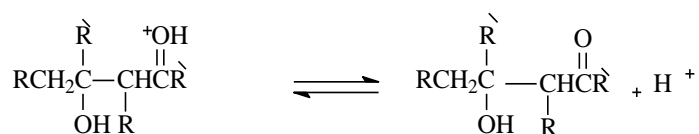
a) Formation d'énolate



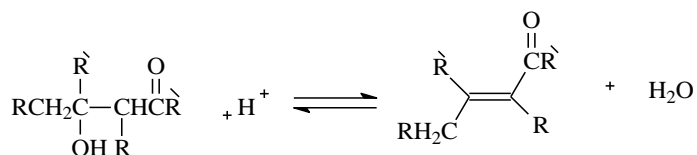
b) Addition nucléophile



c)-Transfert de proton



2-Phase de déshydratation



HA : catalyseur acide

II.2. La condensation aldolique mixte : réaction de Claisen – Schmidt [3]

L'ancienne méthode de synthèse des cétones et des aldéhydes α, β -insaturés, la

condensation de Claisen-Schmidt, à base de bases fortes, est encore en cours de développement. Elle fut utilisée pour la première fois en 1880 par Schmidt [4] avec le furfural (Schéma. 2a), puis une année plus tard par Claisen [5] (Schéma. 2b).

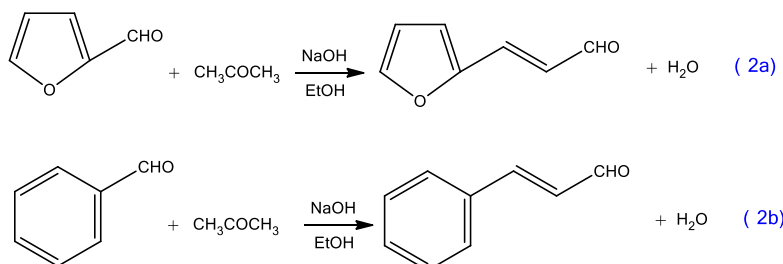


Schéma. 2

Cette réaction est une méthode de synthèse bénéfique ; elle implique l'utilisation de deux composés carbonylés distincts, l'un étant le précurseur de l'énolate et l'autre étant l'électrophile de celui-ci. La réaction entre un aldéhyde aromatique et une cétone ou aldéhyde est l'exemple le plus connu de ce type de synthèse (Schéma. 3). Dans cette situation, l'aldéhyde aromatique n'est pas un nucléophile car il n'est pas énoisable et la déshydratation est favorable car il y a une conjugaison [6,7] de l'énone résultante avec le cycle aromatique résultant.

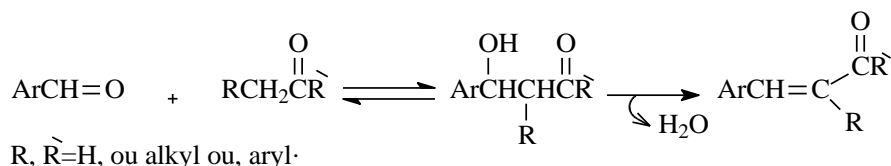


Schéma. 3

Cette condensation (Schéma. 4) fut utilisée par Sygiyama *et al* [8] en 1982 pour la synthèse de la (E)-5-[4(3-phényl-2-propénoyl)benzyl]thiazolidine-2, 4-dione (1) en tant qu'agent diminuant la glycémie.

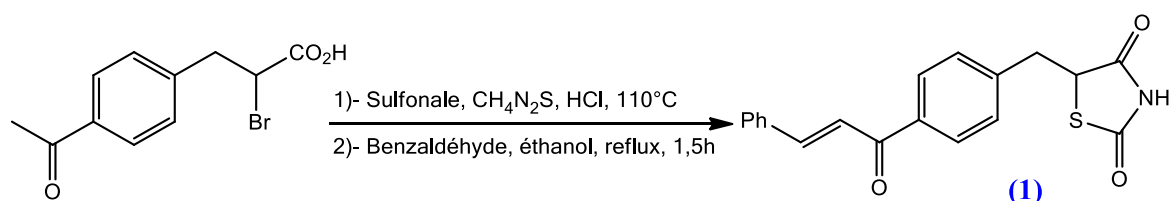


Schéma. 4

Il est important de souligner qu'une équipe du laboratoire de Constantine [9] a réussi à préparer une nouvelle molécule (2) qui a une activité antitumorale en utilisant la méthode de condensation aldolique de Claisen-Schmidt (Schéma. 5).

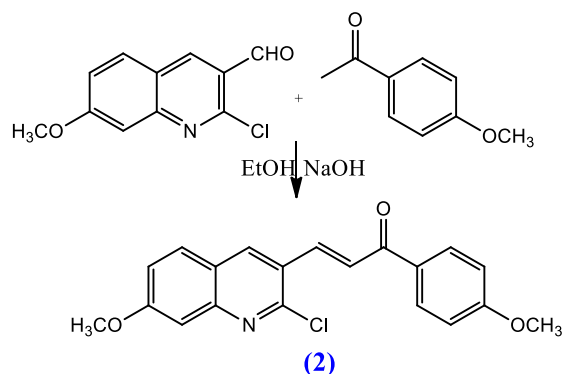


Schéma. 5

II.3. La réaction de Wittig [10] (Prix Nobel 1978)

Cette réaction joue un rôle crucial dans la synthèse organique. La présence d'une double liaison éthylénique est particulièrement bénéfique dans la synthèse de composés naturels tels que le β carotène ou la vitamine A [11]. À titre d'exemple, on peut citer l'effet d'un ylure de phosphore sur l'heptanal qui entraîne le trans non-2-éнал (3).

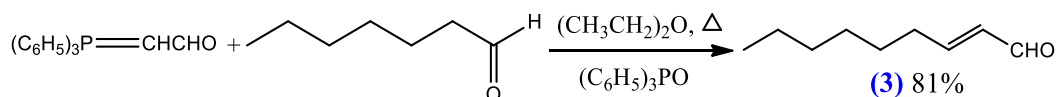


Schéma. 6

Par exemple, une cétone α (4) réagit avec un composé contenant le groupe C=O ou C=S en présence d'une triphosphine [12] pour donner une cétone α , β -insaturée avec un rendement de 88% (Schéma. 7).

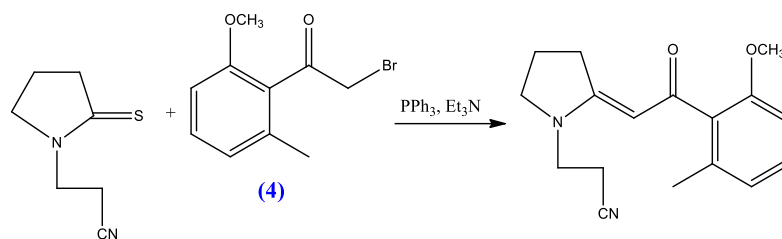


Schéma. 7

Quelques années après, K.Yuen et ses collaborateurs [13] ont développé la réaction de Wittig dans le but d'augmenter les rendements en ajoutant de l'arsenic, comme illustré dans la réaction ci-après (Schéma. 8).

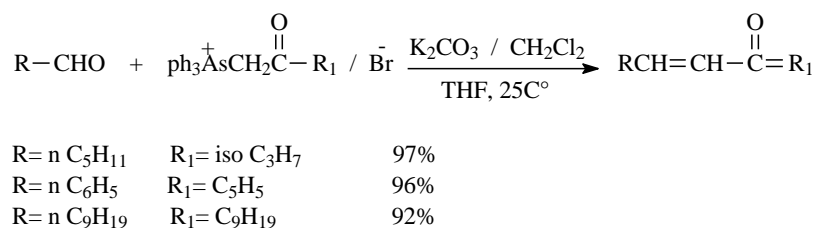


Schéma. 8

II. 4. Réactions secondaires

Outre les réactions mentionnées ci-dessus, il y a d'autres réactions secondaires. Selon le schéma 9, la réaction de Wittig-Horner [14] permet d'obtenir un ester α, β -insaturé (5) en utilisant l'acide acétique comme catalyseur.

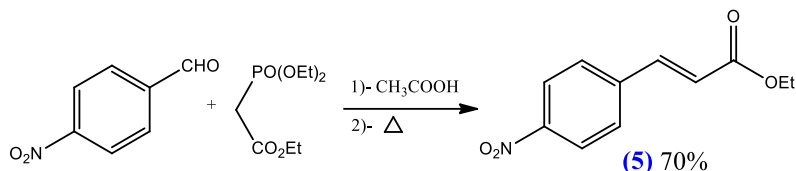


Schéma. 9

Selon le schéma 10, la réaction de Robinson [15] implique une addition conjuguée puis une condensation intramoléculaire [16], ce qui permet l'obtention de cétones cycliques α, β -insaturées (6), (7) qui participent à la synthèse des stéroïdes.

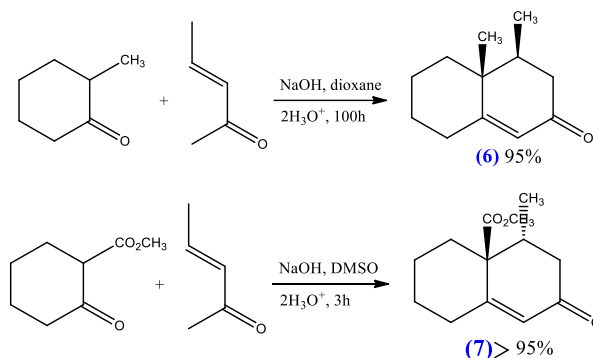


Schéma. 10

En 1982, T.Schono [17] et ses collaborateurs ont créé des énamines (8) et (9) en ajoutant électrophilement un chlorure d'acide à une énamine (Schéma. 11).

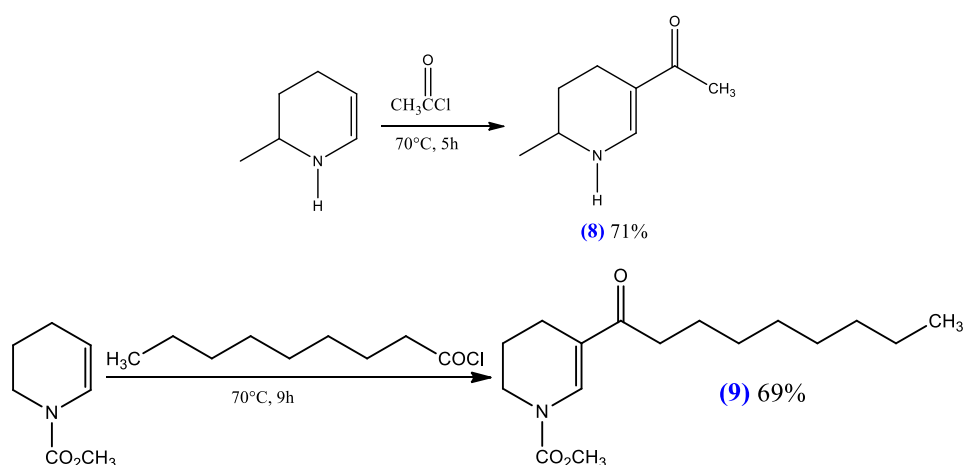


Schéma. 11

La même réaction a été refaite en 1983 par Duhamel et ses collègues [18] dans la triéthylamine, afin d'obtenir une énamine aromatique (10).

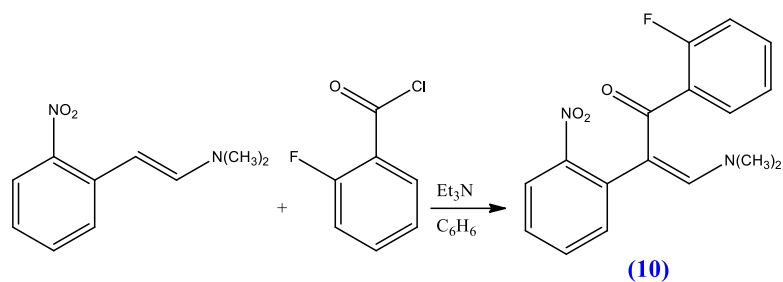


Schéma. 12

En utilisant le bromure de palladium [19] comme catalyseur, l'ajout de chlorure d'acide d'un polycycle (11) sur le vinylbenzène a donné un dérivé carbonylé α, β -insaturé (Schéma. 13).

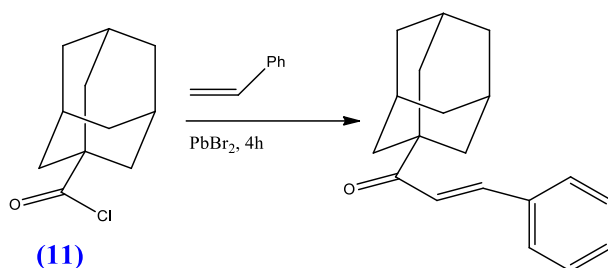


Schéma. 13

Engman *et al* [20] ont obtenu une dibenzotropone (13) grâce à une condensation intramoléculaire du 2,2-diacétyldiphényl (12), en utilisant le bis (P-méthoxyphényl) telluroxyde comme catalyseur (Schéma. 14).

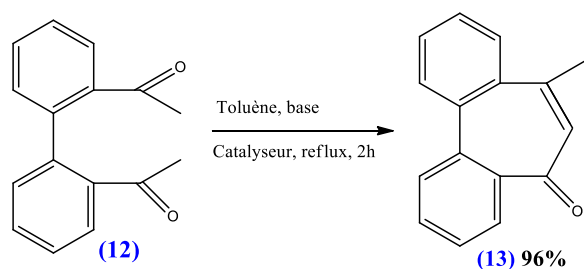


Schéma. 14

La synthèse de la chalcone (14) (Schéma. 15) utilise une autre méthode de condensation stéréosélective [21], qui consiste en une chrotonisation en présence du tétrachlorure de titane (TiCl_4) avec un équivalent molaire de triéthylamine (Et_3N).

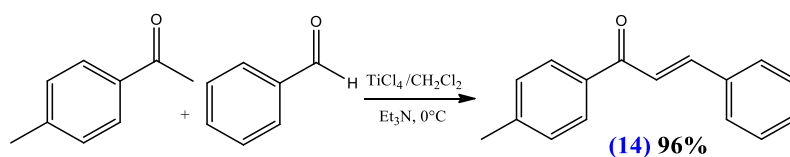


Schéma. 15

Plusieurs composés α, β -insaturés, à cycle hétérogène, ont été préparés. La réaction

entre le 2-thiophène carbaldéhyde (**15**) et l'acétophénone (**16**) est illustrée ci-dessous en présence du méthoxyde de sodium [22] (Schéma. 16).

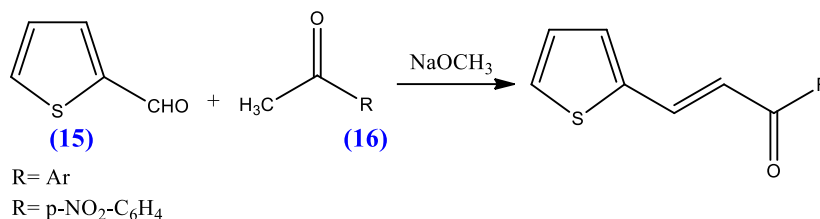
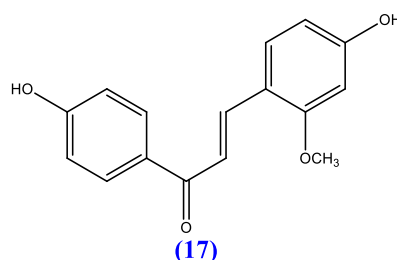


Schéma. 16

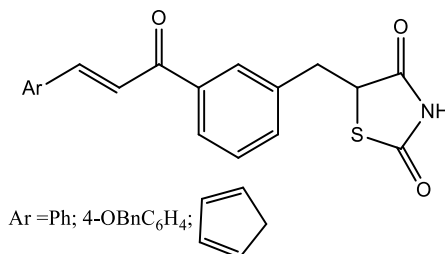
III. Utilité des dérivés carbonyles α, β -insaturés

III.1. Utilité biologique

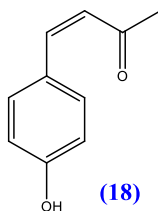
La chimie organique s'est récemment enrichie grâce à la variété des dérivés carbonyles α, β -insaturés biologiquement actifs, dont l'efficacité a été prouvée contre diverses maladies, telles que le cancer [23] et le rhumatisme [24]. Dans cette optique, Tamotsu [25] et ses collègues ont réussi à extraire, à partir des racines d'une plante se nommant Glycyrrhiza Echinata L, un dérivé chalconique appelé « échinatin » (**17**) qui présente un effet antibactérien [26] très prometteur.



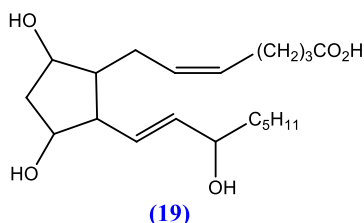
De plus, certains dérivés chalconiques jouent un rôle dans la prise en charge du diabète [27]. Effectivement, ils sont employés comme des hypoglycémifiants performants. Par exemple, on peut citer les molécules suivantes :



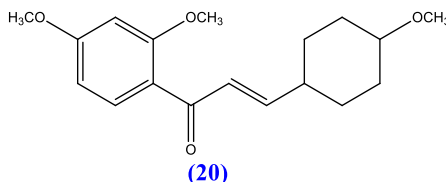
Le composant 4-(4-hydroxyphényl)but3-ène2-one (**18**) [23] a une efficacité prouvée contre le cancer. Il s'agit d'un produit naturel qui a été employé dans la médecine traditionnelle chinoise [28].



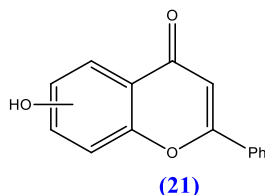
Les prostaglandines (19) [24] sont des substances fascinantes qui régulent de nombreuses fonctions corporelles liées aux systèmes : nerveux, digestif, rénal, cardiovasculaire, respiratoire, l'endocrinien, reproducteur et le système hémostatique. Par conséquent, ils font partie des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, l'asthme, la fièvre, les inflammations et les ulcères.



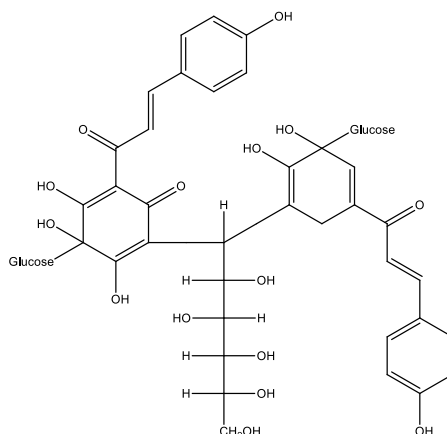
On utilise le métochalcone (20) [29] pour traiter l'inflammation de la vésicule biliaire, l'ictère et l'hépatite en général.



La cromone (21) [30] est utilisée pour traiter certaines affections chroniques comme les affections du système nerveux.

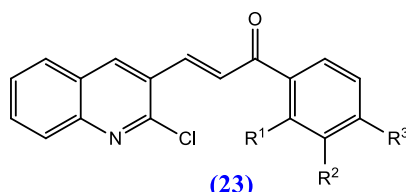


Le cartamus tinctorius (22) [31] est considéré comme l'un des plus puissants antirhumatismaux et purgatifs.



(22)

Les chalcones contenant du noyau quinoléique (23) présentent une grande efficacité contre la malaria [32].

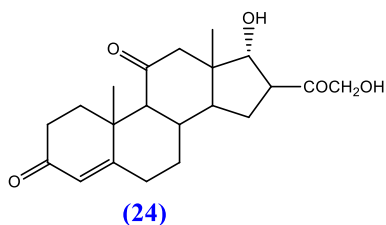


(23)

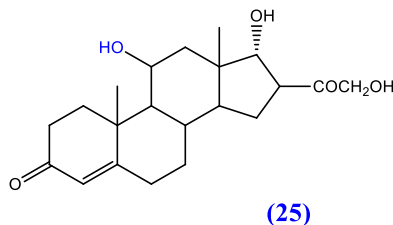
R ¹	R ²	R ³
H	MeO	MeO
MeO	H	MeO
F	H	F

Le terme "corticostéroïde" désigne un groupe majeur de composés stéroïdiens qui contiennent le système conjugué énone.

Deux composés stéroïdiens intéressants ont été identifiés pendant les deux années (1936-1937), à savoir la cortisone (24) et l'hydrocortisone (25) [33]. L'importance physiologique de ces deux molécules réside dans leurs systèmes métabolique, tissulaire, hématologique et endocrinien. Elles participent à la prise en charge des affections du collagène, du rhumatisme, de la polyarthrite, des dermatoses réactionnelles et de certains eczémas..., ainsi que des affections allergiques (asthme, rhume des foins, etc...).



(24)

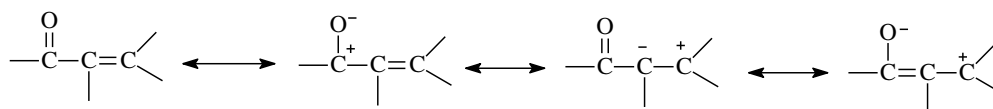


(25)

III.2. Utilité des composés carbonyles α, β -insaturés en synthèse organique

Le groupement carbonyle et la double liaison carbone-carbone sont conjugués dans les composés carbonyles α, β -insaturés, ce qui entraîne leur réaction comme groupement fonctionnel unique. Les formes de résonance suivantes représentent la structure électronique

de ces composés :



Les propriétés chimiques des fonctions des carbonyles α, β -insaturés sont les plus nettement modifiées par rapport à un carbonyle et à une double liaison carbone-carbone isolés. La réactivité de la liaison carbone-carbone en position α du carbonyle est le site de plusieurs réactions. Il est impossible de réaliser de telles additions que dans des conditions strictes, pendant une période de réaction prolongée [34]. La réaction effectuée par W.Dammène Dabbih [35] consiste à traiter la benzylidèneacétone (26) en utilisant une solution de brome dans le tétrachlorure de carbone à température ambiante (Schéma. 17).

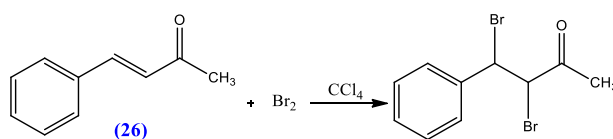


Schéma. 17

La présence de la double liaison n'est pas seulement responsable de la réactivité du carbonyle α, β -insaturé, mais également de la fonction carbonyle, qui constitue un site d'attaque intéressant pour plusieurs nucléophiles, ce qui entraîne des réactions de réduction. En fonction des conditions de la réaction [36], l'hydrure de lithium et d'aluminium a la capacité de réduire un carbonyle insaturé en alcool saturé (27) ou en alcool insaturé (28) (Schéma. 18).

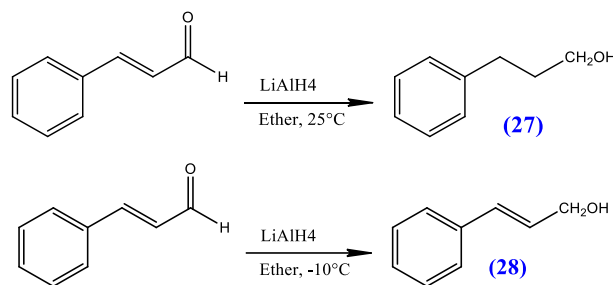


Schéma. 18

De plus, la double liaison conjuguée carbone-carbone [37] n'est quasiment jamais atteinte par le borohydrure de sodium (Schéma. 19).

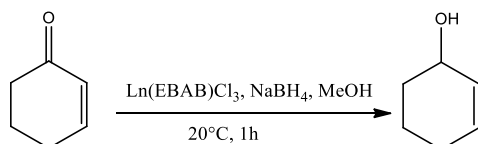


Schéma. 19

Outre la réaction de réduction, le groupement carbonyle peut interagir avec les réactifs de Grignard, où les facteurs stériques ont un impact significatif sur le chemin de réaction. Les

exemples suivants (**Schéma. 20**) illustrent clairement l'effet de l'introduction d'un méthyle dans la cétone [38].

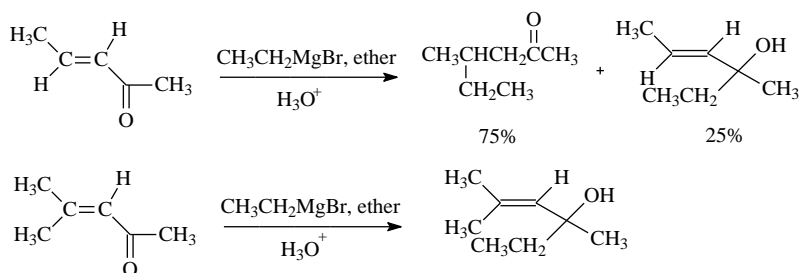


Schéma. 20

Les imines (**30**) sont obtenues en ajoutant de l'ammoniac et des amines primaires aux composés carbonyles α, β -insaturés, en passant par les aminoalcools (**29**), en tant qu'intermédiaires, avec l'élimination d'une molécule d'eau [39] (**Schéma. 21**).

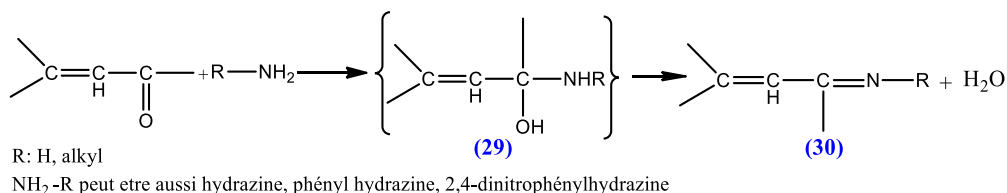


Schéma. 21

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, le groupement carbonyle et la double liaison carbone-carbone peuvent réagir comme un seul groupement fonctionnel ; c'est le cas de l'addition 1,4.

Si les hydracides halogénés sont additionnés, le premier produit d'addition est un énol (**31**) qui se métamorphose en cétone (**32**) (tautomérisation) (**Schéma. 22**). Le produit de l'addition est l'inverse de celui prévu par la règle de Markownikoff.

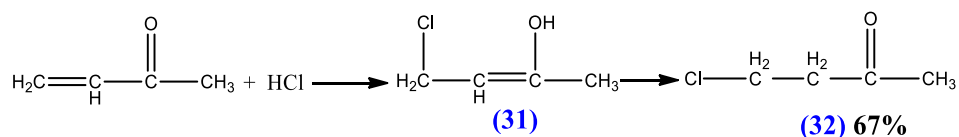


Schéma. 22

De plus, l'acide cyanhydrique (**Schéma. 23**) favorise moins la formation de la cyanhydrine (**33**), ce qui entraîne une addition 1,4 qui se transforme en une addition 1,2 sur la double liaison C=C, en entraînant la formation d'une β cyanocétone (**34**) [40].

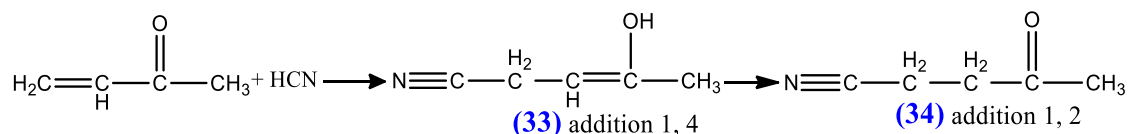


Schéma. 23

IV. Références

1. Didier R., J.Fournier. (1983) *Manuel de Chimie Organique*, Mc Graw-Hill, Paris, 309.
2. Sundberg. C. (1997) *Chimie Organique Avancée ; Réactions et synthèses*, Vol.2, De Boeck& Larcier s.a, Paris, 56-58.
3. Nielsen. A.T., W.J.Houlihan. (1975) *J.Org.React.* , 16, 1.
4. Schmith. J.G.. (1880) *Chem.Ber*, 13, 2342.
5. Claisen. L. and A.Clapared. (1881) *Chem.Ber*, 14, 349.
6. Stiles. M., D.Wolf, G.V.Hudson. (1977) *J.Am.Chem.Soc*, 81, 628.
7. Noyce. D.S., W.L.Reed (1979) *J.Am.Chem.Soc* , 63, 618.
8. Hulin. B., D.A.Clark and W.Goldstein. (1992) *J.Med.Chem*, 35, 1853-1858.
9. Rezig. R., M.Chebbah, S.Rouati. (2000) *S.J.Soc.Alg, Chim* , 10, N°1, 111-120.
10. Wittig. G.. (1959) *C.A.*, 53, 2279.
11. March. J.. (1992) *Reactions; Mechanisms and Structures*, 4th edition, John Willey & Sons New York, 959.
12. Michael. J.P., A.S.Parsons, R.Hunter. (1989) *Tetrahedron lett.*, 30, 4879.
13. Yuen. K., Z.Cheng, C.C.Cheng. (1978) *Chem. Pharm.Bull* , 86.
14. Horner. L., H.Hoffman and H.G.Wippel. (1958) *Chem.Ber* , 91, 61.
15. Corn. J.W., R.Robinson. (1978) *J.Chem.Soc*, 1855.
16. Scanio. C.J.V., R.M.Starreh. (1982) *J.Am.Chem.Soc* , 93, 1539.
17. Schono. T., Y.Matsumura and K.Tsubata (1982) *Tetrahedron lett*, 23, 1201.
18. Duhamel. L., J-M.Poirier and N.Tedga. (1983) *J.Chem.Res(S)* , 222.
19. Kimihiko. H, A.Masatmo, N.Taishi. (1987) *Tetrahedron lett*, 28, N°44, 5883.
20. Engman. L. and M.P.Cava. (1981), *Tetrahedron lett.*, 22, N°52, 5251.
21. Harrison. C.R., E.I. du Pont de Nemours and company. (1987) *Tetrahedron lett* , 28, N°36, 4135.
22. Matsumoto. K. et J.W.Lown. (1970) *Can.J.Chem*, 48, 2215.
23. Ducki. S., J.A.Hadfield, N.J.Lawrence et X.Zhang. (1996), *Planta medica*, 62.
24. Vollhardt & Schore. (1995) *traité de chimie organique*, 2^eédition, Ed.De Boeck université, 701.
25. Tamotsu. S. and S.Shoji. (1975) *Tetrahedron lett*, 50, 4461- 4462.
26. Paré. P.W., C.F.Mischke and R.Edwards. (1992) *phytochemistry*, 31, N°1, 149-150.
27. Hulin. B., D.A.Clark and W.Goldstein. (1992) *J.Med.Chem*, 35, 1859-1864.
28. Ducki. S., J.A.Hadfield, N.J.Lawrence, X.Zhang and A.T.Mc Gown. (1995) *Planta medica*, 61, 586.
29. Dorvault. (1982) *L'officine*, XXI^e édition, 965.
30. Erichson. R.H., K.J.Natalie and Jr.W.Bocke. (1992) *J.Med.Chem*, 35, 1526-1535.
31. Takahashi. Y., K.Saito, M.Yanagiya and M.Ikura. (1984) *Tetrahedron lett* 25, 2491.
32. Eggleston. M. and S.O.Spark. (1987) "Review of 4-quinolones" *Infection control*, 8, 119-125.
33. Dorvault. (1982) *L'officine*, XXI^e édition, 1612.
34. Alinger. L., P.Cava, R.Johnson, A.Lebel, L.Stevens. (1983) *Chimie organique*, Vol.2, Mc Graw-Hill, Paris, 530.
35. Dammene Debbih. W. (2002) *Thèse de Magister, Synthèse des cétones α , β - insaturés*.
36. Sreekumar. R., R.Padmakumar et Rugmini. (1998) *Tetrahedron lett*, 39, N°29,5151.
37. Swamy. S.J. et B.Kumar. (1996) *Indian.J.Chem.Sed.B*, 35, N°5, 484.
38. Alinger. L., P.Cava, R.Johnson, A.Lebel, L.Stevens (1983) *Chimie organique*, Vol.2, Mc Graw-Hill, Paris, 534.
39. Mathieu. J., R.Panico (1993) *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique*, 2^e édition, Hermann, Paris, 442.
40. Wenkert. E., S.K.Bhattacharya, E.M .Wilson. (1974) *J.Chem.Soc*, 5617.

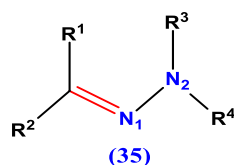
CHAPITRE II
GÉNÉRALITÉS SUR LES
HYDRAZONES

I. Introduction

Les hydrazones jouent un rôle crucial en chimie organique et dans l'industrie pharmaceutique, où elles sont utilisées pour synthétiser divers hétérocycles [1].

Elles sont impliquées dans divers types de réactions comme l'addition radicalaire, nucléophile ou électrophile, jouant un rôle crucial dans la synthèse d'hétérocycles en tant que précurseurs de nombreux composés azotés. Leur capacité à convertir des aldéhydes en hydrazines, amines ou nitriles 2,3 [2] est en fait un outil précieux pour la chimie de transformation des groupes fonctionnels. De plus, leur potentiel biologique suscite un intérêt particulier en tant qu'antimicrobiens, anti-inflammatoires, anticancéreux, etc [3].

Les hydrazones (35) représentent une famille de composés organiques comportant la structure typique suivante :



R= H, alkyl, aryl, hétéroaromatique

Figure II.1. Structure des hydrazones

Les hydrazones sont largement répandues dans la nature. Ce sont présentes dans les plantes [4], les micro-organismes et les organismes marins [5,6]. Un exemple notable est la gyromitrine (N-méthyl-N-formyl-N-acétyl-hydrazone) qui est principalement une hépatotoxine sécrétée par les champignons *Gyromitra esculenta* (la fausse morille) qui ont été responsables de graves intoxications, voire même de décès. [5].



La fausse morille

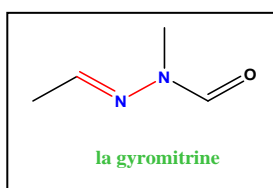
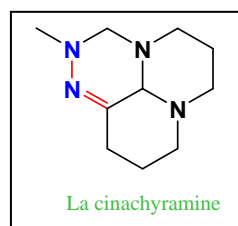


Figure II.2. Hydrazones à partir de microorganismes

Les hydrazones sont aussi obtenues à partir des organismes marins tels que l'éponge d'Okinawa *Cinachyrella* sp. Cette espèce est la source du sel trifluoroacétate de cinachyramine dont sa structure a été déterminée par l'analyse spectroscopique et la dégradation en conditions acides. Ainsi, la cinachyramine est un nouvel alcaloïde possédant une hydrazone et deux aminales [6].



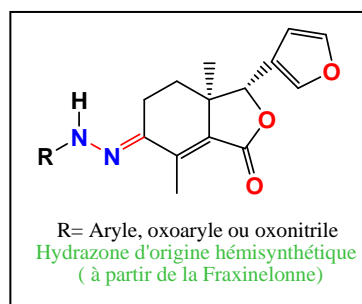
L'éponge d'Okinawa Cinachyrella sp.

**Figure II.3 :** Hydrazones à partir d'un organisme marin

Ces composés sont également préparés au laboratoire à partir de produits naturels [7]. Dans ce contexte, nous mentionnons les hydrazones préparées à partir de La fraxellone [8] (FRA) qui est un limonoïde dégradé isolé de l'écorce des racines des plantes Dictamnus albus.



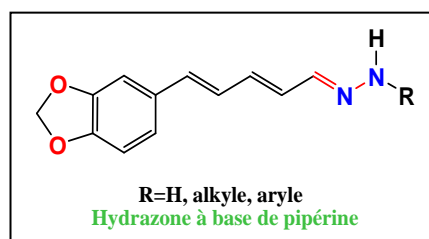
Dictamnus albus

**Figure II.4 :** Hydrazones d'origine végétale

Dans la continuité de leur programme visant la découverte et le développement d'agents insecticides à base de produits naturels, en 2013, le groupe de chercheurs Qu, H., Yu, X., Zhi, X., Lv, M., and Xu, H ont pu synthétiser vingt-six nouveaux dérivés d'hydrazone à base de pipérine, un alcaloïde isolé de Piper nigrum Linn connu sous le nom de poivrier noir [9].



Le poivrier noir

**Figure II.5 :** Hydrazones à partir du poivrier noir

II. Synthèse des hydrazones

La méthode principale pour synthétiser une hydrazone consiste à faire réagir une hydrazine avec un carbonyle. Lorsque l'hydrazine est non substituée, il peut se produire une double condensation avec le composé carbonyle (**Schéma. 1**). Cependant, l'utilisation d'hydrazines N-mono- ou N,N-disubstituées permet d'éviter cette double condensation et simplifie la synthèse des hydrazones correspondantes. Le schéma démontre le mécanisme de cette réaction, qui se réalise sous chauffage dans l'éthanol en milieu acide [10].

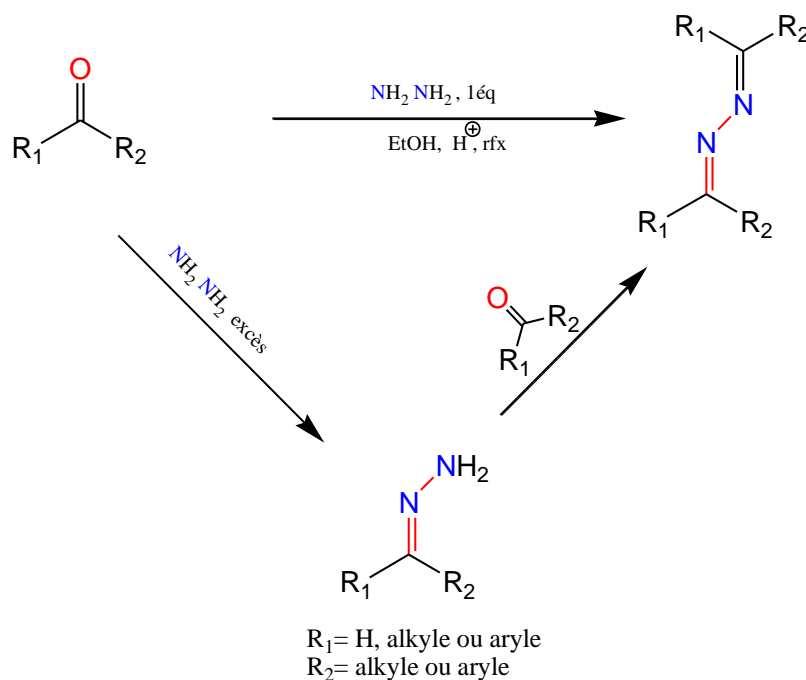


Schéma. 1

La famille des hydrazines est très importante en chimie organique. En effet, ces composés sont très utilisés pour effectuer des transformations chimiques. Ils peuvent servir de précurseurs pour de nombreux composés très utilisés dans l'industrie pharmaceutique et ayant souvent des propriétés thérapeutiques intéressantes. (**Schéma. 2**). Pour ces raisons, la synthèse de ces composés est un enjeu en chimie organique [11].

Comme exemple représentatif de ce type de synthèse, on cite la réaction entre la phénylhydrazine (une hydrazine N-mono-substituée) et un alkyle(ou aryle) aldéhyde par chauffage dans le méthanol en milieu acide d'après le schéma 2 [12].

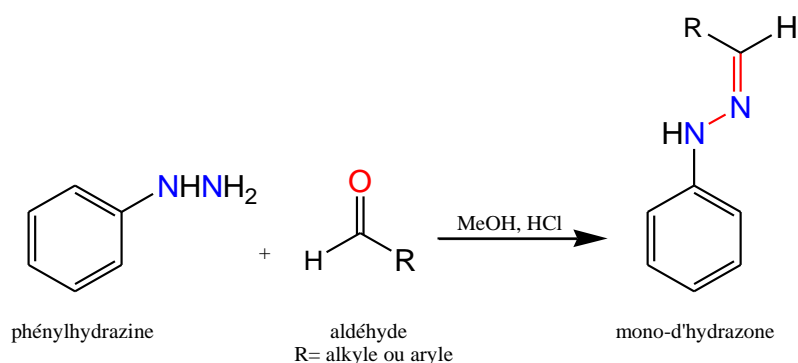


Schéma. 2

Pour améliorer la synthèse des α -cétohydrazones, la méthode traditionnelle présente des rendements modestes en raison de la compétition entre les deux groupements carbonyles lors de leur condensation avec l'hydrazine. Pour contourner ce problème, la méthode de Japp-Klingemann se révèle particulièrement avantageuse pour la préparation de ces composés [13]. Dans cette approche, la réaction entre un β -cétoester (37) ou un β -cétoacide (36) et l'hydrazine génère un méthylène activé ainsi qu'un sel de diazonium. Cette étape de condensation est suivie par une décarboxylation (Schéma. 3).

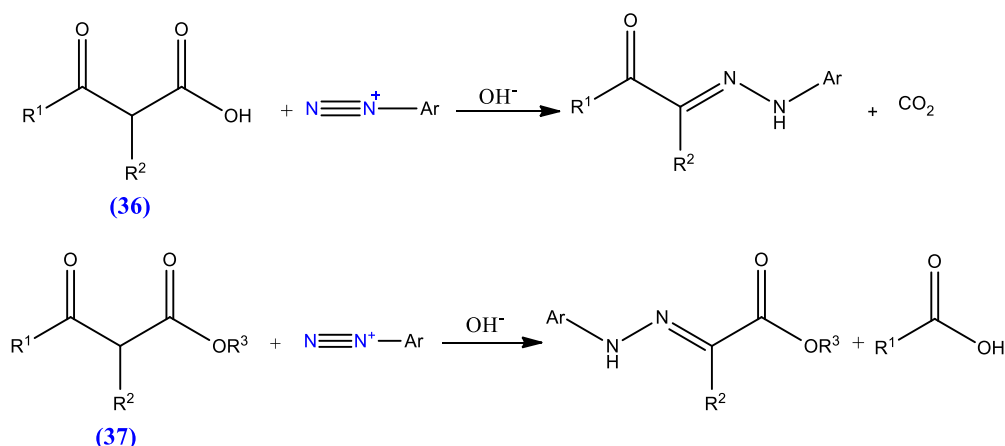
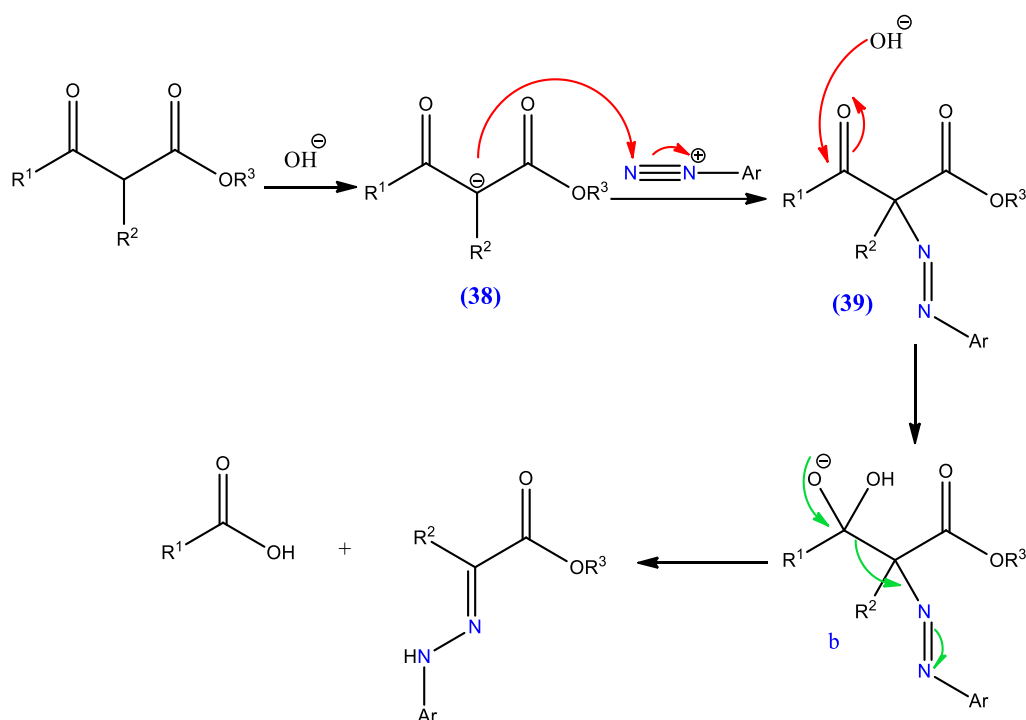


Schéma. 3

Cette synthèse met en jeu la formation de l'anion du méthylène activé (38) en présence d'ions hydroxydes.

Le sel de diazonium réagit avec cet anion pour créer l'intermédiaire azo (39). Un réarrangement est produit après l'attaque de l'ion hydroxyde conduisant à une décarboxylation et alors l' α -cétohydrazone est formée (Schéma. 4)[13].



Dans des conditions alcalines et aérobies, une réaction de diazénylation des composés à méthylène actif (**42**) avec des chlorures d'aryldiazine (**40**) a été effectuée récemment. Il est possible de réaliser la réaction soit sous l'effet de chauffage, soit à température ambiante en présence de lumière DEL bleue, même si cette dernière condition s'est révélée relativement efficace [14].

Le radical cation instable phényldiazène (**41**) est probablement issu de l'oxydation par l'oxygène du chlorhydrate de phénylhydrazine (**40**). En présence d'iode, il peut agir comme un piège pour les intermédiaires radicalaires azotés (**43**) produits à partir des composés à méthylène actif (**42**), afin de fournir les diazènes (**44**). Après une tautomérisation, ces derniers peuvent produire des hydrazones (**45**), comme mentionné sur le schéma 5 [15].

Toutefois, les mêmes produits de réaction peuvent être obtenus grâce à un mécanisme ionique de type Japp-Klingemann [14].

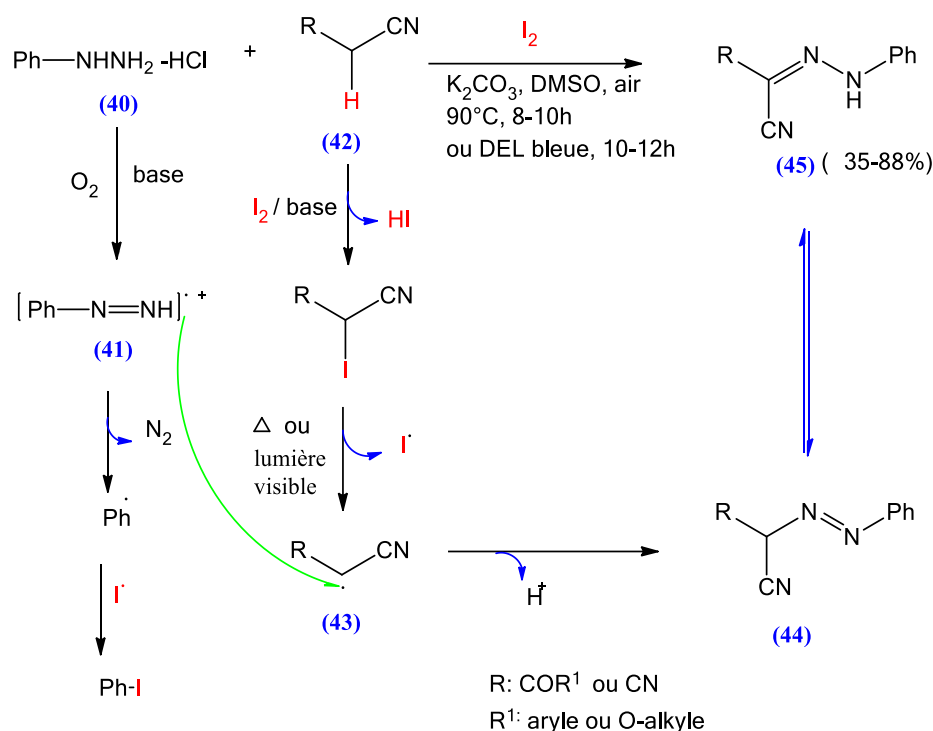


Schéma. 5

En outre, la condensation faite sous irradiation micro-ondes se présente comme un avantage technique qui permet d'obtenir des résultats similaires de la synthèse classique dans un temps de réaction bref.

Donc, le 2-hydrazinobenzothiazole (47) a été synthétisé à partir du 2-mercaptobenzothiazole (46) en utilisant de l'hydrazine hydratée dans le méthanol sous irradiation micro-onde pendant une minute (Schéma. 6) [16].

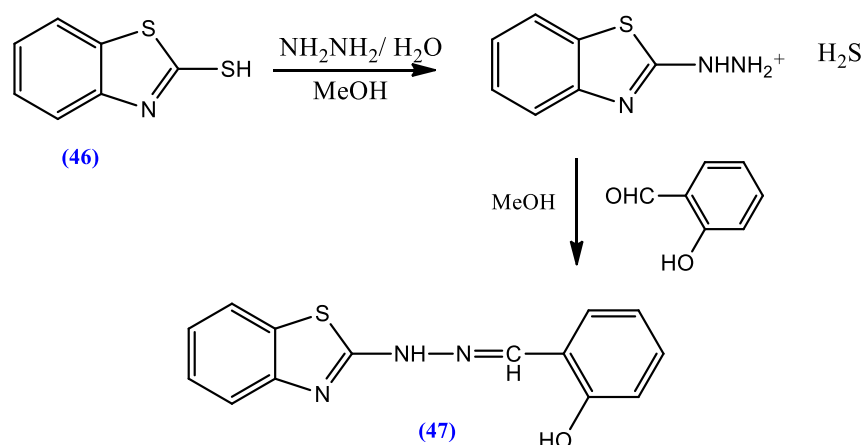
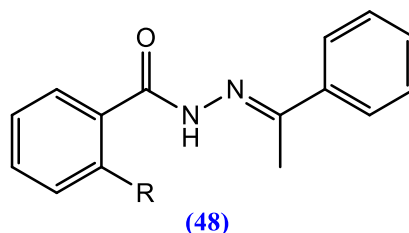


Schéma. 6

Dernièrement, *Andrade et al* [17] ont mentionné la production d'*N*-acylhydrazones (48) à l'aide de réactions sous microondes. La synthèse a été réalisée pour l'obtention de grandes quantités sans utilisation de solvant. Donc, en ajoutant une hydrazine à un équivalent de cétone ou d'aldéhyde assistée par une irradiation microondes (200W, température allant de

150°C à 260°C, pendant quelques minutes), ils ont pu récupérer les hydrazones correspondantes avec des rendements allant jusqu'à 98% (**Schéma. 7**).



H,R= OH

Schéma. 7

Cependant, un groupe de chercheurs (2001) [18] ont rapporté une réaction assistée par micro-ondes sans catalyseur, support solide ou solvant, entre des dérivés 5-oxobenzopyran-2(1H)-ones (**49**) et différentes hydrazines aromatiques et hétéroaromatiques (**Schéma. 8**). Une augmentation considérable de la vitesse de la réaction est clairement observée par rapport au protocole classique, ce qui offre une voie écologique vers plusieurs hydrazones hétérocycliques (**50**).

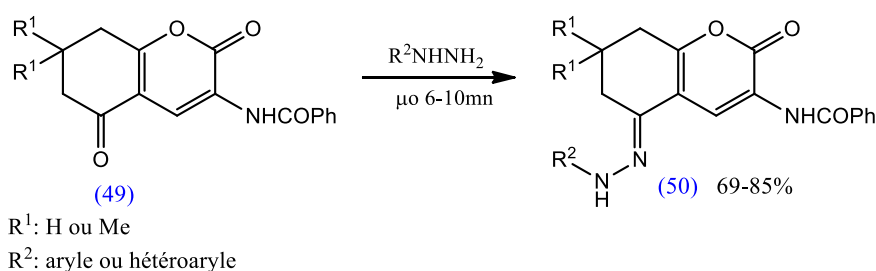


Schéma. 8

Un autre groupe d'hydrazone composé de genre hydrazide-hydrazone a été le thème d'étude de *P. Mail kumaran et al* (2013) [19]. Les composés obtenus ne se limitent pas à être des intermédiaires, mais ils sont également des composés organiques très efficaces. Telle que la synthèse faite par addition de l'isatine (indole-2, 3-dione) à l'hydrazine hydratée (**Schéma. 9**).

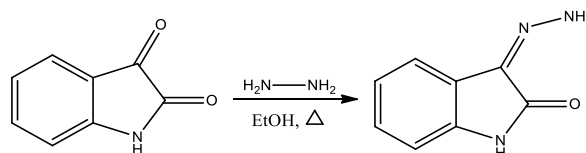


Schéma. 9

Le 2-cyano-N¹-(1-(pyridine-3-yl)éthylidène)acétohydrizide (**53**) [20], qui est une hydrazone combinée de type hydrazide-hydrazone, a été développé en combinant la cyanoacétylhydrazine (**51**) avec la 3-acétylpyridine (**52**) dans le 1,4-dioxane (**Schéma. 10**).

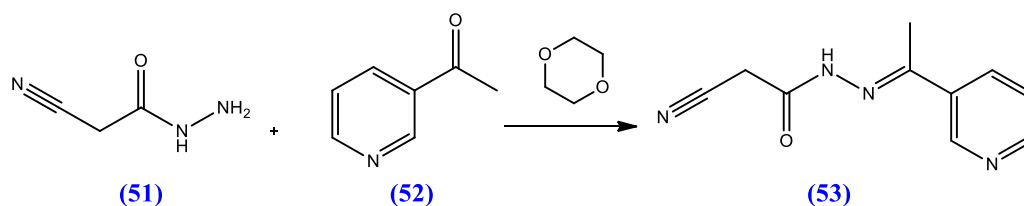


Schéma.10

III. Réactivité des hydrazones

En vue de leur structure, Les hydrazones ont des caractéristiques ambivalentes, où le carbone azométhine est à la fois électrophile et nucléophile. Le caractère électrophile de la double liaison C=N, fortement polarisée, est similaire à celui des imines. Toutefois, le doublet non liant de l'atome d'azote terminal lui confère un caractère nucléophile par effet mésomère (renversement de polarité ou effet umpolung) [21].

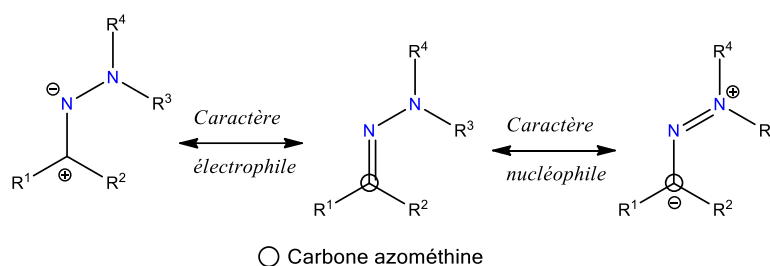


Figure II.6. Caractère électrophile et nucléophile des hydrazones

En outre, comparativement avec les cétones, les hydrazones ont des propriétés analogues, telles que la présence de protons acides en position α . Les réactions électrophiles, nucléophiles, radicalaires, de fonctionnalisation C-H, d'hydrolyse et de réduction peuvent donc être impliquées par les hydrazones [21].

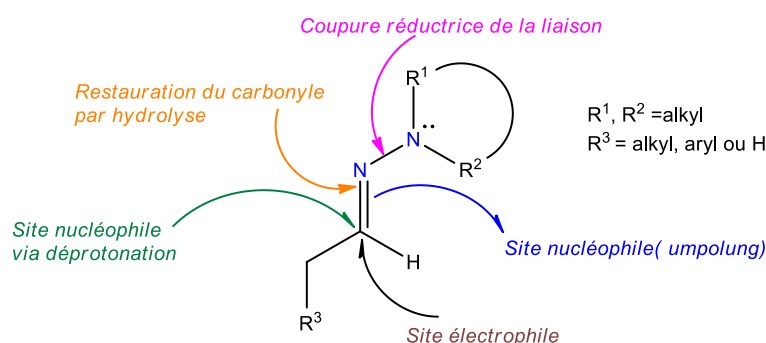


Figure II.7. Réactivité des N,N-dialkylhydrazones

III.1. Comportement nucléophile

Le déplacement du proton est assuré par la réaction des hydrazones N-monosubstituées (54) avec divers électrophiles au niveau de l'atome d'azote terminal. On peut facilement réaliser la N-acylation des hydrazones en utilisant des anhydrides d'acide ou des

chlorures d'acyle (Schéma. 11) [22].

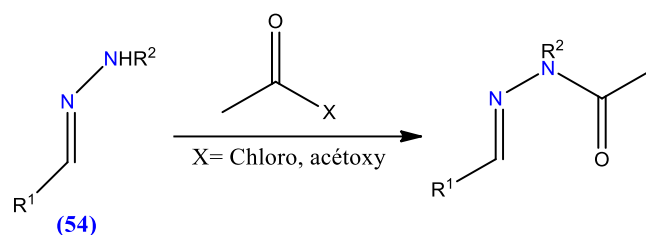


Schéma. 11

De plus, bien que les protons en position α de l'hydrazone soient moins acides que ceux en position α d'une fonction carbonyle, ils peuvent néanmoins être enlevés dans un environnement fortement basique. Cette propriété a été récemment utilisée pour la synthèse d'oxazolopyridazines (55) (Schéma. 12) [23].

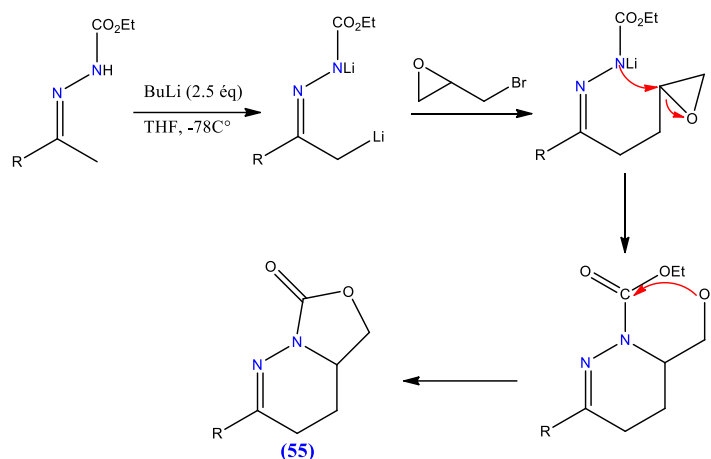


Schéma. 12

III.2. Comportement électrophile

Les hydrazones chirales de type SAMP ou RAMP (57), dérivées de la (S)-1-imino-2-méthoxyméthylpyrrolidine ou de son énantiomère (R) (56), représentent l'une des applications récentes les plus fascinantes. Elles sont utilisées pour des additions stéréosélectives de divers composés organométalliques [24].

Les amines fonctionnalisées (58) sont obtenues par réduction de la liaison N-N des hydrazones, ce qui permet de contrôler précisément la diastéréo- et l'énantiosélectivité, comme illustré dans le schéma 13.

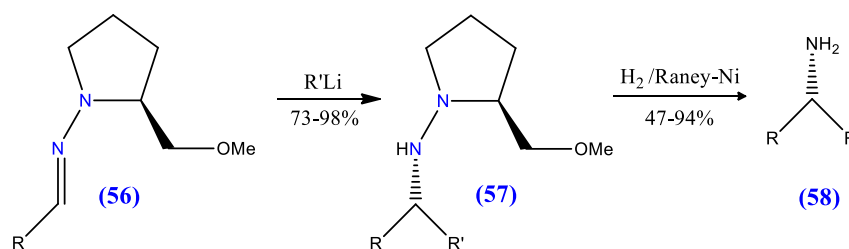
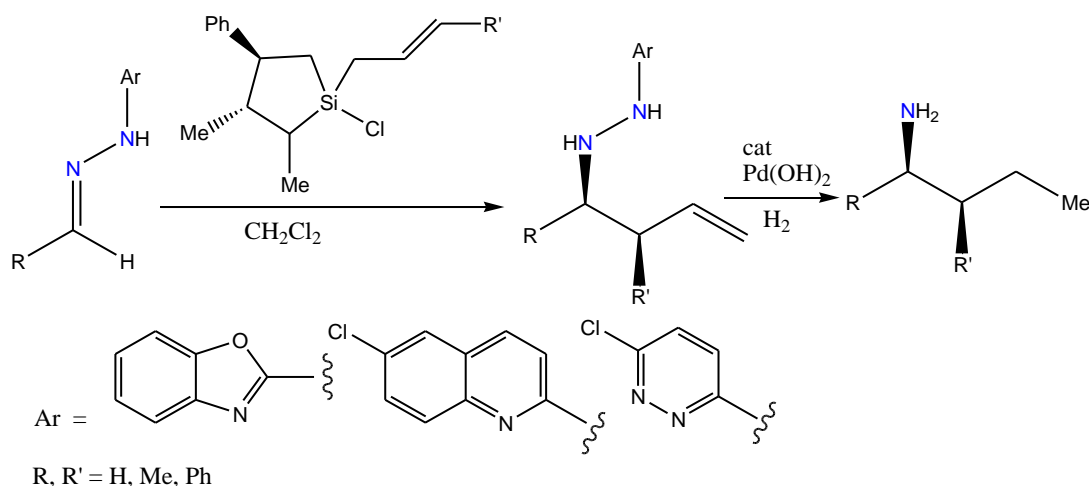


Schéma. 13

La bibliographie a apporté la synthèse asymétrique des amines en utilisant des réactions d'additions nucléophiles sur des hydrazones soigneusement sélectionnées. Selon M.I Feske et al. [25], une nouvelle classe d'hydrazones N-hétéroaryl a été synthétisée (**Schéma. 14**). Les réactions ont été effectuées à différentes températures dans le dichlorométhane en fonction des substituants (R, R' et Ar). Dans cette situation, les allyles chlorosilanes jouent le rôle d'inducteur de chiralité.



L'allyle chlorosilane est positionnée dans le système hétéroaryle de manière à ce que la réaction soit hautement sélective (énantiosélective ou diastéroselective). Le taux de rendement peut être de 95 %. Finalement, les hydrazides sont doucement réduites (hydrogénation $\text{Pd(OH)}_2/\text{H}_2$) afin de donner naissance aux amines optiquement pures.

III.3. Les hydrazones en tant que ligands

Les hydrazones fonctionnelles peuvent être utilisées comme ligands pour les métaux de transition dans des réactions de couplage spécifiques, dans des configurations appropriées. Par exemple, les hydrazones de type N-méthyl N-phényl sont employées dans les réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Ce processus catalysé par le palladium permet de coupler un halogénure d'aryle avec un acide arylboronique. Les ligands choisis pour ce type de couplage ont été le glyoxal bis-méthyl-N-phénylhydrazone (**59**) et la 2-pyridine carboxaldéhyde N-méthyl-N-phénylhydrazone (**60**) (**Schéma. 15**) [26].

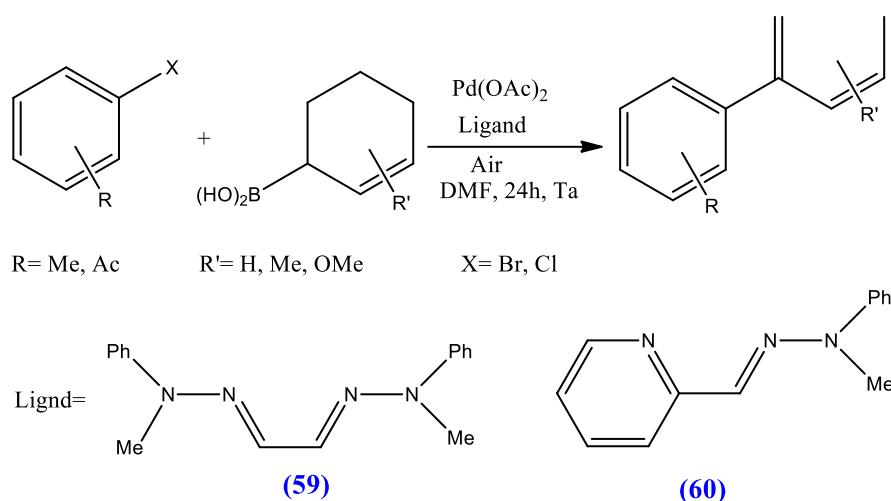


Schéma. 15.

Plus précisément, le groupe précédent de chercheurs a étudié l'hydrazone (59) sur un ensemble d'halogénures aromatiques et d'acides arylboroniques différemment substitués afin de valider la réaction. En présence d'hydrazone (60), Le couplage produit des rendements quantitatifs et des taux de "turnover" significatifs. Ces réactions peuvent être effectuées dans des conditions aérobies.

Il est donc possible que ces hydrazones remplacent efficacement les ligands phosphines couramment employés dans la réaction pallado-catalysée de Suzuki-Miyaura.

IV. La stabilité des hydrazones

Les hydrazones revêtent une importance cruciale tant sur le plan chimique que biologique. Des études approfondies [27] ainsi que des analyses cinétiques ont contribué à une meilleure compréhension des mécanismes liés à la formation et à l'hydrolyse des composés contenant des doubles liaisons carbone = azote.

La stabilité intrinsèque de ces composés est supérieure à celle des imines, ce phénomène pouvant s'expliquer par la participation d'un doublet libre d'azote N^2 ($C=N^1-N^2$) dans la délocalisation électronique (Figure II.8). Dans cette situation [28], la densité de charge négative augmente sur l'atome de carbone imine, présentant une charge négative formelle dans les structures de résonance (61) pour les alkyldiazones et (62) pour les acyldiazones, ce qui diminue sa sensibilité à l'hydrolyse et donc sa stabilité hydrolytique.

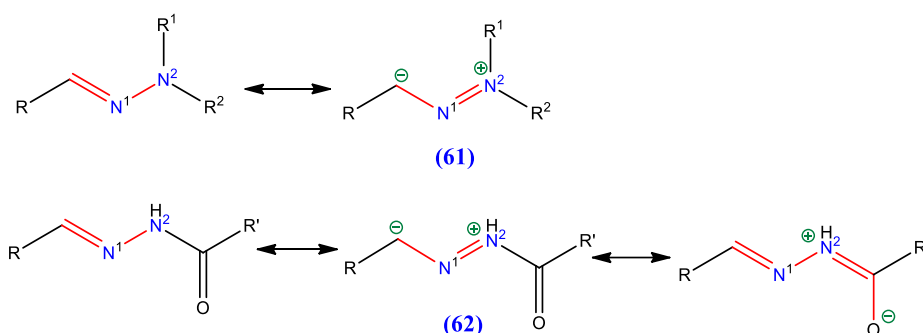


Figure II.8. Formes de résonance d'alkyl et d'acylhydrazones

Dernièrement (2019), Li et ses collègues [29] ont corroboré le raisonnement précédent et ce en discutant d'une autre raison latente : les liaisons hydrazones présentent une stabilité thermodynamique accrue dans l'eau et sont plus inertes cinétiquement par rapport aux imines classiques.

Dans ce cas, l'atome N terminal de l'hydrazone présente une électronégativité plus élevée que celle de l'atome de carbone du groupement alkyle adjacent R' dans une imine. Les effets inductifs attracteurs d'électrons, qui sont causés par cette électronégativité [30], ont la capacité de diminuer la basicité de l'atome d'azote de la liaison imine. La protonation de la liaison C=N sera donc plus complexe dans les hydrazones que dans les imines [29].

V. Intérêts des hydrazones

V.1. Activité pharmacologique des hydrazones

Les hydrazones jouent un rôle essentiel dans la synthèse chimique. Elles sont employées pour identifier et quantifier différents métaux, pour préparer des composés avec différentes structures et pour la séparation des composés carbonylés en chimie analytique [31].

On les utilise aussi à diverses fins biologiques, telles que leur utilisation comme herbicides, insecticides ou régulateurs de l'augmentation des plantes [32].

Les produits dérivés des hydrazones ont un rôle essentiel dans le domaine de la thérapie. D'après des études, il a été démontré que les hydrazides/hydrazones ont des effets antibactériens [33] anticonvulsants [34] et antituberculeux [35, 36].

Ces constatations ont conduit Wagnat. W.W et al [37] à synthétiser de nouveaux hydrazides-hydrazones et à étudier leurs éventuelles activités antitumorales.

Les mêmes scientifiques ont réussi à synthétiser facilement un dérivé d'hydrazide-hydrazone (64) en faisant réagir de la cyanoacétylhydrazine (63) avec du benzaldéhyde. Ce produit a servi à la synthèse de dérivés de pyridazine, de 1,2,3-triazole et de pyrazole. Les

produits nouvellement synthétisés ont été testés pour évaluer leurs activités antitumorales *in vitro* contre trois lignées cellulaires tumorales humaines représentant différents types de tumeurs, à savoir l'adénocarcinome du sein (MCF-7), le cancer du poumon non à petites cellules (NCI-H460) et le cancer du SNC (SF-268). Il a été constaté que certains de ces composés présentaient des effets inhibiteurs sur les trois lignées cellulaires, indiquant leur utilisation potentielle dans le développement d'agents anticancéreux [37]. Le schéma suivant montre la méthode de synthèse d'un dérivé 1,2,3-triazole (65) d'après *Wagnat. W.W et al* (Schéma. 16).

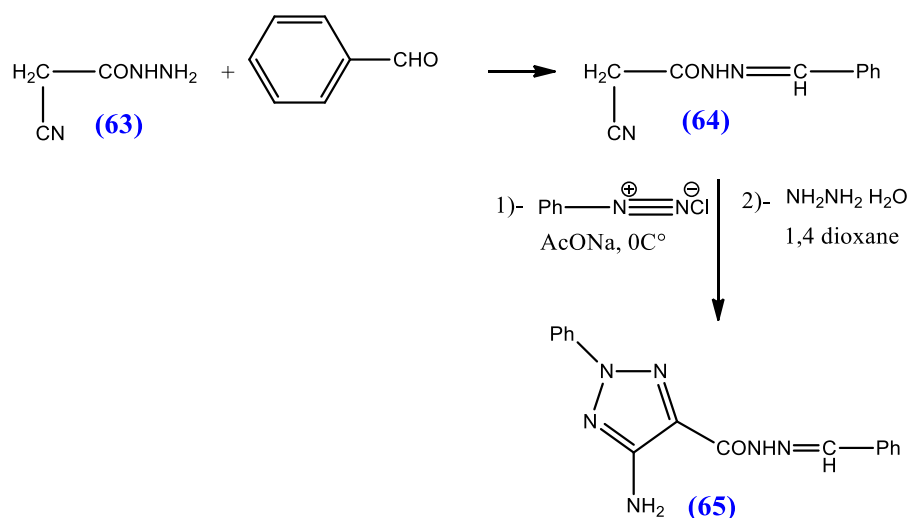
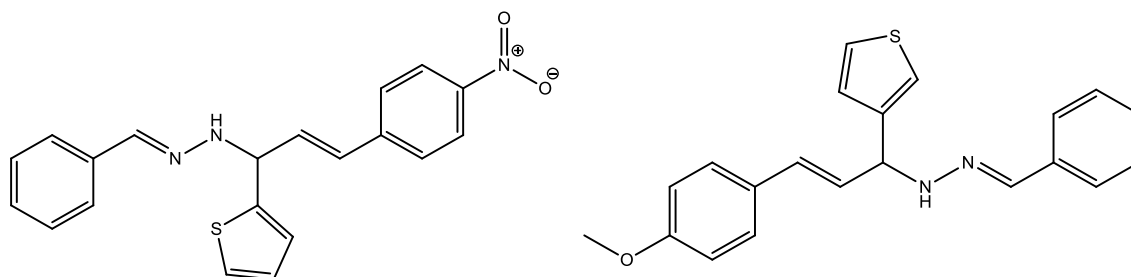
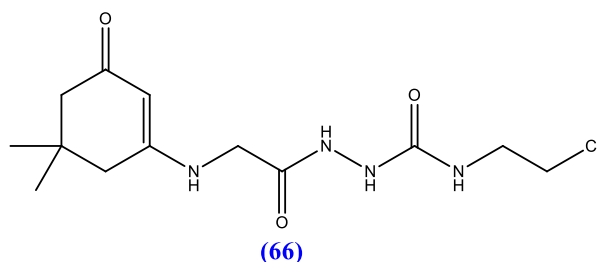


Schéma. 16

De nouveaux dérivés d'hydrazone ont été synthétisés par *Harpreet Randhawa* et ses collègues [38] à partir du thiophène chalcones. Leur activité antioxydante a été évaluée et on a noté une nette amélioration de cette activité avec l'incorporation des groupes nitro et méthoxy.

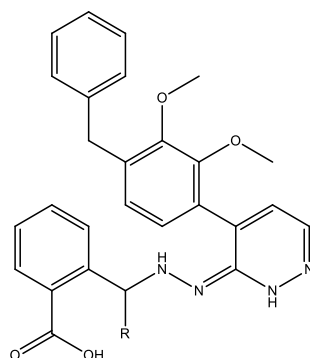


En revanche, un dérivé d'hydrazone acyclique le 4-(2-chloroéthyl)-1-(2-(5,5-diméthyl-3-oxocyclohex-1-enylamino) acetyl) semicarbazide (66) possède une activité cytotoxique *in vitro* contre la lignée cellulaire d'hépatome [39].



En outre, *Mohamed, H. M* et ses collaborateurs ont réalisé la synthèse d'hydrazones à partir de 1-[4-(2-méthoxybenzyl)-6-arylpyridazin-3(2H)-ylidène] hydrazines et de diacétyl [40].

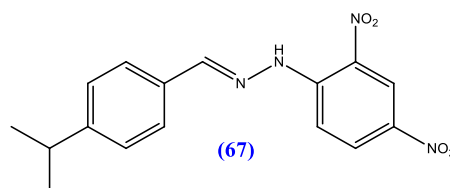
L'activité antimicrobienne des produits synthétisés a été étudiée contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.



V.2. Inhibiteurs de corrosion

Une évaluation de l'activité anti-corrosive a récemment été réalisée sur l'hydrazone (E)-1-(2,4-dinitrophényl)-2-(4-isopropylbenzylidène)hydrazine (67) synthétisée par *Khamaysa et al* (2020) [41], dans le but de valoriser les dérivés des 2,4-dinitrophénylhydrazones. À l'aide de la spectrophotoélectronique par rayons X (XPS), on a évalué les caractéristiques d'inhibition de la corrosion de ce composé sur de l'acier au carbone API 5L-X60 dans une solution HCl 1,0 M. Selon les conclusions de *Khamaysa* et ses collègues (2020) [41], la performance du composé testé en tant qu'inhibiteur de corrosion a été prouvée, avec une efficacité d'inhibition de 96,32% à une concentration de 5.10^{-3} M. Selon la méthode de polarisation, ce composé a été identifié comme un inhibiteur de caractère mixte, qui empêche à la fois les réactions anodiques et cathodiques. Il a été développé une étude computationnelle basée sur la méthode de la DFT. D'après les résultats obtenus, il a été observé que la présence de groupes nitro dans la structure de l'échantillon permet une inhibition notablement efficace par rapport aux dérivés d'hydrazone précédemment étudiés. De cette façon, cette étude pourrait être utilisée comme base pour des études ultérieures sur

l'inhibition de la corrosion.



V.3. Source d'énergie renouvelable

L'utilisation croissante des combustibles fossiles entraîne une hausse notable des gaz à effet de serre comme le dioxyde de carbone et le méthane dans l'environnement, ce qui contribue en partie au réchauffement climatique [42]. Ce grave problème environnemental à l'échelle mondiale a engendré une grande préoccupation publique et une grande attention scientifique.

Dans le cadre de la recherche de systèmes artificiels de réduction photocatalytique du CO₂, les matériaux solides poreux jouent un rôle intéressant dans la recherche de systèmes de catalyse hétérogène. Ces matériaux font l'objet d'un effort de recherche en plein essor.

Une structure organique covalente liée à l'azine, COF-JLU2 [43], a été conçue et synthétisée par condensation d'hydrate d'hydrazine et de 1,3,5-triformylphloroglucinol dans des conditions solvothermales pour la première fois. Le nouveau matériau de structure organique covalente combine des micropores permanents, une cristallinité élevée, une bonne stabilité thermique et chimique et des sites d'activation d'hétéroatomes abondants dans le squelette COF-JLU2 possède une surface BET modérée de plus de 410 m²/g avec un volume de pore de 0.56 cm³/g. En particulier, COF-JLU2 présente une absorption remarquable de carbone dioxyde (jusqu'à 217 mg/g) et de méthane (38 mg/g) à 273 K et 1 bar, ainsi qu'une sélection élevée du CO₂ par rapport au N₂ (77 fois). De plus, nous soulignons que sa capacité de stockage d'hydrogène (16 mg/g) est supérieure à celle des COFs enregistrés à 77 K et 1 bar [43].

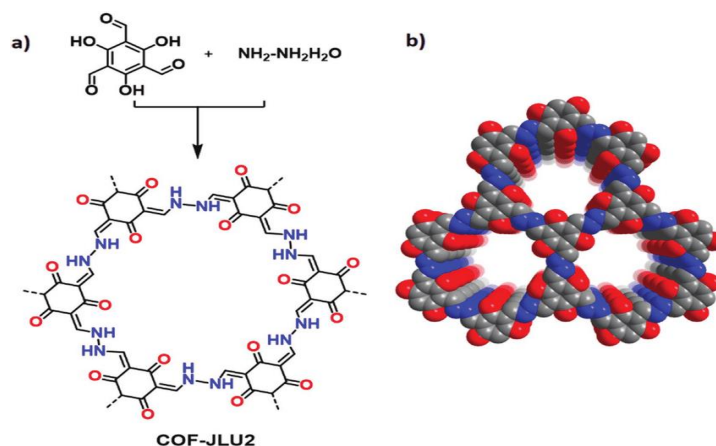


Figure II.9. La structure de COF-JLU2

V.4. Capteur sub-ppb miniaturisé pour la mesure du formaldéhyde gazeux en air intérieur

Le méthanal, connu aussi sous le nom de formaldéhyde, est un gaz incolore très irritant présentant diverses sources d'émission. À l'extérieur, il provient principalement des gaz d'échappement des véhicules et des résidus de combustion des incinérateurs. À l'intérieur, il est présent dans de nombreux matériaux de construction tels que les résines urée-formol utilisées dans les mousses isolantes, les panneaux de particules et de bois agglomérés, ainsi que dans des produits comme les peintures, colles, vernis et textiles [44]. Ainsi, dans les espaces intérieurs, certains matériaux libèrent progressivement du formaldéhyde dans l'air. Ce composé est également présent dans divers produits ménagers, ainsi que dans les produits cosmétiques en tant qu'agent conservateur et antimicrobien [45].

Le formaldéhyde est principalement inhalé et provoque des irritations oculaires et respiratoires pour des concentrations de 1,25 à 3,75 mg.m⁻³ dans l'air. Depuis le 15 juin 2004, le Centre international de recherche sur le cancer a modifié le classement du formaldéhyde en raison d'une corrélation significative entre l'exposition des travailleurs au formaldéhyde et l'incidence de cancers du nasopharynx. Il appartient maintenant au groupe I des substances considérées comme « certaines cancérigènes pour l'homme » [46].

Cependant, cette décision nécessiterait une révision des seuils d'exposition pour les travailleurs et l'établissement de normes de qualité de l'air. Des instruments très précis sont disponibles pour évaluer le formaldéhyde. Étant donné que ces appareils sont souvent très coûteux, la méthode de référence utilisée aujourd'hui par tous les laboratoires d'analyse implique l'utilisation de cartouches de silice imprégnées d'un réactif, la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH). En remplissant une cartouche d'air, la DNPH réagit avec tous les composés carbonylés (aldéhydes et cétones) pour former l'hydrazone correspondante. La chromatographie en phase liquide permet ensuite de séparer ces différentes hydrazones, y compris celle spécifique au formaldéhyde, assurant ainsi la sélectivité nécessaire [47].

VI. Références

1. Schneider, Y.; Legault, C.Y.(2016) “Diazirines as Precursor of Electrophilic Nitrogen for the Synthesis of Disubstituted Hydrazines and Heterocyclic Compounds”, *Manuscript en préparation*.
2. RudlerBernardDenise. H, , M,Stéphane. (janvier 2000) Oxydation catalysée par le méthyltrioxorhénium d'aldéhydes et de cétones N,N-diméthylhydrazones avec H₂O₂ : formation de nitriles à partir d'aldéhydes et régénération des cétones .*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Série IIC -* ; Chimie 3(10):793-801.
3. Verma. G, , A, Marella, M, Shaquiquzzaman, M, Akhtar, M,Rahmat Ali, and M, Mumtaz Alam. (Apr-Jun 2014) *A review exploring biological activities of hydrazones* .*J Pharm Bioallied Sci*; 6(2): 69–80.
4. michelot. D.. (1989) *J. Toxicol. clin. Exp* , 9, 83-99.
5. Le goff. G., J. Ouazzani. (2014) *Bioorg & Med. Chem* , 6529-6544.
6. Shinogawa. H.,S.Kuribayashi,T.Teruya, K.Suenaga,H.Kigoshi.(2006) *Tetrahedron let*, , 47, 1409-1411.
7. Guo, Y., Yan, Y.-Y., Yang, C., Yu, X., Zhi, X.-Y., and Xu, H. (2012) Regioselective synthesis of fraxinellone-based hydrazone derivatives as insecticidal agents, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 22, 5384-5387.
8. Bailly. C, G Vergoten. (2020) *Pesticide Biochemistry and Physiology, Fraxinellone: from pesticidal control to cancer treatment, Elsevier* –.
9. Qu, H., Yu, X., Zhi, X., Lv, M., and Xu, H. (2013) Natural-product-based insecticidal agents 14. Semisynthesis and insecticidal activity of new piperine-based hydrazone derivatives against *Mythimna separata* Walker in vivo, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 23, 5552-5557.
10. Caroline. R.. (2011) *Des isonitriles aux hydrazones*, thèse doctorat , 75-76.
11. Yoann Schneider. (2016) *Utilisation des diazirines comme source d'azote électrophile pour la synthèse d'hydrazines et déhétérocycles*, thèse de doctorat.
12. Cui, X., Vlahakis, J. Z., Crandall, I. E., and Szarek, W. A. (2008) Anti-Plasmodium activity of tetrazolium salts, *Bioorganic & medicinal chemistry* 16, 1927-1947.
13. R. R. Phillips *Organic Reactions*, ed. R. Adams, John Wiley&Sons(1959), 10,144-178
14. Cordis, G. A., Maulik, N., Bagchi, D., Engelman, R. M., and Das, D. K. (1993) Estimation of the extent of lipid peroxidation in the ischemic and reperfused heart by monitoring lipid metabolic products with the aid of high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography A* 632, 97-103.
15. Esterbauer, H., Cheeseman, K., Dianzani, M., Poli, G., and Slater, T. (1982) Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe²⁺ in rat liver microsomes, *Biochemical Journal* 208, 129-140.
16. Boggust. W.A., W. Cocker. (1949) *J. Chem. Soc*, 355-62.
17. Andrade. M.M., T.B.Maria. (2010) *J. Comb. Chem*, 12, 245-247.
18. Jeselnik, M., Varma, R. S., Polanc, S., and Kocevar, M. (2001) Catalyst-free reactions under solvent-free conditions: microwave-assisted synthesis of heterocyclic hydrazones below the melting points of neat reactants, *Chemical communications (Cambridge, England)*, 1716-1717.
19. Mail kumaran P, V. Mangayarkarasi, P. Parasuraman, S. Bhagyalakshmi, K. Vamsi krishna, N. Shireesha. (2013) *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry*, 1(2) , 104 – 109.
20. Mohareb, R. M., Fleita, D. H., and Sakka, O. K. (2011) Novel synthesis of hydrazide-hydrazone derivatives and their utilization in the synthesis of coumarin, pyridine, thiazole and thiophene derivatives with antitumor activity, *Molecules* 16, 16-27.
21. Lazny. R., A. Nodzewska. (2010) *Chem. Rev*, 110, 1386.

22. El Khadem. H, Z. M. El-Shafei, M.M. Mohammed-Ali. (1964) *J. Org. Chem.*, 29, 1565.
23. Dang T. T., U. Albrecht, K. Gerwien, M. Siebert, P. Langer. (2006) *J. Org. Chem.*, 71, 2293.
24. Denmark. S. E., T. Weber, D. W. Piotrowski. (1987) *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 2224.
25. Feske. M.I, A.B. Santanilla, J.L. Leighton. (2010) *Org. Lett*, 12, 688-691.
26. Mino. T., Y. Shirae, M. Sakamoto, T. Fujita. (2005) *J. Org. Chem*, 70, 2191-2194.
27. Cordes. E.H., W.P. Jencks. 1963 *J. Am. Chem. Soc*, 85, 2843-2848.
28. Kalia, J., and Raines, R. T. (2008) Hydrolytic stability of hydrazones and oximes, *Angewandte Chemie International Edition* 47, 7523-7526.
29. Jiao, T., Wu, G., Zhang, Y., Shen, L., Lei, Y., Wang, C. Y., Fahrenbach, A. C., and Li, H. (2019) Self-assembly in water with N-substituted imines, *Angewandte Chemie International Edition*.
30. Kölmel, D. K., and Kool, E. T. (2017) Oximes and hydrazones in bioconjugation: mechanism and catalysis, *Chemical reviews* 117, 10358-10376.
31. Du-Hoi. N., N. Xuong, N. Ham, F. Bénon, R. Roger. (1953) *J. Chem. Soc.*
32. Pozdnyakova. I., P. Sstafshed. (2001) *Biochemistry*, 40, 13720.
33. Szarvasi. E., L. Fontaine, A. Betbeder-Matibet. (1973) *J. Med. Chem.* 16, 281.
34. Eisa. H.M., A.S. Tantawy, M.M. El-Kerdawy. (1991) *Pharmazie*, 46, 182;
35. Kuc. S. G. , I. K. zel, S. Rollas, I. Ku'c, u'kgu' zel, M. Kiraz, *Eur. (1999). J. Med. Chem*, 34 1093.
36. Bukowski. L., M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, Z. Andrzejczyk. (1999) *Pharmazie* 54 651.
37. Wagnat Wahiba Wardakhan and Eman Mohamed Samir. (2012) *J. Chil. Chem. Soc.*, 57, N° 2
38. Kamboj, Anjoo; Randhawa, Harpreet; Saluja. (2014) *Ajay Kumar World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(2), 3146-3159.
39. El-Sabbagh, Osama I.; Rady, Hanaa M. (2009) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(9), 3680– 3686
40. Kandile, N. G.; Mohamed, M. I.; Zaky, H.; Mohamed, H. M. (2009) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1989-1996
41. Khamaysa, O. M. A., Selatnia, I., Zeghache, H., Lgaz, H., Sid, A., Chung, I.-M., Benahmed, M., Gherraf, N., and Mosset, P. (2020) Enhanced corrosion inhibition of carbon steel in HCl solution by a newly synthesized hydrazone derivative: Mechanism exploration from electrochemical, XPS, and computational studies, *Journal of Molecular Liquids* 315, 113805.
42. Leaf, D., Verolme, H. J., and Hunt Jr, W. F. (2003) Overview of regulatory/policy/economic issues related to carbon dioxide, *Environment International* 29, 303-310.
43. Li, Z., Zhi, Y., Feng, X., Ding, X., Zou, Y., Liu, X., and Mu, Y. (2015) An azinelinked covalent organic framework: synthesis, characterization and efficient gas storage, *Chemistry—A European Journal* 21, 12079-12084.
44. Pichard A. (2005) Fiche Toxicologique, INERIS–DRC-01-25590-01DR023, ; 3-6.
45. Vincent R. Point de Repère : Inventaire des Agents Chimiques CMR Utilisés en France en 2005. INRS Hygiène et sécurité du travail. *Cahiers de notes documentaires. 4e trimestre*, 2006 ; 205 : 83-96.
46. Gaudin N, Groose Y. (2004) IARC classifies formaldehyde as carcinogenic to humans, Release n° 153, *IARC*, 1.
47. M I Helaleh , M Kumemura, S Fujii, T Korenaga. (2001) A new fluorimetric method for the determination of formaldehyde in air based on the liquid droplet sampling technique. *The Analyst.*; 126 (1): 104-8.

CHAPITRE III
GÉNÉRALITÉS SUR LES
BASES DE SCHIFF

I. Introduction

Les imines, également appelées azométhines ou bases de *Schiff*, se distinguent par la présence d'un double bond de nitrogène à un atome de carbone. Les caractéristiques pharmacologiques des bases de *Schiff* sont considérées comme diverses, et elles sont principalement utilisées comme des agents antimicrobiens, notamment avec des propriétés antibactériennes, antifongiques, antipaludiques et antiviraux, mais aussi comme des agents anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux [1, 2].

On connaît les imines pour leur facilité de synthèse et leur diversité structurale [3]. Depuis quelques années, de nombreuses études se sont concentrées sur la conception et la synthèse de composés multifonctionnels à base d'imine, qui présentent des structures intéressantes et des applications potentielles dans différents domaines.

La présence de la famille azométhine est une caractéristique commune de ces composés, qui peut être donnée par la formule générale $R^1R^2C=NR$. Dans ce cas, les groupements R, R^1 et R^2 sont habituellement des substituants alkyl, aryl, hétéroaryl, hydrogène ou métalliques (généralement Si, Al, B, Sn) collés sur le groupe imino (C=N) au carbone ou au nitrogène. À savoir le type du radical R attaché aux groupes azométhiques, il existe deux catégories d'imines : les aldimines et les cétimines. Si les substituants R^1 et R sont des alkyles ou des aryles et R^2 est de l'hydrogène, on aura les aldimines, alors que si les substituants R^1 et R^2 sont des alkyles ou des aryles, on aura les cétimines. Lorsque le radical R est un groupement hydroxyle OH, on obtient l'oxime et si le radical R est un groupement amino, il se forme l'hydrazine correspondante [4, 5] (Figure III. 1).

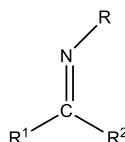


Figure III. 1. La structure chimique d'une imine

II. Synthèse des imines

Après l'apparition de ces composés, plusieurs protocoles ont été rapportés pour leur fabrication. Généralement on obtient ces produits en condensant des amines primaires avec des composés carbonyles [3, 6].

II. 1. Réaction des aldéhydes et des cétones avec les amines

On observe le plus souvent une condensation acido-catalysée entre une amine et un aldéhyde ou une cétone dans différents solvants à température ambiante ou sous reflux [7] (Schéma.1).

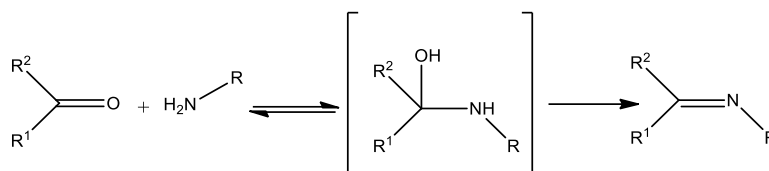


Schéma.1

✚ Mécanisme

On utilise généralement de l'éthanol et du méthanol pour préparer ce type de composé, que ce soit à température ambiante ou sous reflux. On forme un carbinolamine, un élément instable, lorsque l'atome de nitrogène nucléophile de l'amine attaque le carbone carbonyle. On observe fréquemment l'existence de molécules d'eau lors de la synthèse des imines, ce qui peut entraîner une réaction réversible (hydrolyse) [8] en libérant les éléments de départ, ou former un double bond C=N en éliminant une molécule d'eau (schéma. 2).

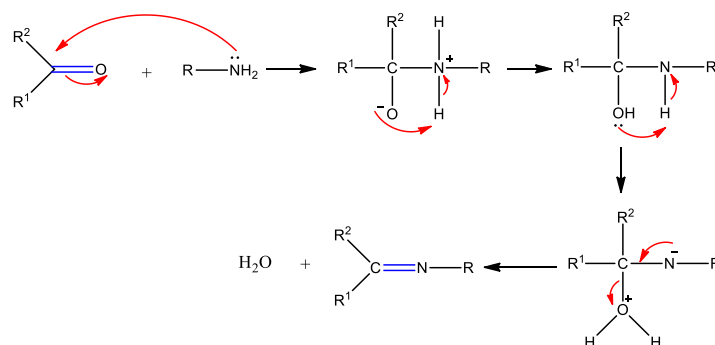


Schéma. 2

II. 2. Catalyse par l'acide de Lewis

De plus, la synthèse des imines peut être réalisée à l'aide d'un acide de Lewis (AL). Dans ce cas, ces acides ont deux fonctions. Tout d'abord, ils déclenchent la réaction en se fixant à un site nucléophile sur le groupement cétonique du composé (68), ce qui entraîne l'activation de la molécule pour une attaque nucléophile par l'amine. Ensuite, ils jouent le rôle d'agents déshydratants en se liant à l'oxygène, ce qui favorise l'élimination de l'eau lors de l'étape de déshydratation (Schéma. 3) [9].

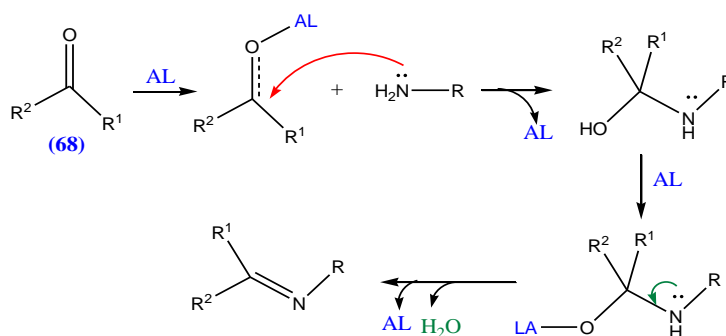


Schéma. 3 [10]

II. 3. Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir d'alcools et d'amines

Comme la majorité des aldéhydes et des cétones sont obtenus à partir des alcools correspondants par oxydation, dernièrement, *H. Tian et ses collègues* [11] ont réussi à obtenir des dérivés simples des imines en oxydant les amines et les alcools (**Schéma. 4**).

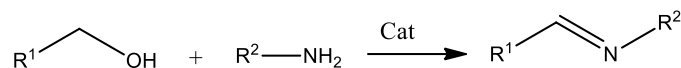


Schéma. 4

Une fois cette approche générale adoptée, *Largeron* [12] a rapporté une méthode efficace d'oxydation d'amine (**Schéma. 5**).

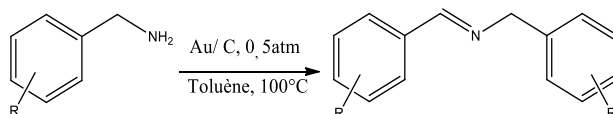


Schéma. 5

II. 4. Synthèse d'imines à partir de nitriles et d'alcools secondaires

En 2016, une méthode a été présentée par *S. H. Hong et ses collègues* pour la synthèse sélective d'imines à partir de nitriles (**69**) et d'alcools secondaires (**70**), en utilisant une stratégie de transfert d'hydrogène catalysée par un complexe de dihydruure de ruthénium avec la pyridine [13] (**Schéma. 6**).

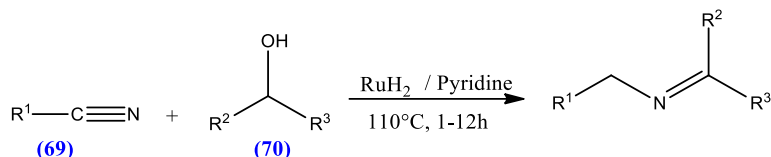
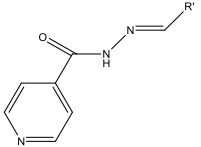
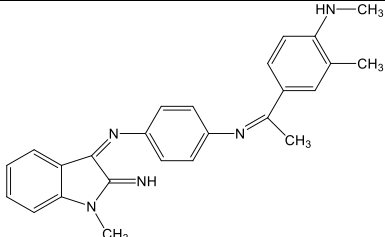
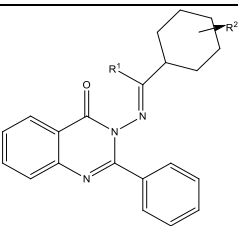
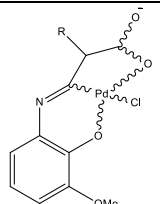
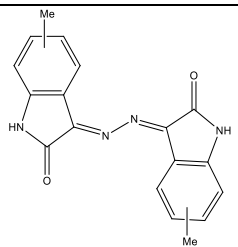
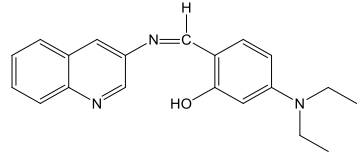
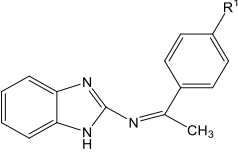


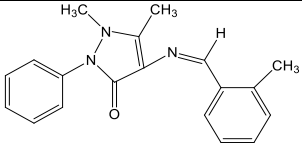
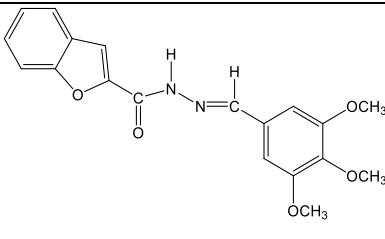
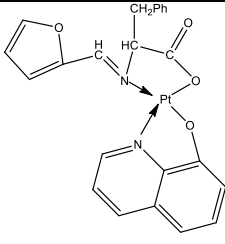
Schéma. 6

III. Importance des imines en chimie pharmaceutique

Dans cette section, nous mettrons l'accent sur la valeur de l'innovation de nouvelles imines, mettant en évidence l'intérêt de ces composés et leurs applications dans de nombreuses spécialités de la chimie médicale. Tandis que les imines soient essentiellement considérées comme des précurseurs dans diverses synthèses, elles sont également présentes dans de nombreux produits naturels et synthétiques bioactifs et ont été démontrées comme étant essentielles pour leurs activités biologiques [14]. Les bases de Schiff sont d'importants ingrédients pharmaceutiques actifs en raison de leur diversité d'activités biologiques.

Tableau III. 1. Quelques imines ayant des activités pharmacologiques.

Auteur	Structure	Activité
Beena T S et coll (2016) [15]		Activité analgésique
Raza.H et coll (2018) [16]		Activité analgésique
Raza.H et coll (2018) [16]		Activité antivirale
Biernasiuk. A et coll (2018) [17]		Activité antibactérienne
Gao.J et coll (2014) [18]		Activité antitumorale
Gnanasoundari V G et coll (2018) [19]		Activité cytotoxique
Raza.H et coll (2018) [16]		Activité anti-inflammatoire

Raza.H et coll (2018) [16]		Activité anti-inflammatoire
Badhei k et coll(2018) [20]		Activité antifongique
Özlen Altun et Melike Özge Koçer (2020) [21]		Activité anti-microbienne Activité antioxydante Activité cytotoxique

IV. Autres usages des imines

Les imines suscitent de l'intérêt dans de nombreux domaines de la vie, en plus de leur utilisation en biologie.

IV. 1. Catalyse chimique

Les recherches de *T. Maharana* et ses collègues [22] indiquent que les complexes de polymérisation des imines sont significativement impliqués dans diverses réactions de catalyse. L'activité catalytique de ces composés est affectée par le type de ligands qu'ils incorporent, des sites de coordination et des ions métalliques. Un nouveau type de complexes de manganèse (II) et manganèse (III), substitués par bis (salicylidène)-1,2-diimino-2-méthyléthane, ont été préparés et étudiés. Ces complexes, dérivés des imines, incluent des formes de Mn (III) qui fonctionnent efficacement comme des simulateurs de peroxydase lorsqu'ils interagissent avec l'ABTS, un réactif hydrosoluble. Ces complexes montrent une activité peroxydasique remarquablement élevée, vraisemblablement en raison de leur capacité à structurer une coordination entre le substrat moléculaire, le peroxyde d'hydrogène, et les ions de manganèse [23].

IV. 2. Comme inhibiteur de corrosion

K. Lakhdar [24] a étudié les imines en tant qu'agents anti-corrosion pour l'acier doux dans l'acide chlorhydrique de concentrations variant entre 1,0 et 6,0 M. Il a analysé les énergies d'activation avec et sans inhibiteurs. Selon les données de polarisation galvanostatique, tous les composés étudiés agissent comme des inhibiteurs cathodiques. Chaque agent anti-corrosion a pour effet de réduire le courant cathodique, avec une réduction

particulièrement notable observée pour l'aniline N-(p-méthoxybenzylidène) sur le courant de protection.

IV. 3. Dans la polymérisation

Les complexes organocobaltes de *Schiff* sont responsables de l'initiation de la polymérisation et de la copolymérisation en émulsion des monomères de diényl et de vinyle. Par exemple, les dérivés d'imine bis (imine)pyridine à base de fer (III) et de cobalt (II) ont montré une activité remarquable dans la formation de polymères d'éthylène et dans la copolymérisation de l'éthylène et de l'1-hexène [25, 26].

IV. 4. Dans le traitement des eaux usées

D'après *Vibhute Y* et ses collègues (2015) [27], les imines peuvent être largement utilisées pour la préservation de l'environnement, notamment dans le traitement des eaux usées à cause de leur capacité à former des complexes avec divers métaux de transition, comme les métaux lourds des déchets industriels et les éléments radioactifs des déchets nucléaires. Selon *Abu- Dief M A* et ses collaborateurs (2015) [26], ces molécules montrent une forte affinité pour les métaux de transition, surtout l'Uranium (VI), et elles se montrent très efficaces lorsqu'elles agissent en tant que ligands.

V- Références

1. Adams. M., Y. Li, H. Khot, C. De Kock, P.J. Smith, K. Land, K. Chibale and G.S. Smith. (2013) *Dalton Trans.*, , 42, 4677- 4685.
2. Bhat. M.A., M.A. Al-Omar and N. Siddiqui. (2013) *Med. Chem. Res*, 9, 4455-4458.
3. Schiff. H., Justus Liebigs. (1864) *Ann. Chem*, 131, 118-119.
4. Venkataramanan. N. S., G. Kuppuraj and S. Rajagopal. (2005) *Coord. Chem. Rev*, 249, 1249-1268.
5. Ray. A., S. Banerjee, R. J. Butcher, C. Desplanches and S. Mitra. (2008) *Polyhedron* , 27, 2409-2415.
6. Qin. W., S. Long, M. Panunzio and S. Biondi. (2013) *Molecules*, 18, 12264–12289.
7. Fischer. Hp., C. A. Grob and E. Renk. (1959) *Helv. Chim. Acta*, 42, 872.
8. Kamel Mokhnache, Ahlem Karbab & Nouredine Charef. (2020) *J. Mar. Chim. Heterocycl*, Volume 19, Issue 4, Page 16-22.
9. Chakraborti. A.K., S. Bhagat and S. Rudrawar. (2004) *Tetrahedron Lett*, 45, 7641–7644.
10. Huang. B., H. Tian, S. Lin, M. Xie, X. Yu and Q. Xu. (2013) *Tetrahedron Lett*, 54, 2861–2864.
11. Huang. B., H. Tian, S. Lin, M. Xie, X. Yu and Q. Xu. (2013) *Tetrahedron Lett*, 54, 2861–2864.
12. Langeron. M.. (2013) *Eur. J. Org. Chem*, 2013, 5225-5235.
13. Kim. D., B. Kang and S. H. Hong. (2016) *Org. Chem. Front*, 3, 475-479.
14. Guo. Z., R. Xing, S. Liu, Z. Zhong, X. Ji and L. Wang. (2007) *Res* , 342, 1329–1332.
15. Shan P M, Namsheer B, Harindran D, Beena T S , et Sebastian M k. (2016) Evaluation of analgesic and anti oxidant activities of Schiff bases. *European journal of pharmaceutical and medical research*, 3(4), 418-424.
16. Munawar K S, Haroon S M, Hussain S A, et Raza H. (2018) Schiff Bases: Multipurpose Pharmacophores with Extensive Biological Applications. *Basic and applied sciences*, 14, 217-229.
17. Muche S, Harms K, Biernasiuk A, et Malm A. (2018) New Pd(II) Schiff Base complexes derived from ortho-vanillin and L-tyrosine or L-glutamic acid: Synthesis, characterization, crystal structures and biological properties. *Polyhedron*, 151, 465-477.
18. Liang C, Xia J, Lei D, Li X, Yao Q, Gao J. (2014) Synthesis, in vitro and in vivo antitumor activity of symmetrical bis-Schiff base derivatives of isatin. *European journal of medicinal chemistry*, 74, 742-750.
19. Thirunavukkarasu T, Sparkes H A, Natarajan K ,et Gnanasoundari V G. (2018) Synthesis, characterization and biological studies of a novel Cu(II) Schiff base complex. *Inorganica chimica acta*, 473, 255-262.
20. El-ajaily M, Maihub A, Mahanta U, et Badhei k. (2018) Mixed ligand complexes containing Schiff bases and their biological activities. *Rasayan journal of chemistry*, 11(1), 166-174.
21. Özlen Altun ; Melike Özge Koçer. 2020 *Comptes Rendus. Chimie*, 23, no. 2, p. 127-142.
22. A.K.Sutar,Y.Das,S. Pattnaik¹,N. Nath¹,P. Rath²,T. Maharana. (2013) Synthesis and structural studies of nickel complex supported by-ONNO-tetra dentate Schiff-base ligand: efficient catalysts for oxidation of phenol, *International Journal of Materials Science and Applications*.
23. Maneiro.M, Manuel.R.Bermejo, M.I.Fernandez,A.G.Fomeas,A.AgonzalezNoyaa ,A.Tyryshinb. (2003) A new type of manganese-Schiff base complex, catalysts for the disproportionation of hydrogen peroxide as peroxidase mimics, *New journal of*

- chemistry.*
24. K.Lakhdar. (2011) Acylation d'une amine primaire en vue de l'obtention d'un précurseur de base de schiff, Mémoire de fin d'études, Université de Ouargla.
 25. kumar S, NathDhar D , et Saxena P N. (2009) Applications of metal complexes of Schiff bases, *Journal of scientific and industrial research* 68(3), 181-1870.
 26. Abu-Dief M A, et Mohamed I A. (2015) A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. *Journal of basic and applied sciences*, 4, 1-15.
 27. Zangade S B, Shinde A, Chavan, et Vibhute Y. (2015) Solvent-free, environmentally benign syntheses of some imines and antioxidant activity, source: orbital. *The electronic journal of chemistry*, 7 (3), 208-214.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

La deuxième partie « travail expérimental » est subdivisée en trois chapitres :

- ✚ Le premier chapitre se focalise sur l'explication des structures des produits préparés tels que les carbonyles α , β -insaturés, les dérivés d'hydrazone et les dérivés de la base de *Schiff*, en analysant leurs spectres IR, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , COSY ...
- ✚ Le deuxième chapitre présente d'une part les protocoles expérimentaux suivis lors de la préparation des composés concernés par notre étude et d'autre part expose les résultats trouvés tels que les déplacements chimiques, les rendements, R_f , les points de fusion, ... Les différentes étapes de synthèse ont été établis au sein du laboratoire des Sciences Analytiques, Matériaux et Environnement et aux laboratoires pédagogiques, *université Larbi Ben M'Hidi*.
- ✚ Le dernier chapitre se concentre sur l'évaluation biologique de certains produits préparés. Cette étude a été faite au centre de recherche CRBT-Constantine.

Produits utilisés

Solvants

- Ethanol
- Méthanol
- Acétone
- Chloroforme
- DMSO
- Dichlorométhane
- Benzène de pétrole

Réactifs

- Acide sulfurique
- para- Fluoroaniline
- Benzylamine
- Vaniline
- Soude caustique
- Benzaldéhyde
- Chlorobenzaldéhyde
- para-isoprpylbenzaldéhyde
- Cyclohexanone
- Cyclopentanone
- 3-méthylcyclopentanone
- para-méthylbenzaldéhyde
- 2-méthylcyclopentanone
- DNPH
- Tétraphtaldéhyde
- Sulfate de cuivre
- Chlorure de magnésium

Appareillages d'analyse

- ✚ Les spectres IR des produits synthétisés sont établis dans l'intervalle (400-4000 cm^{-1}) avec l'utilisation de spectromètre **VERTEX 70**.
- ✚ Les spectres RMN sont accomplis en utilisant un spectrophotomètre type **BRUKER (300, 400 MHz)** pour le proton et de type **BRUKER (100 MHz)** pour le carbone 13. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz).
- ✚ Pour évaluer le point de fusion des solides, il a été requis d'utiliser un appareil de mesure numérique **I A 9000** séries.
L'Agitation mécanique est accomplie grâce à un appareil type **HEIDOLPH stirer (RZRO/RZR 1)**.
- ✚ Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (**Merck 60 F254, épaisseur : 0.2 mm**) et ont été révélées par une lampe UV réglée à 254 et 365 nm et par un bain d'iode.
- ✚ La lecture de l'absorbance pour l'activité antioxydante a été effectuée grâce à un lecteur de microplaque **Perkin Elmer (EnSpire Alpha Plate Reader)** multimode.

CHAPITRE I
RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. Introduction

Sur la base des études menées lors des rappels bibliographiques sur la synthèse des dérivés d'imine, des dérivés des cétones α , β -insaturées, de même que des dérivés d'hydrazones ayant un intérêt pharmacologique, nous avons essayé de synthétiser, au niveau du laboratoire, quelques dérivés pouvant présenter une activité biologique intéressante.

La vanilline est un composé organique aromatique qui se trouve naturellement dans les gousses de vanille. C'est le principal composant de l'arôme de vanille, donnant à cette épice son goût et son odeur caractéristiques. La vanilline peut également être synthétisée de manière industrielle à partir de plusieurs sources, telles que le bois de gaïac, le clou de girofle, ou même à partir de la lignine, un sous-produit de l'industrie papetière. En raison de son coût de production relativement bas, la vanilline synthétique est largement utilisée dans les industries alimentaires, des boissons, et des parfums pour imiter la saveur de la vanille naturelle. C'est pour tous ces motifs, la vanilline a été réactivée avec des amines primaires, ce qui a donné naissance à des dérivés d'imine qui ont une activité biologique [1].

Les chalcones sont des composés carbonylés α , β -insaturés d'origine naturelle ou synthétique [2], possédant des noyaux aromatiques. Certaines de leurs molécules prennent une place distinguée dans la thérapie d'un grand nombre de maladies [3,4]. Les connaissances actuelles sur ces composés mettent en évidence la réactivité de leurs groupes fonctionnels. Pour cela, nous nous sommes intéressées à synthétiser quelques chalcones en vue de leur utilisation comme produit de départ pour d'autres réactions. A partir des dérivés du benzaldéhyde avec des cétones possédant des hydrogènes α mobiles, on a pu préparer, selon la réaction de Claisen-Schmidt [5], différentes chalcones avec de bons rendements. Puis, la réaction de ces dernières avec la 2, 4-dinitrophénylhydrazine, dans un milieu méthanolique, acidifié favorise la synthèse des dérivés hydrazones, bien que les rendements soient modérés.

II. Synthèse des dérivés d'imine : la 4-(((2-fluorophényl)imino)méthyl)-3-méthoxyphénol (3a) et la 4-((benzylimino)méthyl)-3-méthoxyphénol (3b)

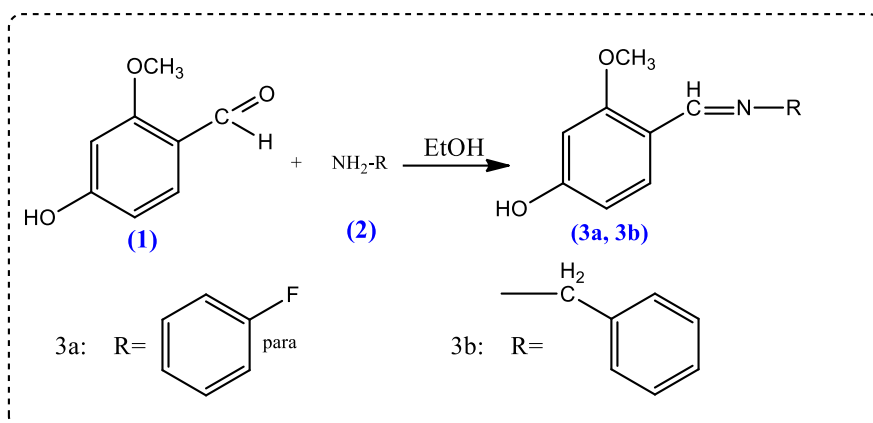


Schéma.1

En mélangeant quantités équimolaires de vanilline (1) avec des dérivés d'amines primaires (2) dans de l'éthanol, puis en agitant pendant cinq jours à température ambiante, on obtient les dérivés d'imine 3a et 3b, qui se présentent sous forme de cristaux jaune pâle et rouge brique brillant. Les rendements des composés obtenus sont respectivement 4,08 et 20,7 % (Schéma 1).

III. Synthèse des dérivés d'hydrazone

III.1. 1-((1E,4E)-1,5-bis(4-chlorophényl) penta-1,4-diène-3-ylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (7f), 1-((1E,4E)-1,5-bis(4-isoprpylphényl) penta-1,4-diène-3-ylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (7g) et 1-(2,6-bis((E)-4-chlorobenzylidène)cyclohexylidène)-2-(2,4-dinitrophényl)hydrazine (7h)

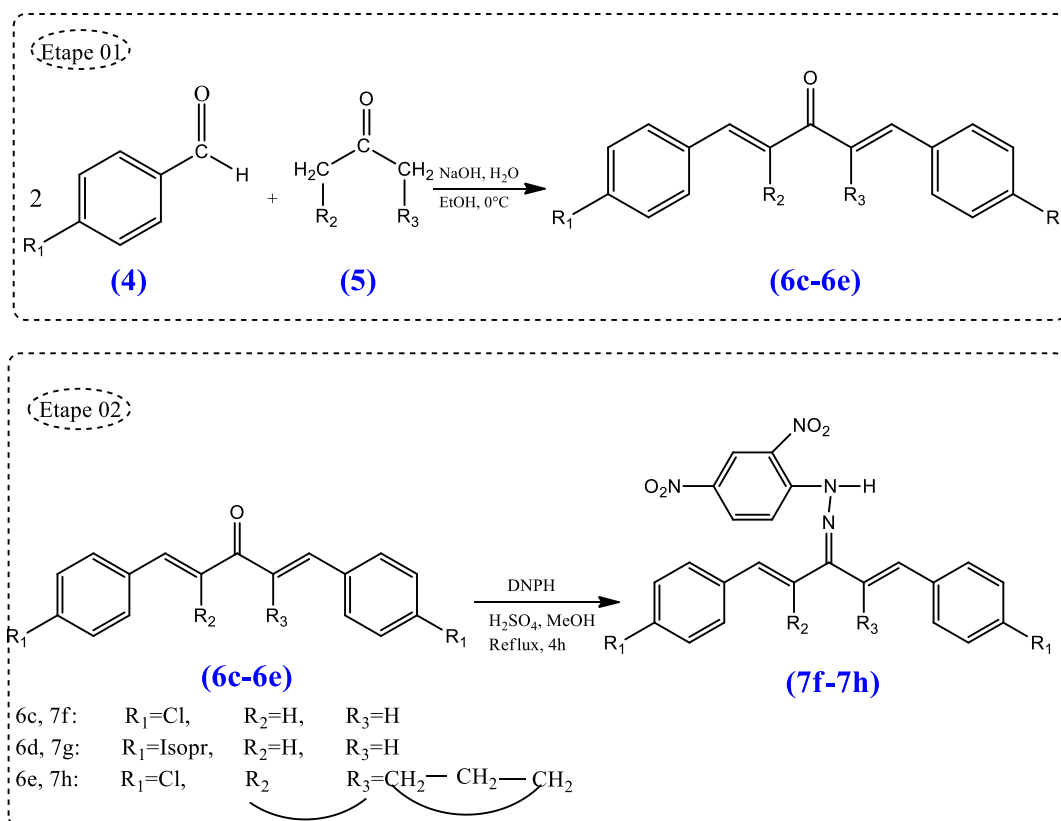


Schéma. 2

Etape 01 : Synthèse des chalcones (6c, 6d et 6e)

La condensation d'un équivalent molaire d'acétone et de cyclohexanone avec deux équivalents molaires du benzaldéhyde substitué (**4**) et en présence d'éthanol et d'hydroxyde de sodium 10 % à 0°C, pour une durée de 45min, a donné, après traitement et purification, les chalcones (**6c, 6d et 6e**) sous forme de cristaux jaunes. Les rendements des composés obtenus sont respectivement 10,86 ; 26,68 et 11,00 % (schéma 2).

Etape 02 : Synthèse des dérivés d'hydrazone (7f, 7g et 7h)

La réaction en quantité équimoléculaire, des chalcones (**6c, 6d et 6e**) avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine DNPH à reflux en présence de méthanol acidifié par l'acide sulfurique durant quatre heures, a donné les dérivés d'hydrazone (**7f, 7g et 7h**) sous formes de cristaux de couleur marron brillant, rouge brique et rouge brillant. Les rendements des composés obtenus sont respectivement 24,47 ; 39,09 et 57,36 % (Schéma 2).

III.2. Synthèse de 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène) cyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (10l) ; 1-(2,5-bis((E)-4-chlorobenzylidène)-3-méthylcyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (10m) et 1-(2,4-dinitrophényl)-2-(3-méthyl-2,5-bis((E)-4-méthylbenzylidène) cyclopentylidène) hydrazine 10n

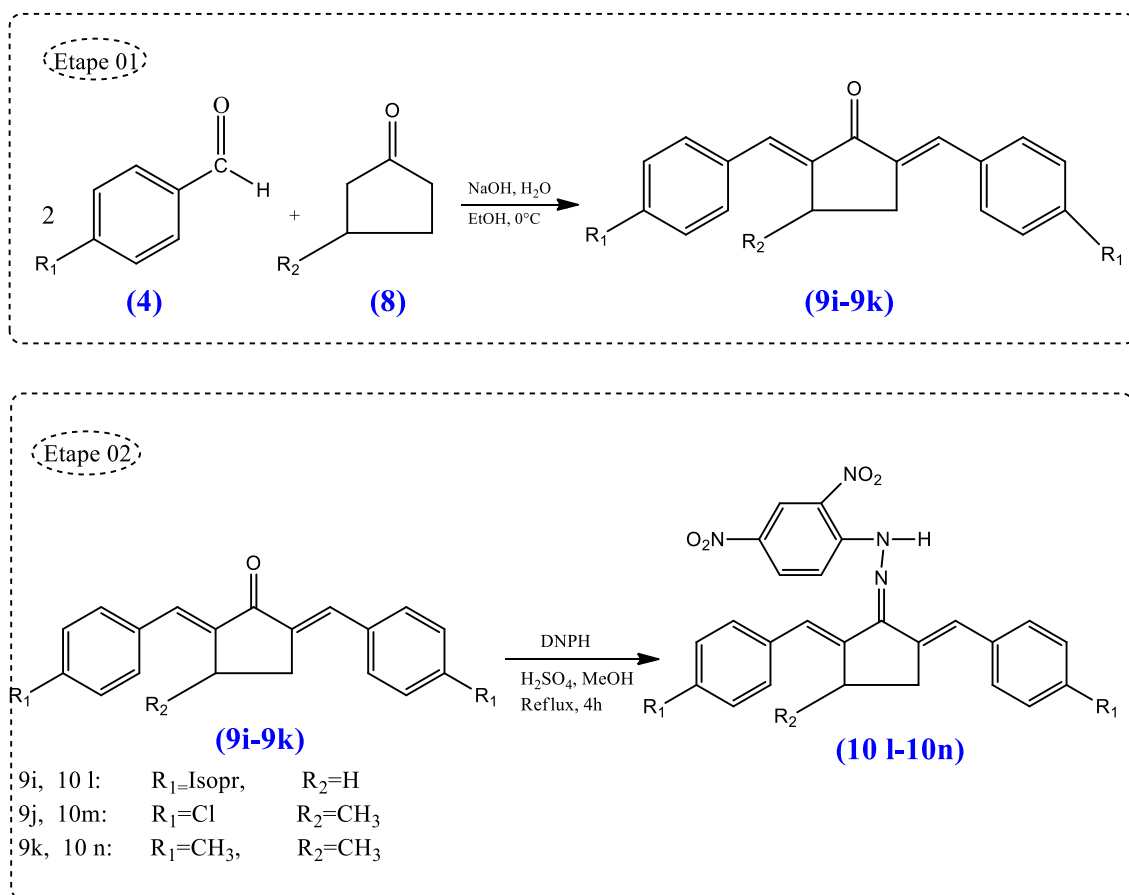


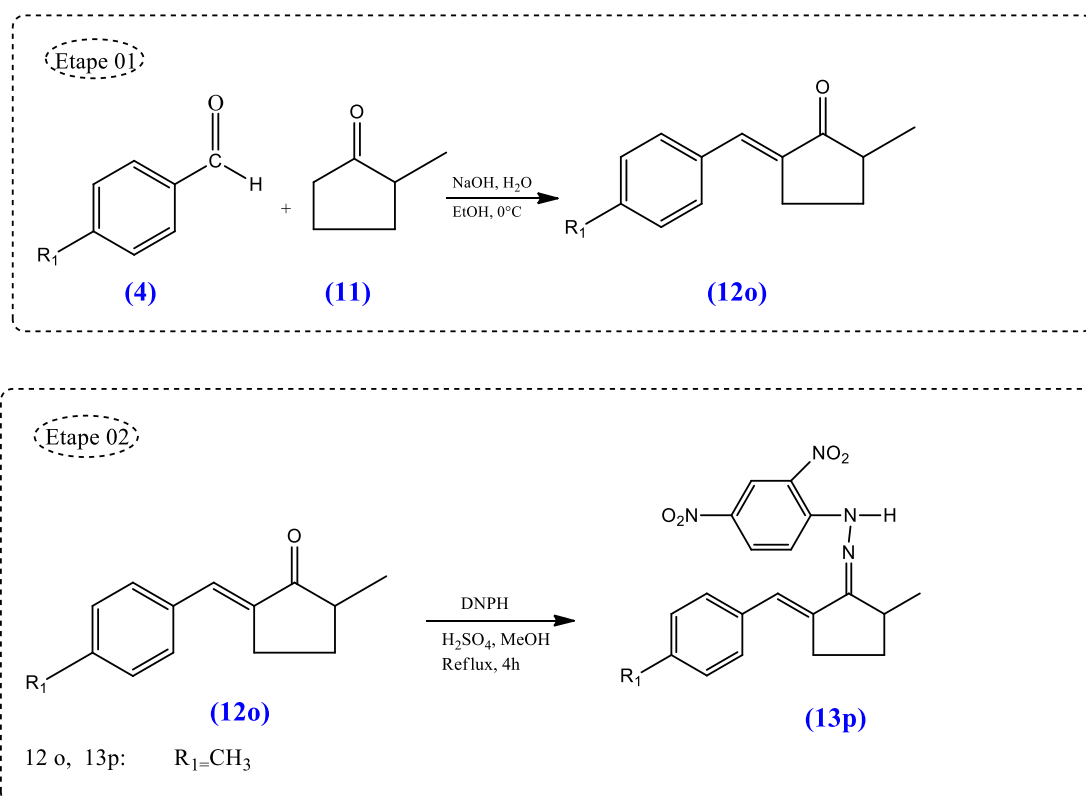
Schéma. 3

Etape 01 : Synthèse des chalcones (9i, 9j et 9k)

La condensation d'un équivalent molaire de cyclopentanone et de 3-méthylcyclopentanone avec deux équivalents molaires du benzaldéhyde substitué (**4**) et en présence d'éthanol et d'hydroxyde de sodium 10 % à 0°C, pour une durée de 45min, a donné, après traitement et purification, les chalcones (**9i**, **9j** et **9k**) sous forme de cristaux jaunes. Les rendements des composés obtenus sont respectivement 86 ; 76,99 et 52,98 % (schéma 3).

Etape 02 : Synthèse des dérivés d'hydrazone (10l, 10m et 10n)

La réaction en quantité équimoléculaire, des chalcones (**9i**, **9j** et **9k**) avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine DNPH à reflux en présence de méthanol acidifié par l'acide sulfurique durant quatre heures, a donné les dérivés d'hydrazone (**10l**, **10m** et **10n**) comme des cristaux ou de poudre de couleur rouge brique. Les taux de rendement des produits préparés sont de 42,30 ; 40,66 et 74,19 % d'une manière respective (schéma 3).

III.3.Synthèse de 1-(2,4-dinitrophényl) -2 -(2 -méthyl -5- ((E)-4-méthylbenzylidène) cyclopentylidène)hydrazine (13p)**Schéma 4****Etape 01 : Synthèse de la chalcone (12 o)**

La condensation aldolique en quantité équimolaire du para-méthylbenzaldéhyde (**4**) avec le 2-méthylcyclopentanone (**11**) en présence d'éthanol et d'hydroxyde de sodium 10 %

à 0°C, durant quatre heures d'agitation a donné, après traitement et purification, la chalcone (**12 o**) comme des cristaux jaunes. Le composé obtenu présente un rendement de 50 %. (Schéma 4).

Etape 02 : Synthèse du dérivé d'hydrazone (**13p**)

La réaction en quantité équimoléculaire, du chalcone (**12o**) avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine DNPH à reflux en présence du méthanol acidifié par l'acide sulfurique durant quatre heures, a donné le dérivé d'hydrazone (**13p**) comme des cristaux rouge brique. Le composé obtenu présente un rendement de 67,5 % (Schéma 4).

III.4. Synthèse de (*E*)-4-((2-(2,4-dinitrophényl)hydrazineylidène) méthyl) benzaldéhyde (**15**)

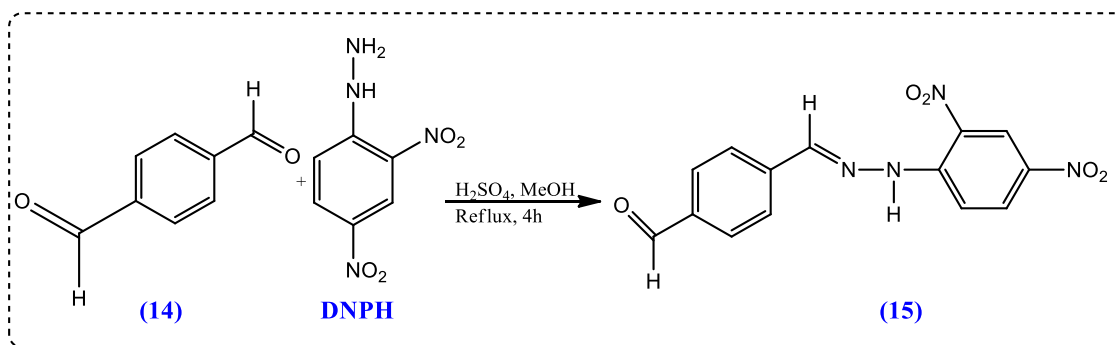


Schéma. 5

En milieu méthanolique acidifié par l'acide sulfurique, l'aldéhyde *para* phthalique (**14**) a réagit avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine **DNPH** en quantité équimoléculaire à reflux durant quatre heures en donnant le dérivé d'hydrazone (**15**) sous forme de poudre de couleur jaune orangée dont son rendement est évalué à 87,90 % (Schéma 5).

IV. Caractéristiques

IV.1. Caractéristiques des imines

On a obtenu les deux dérivés d'imine (**3a** et **3b**) sous forme solide avec faibles rendements : 4,08 et 20,7 %. Ils ont des points de fusion qui valent : 124 – 125 °C et 266 – 267 °C.

Le premier composé est soluble à froid dans l'acétone, alors que le deuxième se dissout dans l'acétone partiellement même à chaud.

Le composé **3a** est recristallisé dans l'acétone à froid avec un lavage minutieux avec l'éthanol pour enlever les traces de la vanilline, on a pu récupérer une poudre cristalline de couleur jaune pâle.

Le deuxième composé **3b** est recristallisé à chaud dans un mélange acétone /chloroforme

75/25, et dans ce cas on a pu récupérer des cristaux rouge brique.

Dans le mécanisme de formation des composés (**3a** et **3b**), une attaque nucléophile intervient suivie d'une élimination d'une molécule d'eau. La flexibilité des hydrogènes attachés à l'azote facilite également la condensation avec les aldéhydes, donnant naissance à des imines, communément appelées bases de *Schiff*. Pour déplacer l'équilibre en faveur de la formation de ces imines, l'élimination de l'eau est nécessaire, comme indiqué dans le schéma ci-dessous.

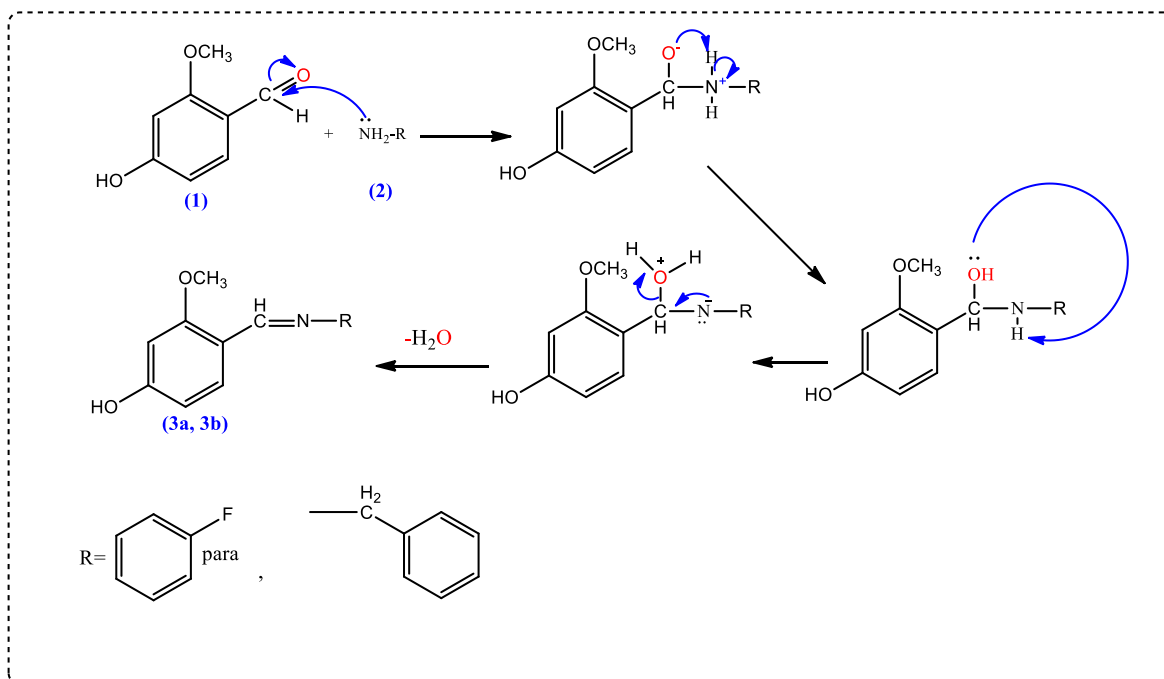


Schéma.6

IV.2. Caractéristiques des dérivés d'hydrazone

IV.2.1. Caractéristiques des chalcones « étape 1 »

Les chalcones synthétisées ont été obtenues sous forme solide avec des rendements entre (10,86 – 86%).

Ces substances se dissolvent à basse température dans le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le chloroforme. Les chalcones ont été purifiées par recristallisation dans de l'éthanol, formant des cristaux jaunes.

La formation des chalcones s'effectue en une seule étape selon son mécanisme réactionnel (réaction sur un seul côté) pour le composé (**12o**), et exige deux étapes (réaction sur deux côtés) pour les composés (**6c**), (**6d**), (**6e**), (**9i**), (**9j**) et (**9k**), dont il fait intervenir une aldolisation mixte qui passe d'abord par :

Stade 1

Une formation de l'énolate d'acétone ; on donne l'exemple des dérivés de la dibenzylidèneacétone. (**Schéma 7**)

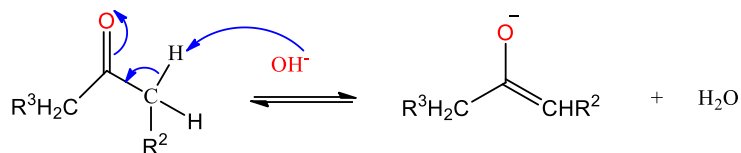


Schéma.7

Puis l'addition de cette énolate sur le groupement carbonyle du dérivé du benzaldéhyde. (**Schéma 8**)

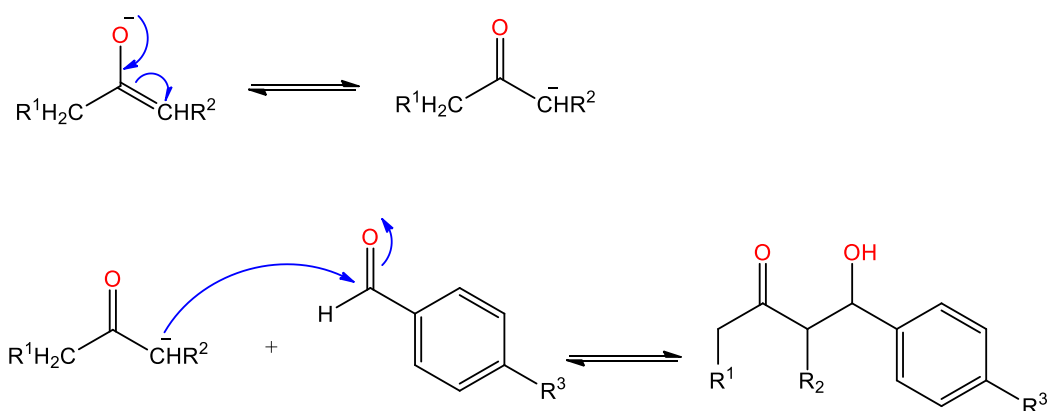


Schéma. 8

Une déshydratation qui consiste en l'élimination d'une molécule d'eau conduisant à la formation d'un seul composé, de configuration *trans*, stabilisé par conjugaison (**Schéma 9**).

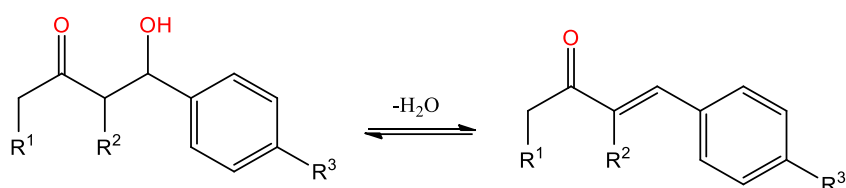


Schéma. 9

Stade 2

Pendant la deuxième étape, l'énolate du dérivé de la benzylidèneacétone se forme, puis s'ajoute au carbonyle le plus réactif, qui est dans ce cas le dérivé du benzaldéhyde restant (**Schéma. 10**).

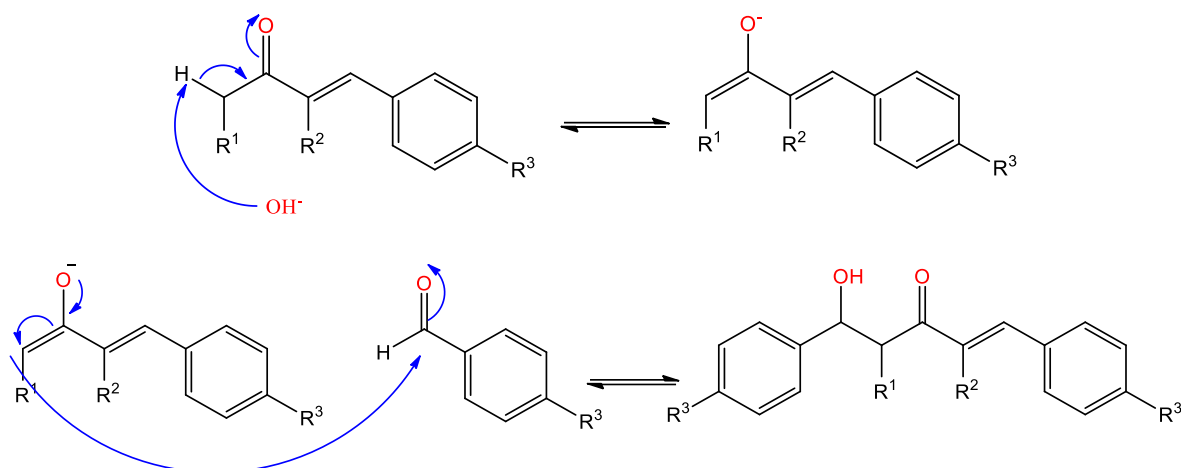


Schéma. 10

Enfin, une simple déshydratation conduit à des produits très conjugués de configuration *trans*, ce sont les dérivés de la dibenzylidèneacétone (**6c**), (**6d**), (**6e**), (**9i**), (**9j**) et (**9k**) (Schéma 11).

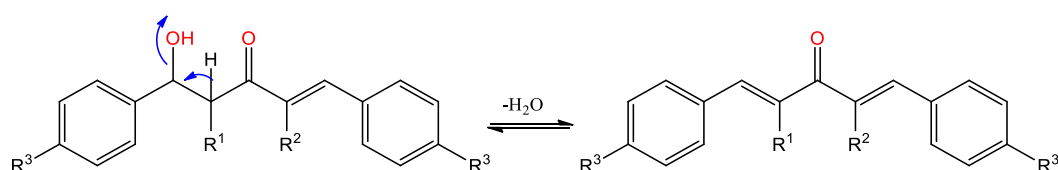


Schéma. 11

Remarques

- Dans le cas du composé **12 o**, on n'a pas constaté la formation même des traces du dérivé de la dibenzylidèneacétone correspondante et ce parce que la méthylpentanone peut s'énoliser uniquement d'un seul côté en raison de la présence d'un groupe méthyle encombrant de l'autre côté.
- L'usage de la soude caustique en faible quantité favorise l'attaque de cette dernière sur les groupes méthyle et méthylène de la cétone.
- L'utilisation de l'éthanol a pour but l'homogénéisation du mélange réactionnel.

IV.2.2. Caractéristiques des dérivés d'hydrazone « étape 2 »

Tous les dérivés d'hydrazone synthétisés sont très stables par résonance. Ils apparaissent comme des cristaux ou de poudre avec des rendements modérés (24,47% -87,90 %) dont leurs points de fusion sont compris entre (148 – 277 C°). La recristallisation de ces dérivés d'hydrazone a été réalisée en utilisant différents solvants.

Le mécanisme de formation des dérivés d'hydrazone préparés en présence du

méthanol et de l'acide sulfurique passe par deux étapes comme suit :

Stade 1

Dans les conditions de catalyse acide, le groupe carbonyle de la chalcone est rendu plus réactif envers l'attaque nucléophile, grâce à la protonation de l'oxygène, par le doublet libre de l'azote de la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH). (Schéma 12)

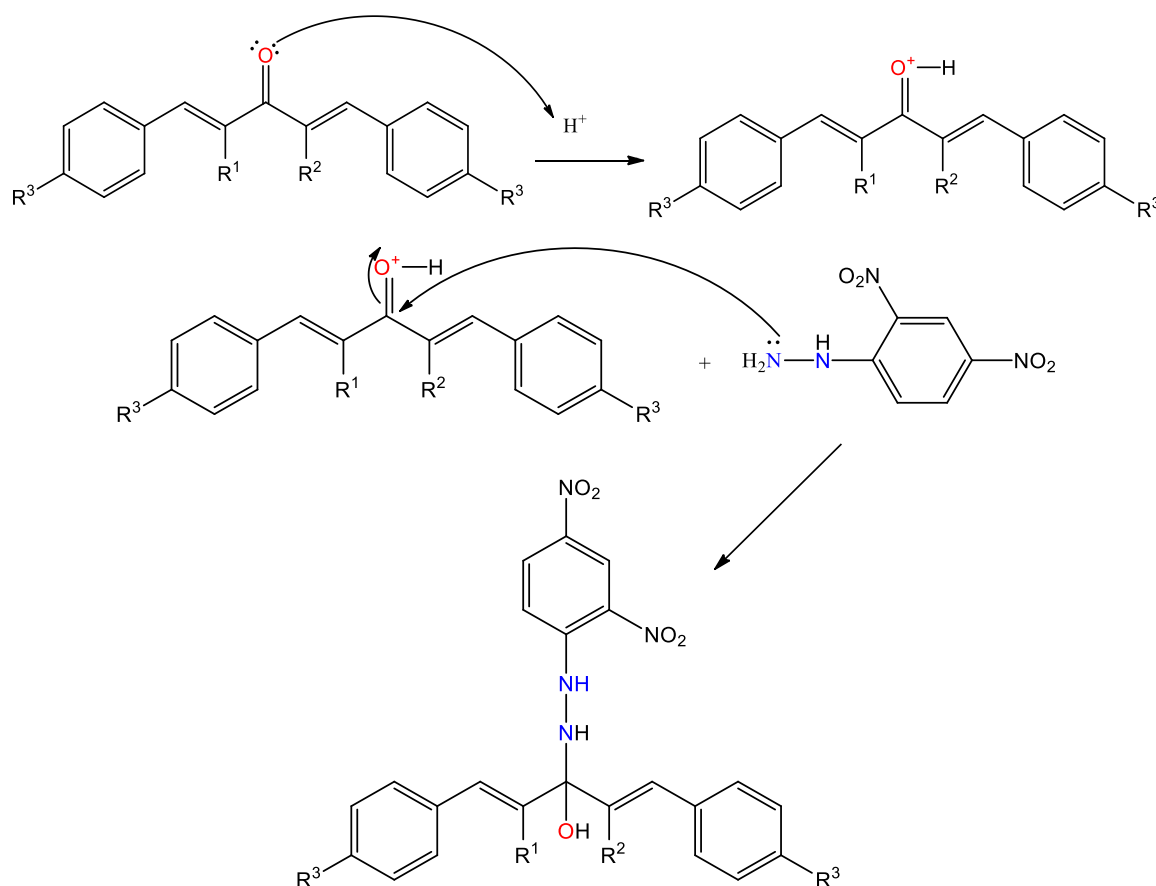


Schéma. 12

Stade 2

Dans cette étape, la déshydratation, produite par l'élimination d'une molécule d'eau et favorisée par le milieu protique, conduit à la formation de l'imine ou encore dite hydrazone.

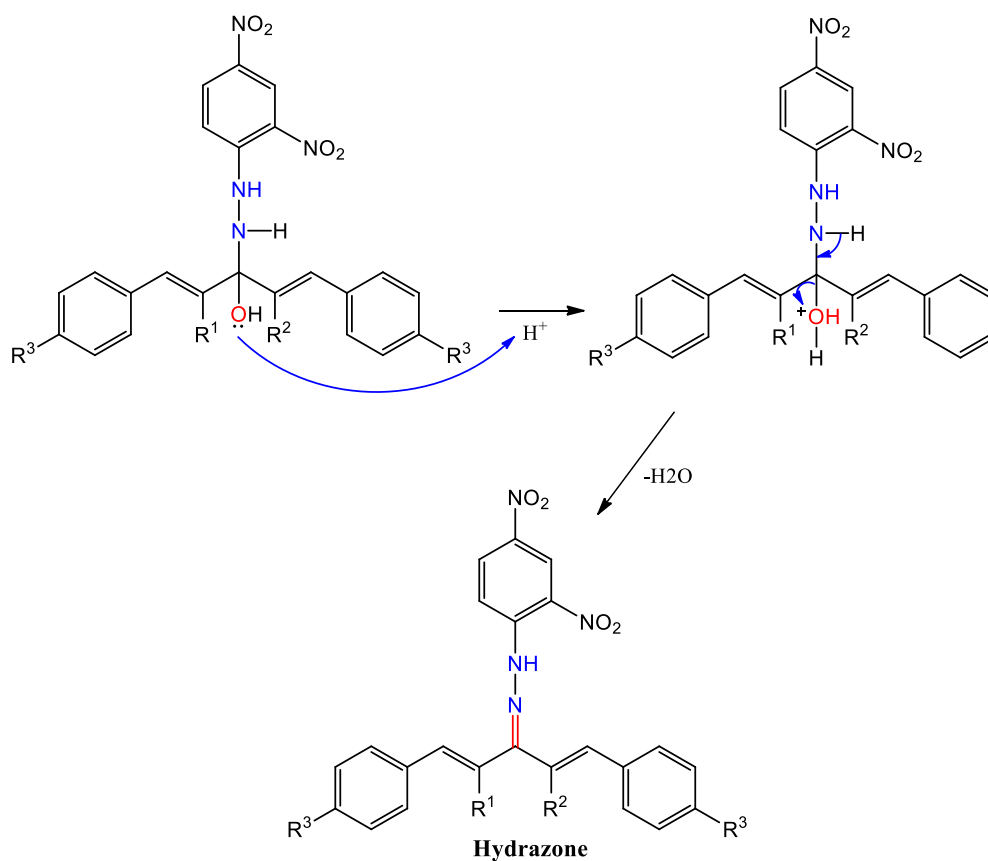


Schéma. 13

IV.3. Caractéristiques physicochimiques des composés synthésés

Le tableau suivant récapitule les caractéristiques physico-chimiques des composés préparés :

Tableau I. 1 : Caractéristiques physicochimiques des composés synthésés

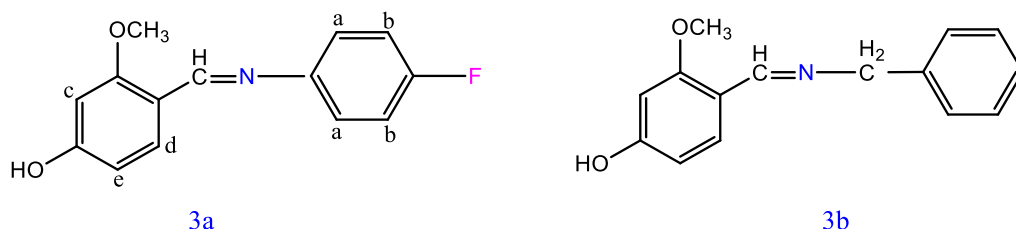
<i>Comp</i>	<i>Formule brute</i>	<i>Masse (g/mol)</i>	<i>Rdt (%)</i>	<i>F(C*)</i>	<i>R_f (éluant)</i>	<i>Forme et couleur</i>
3a	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ NF imine	245	4,08	124- 125	0,67 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux jaunes pâles
3b	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N imine	241	20,7	266- 267	0,67 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux rouge brique
6c	C ₁₇ H ₁₂ OCl ₂ cétone α, β insaturée	302	10,86	189- 190	0,61 (CH ₂ Cl ₂ ÷ Benzène de pétrole) 5 ÷ 5	Cristaux jaunes
6d	C ₂₃ H ₂₆ O	318	26,68	32-33	0,63	Cristaux jaunes

	cétone α , β insaturée				(CH ₂ Cl ₂ ÷Benzène de pétrole) 5 ÷ 5	
6e	C ₂₀ H ₁₆ OCl ₂ cétone α , β insaturée	342	11	149- 150	0,58 (CH ₂ Cl ₂ ÷Benzène de pétrole) 5 ÷ 5	Cristaux jaunes
7f	C ₂₃ H ₁₆ O ₄ N ₄ Cl ₂ hydrazone	483	24,47	229- 230	0,82 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux marron brillant
7g	C ₂₈ H ₃₀ O ₄ N ₄ hydrazone	486	39,09	148- 149	0,87 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux rouge brique
7h	C ₂₆ H ₂₀ O ₄ N ₄ Cl ₂ hydrazone	523	57,36	196- 197	0,84 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux rouge brillant
9i	C ₂₅ H ₂₈ O Cétone	344	86	122- 123	0,50 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux jaunes
9j	C ₂₀ H ₁₆ OCl ₂ cétone	342	76,99	148- 149	0,58 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux jaunes aiguilles
9k	C ₂₂ H ₂₂ O cétone	302	52,98	194- 195	0,54 (CH ₂ Cl ₂)	Cristaux jaunes aiguilles
10l	C ₃₁ H ₃₂ O ₄ N ₄ hydrazone	524	42,30	195- 196	0,82(CH ₂ Cl ₂)	Cristaux rouge brique
10m	C ₂₆ H ₂₀ O ₄ N ₄ Cl ₂ hydrazone	523	40,66	182- 183	0,82(CH ₂ Cl ₂)	Poudre rouge brique
10n	C ₂₈ H ₂₆ O ₄ N ₄ hydrazone	482	74,19	190- 191	0,87(CH ₂ Cl ₂)	Cristaux rouge brique
12o	C ₁₄ H ₁₆ O cétone	200	50	135- 136	0,64(CH ₂ Cl ₂)	Cristaux jaunes
13p	C ₂₀ H ₂₀ O ₄ N ₄ hydrazone	400	67,50	175- 176	0,87(CH ₂ Cl ₂)	Cristaux rouge brique
15	C ₁₄ H ₁₀ O ₅ N ₄ hydrazone	248	87,90	276- 277	0, 70(CH ₂ Cl ₂)	Poudre jaune orangée

V. Caractéristiques spectroscopiques

V. 1. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés d'imine

Les structures (**3a**) et (**3b**) ont été déterminées grâce aux techniques spectroscopiques permises: infrarouge, résonance magnétique nucléaire du proton, du carbone13, HSQC et COSY.

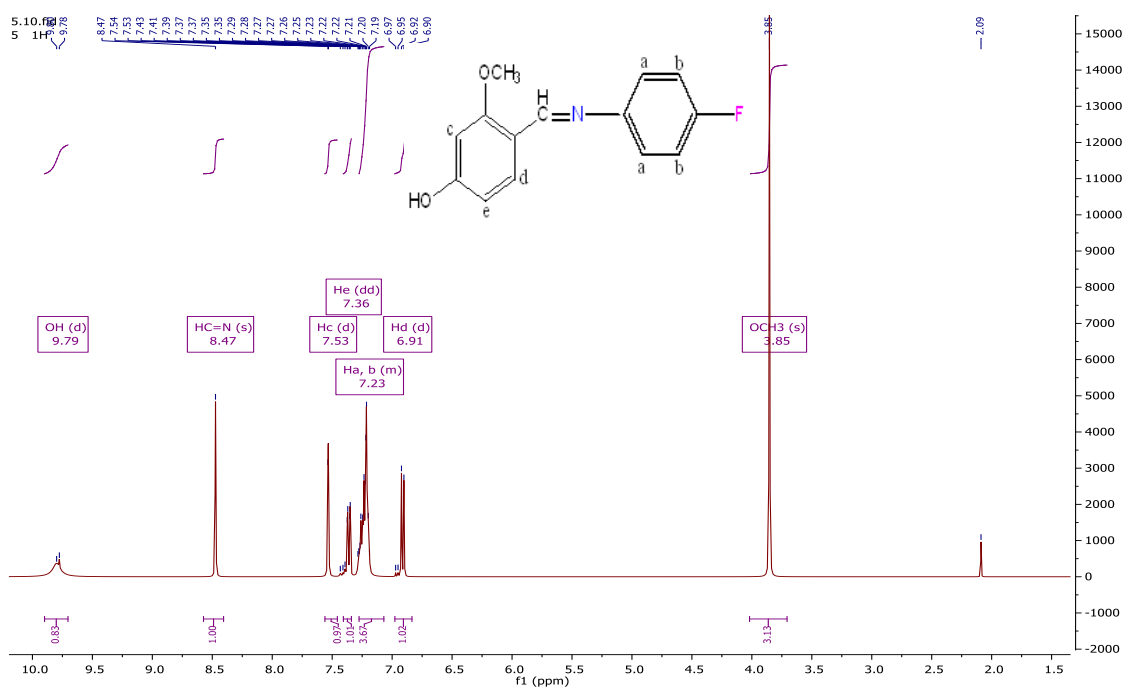


▪ Spectroscopie infrarouge des composés **3a** et **3b**

Les spectres infrarouges des produits synthétisés ont montré comme motif commun la disparition de la bande d'absorption due au groupement fonctionnel C = O et l'apparition des bandes de vibration d'élongation de la liaison (C=N) vers (1640 – 1690 cm^{-1}). Une bande d'absorption qui apparaît à 1217.29 cm^{-1} est attribué au groupement méthoxy (OCH₃) pour le composé **3a** et à 1219.23 pour le composé **3b**. Il y a également une large bande d'absorption autour de 3447.22 cm^{-1} due à la vibration d'élongation de la liaison O-H phénolique pour **3a** et à 3286.73 cm^{-1} pour **3b**. Et le pic intense entre 1053.32 et 1024.66 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation de la liaison C-F dans le composé **3a**.

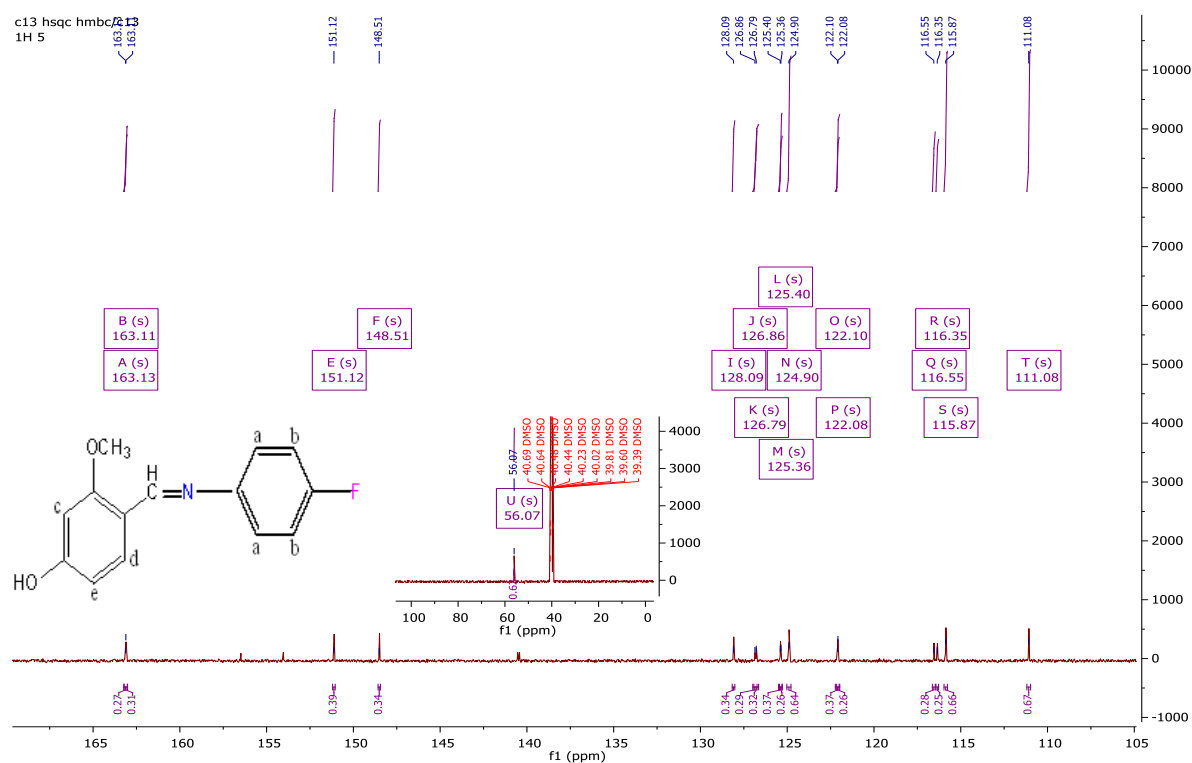
▪ Résonance magnétique nucléaire ¹H des composés **3a** et **3b**: Le composé **3a** est caractérisé par la résonance de :

- Trois protons du groupement méthoxy sous forme d'un singulet à 3.85ppm;
- Un proton du groupement imine sous forme d'un singulet à 8.47ppm ;
- Un proton du groupement hydroxyle sous forme d'un pic large à 9.79ppm. Dans le composé **3a**, le proton H_c apparaît sous forme d'un doublet à 7.53ppm avec $J = 1.8$ Hz; le proton H_e résonne sous forme un doublet de doublet à 7,36ppm ($J = 8.1, 1.6$ Hz) à 7.36 ppm ainsi que le proton H_d se trouve sous forme d'un doublet à 6.91ppm ($J = 8.1$ Hz); alors que les autres protons aromatiques (H_a et H_b) sont situés entre 7.23ppm et 7.30ppm.

Spectre RMN-¹H du composé **3a**

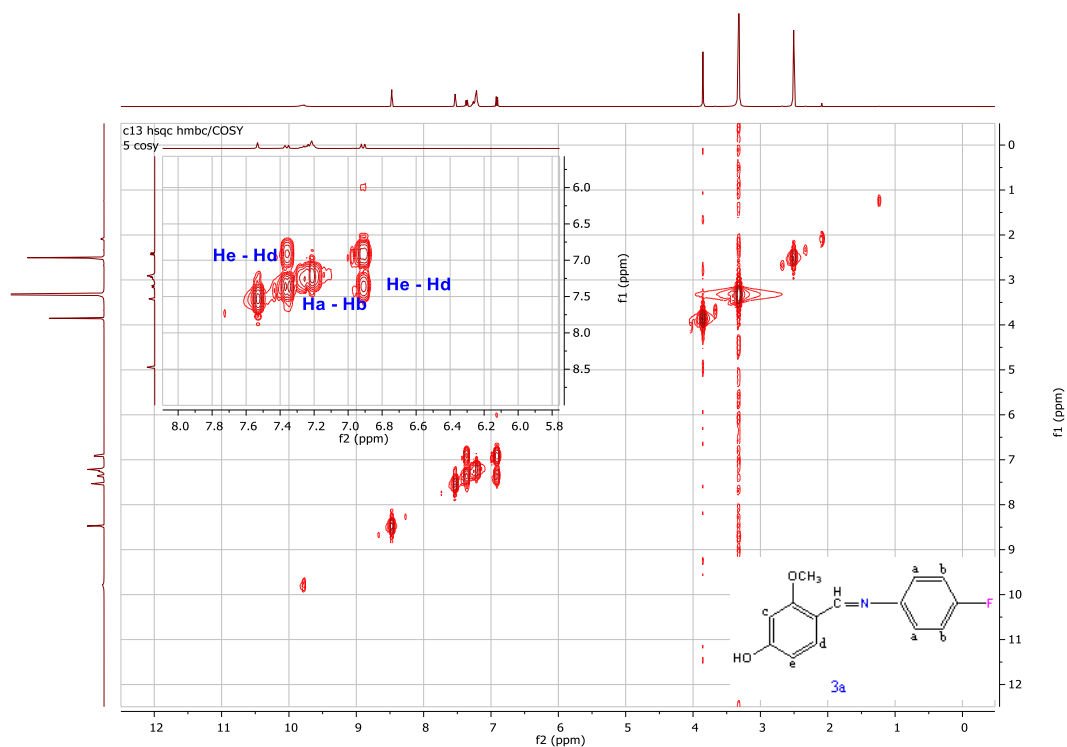
Pour le produit (**3b**), il a des caractéristiques complètement différentes des produits de départ parce qu'il est sous forme de beaux cristaux rouge brique de point de fusion ($T_f^\circ=266^\circ-267^\circ$) différent du point de fusion de la vanilline ($T_f^\circ=81^\circ-83^\circ$) (la benzylamine est liquide), et d'après le spectre IR, on constate la formation de l'imine mais les spectres RMN ne confirment pas sa formation et ce est probablement dû à la mauvaise solubilité du produit dans le CDCl₃ même à chaud et j'ai assisté personnellement à l'analyse spectroscopique RMN de ce produit dans le centre de recherche *CRAPC* à Tipaza et malheureusement le centre ne dispose pas de solvants adéquats pour compléter cette analyse. Les spectres de ce produit sont situés dans la partie annexe à la fin de ce manuscrit.

- **Résonance magnétique nucléaire ¹³C du composé 3a:** En RMN-¹³C, les valeurs des déplacements chimiques des carbones montrent que le carbone C=N résonne à 163.11ppm, le pic du carbone C-F apparaît à 151.12ppm. Le carbone C-OH résonne à 148.5 ppm, C-OCH₃ à 128.09 ppm et CH₃ apparaît à 56.07ppm.



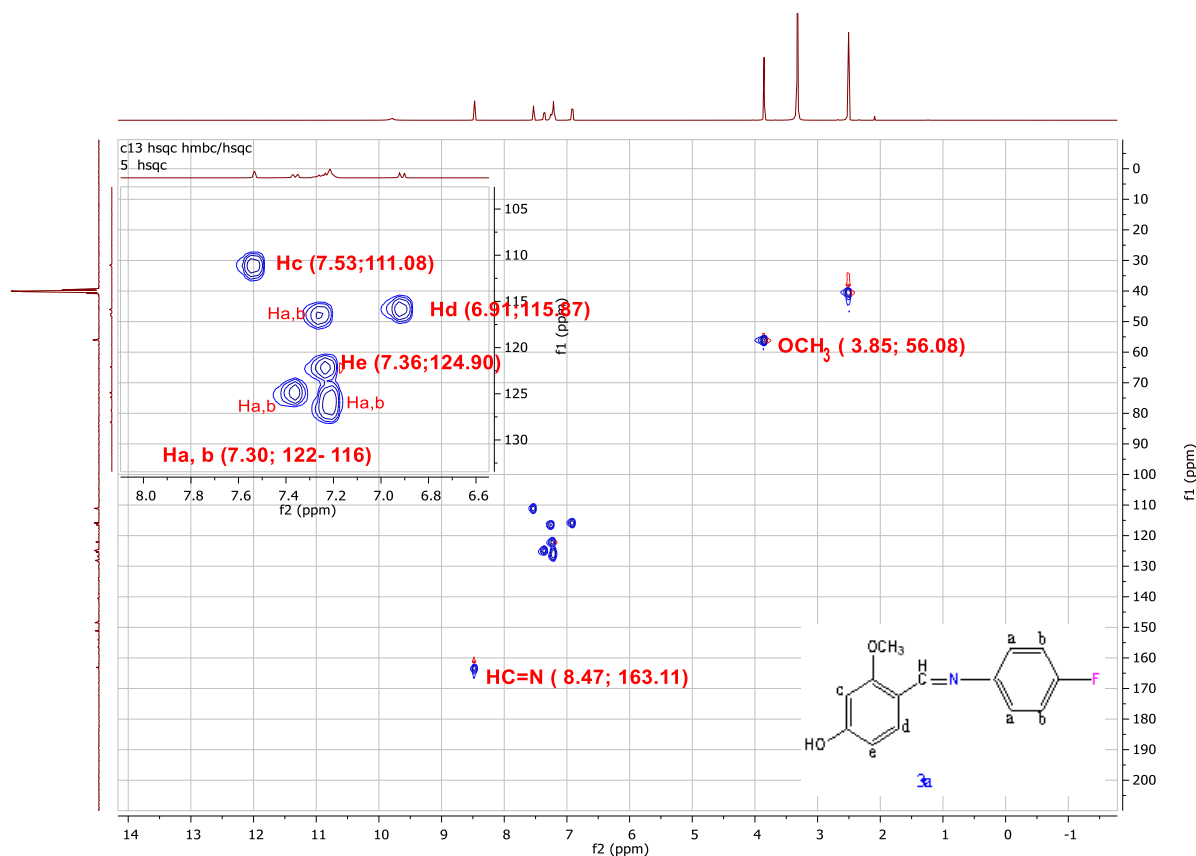
Spectre RMN-¹³C du composé 3a

- **COSY et HSQC du composé 3a:** Le couplage proton -proton COSY du composé 3a confirme bien sa structure où on voit clairement que les deux protons aromatiques H_a sont couplés avec les deux protons H_b et que le proton H_e est couplé avec le proton H_d.



Spectre COSY du composé 3a

De même, le couplage proton-carbone **HSQC** confirme le squelette du composé **3a** tel que le proton (-CH=N-) est corrélé avec le carbone à 163.11 ppm, alors d'un côté, les protons aromatiques H_c, H_e et H_d sont corrélés respectivement avec les carbones à 111.08, 124.90 et 115.87 ppm et d'un autre côté, les autres protons aromatiques 2H_a et 2H_b sont liés aux carbones à 122.10, 124.90, 116.55 et 116.55 ppm. Et enfin, les 3 protons (OCH₃) sont corrélés avec le carbone à 56.08 ppm.

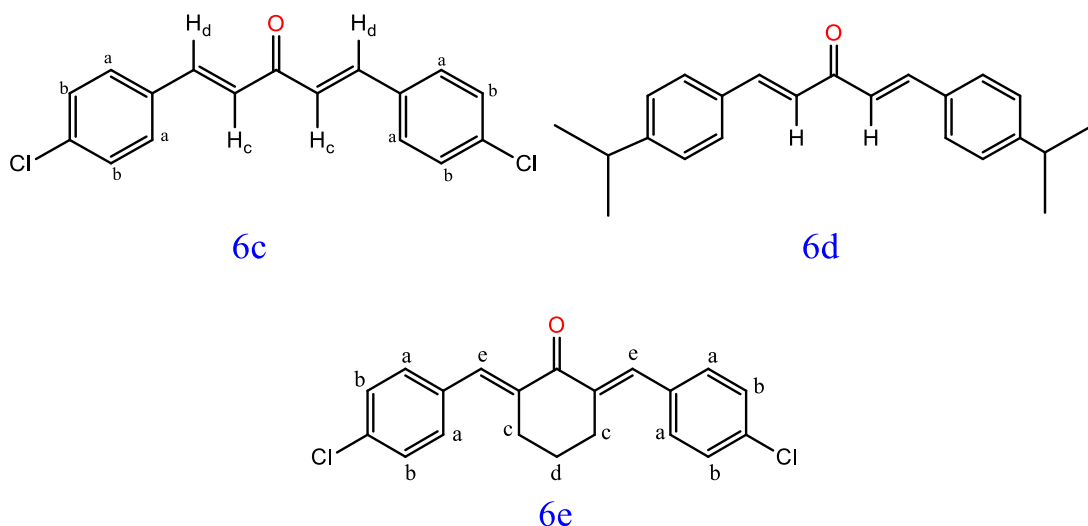


Spectre HSQC du composé **3a**

V. 2. Caractéristiques spectroscopiques des cétones α , β -insaturées

V.2.1. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de la Bis-chalcone (**6c-6e**)

Les analyses spectroscopiques ont permis de confirmer les structures des composés **6c**, **6d** et **6e**.

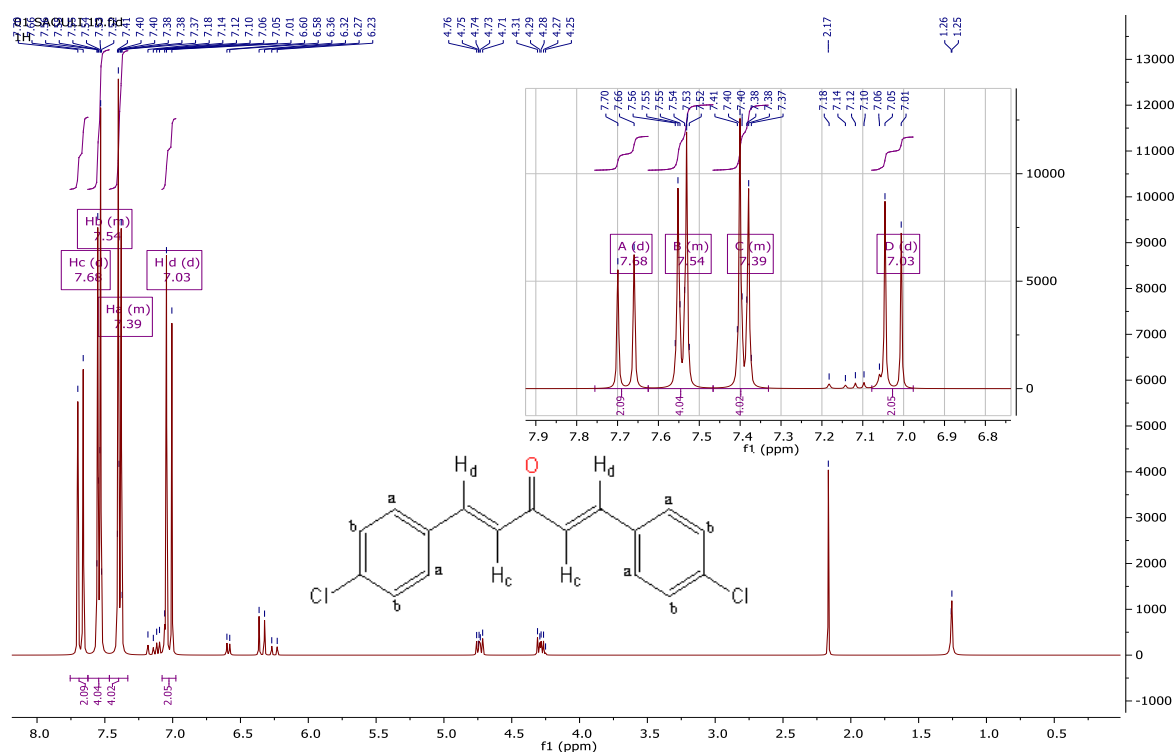


- **Spectroscopie infrarouge des composés 6c, 6d et 6e**

Le motif commun est identifié par les bandes de vibration d'élongation de la liaison (C=O) qui apparaissent vers ($1640 - 1670\text{cm}^{-1}$), celles de (C=C) oléfiniques vers ($1605 - 1624\text{cm}^{-1}$) et celles de (C=C) aromatiques vers ($1593 - 1484\text{cm}^{-1}$). Les deux composés **6d** et **6e** sont caractérisés par la présence de (C-H) aliphatiques vers ($2888-2872\text{cm}^{-1}$). Alors que les spectres IR des composés **6c** et **6e** donnent des bandes d'absorption qui tiennent à la liaison (C-Cl) vers ($749-799\text{cm}^{-1}$).

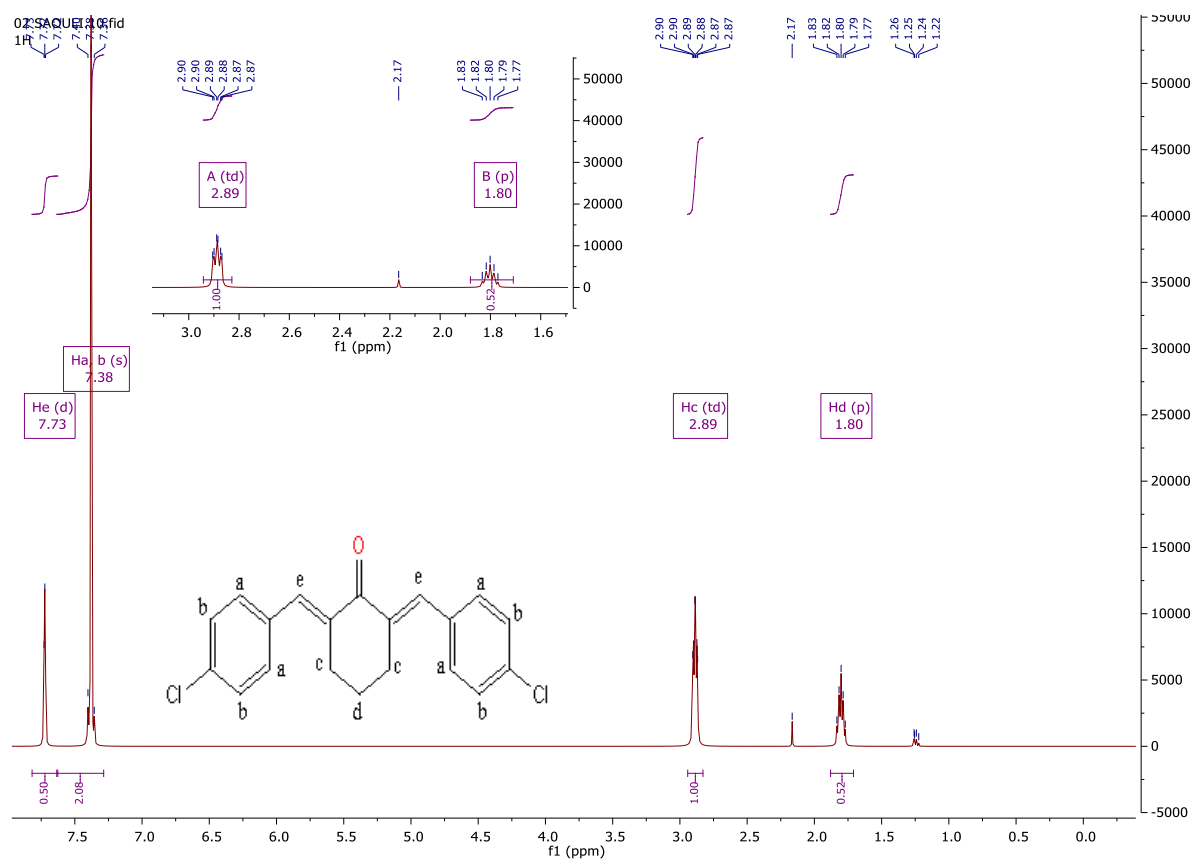
- **Résonance magnétique nucléaire ^1H des composés 6c et 6e**

Les deux protons oléfiniques H_c du composé **6c** apparaissent sous forme d'un doublet à 7.68ppm avec une constante de couplage $J=15.9$ Hz ; les deux protons oléfiniques H_d du même composé résonnent sous forme d'un doublet à 7.03ppm avec une constante de couplage $J=15.9$ Hz et les pics des protons aromatiques sont apparus entre 7.39 et 7.54ppm.



Spectre RMN-¹H du composé **6c**

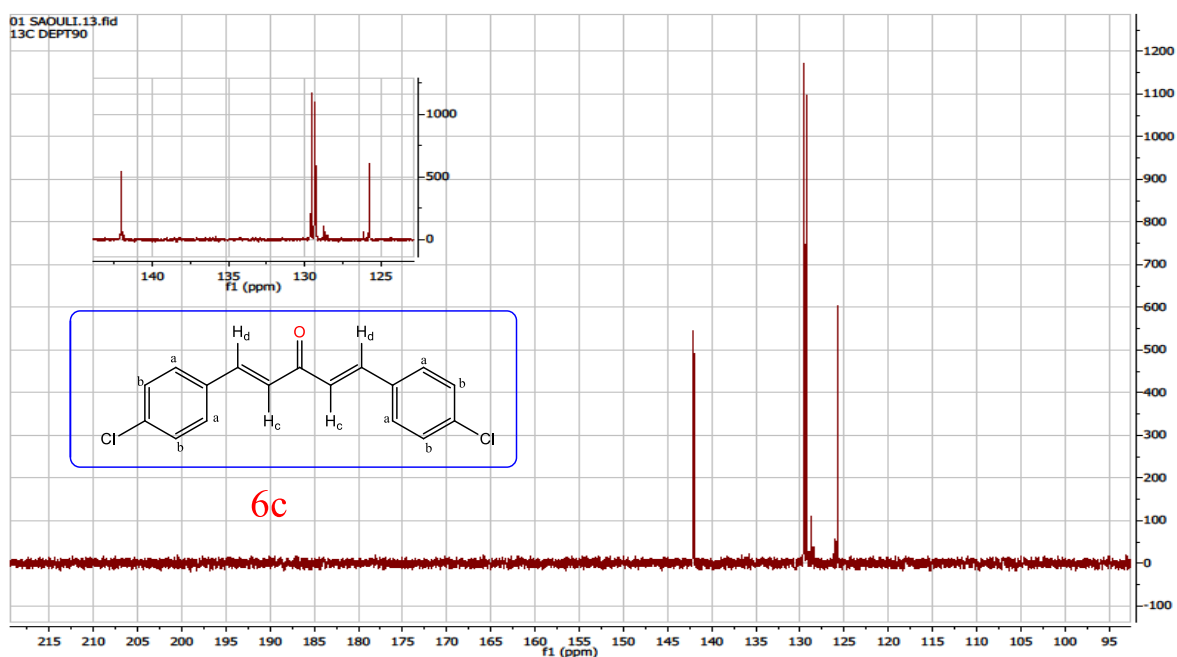
Pour le composé **6e**, les deux protons oléfiniques He apparaissent aussi sous forme d'un doublet à 7.73ppm avec constante de couplage $J=2.2$ Hz. Les quatre protons cycliques H_c du cyclohexanone se trouvent sous forme d'un triplet dédoublé à 2.89 ppm ($J = 6.4, 2.1$ Hz) et les deux protons cycliques H_d du cyclohexanone se trouvent sous forme d'un quintuplé à 1.8 ppm ($J = 6.3$ Hz).

Spectre RMN- ^1H du composé **6e**

- Résonance magnétique nucléaire ^{13}C des composés **6c** et **6e**:

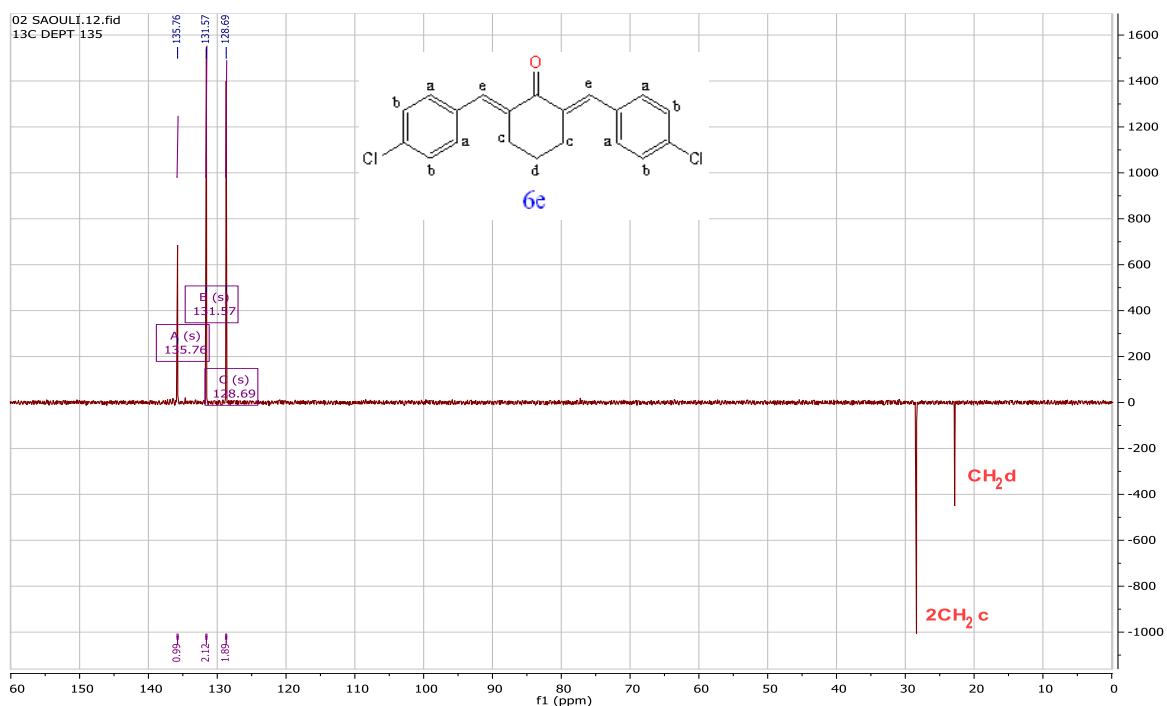
En RMN- ^{13}C , les valeurs des déplacements chimiques des carbones montrent que le carbone C=O résonne au voisinage de 189 ppm pour les deux composés, les pics des deux carbones C-Cl du composé **6c** se trouvent à 136.53 et 133.25 ppm, alors que ceux du composé **6e** se situent dans le même voisinage, vers 136 ppm. Les 3 carbones CH₂ du cyclohexanone dans le composé **6e** résonnent respectivement à 28.38, 28.38 et 22.83 ppm.

- Pour le composé **6c**, dans la corrélation **DEPT 90**, on constate l'absence des pics 136.53 et 133.25 ppm ce qui confirme qu'ils correspondent aux deux carbones aromatiques substitués ($2C-Cl$) et aussi l'absence du pic de ($C=O$) vers 189 ppm.



Spectre DEPT90 du composé **6c**

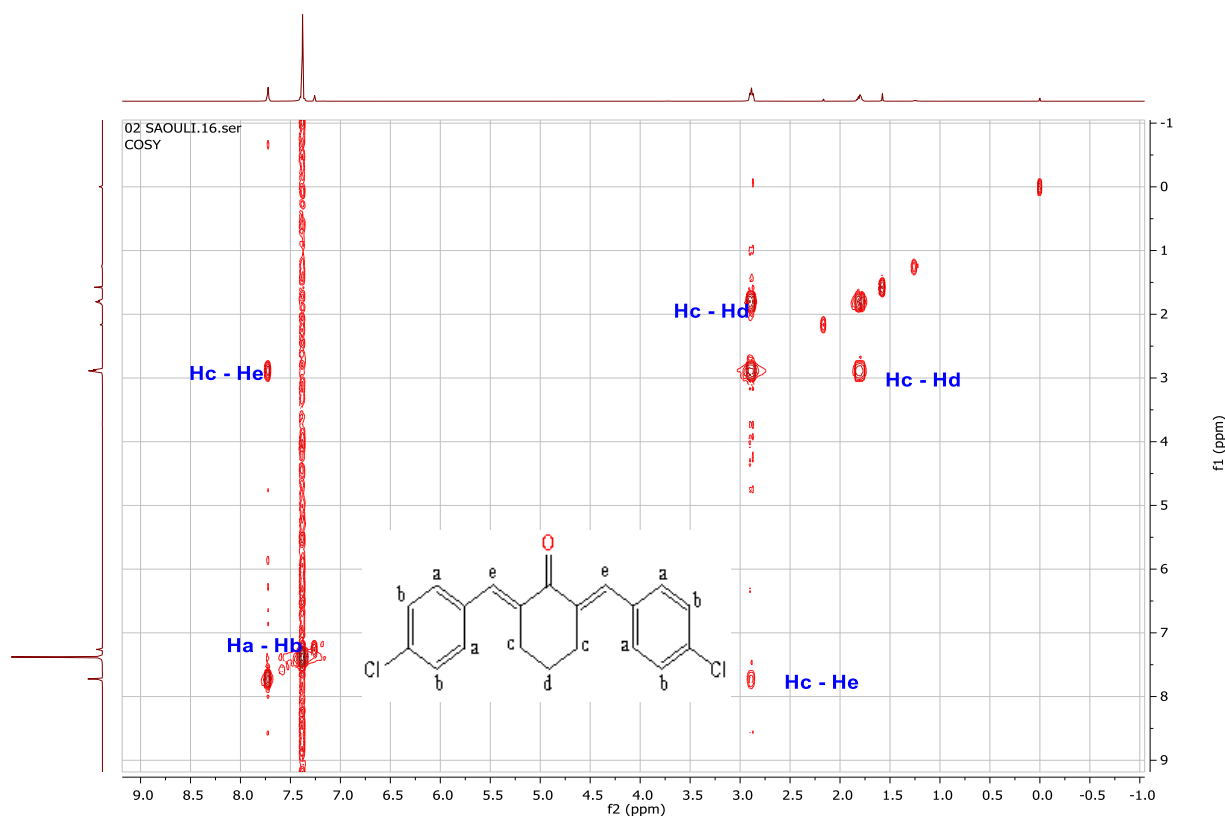
- Ainsi, pour le composé **6e**, et d'après la corrélation **DEPT 135**, on affirme la présence de $2CH_2$ cyclohexanone à 28.38 et du troisième CH_2 cyclohexanone à 22.83 ppm.



Spectre DEPT135 du composé **6e**

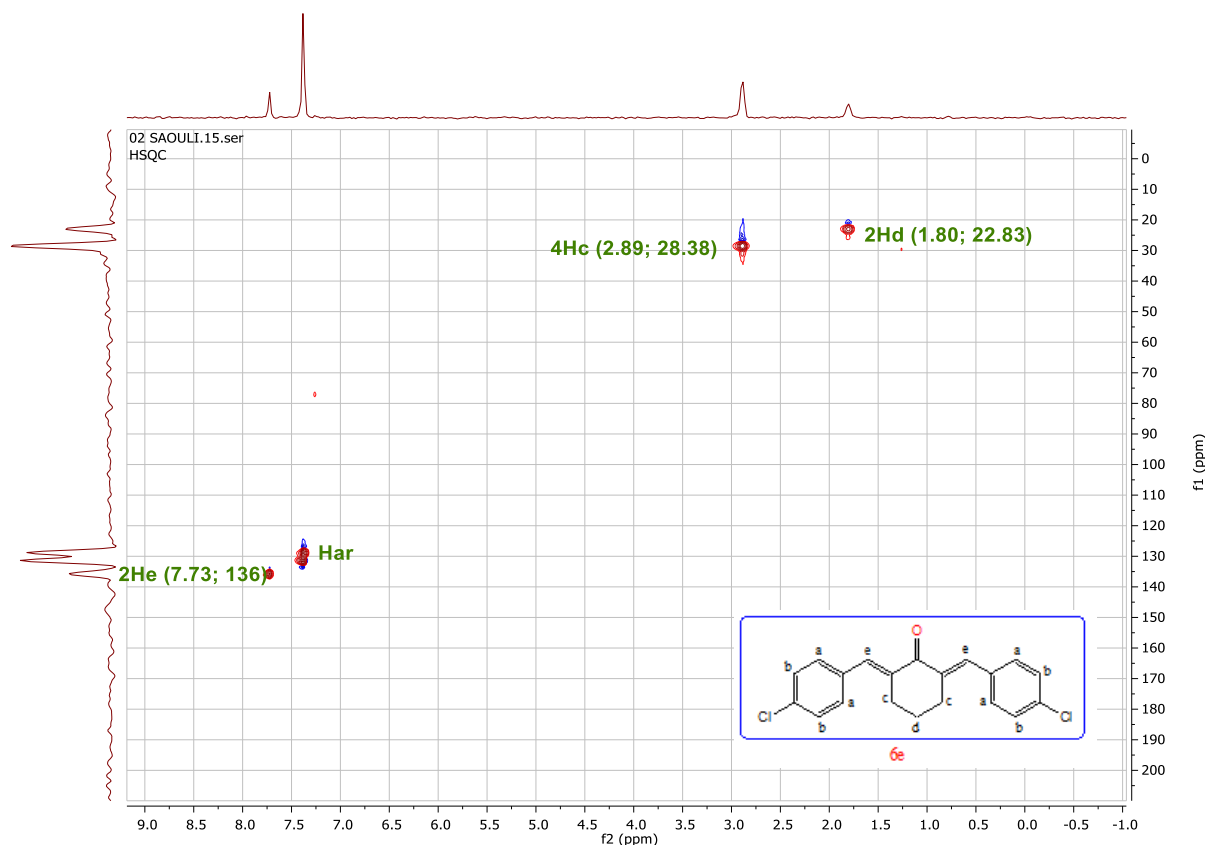
- Les spectres **COSY** et **HSQC** du composé **6e**:

Le couplage proton -proton **COSY** du composé **6e** confirme bien sa structure où on voit clairement que les quatre protons aromatiques H_a sont couplés avec les 4 protons aromatiques H_b et les quatre protons H_c sont couplés avec les deux protons H_d . Ainsi que le proton H_e est couplé avec les protons H_c et inversement.



Spectre COSY du composé **6e**

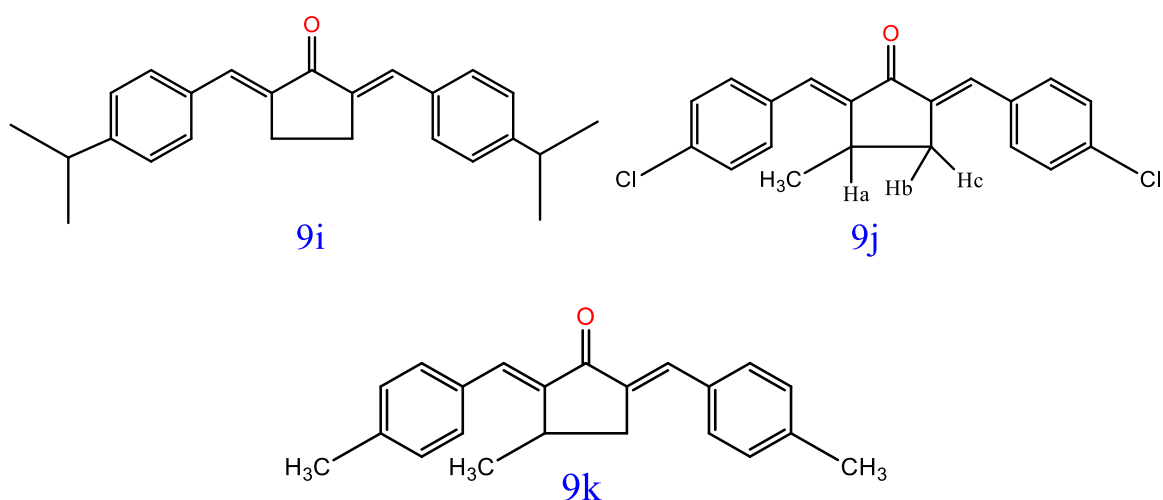
Aussi le couplage proton-carbone **HSQC** confirme le squelette du composé **6e** tel que les deux protons ($=CH_e$) sont corrélés avec les deux carbones à 136.45 ppm. Les quatre protons H_c sont corrélés avec les deux carbones à 28.38 ppm d'un côté et d'un autre côté, les deux protons H_d sont corrélés avec le carbone à 22.83ppm.



Spectre HSQC du composé 6e

V.2.2. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de la Bis-chalcone (9i-9k)

Les analyses spectroscopiques ont permis de confirmer les structures des composés 9i, 9j et 9k.



▪ Spectroscopie infrarouge des composés 9i, 9j et 9k

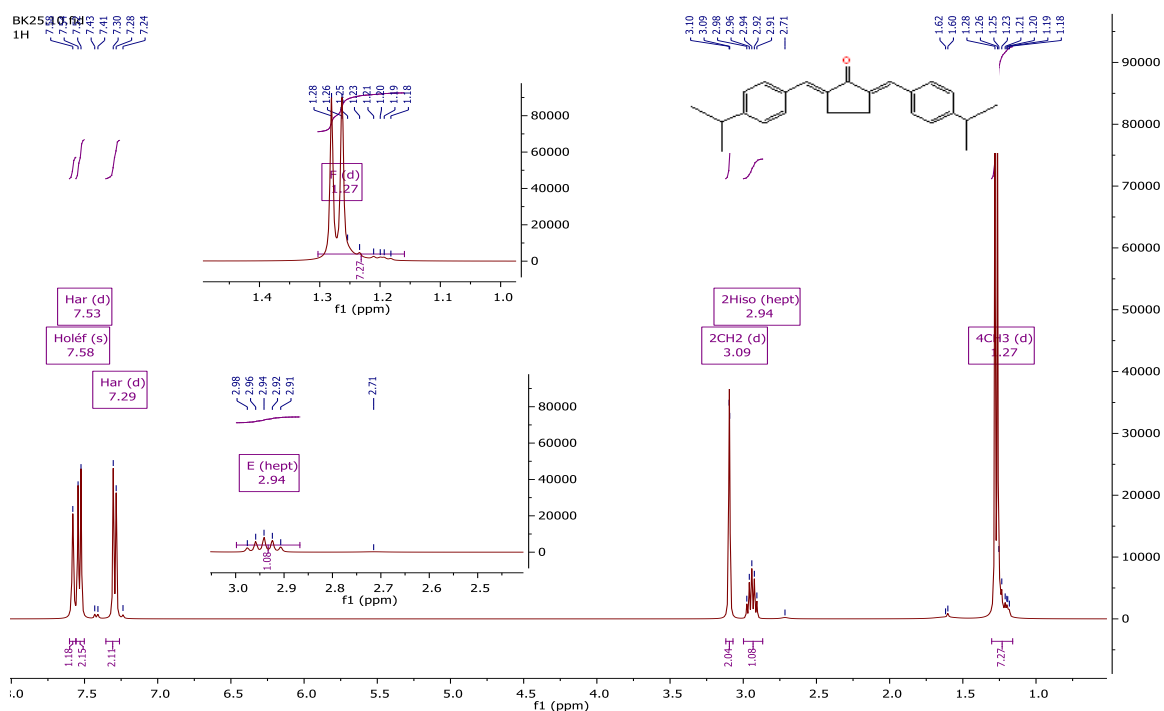
Les spectres IR des trois composés présentent une grande similarité telles que les bandes de vibration d'élongation de la liaison (C-H aromatiques) apparaissent vers (2960.01-

3022.16 cm^{-1}), celles de (C-H aliphatiques) entre 2869.64 et 2958.51 cm^{-1} , celles de (C=O) entre 1646 et 1690 cm^{-1} , celles de (C=C) oléfiniques vers (1605 – 1624 cm^{-1}) et la présence des cycles aromatiques est confirmée par l'existence des bandes vers (1593.02 – 1597 cm^{-1}). En revanche, le composé **9j** est caractérisé par la présence de (C-Cl) à 816.58 cm^{-1} .

▪ Résonance magnétique nucléaire ^1H des composés **9i** et **9j**

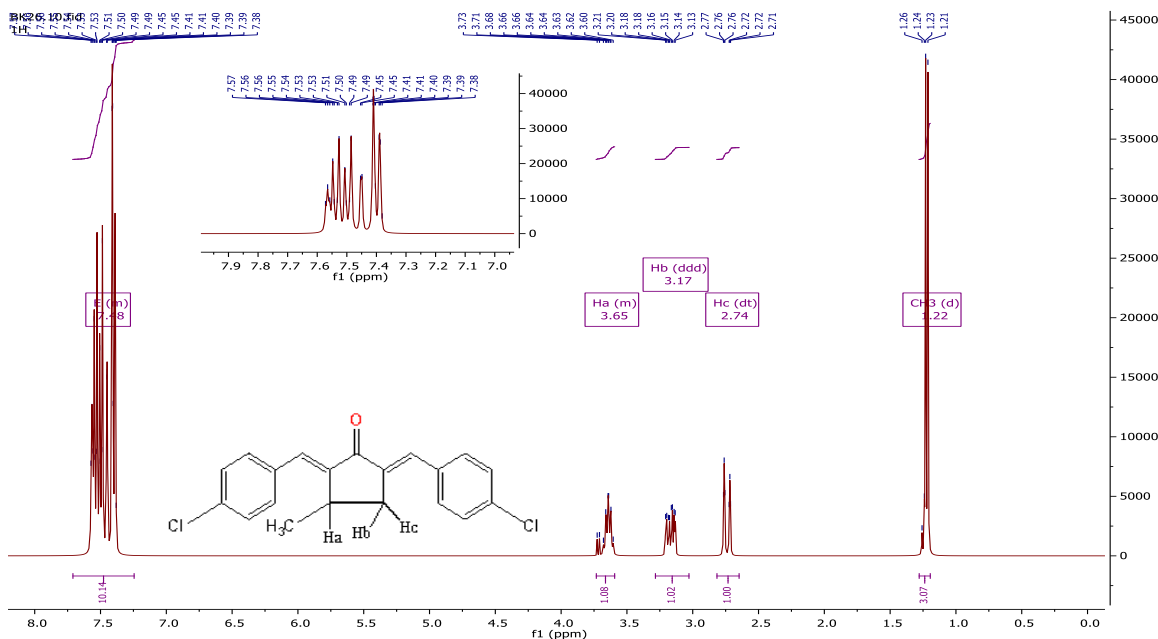
Les deux produits **9i** et **9j** présentent des zones de déplacements chimiques similaires pour les protons aromatiques et les protons oléfiniques.

Pour le produit **9i**, la structure est bien confirmée par la présence de 12 protons qui résonnent sous forme d'un doublet à 1.27ppm avec $J=6.9$ Hz, par la présence de deux protons isopropyliques qui apparaissent à 2.94ppm sous forme d'un septuplet (heptuplet), d'un singlet à 7.58ppm correspondant aux deux protons oléfiniques et de deux doublets à 7.29 et 7.53ppm concernant les protons aromatiques.



Spectre RMN- ^1H du composé **9i**

Ainsi que pour le composé **9j**, les protons du groupement méthyle résonnent à 1.22ppm en donnant un doublet avec une constante de couplage $J=7,0$ Hz et les pics des trois protons H_a , H_b et H_c dans le cyclopentanone apparaissent respectivement à 3.65, 3.17 et 2.74 ppm sous forme d'un multiplet ; doublet de doublet de doublet ($J = 17.2, 8.5, 3.3$ Hz) et d'un doublet triplet ($J = 17.3, 2.0$ Hz) d'une façon respective .



Spectre RMN- ^1H du composé 9j

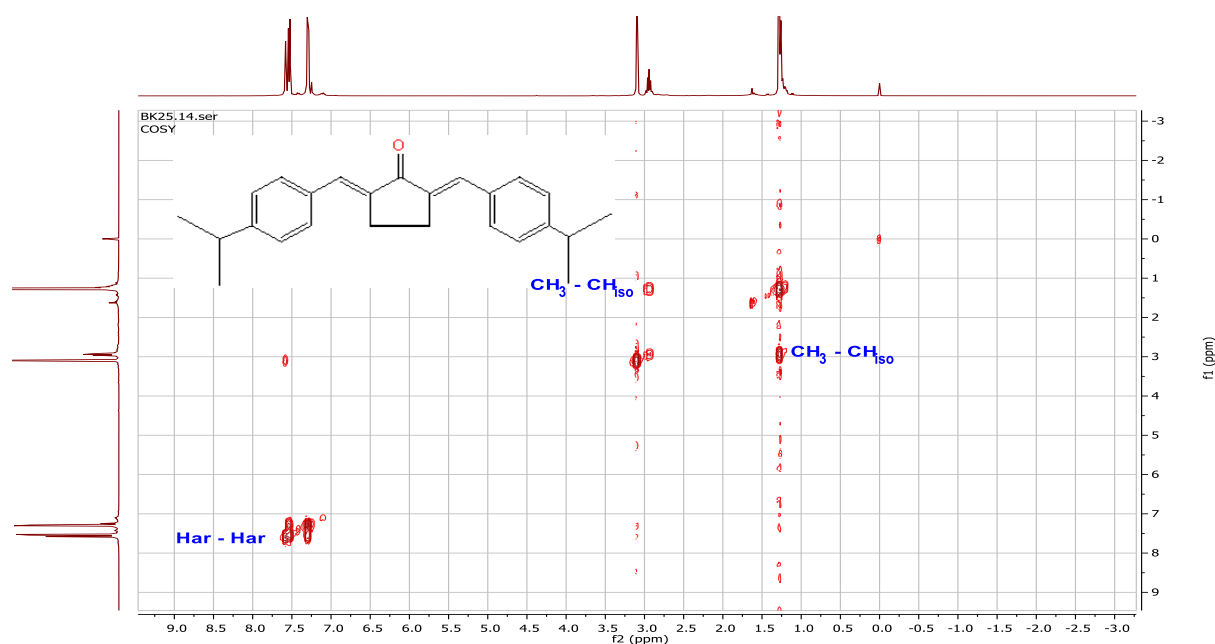
▪ Résonance magnétique nucléaire ^{13}C des composés 9i et 9j: En résonance RMN- ^{13}C , les déplacements chimiques des carbones pour le composé 9i montrent que le pic du carbone C=O apparaît à 196.49 ppm ; les deux carbones CH_2 dans le cyclopentanone se situent à 26.58ppm, les deux carbones $\text{CH}_{\text{isopropyl}}$ se trouvent à 34.10ppm et les quatre carbones CH_3 s'observent nettement à 23.77ppm. Alors que pour le composé 9j le pic du carbone $\text{CH}_2_{\text{cyclopentanone}}$ se situe vers 35 ppm, le carbone CHCH_3 se trouve à 31 ppm et le carbone du groupement méthyle résonne au voisinage de 20ppm.



Spectre RMN- ^{13}C du composé 9i

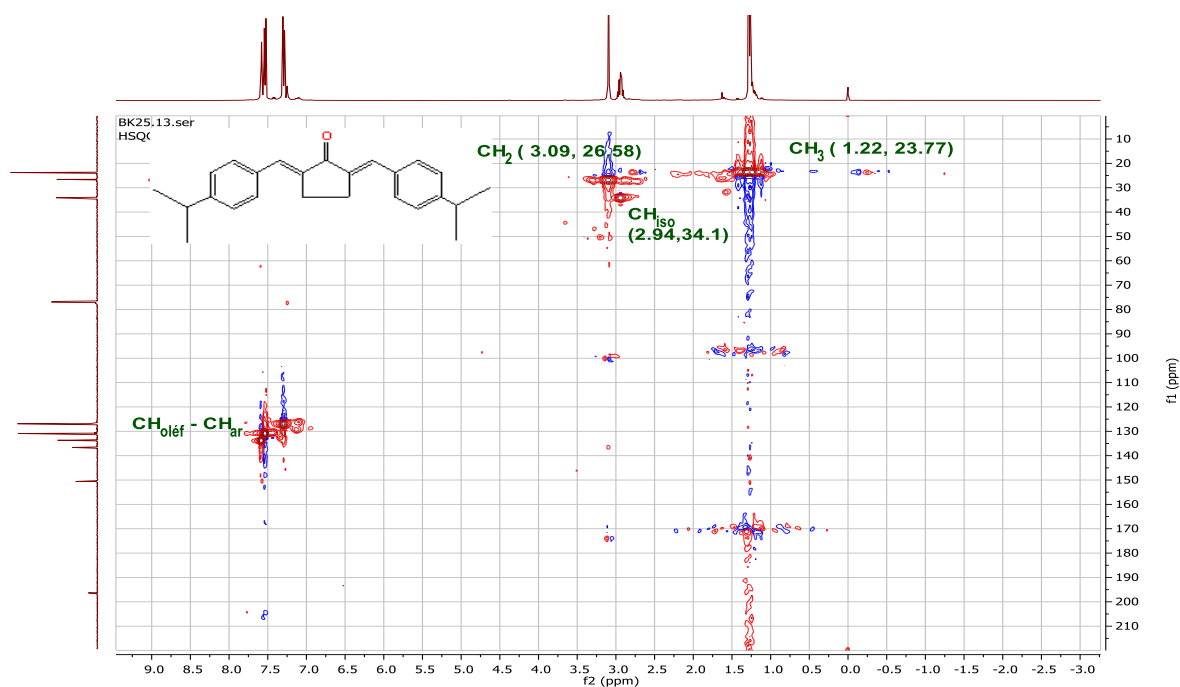
- COSY et HSQC du composé **9i** et **9j**:

Le couplage proton-proton COSY du composé **9i** confirme bien sa structure où on voit clairement que les protons aromatiques sont couplés entre eux même. Aussi, chaque 3 protons CH₃ sont couplés avec un proton CH_{isopropyl} et réciproquement chaque proton CH_{isopropyl} est couplé avec 6 protons CH₃ et enfin les 2 protons CH₂ cyclopentanone sont couplés avec les 2 protons CH₂ cyclopentanone adjacents.



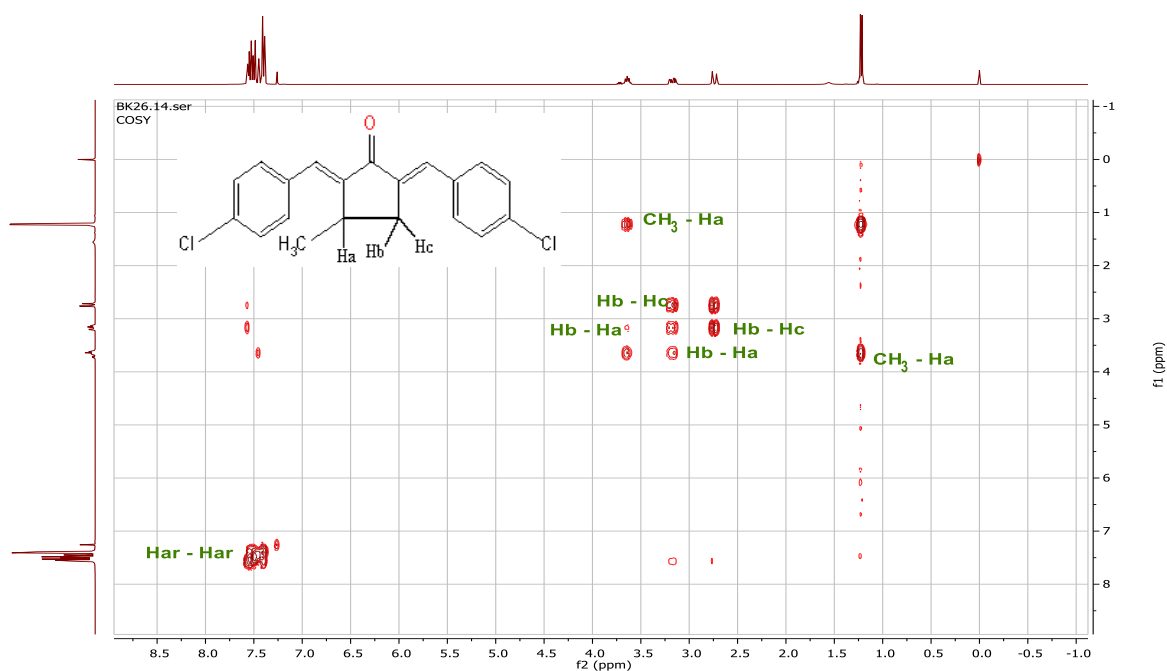
Spectre COSY du composé **9i**

Aussi le couplage proton-carbone HSQC confirme le squelette du composé **9i** tel que les 12 protons CH₃ sont corrélés avec les carbones à 23.77ppm, les 4 protons CH₂ sont corrélés avec les carbones à 26.58ppm, les 2 protons 2CH_{isopropyl} sont corrélés avec les carbones à 34.10 ppm, les protons aromatiques et oléfiniques sont corrélés avec les carbones compris entre 125 et 135ppm.



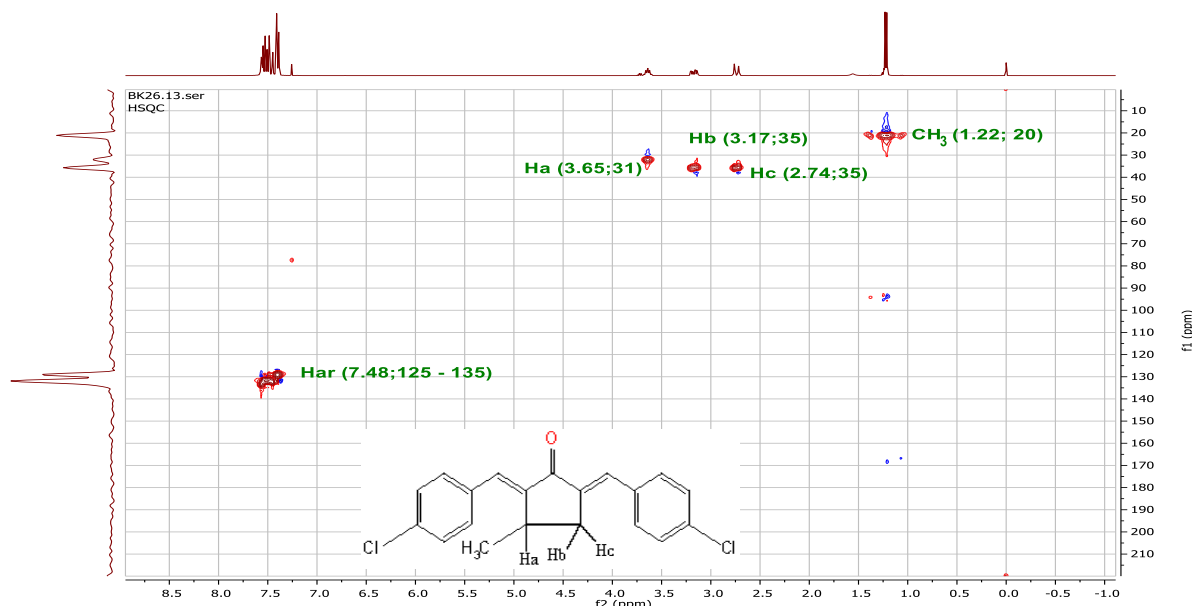
Spectre HSQC du composé **9i**

Alors que pour le composé **9j**, le couplage proton -proton COSY indique que le proton H_a est couplé simultanément avec le proton H_b et avec les 3 protons CH_3 , le proton H_b est couplé avec les 2 protons H_a et H_c ; et le proton H_c est couplé avec le proton H_b et comme précédemment les protons aromatiques sont couplés entre eux.



Spectre COSY du composé **9j**

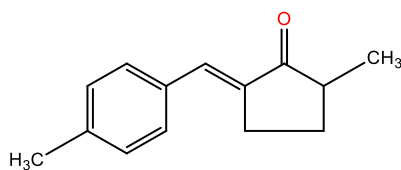
Aussi le couplage proton-carbone **HSQC** confirme le squelette du composé **9j** tel que les protons CH_3 sont corrélés avec le carbone vers 20ppm, le proton H_a est corrélé avec le carbone au voisinage de 31ppm, les protons H_b et H_c sont corrélés avec les carbones vers 35ppm et les protons aromatiques et oléfiniques sont corrélés avec les carbones situés entre 125 et 135ppm.



Spectre HSQC du composé **9j**

V.2.3. Caractéristiques spectroscopiques de la chalcone (**12o**)

L'analyse spectroscopique IR a permis de confirmer la structure du composé (**12o**)



12o

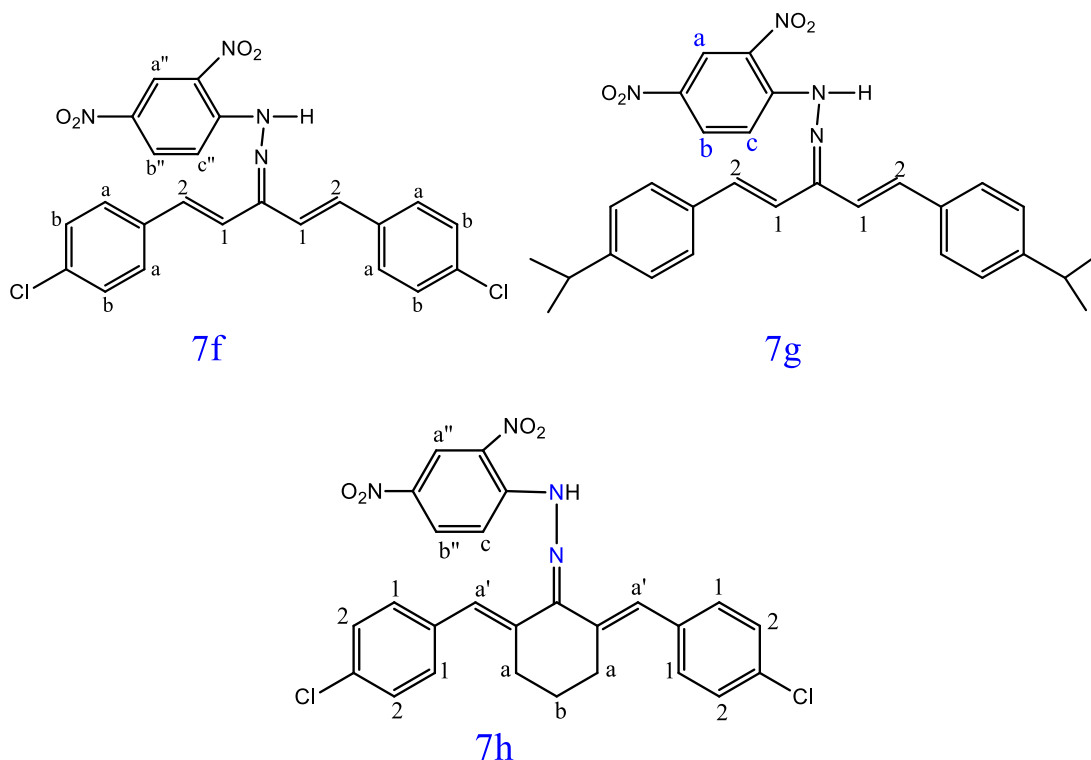
▪ Spectroscopie infrarouge du composé (**12o**)

Le spectre IR du composé présente une bande de vibration d'élongation de la liaison (C-H aromatiques) à 3010.62cm^{-1} , celle de (C-H aliphatiques) à 2977.47cm^{-1} , celle de (C=O) à 1690cm^{-1} , celle de (C=C) oléfinique à 1595.01cm^{-1} et la présence du cycle aromatique est confirmée par l'existence des bandes vers 1469.97cm^{-1} .

V.3. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés d'hydrazone

V.3.1. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de l'hydrazone (7f-7h)

Grâce aux techniques spectroscopiques, les structures des composés **7f**, **7g** et **7h**, ont été confirmées.

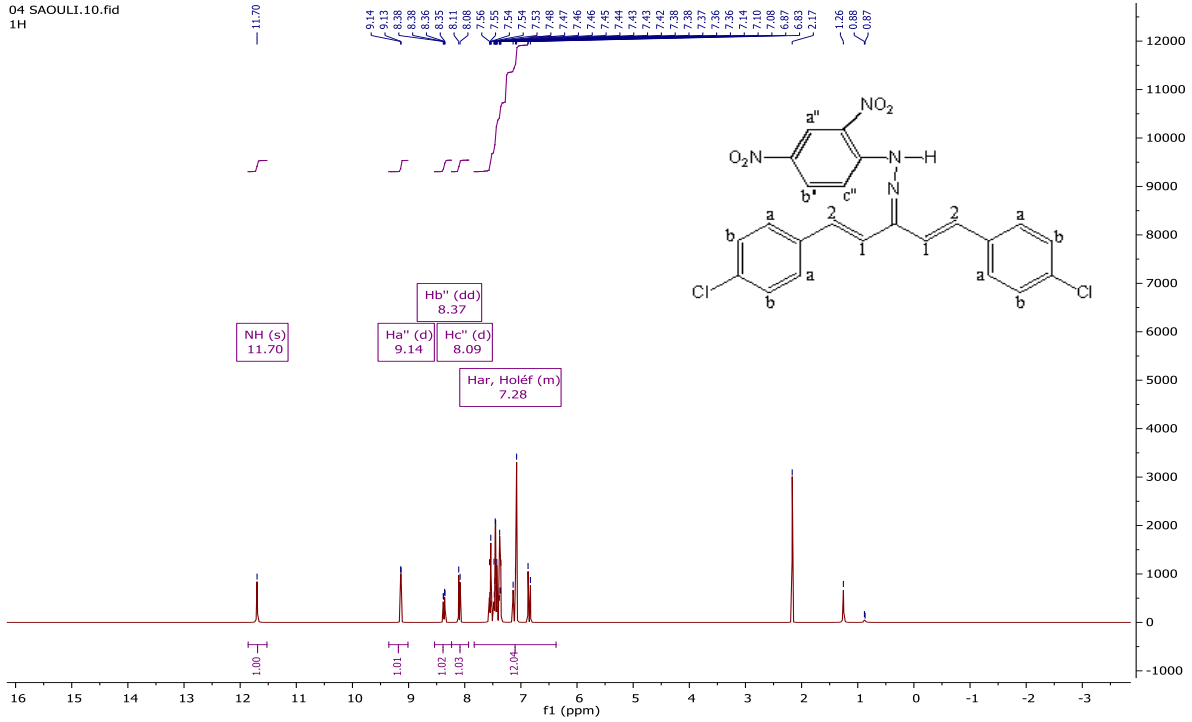


■ Spectroscopie infrarouge des composés **7f**, **7g** et **7h**

L'analyse des spectres infrarouges des dérivés hydrazones **7f**, **7g** et **7h** révèle la disparition de la bande d'absorption due au groupement fonctionnel C=O et l'apparition des vibrations d'élongation voisines à 1616,29 ; 1611.19 et 1613cm⁻¹, caractéristiques du groupe imine C=N pour (**7f**), (**7g**) et (**7h**) respectivement. Le motif commun est identifié par les bandes de vibration d'élongation de la liaison (N-H) au voisinage de 3200cm⁻¹, celles de (C=C) oléfiniques vers 1580 cm⁻¹. La longueur d'onde au voisinage de 1400cm⁻¹ correspond à la vibration d'élongation de la liaison (C-NO₂). Les deux composés **7g** et **7h** sont caractérisés par la présence de (C-H) aliphatiques vers 2860cm⁻¹. Alors que les spectres IR des composés **7f** et **7h** donnent des bandes d'absorption qui tiennent à la liaison (C-Cl) vers 790cm⁻¹.

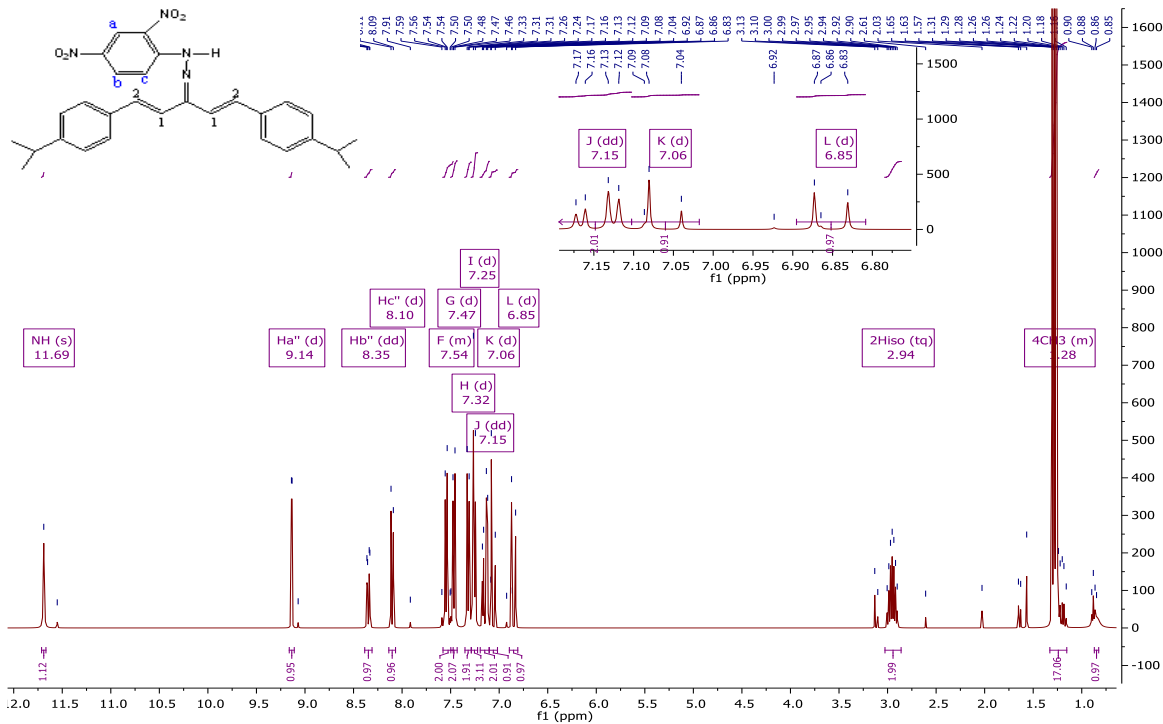
■ Résonance magnétique nucléaire ¹H des composés **7f**, **7g** et **7h**

Les structures des trois composés sont bien confirmées par leurs spectres RMN-¹H tel que les protons identiques ont des valeurs proches de déplacement chimique. Le proton NH donne un singulet à 11.70 ppm pour **7f**, à 11.69ppm pour **7g** et à 12.13ppm pour **7h**.



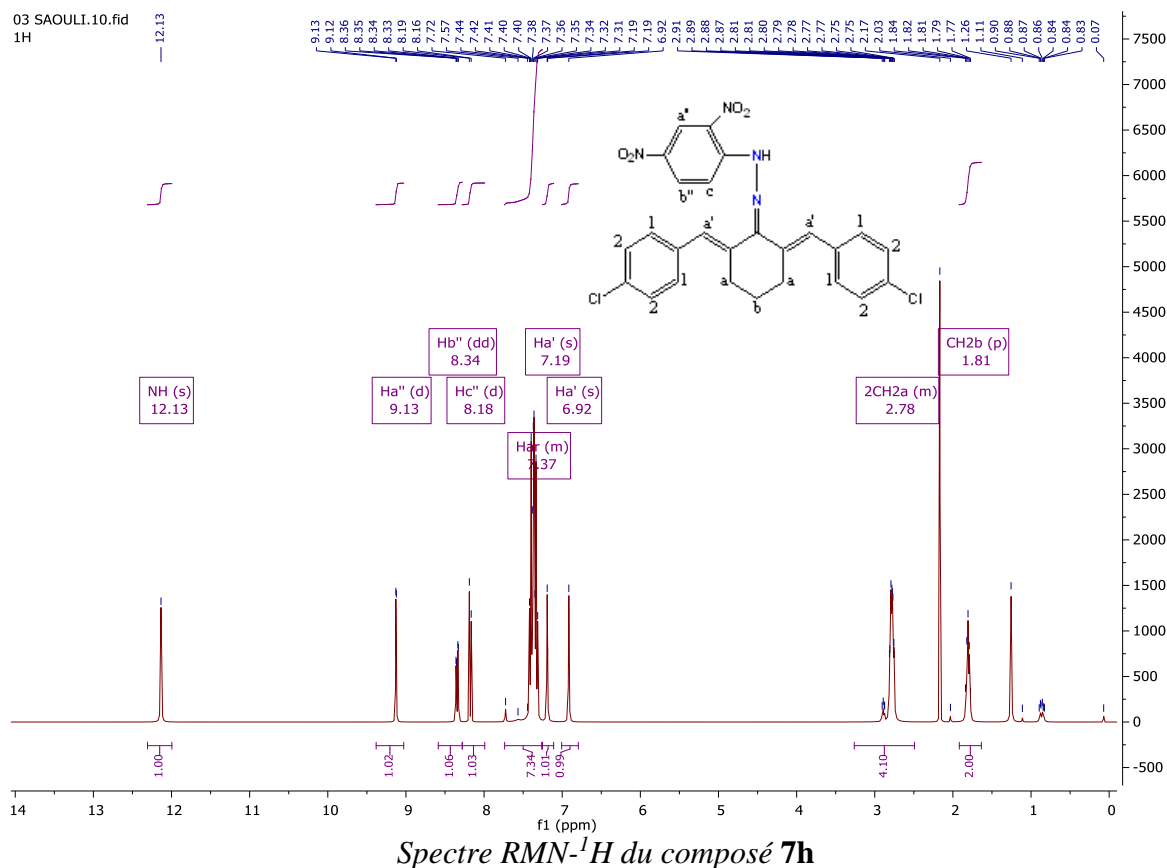
Spectre RMN-¹H du composé **7f**

La même remarque pour les trois protons aromatiques du cycle benzénique substitué par deux groupements nitro qu'ils résonnent entre 8.09 et 9.14ppm. Les pics des protons oléfiniques apparaissent vers 7ppm. La différence entre les composés est illustrée par l'apparition de 2H_{isopropyl} sous forme de triplet quadruplet à 2.94ppm ($J = 14.0, 6.9$ Hz) et de 12 protons (4CH₃) sous forme de multiplet à 1.28ppm pour le composé **7g**.



Spectre RMN-¹H du composé **7g**

En revanche, le composé **7h** est caractérisé par la résonance de six protons du cyclohexanone sous forme de multiplet à 2.78 pour 4H_a et de quintuplet à 1.81ppm ($J = 6.4$ Hz) pour 2H_b.

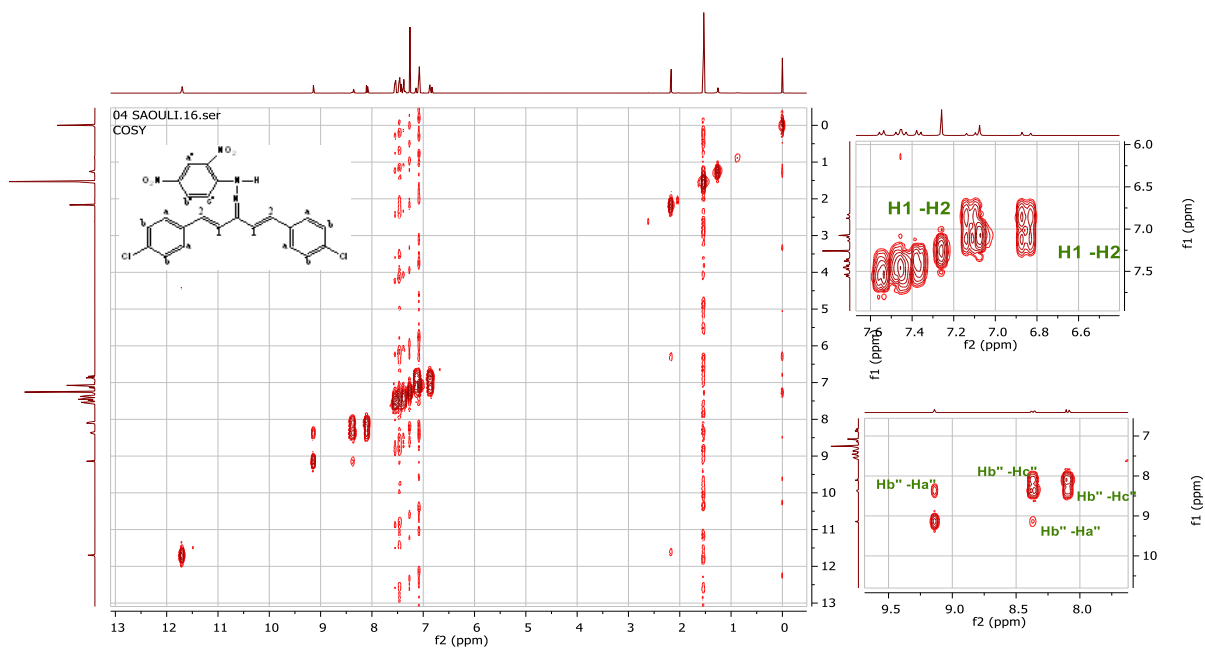


▪ **Résonance magnétique nucléaire ¹³C des composés 7f et 7h:**

En RMN-¹³C, les déplacements chimiques pour les carbones similaires sont très proches. Alors, le carbone dans la fonction imine (C=N) apparaît à 152.39 pour **7f** et à 155.38ppm pour **7h**. Le carbone (C—NH) se situe à 144.13 pour **7f** et à 144.70 pour **7h**. Les pics des trois carbones CH₂ cyclohexanone (le composé **7h**) se trouvent respectivement à 29.23, 28.47 et 24.05ppm.

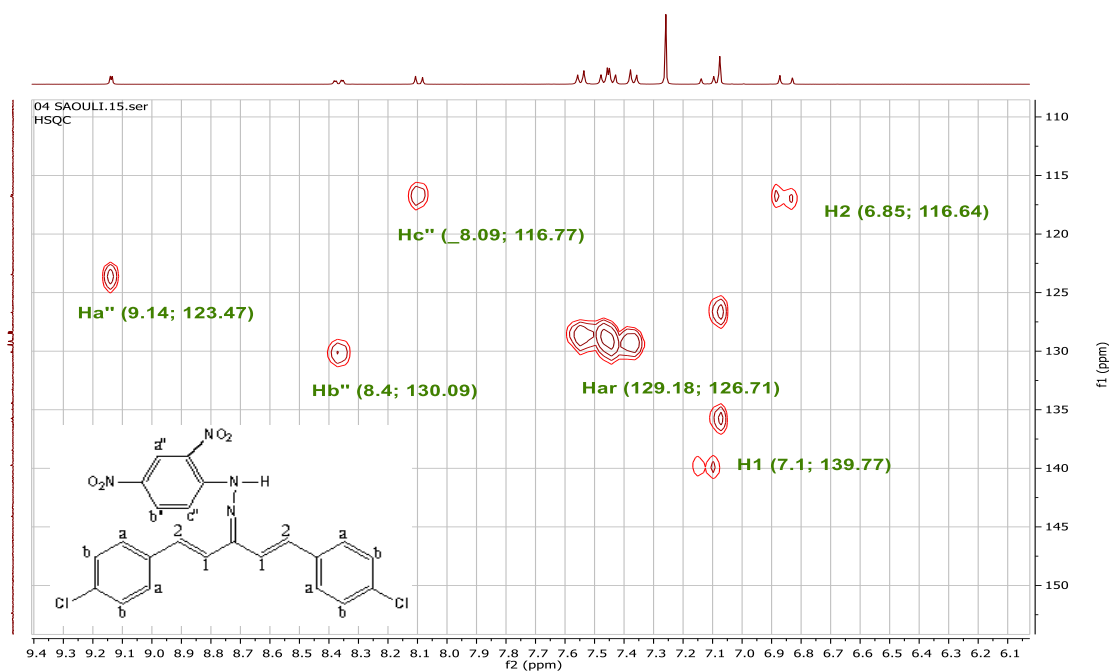
▪ **COSY et HSQC des composés 7f, 7g et 7h**

- Le couplage proton -proton **COSY** du composé **7f** confirme bien sa structure où on voit clairement que les protons aromatiques sont couplés entre eux même. Aussi, le proton $H_{b''}$ est couplé avec les 2 protons $H_{a''}$ et $H_{c''}$.
- Les 2 protons oléfiniques H_1 sont couplés avec les 2 protons oléfiniques H_2 .



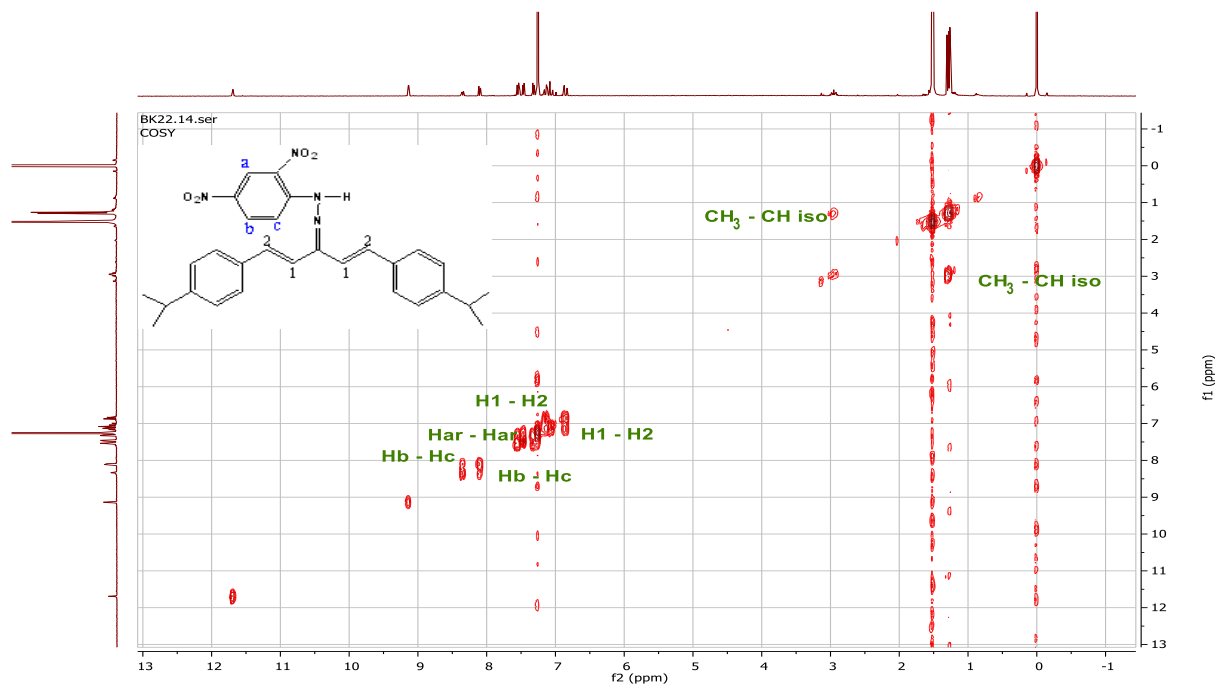
Spectre COSY du composé **7f**

- Aussi le couplage proton-carbone **HSQC** confirme le squelette du composé **7f** tel que les protons oléfiniques H_2 sont corrélés avec les carbones à 116.64ppm; le proton $H_{a''}$ est corrélé avec le carbone à 123.47ppm; le proton $H_{b''}$ est corrélé avec le carbone à 130.09ppm; le proton $H_{c''}$ est corrélé avec le carbone à 116.77ppm et enfin les protons aromatiques sont corrélés entre 129.18 et 126.71ppm.



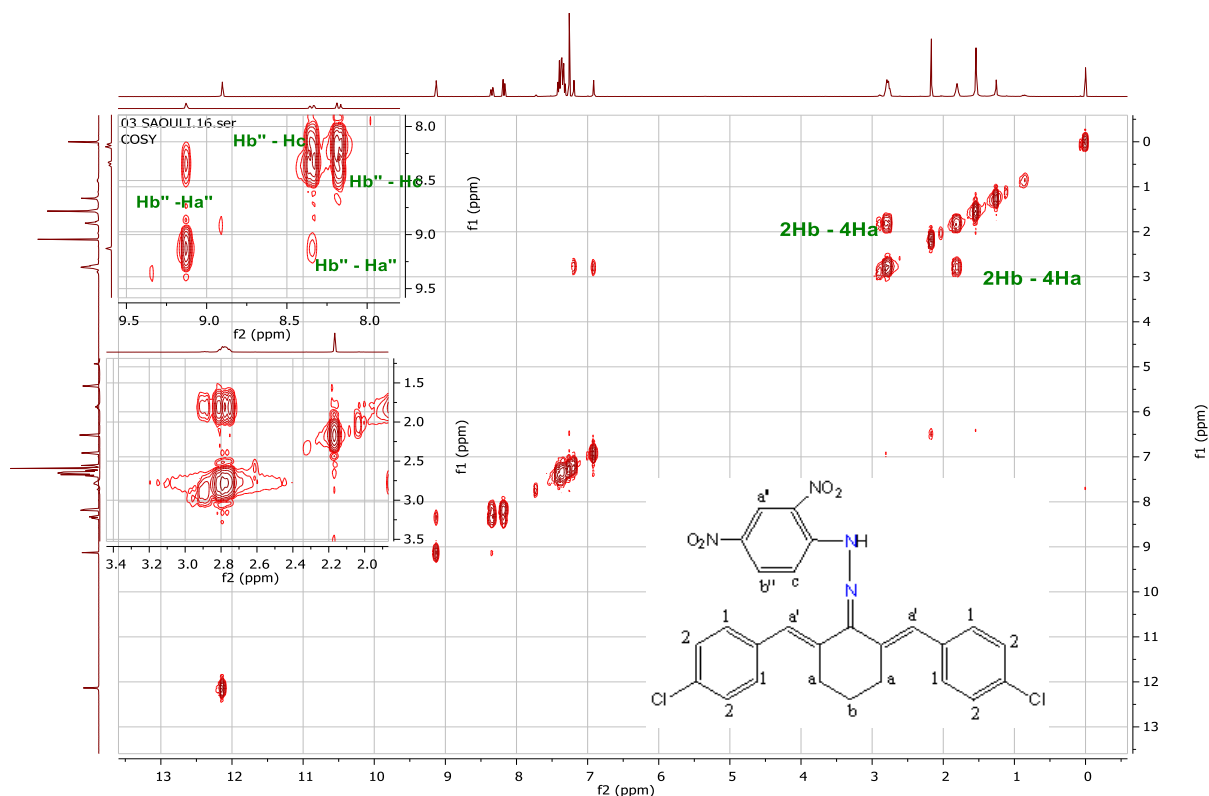
Spectre HSQC du composé **7f**

- Alors que pour le composé **7g**, le couplage proton -proton COSY indique que chaque trois protons CH₃ sont couplés avec un proton CH_{isopropyl} et réciproquement chaque proton CH_{isopropyl} est couplé avec 6 protons CH₃. Le proton H_b est couplé avec le proton H_c. Les 2 protons oléfiniques H₁ sont couplés avec les 2 protons oléfiniques H₂ et comme auparavant les protons aromatiques sont couplés entre eux.



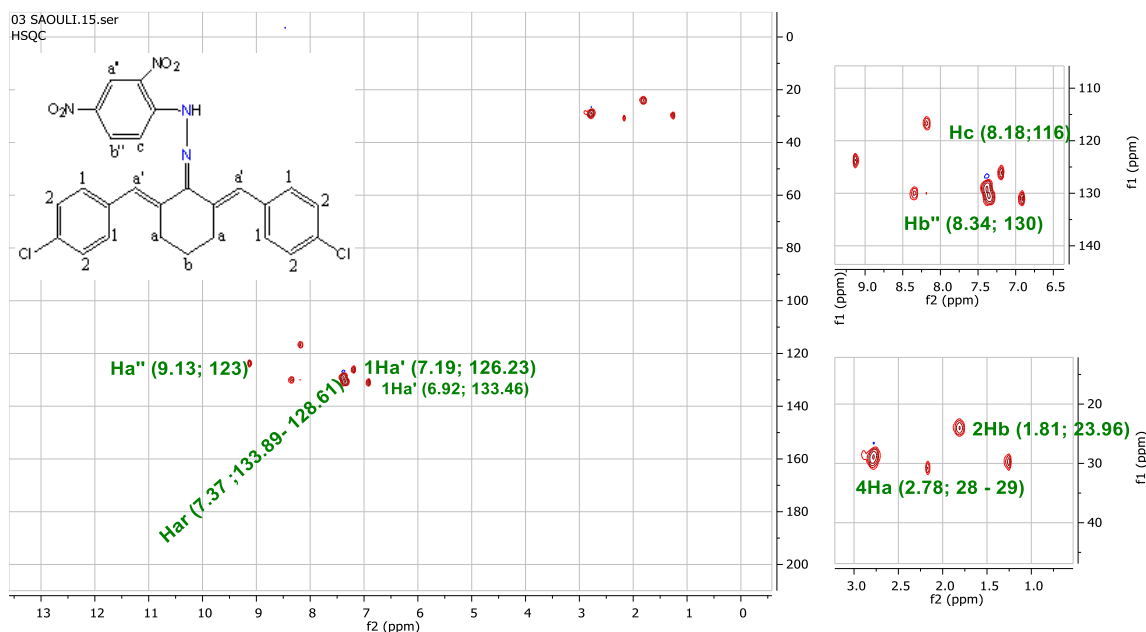
Spectre COSY du composé **7g**

- Enfin pour le composé **7h**, le couplage proton-proton **COSY** du composé **7h** prouve sa structure où on constate que les protons aromatiques sont couplés entre eux même. Ainsi, les 4 protons CH_{2a} sont couplés avec les 2 protons CH_{2b} et les 2 protons CH_{2b} sont couplés avec 4 protons CH_{2a}. Le proton H_{b''} est couplé avec le proton H_{c''} et vis versa. Le proton H_{b'} est couplé avec le proton H_{a''} et inversement.



Spectre COSY du composé 7h

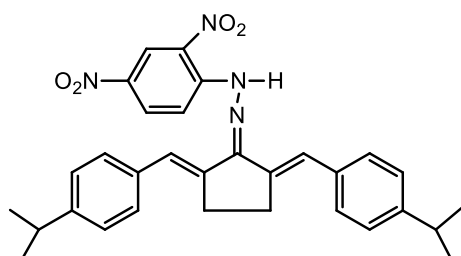
- Aussi le couplage proton-carbone **HSQC** confirme le squelette du composé **7h** tel que les protons oléfiniques H_{a'} sont corrélés avec les carbones à 126.23 et 133.46ppm. Les protons H_b sont corrélés avec le carbone à 23.96ppm. Deux protons H_a sont corrélés avec le carbone à 28.47ppm et les deux autres protons H_a sont corrélés avec le carbone à 29.23ppm. Et enfin, les protons aromatiques sont corrélés avec les carbones situés entre 128.61 et 133.89ppm. Les protons H_{a''}, H_{b''} et H_c sont clairement corrélés avec les carbones à 123.57, 130.43 et 116.68ppm respectivement.



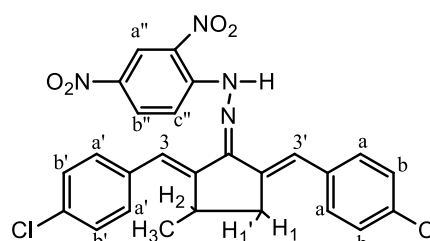
Spectre HSQC du composé 7h

V.3.2. Caractéristiques spectroscopiques des dérivés de l'hydrazone (10l - 10n)

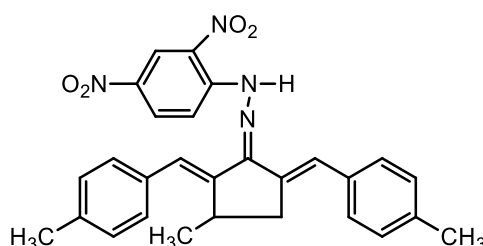
Les analyses spectroscopiques ont permis de confirmer les structures des composés 10l, 10m et 10n



10l



10m



10n

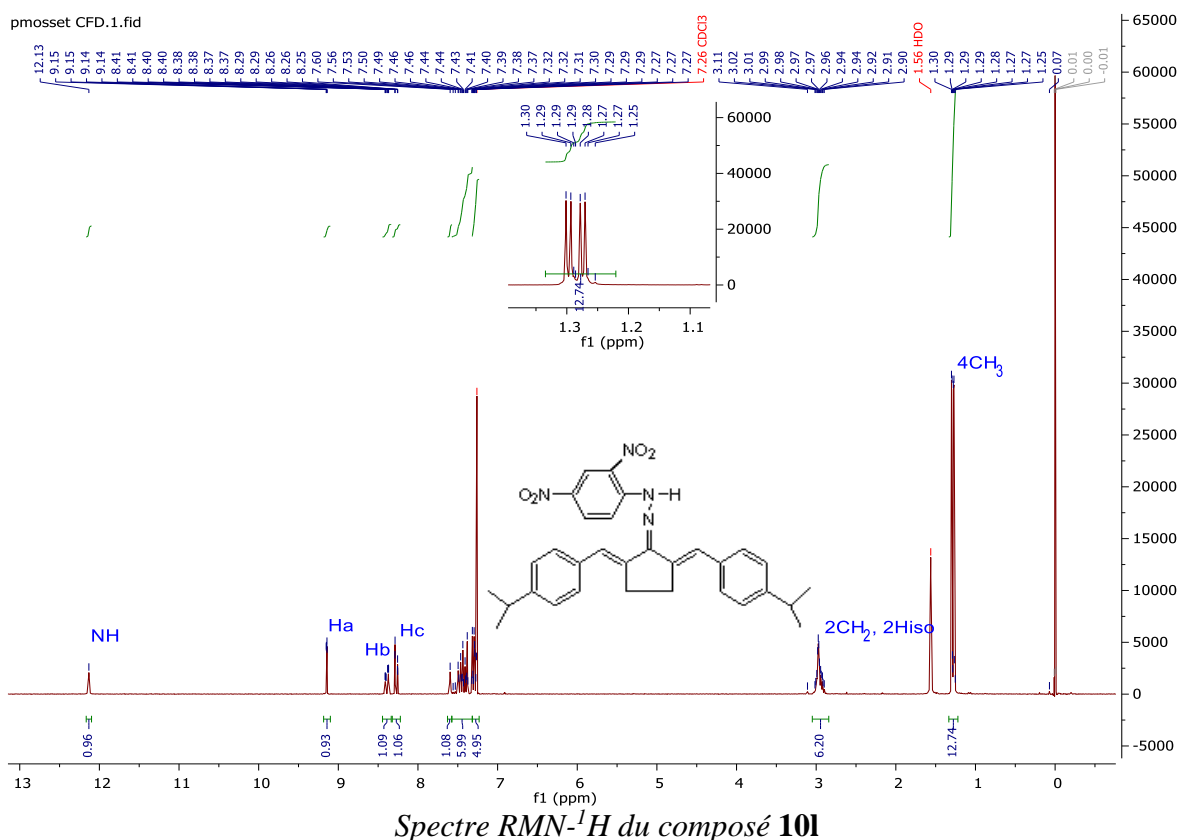
▪ Spectroscopie infrarouge des composés 10l - 10n

L'analyse des spectres infrarouges des dérivés hydrazones 10l, 10m et 10n révèle la disparition de la bande d'absorption due au groupement fonctionnel C = O et l'apparition des vibrations d'élongation voisines à 1611; 1611 et 1614 cm^{-1} ,

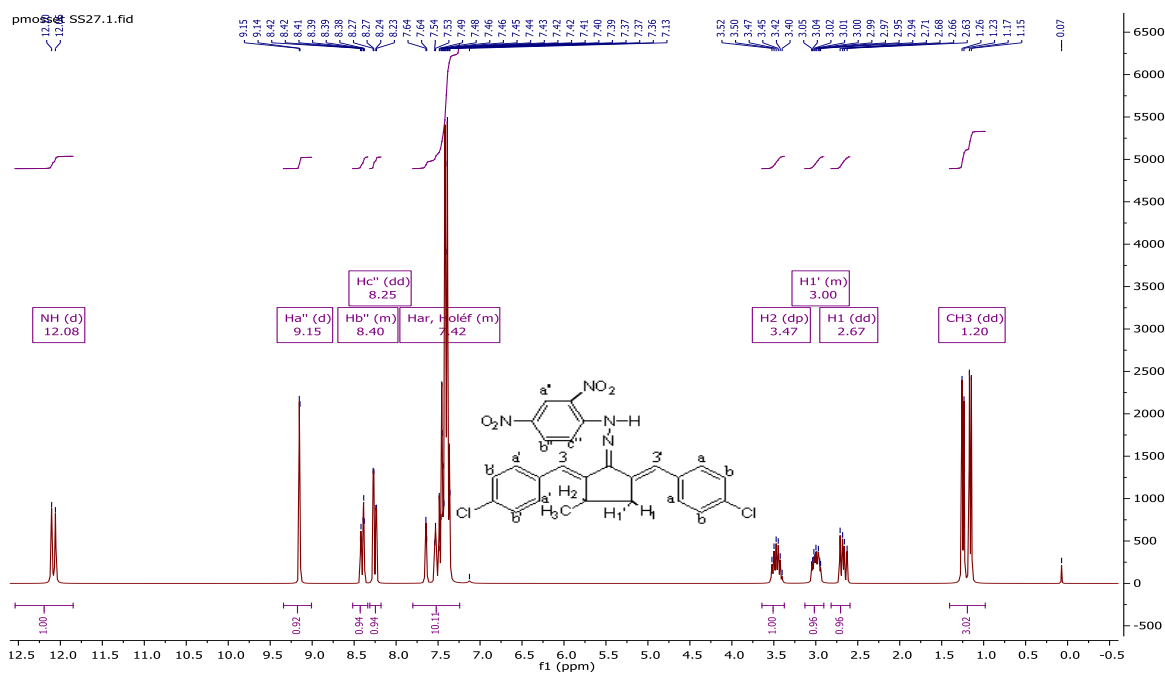
caractéristiques du groupe imine C = N pour **10l**, **10m** et **10n** respectivement. Le motif commun est caractérisé par les bandes de vibration d'élongation de la liaison (N-H) au voisinage de 3300cm^{-1} , celles de (C=C) oléfiniques vers 1580cm^{-1} . La longueur d'onde au tour de 1400cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation de la liaison (C-NO₂). Les trois composés sont caractérisés par la présence des liaisons (C-H) aliphatiques vers 2900cm^{-1} , alors que le spectre IR du composé **10m** donne des bandes d'absorption qui tiennent à la liaison (C-Cl) vers 800cm^{-1} .

▪ Résonance magnétique nucléaire ¹H des composés **10l** -**10n**

Les spectres RMN-1H corroborent clairement les structures des trois composés. Les pics correspondant aux protons liés à l'azote (NH), qui indiquent des valeurs similaires de déplacements chimiques, sont observés à 12.13, 12.08 et 12.09 ppm pour les composés **10l**, **10m** et **10n** respectivement. La même remarque pour les trois protons aromatiques du cycle benzénique substitué par deux groupements nitro où ils résonnent entre 8.25 et 9.15ppm, tandis que les protons oléfiniques se révèlent vers 7.50ppm. La différence entre les composés est illustrée par l'apparition de 2H isopropyl et 4H cyclopentanone sous forme de multiplet à 2.95-3.00 ppm et les quatre CH₃ des deux groupements isoprpropyle qui résonnent sous forme d'un doublet à 1.28 avec $J= 6.9\text{Hz}$ et à 1.29ppm avec $J= 6.9\text{Hz}$ pour le composé **10l**.

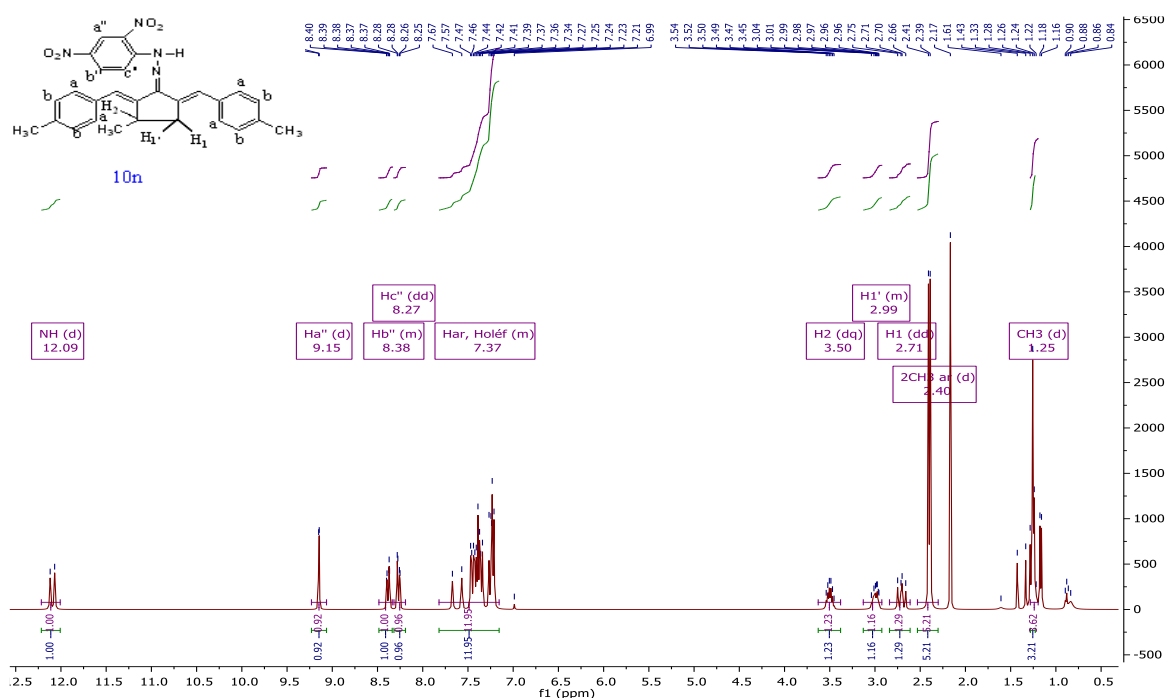


D'une part, le composé **10m** est caractérisé par la résonance de trois protons du cyclopentanone H₂, H_{1'} et H₁ à 3.47, 3.00 et 2.67 ppm respectivement et la résonance du groupement méthyle à 1.20 ppm sous forme de doublet de doublet avec constantes de couplage $J = 18, 6.9\text{Hz}$.



Spectre RMN-¹H du composé **10m**

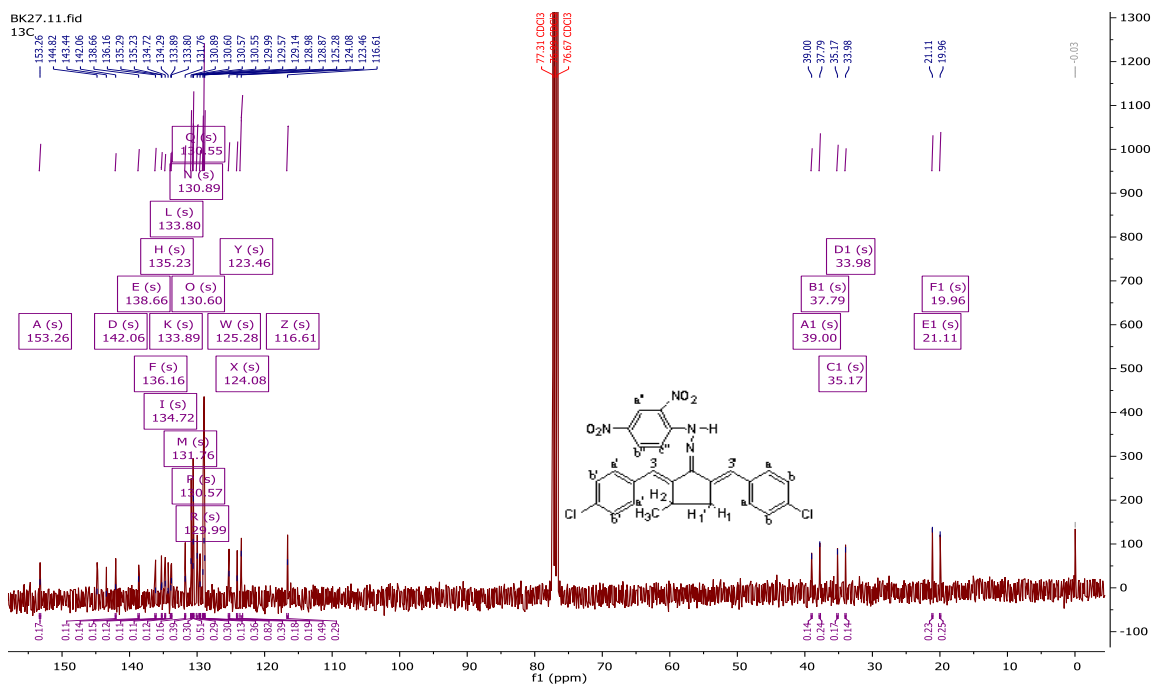
D'une autre part, le composé **10n** présente une grande similarité avec le composé **10m** concernant les déplacements chimiques des trois protons H₂, H₁ et H_{1'} du cyclopentanone qui sont apparus sous forme de doublet quintuplet à 3.50ppm ($J = 13.9, 7.0\text{ Hz}$) pour H₂, sous forme de multiplet à 2.99ppm pour H₁ et sous forme de doublet de doublet ($J = 20.3, 15.6\text{ Hz}$) à 2.71ppm pour H_{1'}. Enfin, les deux groupements méthyle substituant les deux cycles benzéniques résonnent à 2.40ppm sous forme de doublet ($J = 7.7\text{ Hz}$) et l'autre groupement accolé au cyclopentanone résonne à 1.25ppm sous forme d'un doublet avec $J=7\text{ Hz}$.



Spectre RMN-¹H du composé **10n**

▪ Résonance magnétique nucléaire ¹³C des composés **10l** et **10m**:

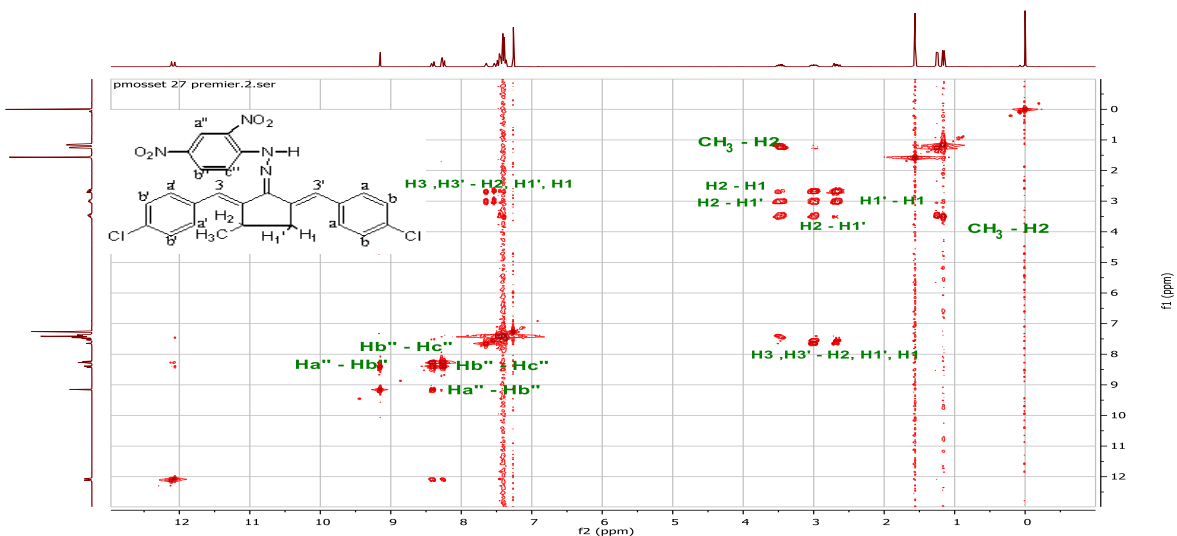
En RMN-¹³C, les déplacements chimiques pour les carbones similaires sont très proches. Alors, le pic du carbone dans la fonction imine (C=N) apparaît à 154.89 pour **10l** et à 153.26ppm pour **10m**. Le carbone (C—NH) se situe à 149.96ppm pour **10l** et à 142.06ppm pour **10m**. Concernant le composé **10l**, les deux carbones CH_{isopropyl} résonnent à 34.07ppm ; les deux carbones CH_{2 cyclohexanone} se trouvent respectivement à 31.56 et 29.19ppm et les quatre carbones CH₃ apparaissent à 23.87ppm. Pour le composé **10m**, le carbone CH_{cyclopentanone} résonne à 33.98ppm; le carbone CH_{2cyclopentanone} se trouve à 37.79ppm et le carbone CH₃ se situe à 19.96ppm.



Spectre RMN-¹³C du composé 10m

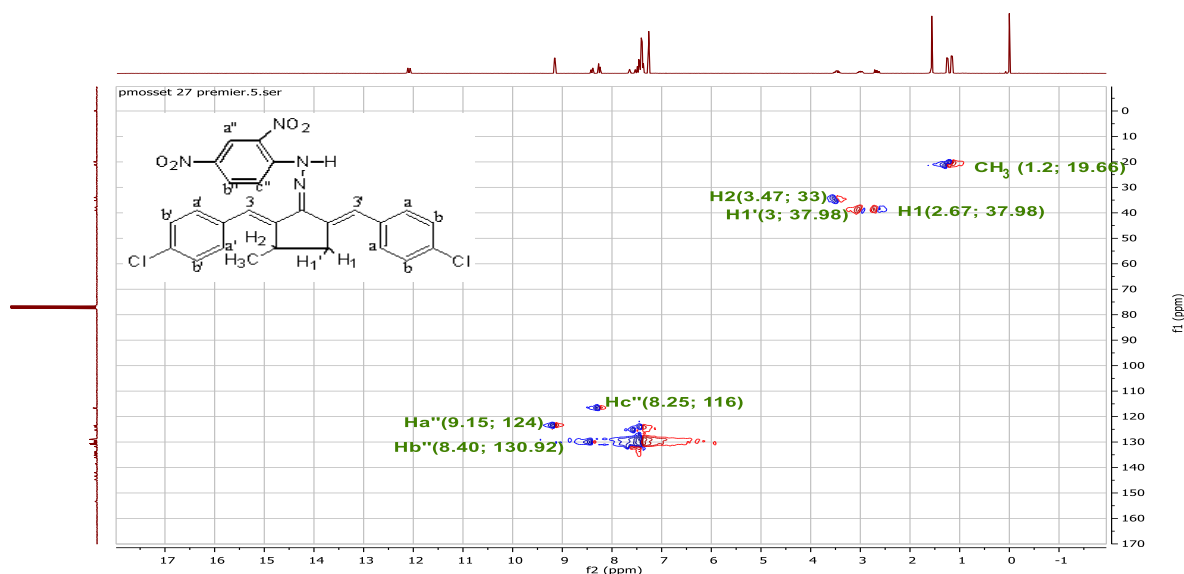
▪ COSY et HSQC du composé 10m

Le couplage proton -proton COSY du composé 10m confirme bien sa structure où on voit clairement que les protons aromatiques sont couplés entre eux même. Aussi, Le proton H₂ est couplé avec les 2protons H₁et H_{1'} et avec les 3protons CH₃ et inversement les 3 protons CH₃ sont couplés avec le proton H₂. Le proton H₁ est couplé avec les 2protons H_{1'} et H₂ et le proton H_{1'} est couplé avec les 2protons H₁ et H₂. Les protons oléfiniques H₃ et H_{3'} sont couplés avec les protons H₂, H₁, et H_{1'}. Le proton H_{b''} est couplé avec le proton H_{c''} et avec H_{a''}; ainsi que le proton H_{c''} est couplé avec le proton H_{b''}. Et de même le proton H_{a''} est couplé avec le proton H_{b''}.



Spectre COSY du composé 10m

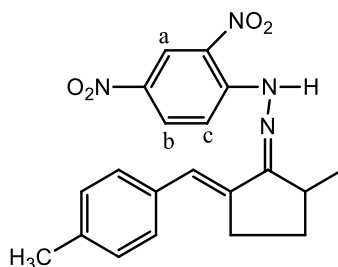
Aussi le couplage proton-carbone **HSQC** confirme le squelette du composé **10m** tel que les 3 protons CH_3 sont corrélés avec le carbone à 19.96ppm; les protons H_1 et H_1' sont corrélés avec le carbone à 37.98ppm; le proton H_2 est corrélé avec le carbone à 33.98ppm; les protons aromatiques sont corrélés entre 125.28 et 133.89ppm, les protons oléfiniques H_3 et H_3' sont corrélés avec les carbones à 123.46ppm; le proton $\text{H}_{a''}$ est corrélé avec le carbone à 124.08ppm, le proton $\text{H}_{b''}$ est corrélé avec le carbone à 130.92ppm et enfin le proton $\text{H}_{c''}$ est corrélé avec le carbone à 116.61ppm.



Spectre HSQC du composé **10m**

V.3.3. Caractéristiques spectroscopiques du dérivé de l'hydrazone (**13p**)

Les analyses spectroscopiques ont permis de confirmer la structure du composé **13p**.



13p

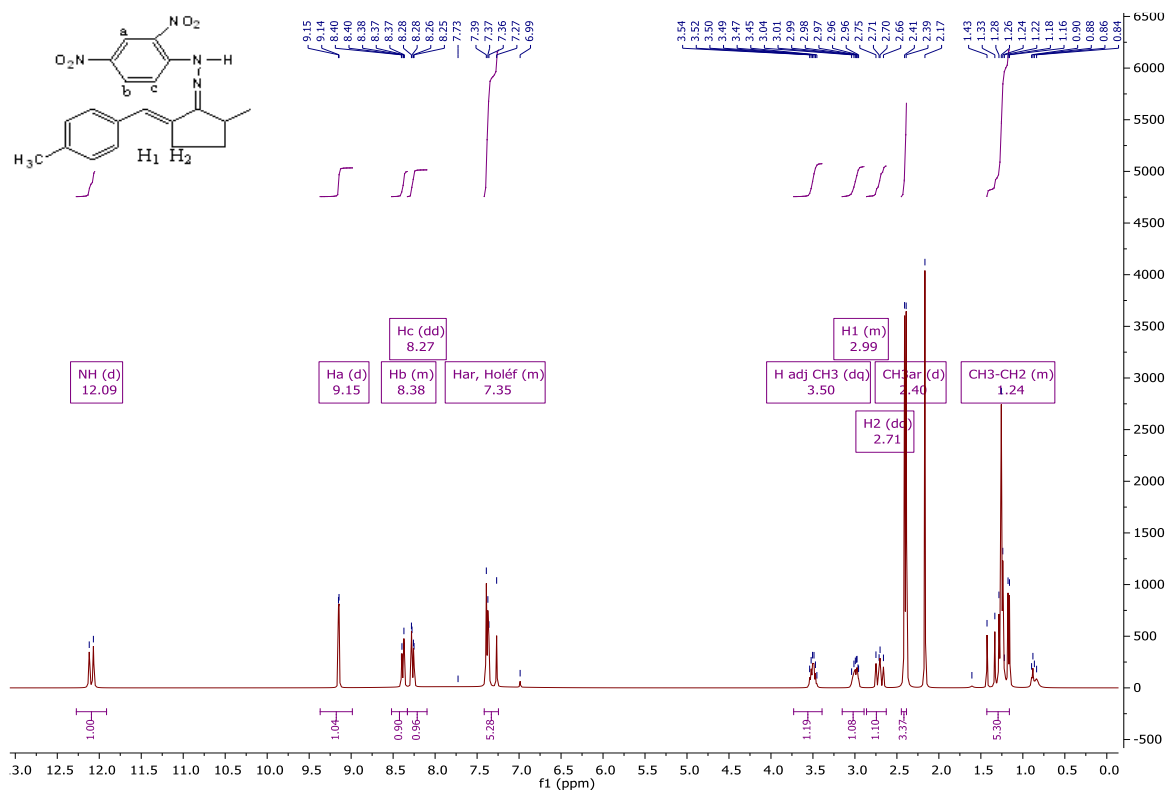
▪ Spectroscopie infrarouge du composé **13p**

Le composé se distingue par la bande de vibration correspondant à la vibration d'élongation de la liaison (N-H) vers 3300 cm^{-1} et par celle de la liaison (C-H) aliphatiques

vers 2900cm^{-1} . Ainsi que celle de (C=N) vers 1610 cm^{-1} , celle de (C=C) oléfinique vers 1580 cm^{-1} . La vibration d'élongation de la liaison (C-NO₂) est observée autour de 1400 cm^{-1} .

▪ Résonance magnétique nucléaire ¹H du composé 13p

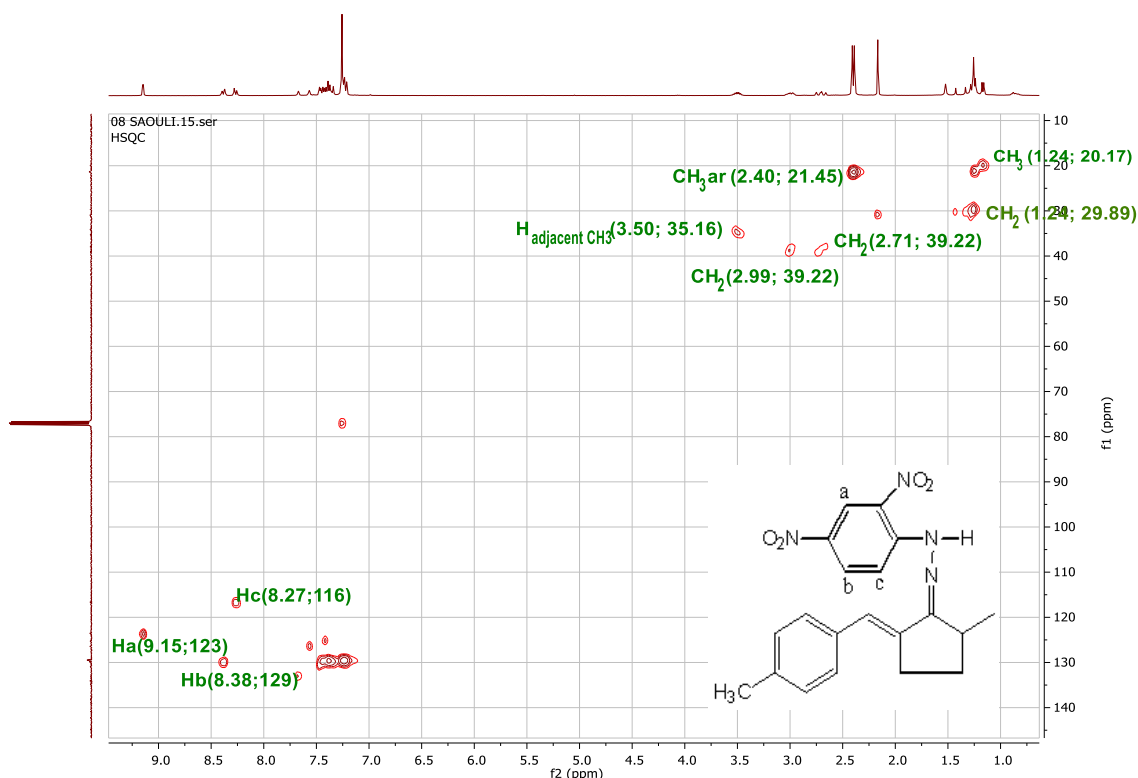
La structure du composé **13p** est bien confirmée par son spectre RMN-¹H tel que le proton (NH) résonne sous forme d'un doublet à 12.09ppm avec une constante de couplage $J=19.8\text{ Hz}$. Les trois protons aromatiques du cycle benzénique substitué par deux groupements nitro résonnent comme un doublet à 9.15 ppm ($J = 2.5\text{ Hz}$) pour le proton H_a, à 8.38 ppm pour H_b et sous forme de doublet de doublet à 8.27ppm ($J = 9.6, 2.6\text{ Hz}$) pour H_c. Le proton oléfinique et les autres quatre protons aromatiques sont apparus entre; 7.25 et 7.41ppm . Le proton H_{cyclopentanone} adjacent au groupement méthyle est caractérisé par l'apparition d'un doublet quadruplet (dq) ($J = 13.7, 6.9\text{ Hz}$) à 3.50ppm . Alors que l'un des deux protons CH₂cyclopentanone se trouve à 2.99 ppm sous forme de multiplet et l'autre se situe à 2.71 ppm sous forme de doublet de doublet ($J = 20.3, 15.6\text{ Hz}$). Le groupement méthyle aromatique apparait à 2.40 ppm sous forme de doublet avec une constante de couplage $J = 7.6\text{ Hz}$ et enfin les trois protons du groupement méthyle substituant le cyclopentanone et les deux protons cyclopentanone donnent un multiplet entre $1.16 - 1.43\text{ ppm}$.



Spectre RMN-¹H du composé **13p**

- **Résonance magnétique nucléaire ^{13}C du composé 13p:** En RMN- ^{13}C , le carbone dans la fonction imine ($\text{C}=\text{N}$) résonne à 154.41ppm. Le carbone dans la liaison ($\text{C}-\text{NH}$) se situe à 145.08ppm. Les deux carbones $\text{CH}_{2\text{cyclopentanone}}$ se trouvent respectivement à 39.22 et 29.89ppm. Le carbone du groupement méthyle $\text{CH}_{3\text{aromatique}}$ résonne à 21.45 et le carbone du groupement méthyle $\text{CH}_{3\text{cyclopentanone}}$ résonne à 20.17ppm.
- **HSQC du composé 13p**

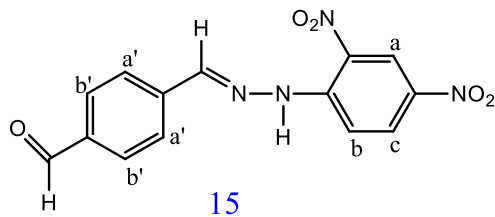
Le couplage proton-carbone **HSQC** confirme le squelette du composé **13p** tel que les 3 protons $\text{CH}_{3\text{aromatique}}$ sont corrélés avec le carbone à 21.45ppm; Les deux protons $\text{CH}_{2\text{cyclopentanone}}$ et les 3 protons CH_3 sont corrélés avec les carbones à 29.89ppm et à 20.17ppm; Les deux protons $\text{CH}_{2\text{cyclopentanone}}$ sont corrélés avec le carbone à 39.22ppm. Les protons aromatiques et le proton oléfinique sont corrélés aux carbones situés entre 125 et 133ppm. Le proton $\text{CH}_{\text{cyclopentanone}}$ est corrélé avec le carbone à 35.16ppm. Le proton H_a est corrélé avec le carbone à 123.69ppm. Le proton H_b est corrélé avec le carbone à 129.72 ppm et le proton H_c est corrélé avec le carbone à 116.84ppm.



Spectre HSQC du composé 13p

V.3.4. Caractéristiques spectroscopiques du dérivé d'hydrazone (15)

Les analyses spectroscopiques ont permis de confirmer la structure du composé (15).



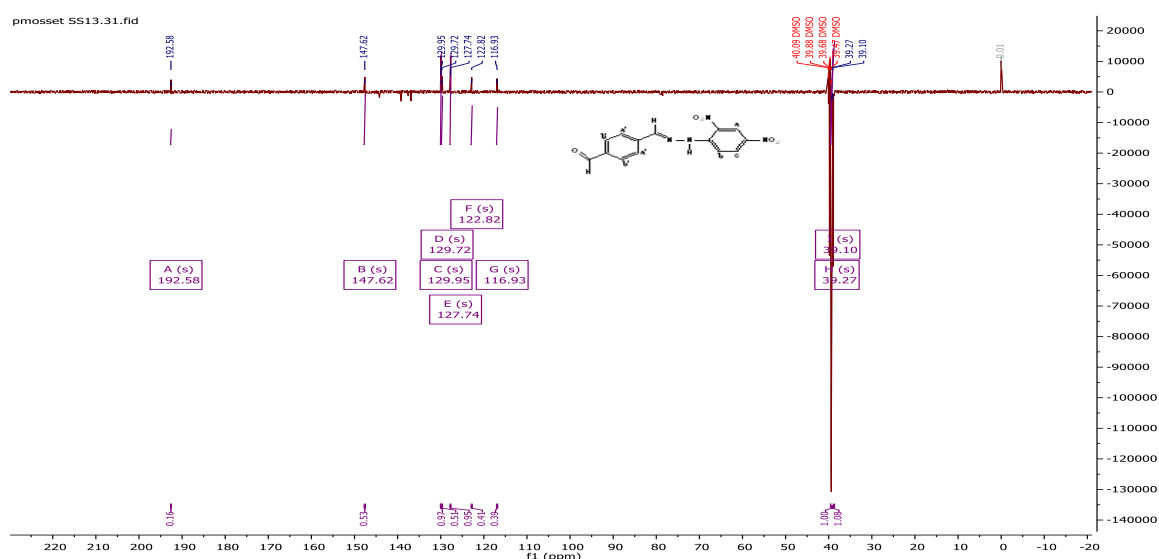
■ Spectroscopie infrarouge du composé (15)

Le composé présente une bande de vibration d'élongation de la liaison (NH) à 3275 cm^{-1} , ainsi qu'une bande à 1699 cm^{-1} correspondant à la liaison (C=N), celle de (C=O) à 1612.94 cm^{-1} et celle de (C=C) oléfinique à 1606.99 cm^{-1} . Les longueurs d'onde entre 1488 et 1331 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation des liaisons (C-NO₂).

■ Résonance magnétique nucléaire ¹H du composé 15

La structure du composé (15) est bien confirmée tel que le proton (NH) apparaît sous forme d'un singulier à 11.82 ppm . Le proton du groupement aldéhyde (1H, HC=O) résonne à 10.07 ppm . Les protons H_a, H_b et H_c sont apparus respectivement à 8.90 , 8.83 et 8.45 ppm . Le proton de l'imine (1H, HC=N) résonne à 8.18 ppm et les autres quatre protons aromatiques se trouvent entre 8.03 – 7.50 ppm .

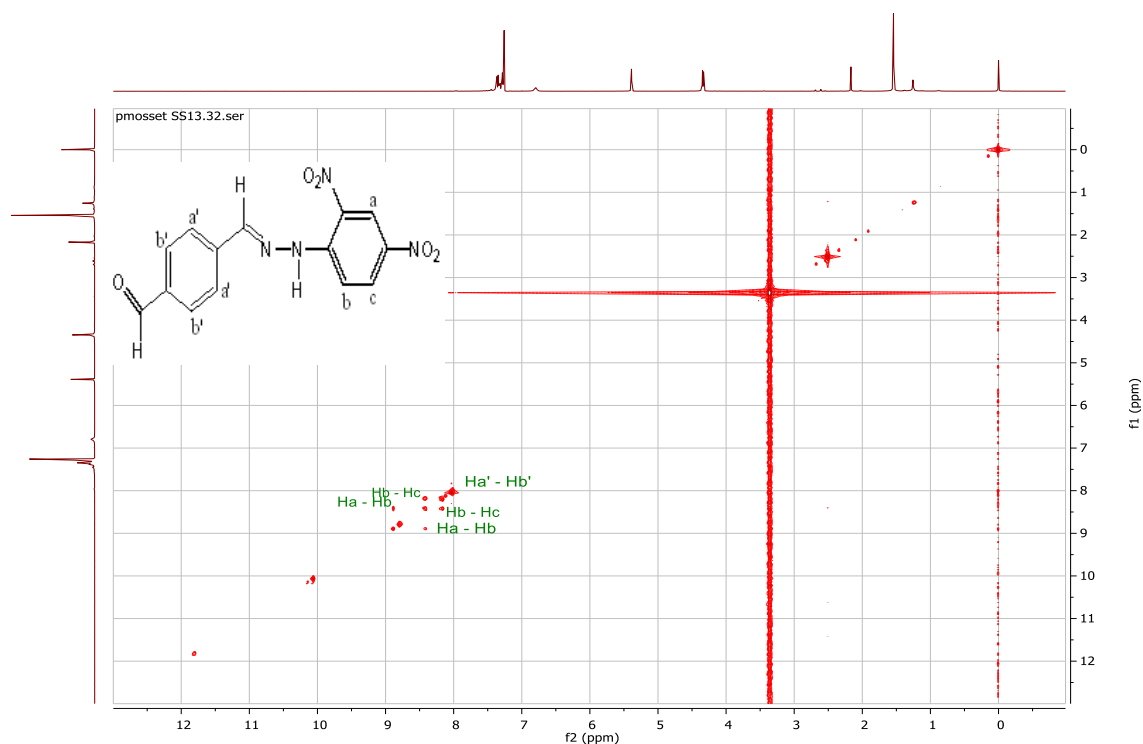
Résonance magnétique nucléaire ¹³C du composé 15: En RMN-¹³C, le pic du carbone dans la fonction aldéhyde (CH=O) se situe à 192.52 ppm . Le pic du carbone dans la fonction imine (C=N) est apparu à 147.62 ppm . Concernant les carbones aromatiques, ils résonnent entre 129.95 et 116.93 ppm .



Spectre RMN-¹³C du composé 15

▪ COSY du composé 15

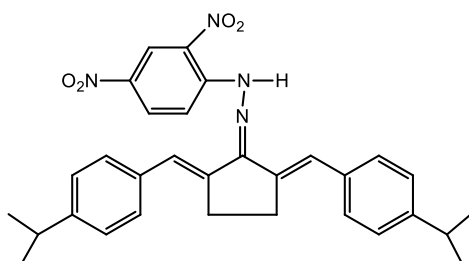
Le couplage proton-proton COSY du composé **15** confirme bien sa structure où on voit clairement que les protons aromatiques sont couplés entre eux même. Le proton H_b est évidemment couplé avec le proton H_a et H_c. Aussi, Les deux protons aromatiques H_{a'} sont couplés avec les deux protons H_{b'}.



Spectre COSY du composé 15

VI. Analyse structurale

VI.1. Analyse structurale et empilement cristallin du composé 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène) cyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (**101**)



101

La structure cristalline de l'hydrazone (**101**) a été déterminée par diffraction des rayons X sur un monocristal. La structure a été résolue dans le groupe d'espace triclinique P-1 par les

méthodes directes en utilisant le programme SHELXT, puis affinée avec la méthode de moindres carrés de la matrice complète basées sur F^2 (SHELXL). Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel WinGX [6] et les données cristallographiques et l'affinement de la structure sont résumés dans le tableau I. 2.

Tableau. I. 2: Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et résultats d'affinement de la structure 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène)cyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl)hydrazine (**101**).

Formule chimique	$C_{31}H_{32}N_4O_4$
Masse molaire	524.60 g/mol
Température	100(2) K
Longueur d'onde	0.71073 Å
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P-1
a	9.2079(3) Å
b	10.485(4) Å
c	10.5647(4) Å
α	74.410(4)°
β	89.991(3)°
γ	104.377(3)°
Volume de la maille	1327.15(10) Å ³
Nombre de molécules par maille (Z)	2
Densité (calculée)	1.313 Mg/m ³
Coefficient d'absorption	0.088 mm ⁻¹
F(000)	556
Taille du cristal	0.180 × 0.150 × 0.120 mm ³
Intervalle de θ pour la collecte des données	3.278 – 32.935°
Plages d'indices	-14 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -21 ≤ l ≤ 21
Réflexions collectées	17 013
Réflexions indépendantes	8818 (R(int) = 0.0217)
Complétude jusqu'à $\theta = 26.000^\circ$	99.8%
Méthode de raffinement	Moindres carrés en matrice complète sur F^2
Données/contraintes/paramètres	8818/0/356
Meilleur ajustement sur F^2	1.034
Indices de fiabilité ($I > 2\sigma(I)$)	R1 = 0.0473, wR2 = 0.1202
Indices de fiabilité (toutes les données)	R1 = 0.0585, wR2 = 0.1292
Différence de densité électronique max/min	0.477 et -0.244 e/Å ³

L'unité asymétrique du composé **101** est illustrée dans la Figure I.1. La structure moléculaire comporte trois cycles distincts : deux cycles phényliques isopropyliques, un cycle 2,5-méthylcyclopentane et un cycle 2,4-dinitrophényle. Les cycles aromatiques isopropyliques sont orientés de manière à ce que leurs plans moyens forment un angle de 46.39(2) degrés. Les trois cycles phényliques sont presque planaires, avec un écart maximal de 0,251(3) Å par rapport au plan moyen aromatique, observé pour l'atome d'oxygène O4 du groupe o-nitro. En revanche, le cycle cyclopentane présente une déformation, avec un déplacement significatif de l'atome C9 (0.437(2) Å) par rapport au plan moyen du cycle.

L'examen des longueurs des liaisons dans la structure moléculaire de **101** révèle que la longueur de la liaison C7-N4 (1.301(1) Å) est nettement plus courte que celle de la liaison C4-N3 (1.356(1) Å). Cette différence suggère un caractère de double liaison pour la liaison C7-N4. Nous notons également que la liaison N2-O4 (1.243(1) Å) est légèrement plus longue comparée aux autres longueurs de liaison N-O des groupes nitro (valeur moyenne de 1.229(1) Å). Cette observation peut s'expliquer par le fait que l'atome d'oxygène O4 participe à une interaction intramoléculaire forte avec l'hydrogène lié à l'atome d'azote N3 du groupe hydrazone, via des liaisons hydrogène type N-H...O, en raison de la haute acidité de cet hydrogène.

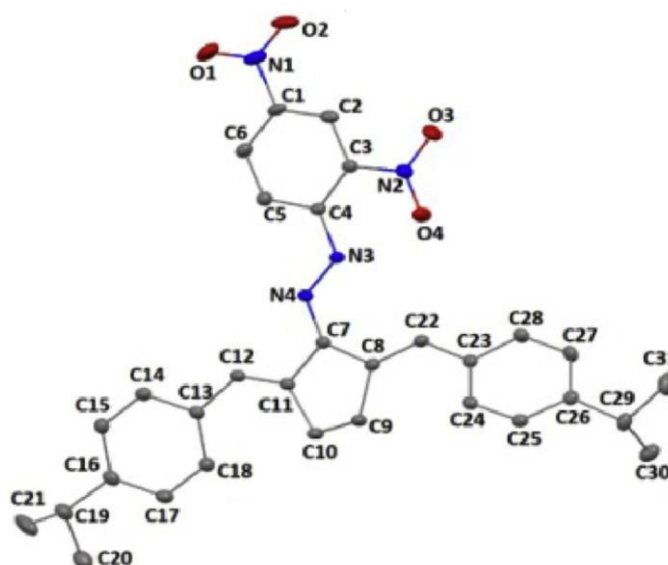


Figure I. 1 : Présentation Ortep de la structure moléculaire de (**101**). Les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté. Les ellipsoïdes sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%.

VII. Investigation géométrique

VII.1. Optimisation de la géométrie

Des optimisations complètes de la géométrie sans contraintes de symétrie ont été effectuées sur le composé (**101**) afin d'obtenir des informations supplémentaires sur sa structure moléculaire et électronique ainsi que sur le schéma de liaison. La structure optimisée du composé (**101**) avec sa numérotation atomique est présentée dans la figure I. 2. La géométrie montre une structure déformée autour du groupe hydrazone –HN–N–, où les cycles phényles 1 et 2 sont coplanaires, tandis que le troisième est incliné de 36° par rapport aux autres. Les paramètres géométriques sont comparables à ceux obtenus par diffraction des rayons X.

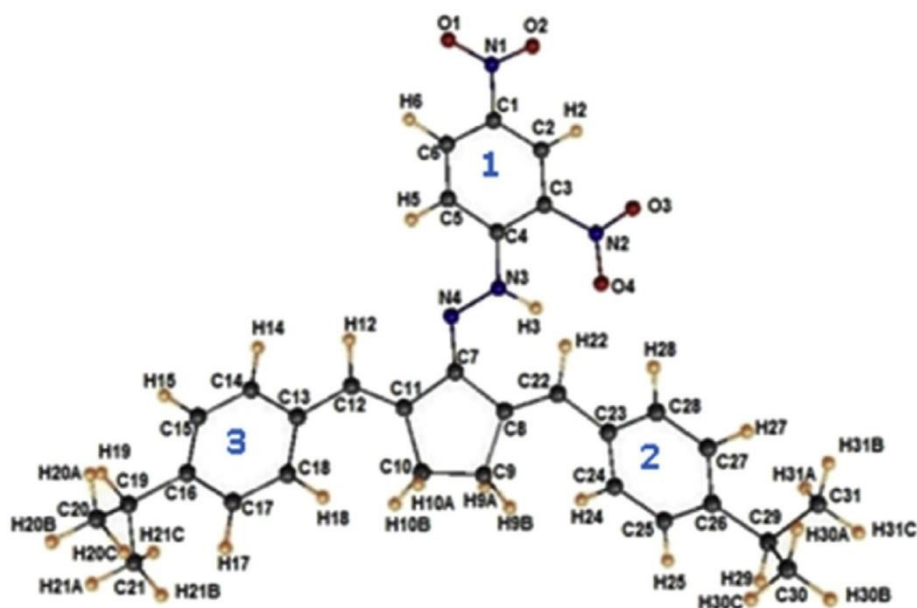


Figure I. 2 : Structure optimisée et numérotation des atomes du composé (10I).

Les distances de liaison C–C à l'intérieur des trois cycles phényles 1, 2 et 3 se situent entre 1,386 et 1,418 Å, ce qui correspond à un ordre de liaison de 1,5, indiquant la présence de systèmes π délocalisés. Les longueurs de liaison C–C dans le cycle à cinq membres varient de 1,473 à 1,547 Å, correspondant à des liaisons simples. Les résultats obtenus avec le fonctionnel B3LYP reproduisent parfaitement les valeurs expérimentales, tandis que ceux obtenus avec le BP86-D présentent un léger écart d'environ 3 % (**Tableau I. 3**).

Tableau I. 3 : Paramètres géométriques et énergétiques sélectionnés du composé (10I) obtenus par BP86-D et B3LYP, gaps HOMO-LUMO et énergies de liaison totales en eV. Les distances de liaison sont exprimées en Å et les angles en ($^{\circ}$).

	Expérimentale	Calculée	
		BP86-D	B3LYP
HOMO-LUMOGap(eV)	e	1.48	2.77
Bondlength(Å)			
O(4)eN(2)	1.2432(11)	1.269	1.249
O(3)eN(2)	1.2285(11)	1.242	1.229
O(1)eN(1)	1.2293(14)	1.248	1.234
O(2)eN(1)	1.2291(14)	1.246	1.232
N(4)eC(7)	1.3013(12)	1.315	1.298
N(4)eN(3)	1.3673(11)	1.359	1.361
N(3)eC(4)	1.3555(12)	1.361	1.356
N(3)eH(3)	0.8800	1.035	1.018
N(2)eC(3)	1.4428(13)	1.455	1.452

N(1)eC(1)	1.4561(13)	1.469	1.462
C(7)eC(11)	1.4764(13)	1.473	1.481
C(7)eC(8)	1.4775(13)	1.477	1.484
C(22)eC(8)	1.3524(14)	1.361	1.351
C(22)eC(23)	1.4614(13)	1.457	1.464
C(11)eC(12)	1.3444(14)	1.359	1.349
C(11)eC(10)	1.5058(13)	1.510	1.513
C(13)eC(12)	1.4612(13)	1.453	1.460
C(9)eC(8)	1.5164(13)	1.514	1.513
C(9)eC(10)	1.5388(14)	1.547	1.542
Bondangle(°)			
C(7)-N(4)-N(3)	118.41(8)	118.27	118.63
C(4)-N(3)-N(4)	118.92(8)	121.05	120.79
N(4)-C(7)-C(11)	118.37(9)	120.52	120.47
N(4)-C(7)-C(8)	132.43(9)	131.33	131.42
N(3)-C(4)-C(5)	120.18(9)	120.51	120.35
N(3)-C(4)-C(3)	122.97(9)	122.47	123.57
Dihedralangle(°)			
C(7)-N(4)-N(3)-C(4)	177.69	179.6	178.5
C(8)-C(7)-N(4)-N(3)	-2.46	-3.20	-3.30
C(11)-C(7)-N(4)-N(3)	176.19	173.02	173.63
C(5)-C(4)-N(3)-N(4)	-4.78	-5.80	_7.60
C(3)-C(4)-N(3)-N(4)	175.04	174.43	173.1
Naturalpopulations(NPAI)			
C(4)		+0.19	_0.17
C(7)		-0.20	_0.20
N(3)		-0.27	_0.25
N(4)		-0.34	_0.31

Les populations atomiques naturelles obtenues par le programme NBO jouent un rôle important en influençant le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire, la structure électronique et le comportement basique. En effet, les atomes de carbone hybridés sp^3 des groupes méthyles portent les charges négatives les plus élevées (-0,59), tandis que les atomes de carbone C(4) et C(7), appartenant respectivement au cycle à cinq membres et au cycle phényle 1 et attachés au groupe -HN-N-, portent les charges positives les plus élevées (+0,19 et +0,20, respectivement).

Les populations naturelles indiquent également des charges négatives de -0,27 et -0,34 (BP86-D) ou -0,25 et -0,31 (B3LYP) pour les atomes d'azote N(3) et N(4), ce qui suggère que le groupe hydrazone agit comme un groupe attracteur d'électrons. Les atomes d'azote des groupes nitro portent des charges positives, tandis que les atomes de carbone liés aux atomes d'hydrogène portent des charges négatives (**Tableau I. 3**).

Il est important de noter que les atomes d'azote et d'oxygène du groupe NO_2 attaché au cycle phényle 1 portent des charges moyennes de +0,54 et -0,40 (BP86-D) ou -0,50 et -0,39 (B3LYP), respectivement, en accord avec la différence de leurs électronégativités.

Les orbitales moléculaires situées à proximité des niveaux HOMO et LUMO sont illustrées dans la figure I. 3, avec leurs énergies (en eV) indiquées entre parenthèses, mettant en évidence un large gap HOMO–LUMO de 2,77 eV (B3LYP). Les énergies des orbitales sont conformes à leur nature et leur localisation atomique, comme le montre la figure I. 3. Le HOMO du composé (**101**) est principalement localisé sur le groupe hydrazone, les atomes de carbone des cycles phényles 1 et 3, avec un caractère de liaison π C–C et π C–N, ainsi que sur l'atome N(4) du groupe hydrazine correspondant à son doublet non liant.

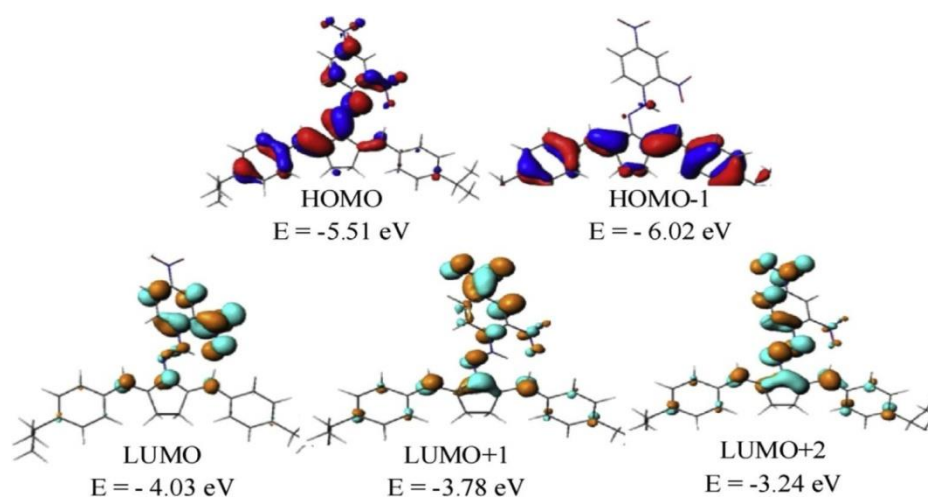


Figure I. 3 : Orbitales moléculaires (OM) impliquées dans différentes transitions électroniques. Les valeurs d'énergie correspondent au fonctionnel BP86-D.

Le HOMO-1 est majoritairement localisé sur le cycle à cinq membres ainsi que sur les cycles phényles 2 et 3. Ainsi, les cycles phényles 2 et 3 ainsi que le groupe hydrazone pourraient jouer un rôle de donneurs d'électrons, tandis que le cycle phényle 1 agirait comme un accepteur, en raison de ses caractères respectivement nucléophile et électrophile. Les valeurs de HOMO et LUMO ainsi que leur écart énergétique sont des indicateurs de l'activité chimique et de la stabilité cinétique des molécules.

Récemment, le gap HOMO–LUMO a été utilisé pour démontrer l'activité biologique via le transfert de charge intramoléculaire. Cet écart énergétique indique que l'interaction de transfert de charge qui se produit dans le composé (**101**) est responsable de sa réactivité moléculaire en tant que molécule d'intérêt biomédical.

Afin de corréliser les résultats théoriques avec les activités biologiques, plusieurs paramètres ont été étudiés pour le composé (**101**) et ses dérivés (**101**-**X**) (où **X** = OH, CH₃, NH₂ et Cl), obtenus par substitution des groupes NO₂. Parmi ces paramètres, le gap HOMO–

LUMO, la dureté chimique, le potentiel chimique et l'électrophilie globale ont été calculés (Tableau I. 4).

Tableau I. 4 : Les propriétés moléculaires (énergies HOMO et LUMO, gap HOMO-LUMO, potentiel d'ionisation, affinité électronique, potentiel chimique et électrophilie en eV, ainsi que le moment dipolaire en Debye) calculées pour le composé **(101)** et ses dérivés **(101)-X** (X = OH, CH₃, NH₂ et Cl) obtenus avec le fonctionnel B3LYP.

Propriétés moléculaires	(101)	(101)eOH	(101)eCH ₃	(101)eNH ₂	(101)eCl
EHOMO	-5.96	-5.10	-5.05	-4.72	-5.39
ELUMO	-3.19	-2.10	-2.09	-1.97	-2.32
Gap HOMO-LUMO	2.77	3.00	2.96	2.75	3.07
Potentiel d'ionisation	5.96	5.10	5.05	4.72	5.36
Affinité électronique	3.19	2.10	2.09	1.97	2.32
Dureté chimique	1.385	1.500	1.480	1.376	1.535
Potentiel chimique	-4.575	-3.600	-3.570	-3.342	-3.855
Electrophilie	7.530	4.320	4.310	4.057	4.840
Moment dipolaire	10.73	2.07	2.95	3.08	4.64

Le composé **(101)** présente la plus grande électrophilie globale (7,53 eV) et la plus faible dureté chimique (1,38 eV), ce qui correspond également à la plus grande valeur absolue du potentiel chimique (4,61 eV), suggérant une activité biologique élevée, car l'électrophilie augmente avec l'activité chimique et biologique.

De plus, les moments dipolaires des composés **(101)** et **(101)-X** suivent l'ordre suivant : (101)-OH < (101)-CH₃ < (101)-NH₂ < (101)-Cl < (101). Le moment dipolaire du composé (101) suggère qu'il est relativement plus polarisé, tandis que la molécule (101)-OH est la moins polarisée.

VII.2. Spectres électroniques

Les spectres électroniques théoriques du composé étudié dans différents solvants ont été obtenus en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) avec le fonctionnel B3LYP. Il convient de mentionner que des études théoriques antérieures ont montré que B3LYP reproduit relativement bien les résultats expérimentaux.

L'effet du solvant a été pris en compte à l'aide du modèle de criblage conducteur pour solvant réaliste (COSMO-RS). Cet effet a été introduit dans les calculs DFT en point unique, où les coordonnées cartésiennes ont été extraites des optimisations géométriques. Les

représentations de la structure moléculaire et des orbitales moléculaires ont été réalisées à l'aide du programme ADF-GUI [7].

Les calculs théoriques permettent d'identifier la forme des spectres et la position des bandes en analysant la localisation des orbitales moléculaires et leurs contributions. Les spectres électroniques du composé dans différents solvants présentent des similitudes en termes de forme et de position des bandes (figure I. 4 (b) et tableau I. 5).

Tableau I. 5 : Transitions électroniques calculées, nombre d'états excités singulets, contributions dominantes aux excitations électroniques en pourcentage, longueurs d'onde, forces d'oscillateur et énergies d'excitation de la molécule (**101**).

Bande	Solvant	λ	DE	f	Transition électronique (%)	Attribution
1	Ethylacetate	352	3.519	0.544	138ae142a(83.5)	HOMO-1/LUMO+2
	Acetone	365	3.401	0.601	138ae142a(86.2)	
	DMSO	357	3.469	0.623	138ae142a(86.5)	
	Ethanolamine	357	3.476	0.614	138ae142a(86.8)	
	THF	357	3.508	0.614	138ae142a(86.6)	
2	Ethylacetate	392	3.166	0.089	139ae142a(86.4)	HOMO-1/LUMO+2
	Acetone	394	3.146	0.144	139ae142a(86.2)	
	DMSO	395	3.140	0.118	139ae142a(86.1)	
	Ethanolamine	395	3.143	0.112	139ae142a(86.1)	
	THF	392	3.160	0.101	139ae142a(86.5)	
3	Ethylacetate	433	2.862	0.313	138ae141a(97.3)	HOMO-1/LUMO+1
	Acetone	444	2.792	0.322	138ae141a(95.7)	
	DMSO	447	2.776	0.325	138ae141a(95.3)	
	Ethanolamine	445	2.789	0.327	138ae141a(95.7)	
	THF	436	2.844	0.317	138ae141a(96.8)	
4	Ethylacetate	473	2.619	0.112	138ae140a(96.9)	HOMO-1/LUMO
	Acetone	484	2.563	0.010	138ae140a(95.2)	
	DMSO	487	2.547	0.009	138ae140a(94.8)	
	Ethanolamine	485	2.557	0.101	138ae140a(95.3)	
	THF	476	2.606	0.110	138ae140a(96.4)	

Les bandes principales 1 et 3 apparaissent dans le domaine du visible et reproduisent les spectres UV-Vis expérimentaux, tandis que les bandes 2 et 4 sont relativement moins intenses (figure I. 4 (a)). Chaque bande est principalement associée à une transition électronique spécifique, par exemple à 352 nm dans l'acétate d'éthyle et à 365 nm dans l'acétone, avec une intensité d'oscillateur élevée (0,61 a.u.), correspondant à une transition HOMO-1/LUMO+2 de type $\pi\text{C-C} \rightarrow \pi^*\text{C-C}$ et $n\text{N} \rightarrow \pi^*\text{N-O}$.

Une seconde bande principale est observée à 433 nm (acétate d'éthyle), 444 nm (acétone), 447 nm (DMSO), 445 nm (éthanolamine) et 436 nm (THF), attribuée à une

transition HOMO-1/LUMO+1.

Les transitions électroniques correspondent à des transferts de charge intraligands (ILCT).

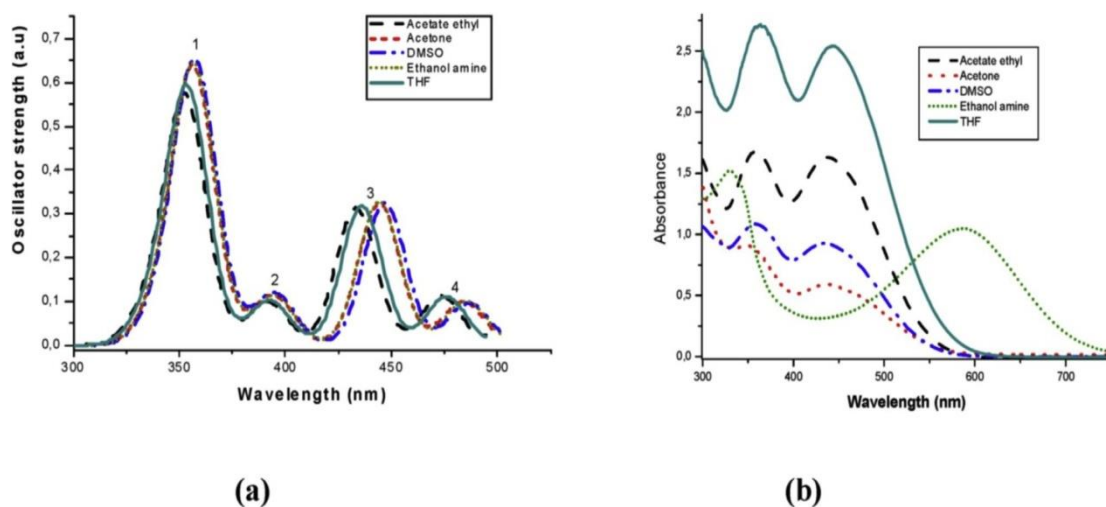


Figure I. 4 : Les spectres UV-Vis théoriques (a) et expérimentaux (b) du composé (10I) obtenus dans différents solvants.

VIII. Conclusion

Après la synthèse des dérivés d'imine, des carbonyles α , β -insaturés et des dérivés d'hydrazone avec des rendements variés entre moyens à bons, on a pu élucider leurs structures et ce par utilisation des méthodes spectroscopiques usuelles : Infrarouge, RMN du proton et du carbone, COSY...et on a aussi discuté leurs mécanismes de formation.

II. Références

1. Bomgardner. M., « Following Many Routes To Naturally Derived Vanillin », *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, 10 février 2014
2. Lawrence. N.J. and A.T.Mc Grown. (1995) *Planta Medica*. 62, 94.
3. Yuen. K., Z.Cheng, C.C.Cheng. (1978) *Chem. Pharm.Bull*, 86.
4. Hulin. B., D.A.Clark and W.Goldstein. (1992) *J.Med.Chem*, 35, 1859
5. Sundberg. C. (1997) *Chimie Organique Avancée ; Réactions et synthèses*, Vol.2, De Boeck& Larcier s.a, Paris56-58.
6. Farrugia. L.J., WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (4) (1999) 837e838.
7. Zouchoune. B., L. Mansouri, Electronic structure and UVeVis spectra simulation Of square planar Bis (1-(4- methylphenylazo)- 2- naphthol)- Transition metal complexes [M (L) 2] x (M^{1/4} Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, and x^{1/4}_ 1, 0, p 1): DFT and TD-DFT study, *J. Struct. Chem.* 30 (3) (2019) 691e701.

CHAPITRE II
PROTOCOLES
EXPÉRIMENTAUX

I. Introduction

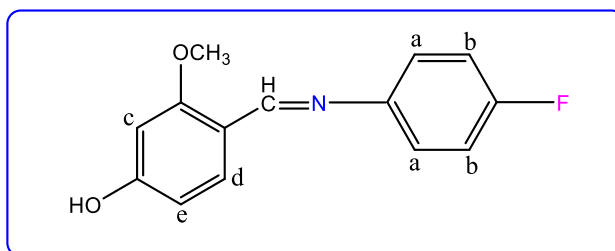
Cette étude a été menée au sein du laboratoire de chimie et a impliqué la synthèse de plusieurs composés azotés, notamment des dérivés de l'imine et des dérivés de l'hydrazone, à partir d'aldéhydes et/ou des carbonyles α , β -insaturés. Vous trouvez la description de toutes les étapes de synthèse ci-dessous.

II. Protocoles expérimentaux

II.1. Préparation des dérivés de l'imine **3a** et **3b**

Dans un ballon de 100 ml, introduire un équivalent molaire d'une amine primaire (para- fluoroaniline, benzylamine), un équivalent molaire de la vanilline et 20 ml d'éthanol. Agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant une période de cinq jours. Le produit **3a** est récupéré et est recristallisé dans l'acétone à froid avec un lavage minutieux avec l'éthanol, pour obtenir enfin une poudre de couleur jaune pâle. Le produit **3b** est recristallisé à chaud dans un mélange acétone / chloroforme 75/25, et dans ce cas on a pu récupérer de beaux cristaux de couleur rouge brique.

4-(((4-fluorophényl)imino)méthyl)-3-méthoxyphénol **3a**



Rdt=4,08 % ; **T.fusion**=124-125°C

IR (ν en cm^{-1} , **KBR**) :3447.22 (OH phénolique) ; 1799.43 (C=N) ; 1217.29 (OCH₃) ; 1053.32-1024.66 (C-F) ; 757.90- 820.57 (CH aromatique).

RMN-¹H (δ en ppm, CDCl₃) :9.79(s, 1H, OH); 8.47(s, 1H, -CH=N-); 7.53(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H,H_c); 7.36(dd, $J=1.8, 1.8\text{Hz}$, 1H, H_e); 6.91(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, H_d); 7.23-7,30 (m, 4H, 2H_a et 2H_b); 3.85(s, 3H, OCH₃).

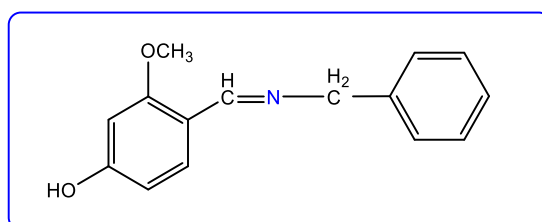
RMN -¹³C (75 MHz, DMSO, ppm):163.11(C=N); 151.12(C-F); 148.51(C-OH); 128.09(C-OCH₃); 125.40(C); 125.36(C); 124.90 (CH); 122.10(CH); 116.55(CH); 115.87(2CH); 111.08 (2CH); 56.07 (CH₃).

COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

- Les 2 protons aromatiques H_a sont couplés avec les 2protons H_b ;
- Le proton H_d est couplé avec le proton H_e.

HSQC

- Le proton (-CH=N-) est corrélé avec le carbone résonné à 163.11ppm ;
- Le proton (H_c) est corrélé avec le carbone résonné à 124.90ppm ;
- Le proton (H_e) est corrélé avec le carbone résonné à 122.10ppm ;
- Le proton (H_d) est corrélé avec le carbone résonné à 116.55 ppm;
- Les 2 protons (H_b) sont corrélés avec les carbones résonnés à 115.87ppm;
- Les 2 protons (H_a) sont corrélés avec les carbones résonnés à 111.08ppm ;
- Les 3 protons (OCH₃) sont corrélés avec le carbone résonné à 56.08ppm.

4-((benzylimino)méthyl)-3-méthoxyphénol **3b**

Rdt=20,7% ; T.fusion= 266 - 267 °C

IR (ν en cm⁻¹, KBR) :3286.73 (OH phénolique) ; 3063.38 -3025.38 (CH aromatiques) ; 2907.20 (CH aliphatique) ; 1641.04 (C=N) ; 1548.22 -1454 (présence d'un cycle aromatique), 1219.23 (OCH₃), 691.54 (benzène monosubstitué).

RMN-¹H (δ en ppm, CDCl₃):7.53 – 7.16 (m, 9H, 8 Ar-H, 1CH=N); 6.80 (s, 1H, OH); 5.39 (d, 3H, CH₃, J = 5.9 Hz,); 4.34 (s, 2H, CH₂).

RMN -¹³C (75 MHz, DMSO, ppm):178.61 (C=N); 150.68 (C-OH); 135.59 (1C); 129.01 (2C, 3CH); 128.17 (2CH); 127.69 (3CH); 93.81 (CH₃); 46.81 (CH₂).

DEPT 135: 46.81 (CH₂).

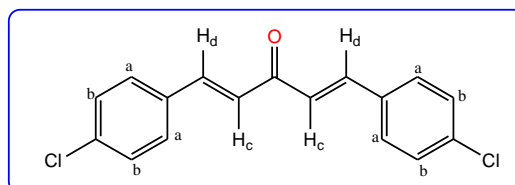
II.2. Préparation des carbonyles α, β-insaturés

II.2.1. Préparation des dérivés de la Bis-chalcone (6c, 6d, 6e, 9i, 9j et 9k)

Une solution froide de 2,5 g de la soude caustique est introduite dans un ballon contenant un mélange de 25 ml d'eau distillée et 20 ml d'alcool éthylique. Le ballon est équipé d'un agitateur mécanique et est plongé dans un bain d'eau glacée. Maintenir la température de la solution vers 0°C, et agiter vigoureusement pour additionner par la suite la moitié d'un mélange préalablement préparé de deux équivalents molaires du dérivé du benzaldéhyde et un équivalent molaire du dérivé cétonique. Après quinze minutes, ajouter la moitié restante et continuer l'agitation pendant trente minutes. Filtrer, sous vide, ensuite laver le solide formé avec de l'eau froide pour enlever le maximum de la solution alcaline.

Laisser sécher à l'air libre, puis procéder à la purification par recristallisation dans l'éthanol. On a obtenu les composés (6c-6e), (9i-9k) sous forme de cristaux jaunes.

(1E,4E)-1,5-bis(4-chlorophényl)penta-1,4-diène-3-one 6c



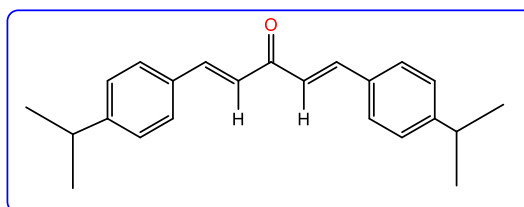
Rdt=10,86 % ; T. fusion= 189 - 190°C

IR (ν en cm⁻¹, KBR) :3049.63 (CH aromatiques) ; 1647.23 (C=O) ; 1624.73 (C=C oléfinique) ;1587.92- 1488.88 (présence d'un cycle aromatique) ;749.12 (C-Cl).

RMN-¹H (δ en ppm, CDCl₃) : 7.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H, HC=) ; 7.54 – 7.52 (m, 4H, CH) ; 7.46 – 7.39 (m, 4H, CH) ; 7.03 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H, HC=).

RMN -¹³C (75 MHz, DMSO, ppm) : 188.33(C=O); 142.05 (2 =CH); 136.53(C-Cl); 133.25(C-Cl); 129.54(2CH et 2C); 129.35 (CH); 129.30(4CH); 129.24 (CH); 125.75(2=CH).

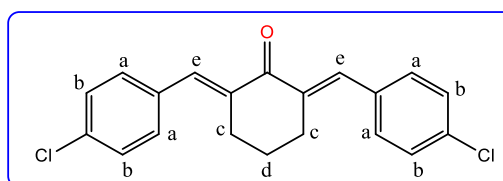
(1E,4E)-1,5-bis(4-isopropylphényl)penta-1,4-diène-3-one 6d



Rdt=26,68 % ; T. fusion= 32- 33 °C

IR (ν en cm⁻¹, KBR) :2960.01 (CH aromatiques), 2889.64 (CH aliphatiques), 1646.40 (C=O), 1617.08(C=C oléfinique), 1593 .82-1584.17 (présence d'un cycle aromatique)

2,6-bis((E)-4-chlorobenzylidène)cyclohexan-1-one 6e



Rdt=11% ; T.fusion= 149-150 °C

IR (ν en cm^{-1} , **KBR**) : 2965.65(CH aromatiques), 2872.89(CH aliphatiques), 1666.87(C=O), 1605.68(C=C oléfinique), 1575.06- 1488.6 (présence d'un cycle aromatique), 799.46(C-Cl).

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 7.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 2HC=); 7.38- 7.42(m, 8H_{Ar}), 2.89(td, $J = 6.4, 2.1$ Hz, 4H); 1.80(q, 2H).

RMN- ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3):189.84(C=O); 136.45(2C=H, 2C-Cl); 135.76 (4C), 134.63(CH); 134.34(1CH); 131.57(2CH; 128.70(4CH); 28.38(2CH₂ cyclohexanone); 22.83(CH₂ cyclohexanone).

DEPT 135: 28.38 (2CH₂ cyclohexanone); 22.83 (CH₂ cyclohexanone).

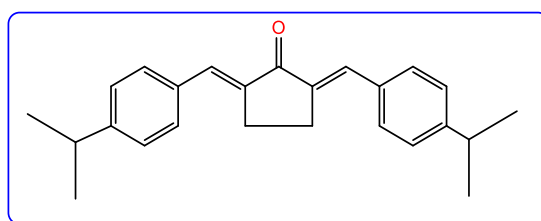
COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

- Les quatre protons aromatiques 4H_a sont couplés avec les 4 protons aromatiques 4H_b
- Les quatre protons 4H_c sont couplés avec les deux protons 2H_d.

HSQC

- Les deux protons (=CH_e) sont corrélés avec les deux carbones résonnés à 136.45ppm;
- Les huit protons aromatiques 4H_a et 4H_b sont corrélés avec les huit carbones à 134.63, 134.34, 131.57, 128.70 ppm.
- Les quatre protons H_c sont corrélés avec les deux carbones résonnés à 28.38 ppm;
- Les deux protons H_d sont corrélés avec le carbone résonné à 22.83 ppm;

2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène)cyclopentan-1-one 9i



Rdt=86 % ; **T.fusion**= 122-123°C

IR (ν en cm^{-1} , **KBr**) : 2960.01 (CH aromatiques) ; 2869.64 (CH aliphatiques), 1646.40 (C=O), 1593.02 (C=C),1564.17- 1418.06 (présence d'un cycle aromatique).

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 7.58- 7.29 (10H, 2HC=, 8CH_{Ar}); 3.09 (d, $J = 1.5$, 4H cyclopentanone); 2.94 (sept, 2H_{isopropyl}); 1.27 (d, 12H, 4CH₃, $J = 6.9$ Hz).

NMR- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm):196.49(C=O); 150.59(1C); 136.65 (2C); 133.69 (2CH, 1C); 130.91 (2CH, 2C); 126.90 (2 =CH; 4CH); 34.10(2CH_{isopropyl}); 26.58(2CH₂cyclopentanone); 23.77 (4CH₃).

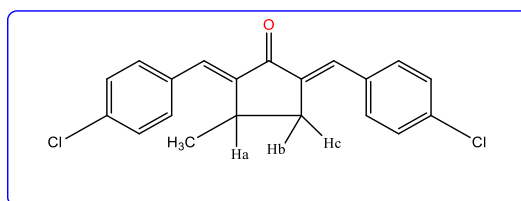
COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

- Chaque 3 protons CH_3 sont couplés avec le proton $\text{CH}_{\text{isopropyl}}$;
- Chaque proton $\text{CH}_{\text{isopropyl}}$ est couplé avec 6 protons CH_3 .
- Les 2 protons $\text{CH}_{2\text{cyclopentanone}}$ sont couplés avec les 2 protons $\text{CH}_{2\text{cyclopentanone}}$ adjacents.
- Les protons aromatiques sont couplés entre eux;

HSQC

- Les 12 protons CH_3 sont corrélés avec les carbones résonnés à 23.77ppm ;
- Les 4 protons CH_2 sont corrélés avec les carbones résonnés à 26.58 ppm;
- Les 2 protons $2\text{CH}_{\text{isopropyl}}$ sont corrélés avec les carbones résonnés à 34.10 ppm;
- Les protons aromatiques et oléfiniques sont corrélés avec les carbones résonnés entre 125 ppm et 135 ppm.

2,5-bis((E)-4chlorobenzylidène)-3-méthylcyclopentan-1-one 9j



Rdt=76,99 % ; **T. fusion**= 148-149°C

IR (ν en cm^{-1} , **KBr**) :3022.16 (CH aromatiques) ; 2958.51 (CH aliphatiques) ; 1690 (C=O) ; 1597 (C=C) ; 1575.06-1488.67 (présence d'un cycle aromatique) ; 816.58 (C-Cl).

RMN-¹H (δ en ppm, **CDCl₃**) :7.47- 7.93 (m, 8H, CH_{Ar}) ; 7.41 (s, 1H, HC=) ; 7.30 (s, 1H, HC=), 3.65 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopentanone}}$);3.17(ddd, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopentanone}}$ $J= 17.2$; 8.5 ; 3.3); 2.74 (dt, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclopentanone}}$, $J=17.3$; 2.0 Hz);1.22 (d, 3H, CH_3 , $J=7.0$ Hz).

NMR-¹³C (75 MHz, **CDCl₃**, ppm):168; 135 ;.... ; 125; 35; 31; 20

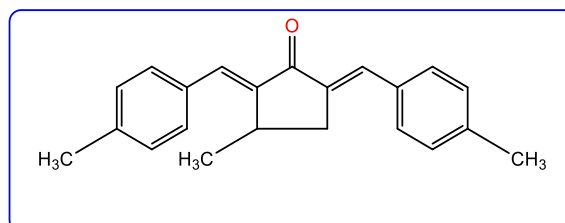
COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

- Le proton H_a est couplé avec le proton H_b ;
- Le proton H_b est couplé avec les 2protons H_a et H_c .
- Le proton H_c est couplé avec le proton H_b .
- Le proton H_a est couplé avec les 3protons CH_3 ;
- Les 3 protons CH_3 sont couplés avec le proton H_a ;
- Les protons aromatiques sont couplés entre eux;

HSQC

- Les protons CH₃ sont corrélés avec le carbone à 20ppm;
- Le proton H_a est corrélé avec le carbone à 31ppm;
- Les protons H_b et H_c sont corrélés avec les carbones à 35ppm;
- Les protons aromatiques et oléfiniques sont corrélés avec les carbones situés entre 125 et 135 ppm.

3-méthyl-2,5-bis((E)-4méthylbenzylidène)cyclopentan-1-one 9k



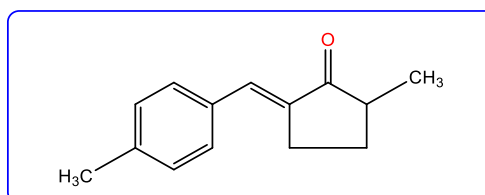
Rdt=52,98 % ; T. fusion= 194 - 195 °C

IR (ν en cm⁻¹, KBR) : 3002.16 (CH aromatiques) ; 2950.51 (CH aliphatiques) ; 1683.59 (C=O) ; 1595.40 (C=C) ; 1565.97- 1475.83 (présence d'un cycle aromatique)

II.2.2. Préparation de la cétone α, β-insaturée (12o)

Dans un ballon de 100ml équipé d'un agitateur mécanique, ajouter une solution froide 10% de soude caustique et 25 ml d'eau distillée à 20 ml d'alcool éthylique. Puis placer le ballon dans un bain d'eau glacée. Additionner un équivalent molaire du 2-méthylcyclopentanone, lancer l'agitation mécanique et ajouter un équivalent molaire du para-méthylbenzaldéhyde. Agiter bien pendant quatre heures. Après, arrêter et enlever l'agitateur mécanique. Après, le ballon est laissé passer une nuit dans le réfrigérateur. Filtrer le solide obtenu sous vide, puis le rincer d'abord avec de l'eau distillée jusqu'à atteindre la neutralité du filtrat (testée à l'aide du papier tournesol) et ensuite avec 2.0 ml d'éthanol froid. Après séchage à l'air ambiant, procéder à la purification par recristallisation dans l'éthanol. Le produit (**12o**) est obtenu sous forme de cristaux jaunes de rendement 50%.

(E)-2-méthyl-5-(4méthylbenzylidène)cyclopentan-1-one 12o



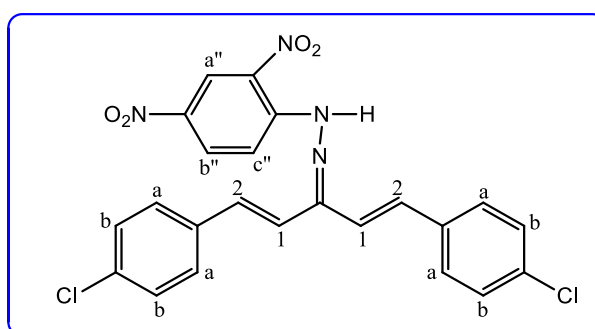
Rdt= 50 % ; T. fusion= 135-136 °C

IR (ν en cm^{-1} , **KBr**) : 3010.62 (CH aromatiques) ; 2977.47 (CH aliphatiques) ; 169(C=O) ; 1595.01 (C=C) ; 1550.80- 1469.97 (présence d'un cycle aromatique)

II.3. Préparation des dérivés d'hydrazone (7f, 7g, 7h, 10l, 10m, 10n, 13o et 15)

Dans un ballon tricol de 250 ml immergé dans un bain d'huile, introduire une solution de DNPH dissoute dans le minimum de méthanol, 0,3 ml d'acide sulfurique et ajouter graduellement la chalcone dissoute dans le minimum de méthanol. Le mélange réactionnel équimoléculaire est maintenu sous agitation à reflux à une température entre (80 -85°C) pendant 3-5 heures. Après refroidissement, on a pu séparer un solide dont la recristallisation dans différents solvants donne des cristaux (7f, 7g, 7h, 10l, 10n et 13p) ou une poudre de couleur allant du jaune orangé vers le rouge brique pour (10m) et de couleur jaune orangé pour le produit (15).

1-((1E,4E)-1,5-bis(4-chlorophényl) penta-1,4-dièn-3-ylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (7f)



Rdt=24,47 % ; **T. fusion**= 229-230 °C

IR (ν en cm^{-1} , **KBr**) : 3288.44(N-H) ; 3040.9(CH oléfinique) ; 1616.29 (C=N) ; 1588.64 (C=C) ; 1204.63-1055.59(C-N) ; 793.95(C-Cl).

RMN-¹H (δ en ppm, **CDCl₃**) :11.70 (s, 1H, NH) 9.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, CNO₂-CH-CNO₂) ; 8.37 (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H, CNO₂-CH-CH) ; 8.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH-CH-C_{Ar}) ; 7.28(m, 12H, 8H_{Ar} et 4H_{oléfiniques}).

RMN-¹³C (75 MHz, **CDCl₃**, ppm):152.39 (C=N); 144.13 (C—NH); 139.77 (=CH); 135.76 (2C-Cl); 134.45 (=CH); 130.09 (1CH); 129.46 (1C); 129.18 (3CH); 128.47 (3CH); 128.37(3C); 126.71 (2CH); 123.47 (1CH); 116.77 (1CH); 116.64(2=CH).

COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les

protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

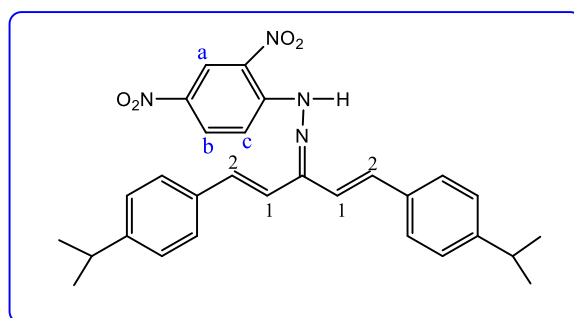
- Le proton H_b est couplé avec les 2 protons H_a et H_c ;
- Les 2 protons H_1 sont couplés avec les 2 protons H_2 .
- Les protons aromatiques sont couplés entre eux;

HSQC

- Les protons oléfiniques H_2 sont corrélés avec les carbones à 116.64ppm;
- Le proton H_a est corrélé avec le carbone à 123.47ppm;
- Le proton H_b est corrélé avec le carbone à 130.09ppm;
- Le proton H_c est corrélé avec le carbone à 116.77ppm.
- Les protons aromatiques sont corrélés avec les carbones entre 129.18 et 126.71ppm.

1-((1E,4E)-1,5-bis(4-isoprpylphényl)penta-1,4-dièn-3-ylidène)-2-(2,4-dinitrophényl)

hydrazine (7g)



Rdt=39,09 % ; **T. fusion**= 148-149 °C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 3288.44 (N-H) ; 3040.9 (CH oléfinique) ; 2960.01 (CH aromatiques) ; 2869.64 (CH aliphatiques) ; 1616.29(C=N) ; 1593.02 (C=C) ; 1564.17- 1418.06 (présence d'un cycle aromatique)

RMN- ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 11.69 (s, 1H, NH) ; 9.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\text{CNO}_2\text{-CH-CNO}_2$) ; 8.35 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H, $\text{CNO}_2\text{-CH-CH}$) ; 8.09 (d, $J = 9.6$, 1H, $\text{CH-CH-C}_{\text{Ar}}$) ; 7.25–7.58 (m, 8H, $8H_{\text{Ar}}$) ; 7.15 (dd, $J = 16.5, 5.0$ Hz, 2H, $2=\text{CH}$) ; 7.06 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $=\text{CH}$) ; 6.85 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$) ; 2.94 (tq, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 2H $_{\text{isoprpyl}}$) ; 1.28 (m, 12H, 4 CH_3).

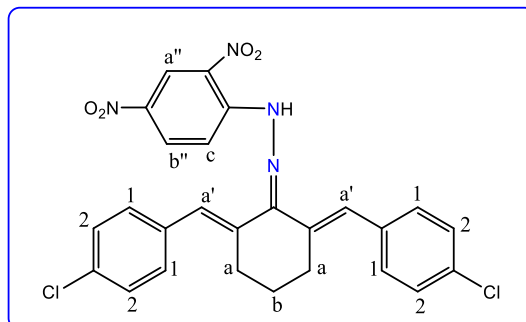
COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

- Chaque 3 protons CH_3 sont couplés avec le proton $\text{CH}_{\text{isoprpyl}}$;
- Chaque proton $\text{CH}_{\text{isoprpyl}}$ est couplé avec 6 protons CH_3 .
- Les 2 protons oléfiniques H_1 sont couplés avec les 2 protons oléfiniques H_2 .

- Le proton H_b est couplé avec le proton H_c.
- Les protons aromatiques sont couplés entre eux;

1-(2,6-bis((E)-4-chlorobenzylidène)cyclohexylidène)-2-(2,4-dinitrophényl)hydrazine

(7h)



Rdt=57,36 % ; **T. fusion**= 196-197 °C

IR (ν en cm^{-1} , KBr) : 3263(N-H) ; 1613(C=N); 1586 (C=C); 1490 - 1341 (NO₂).

RMN-¹H (δ en ppm, CDCl₃) : 12.13 (s, 1H, NH); 9.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H, CNO₂-CH-CNO₂); 8.34 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H, CNO₂-CH-CH); 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H, CH-CH-C_{Ar}); 7.26 – 7.74 (m, 8H); 7.19 (s, 1H, =CH); 6.92 (s, 1H, =CH); 2.78 (m, 4H); 1.81 (quintuplet, J = 6.4 Hz, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 155.38 (C=N); 144.70 (C—NH), 138.15 (C), 137.72 (1C), 134.28 (1C), 133.89 (1C et CH), 133.46 (1=CH), 131.15 (2CH), 130.83(1C et CH), 130.43 (CH et 1C_{b''}), 129.97 (CH), 128.94 (2CH), 128.61 (3CH), 126.23 (=CH); 123.57 (1C_{a''}); 116.68 (1C_c); 29.23 (CH₂ cyclohexanone); 28.47(CH₂ cyclohexanone); 24.05 (CH₂ cyclohexanone).

COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

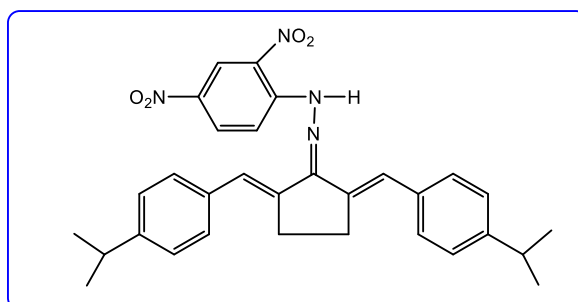
- Chaque 2 protons CH_{2a} sont couplés avec les 2 protons CH_{2b};
- Les 2 protons CH_{2b} sont couplés avec 4 protons CH_{2a}.
- Le proton H_{b''} est couplé avec le proton H_c.
- Le proton H_c est couplé avec le proton H_{b''}.
- Le proton H_{b''} est couplé avec le proton H_{a''}.
- Le proton H_{a''} est couplé avec le proton H_{b''}.
- Les protons aromatiques sont couplés entre eux;

HSQC

- Les 2 protons oléfiniques H_{a'} sont corrélés avec les carbones résonnés à 126.23 et 133.46ppm;
- Le proton H_{a''} est corrélé avec le carbone résonné à 123.57 ppm ;

- Le proton H_b est corrélé avec le carbone résonné à 130.43 ppm ;
- Le proton H_c est corrélé avec le carbone résonné à 116.68 ppm ;
- Les protons H_b sont corrélés avec le carbone résonné à 23.96ppm;
- Deux protons H_a sont corrélés avec le carbone résonné à 28.47 ppm;
- Les deux autres protons H_a sont corrélés avec le carbone résonné à 29.23ppm ;
- Les protons aromatiques sont corrélés avec les carbones résonnés entre 128.61et 133.89.

1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène) cyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (10l)



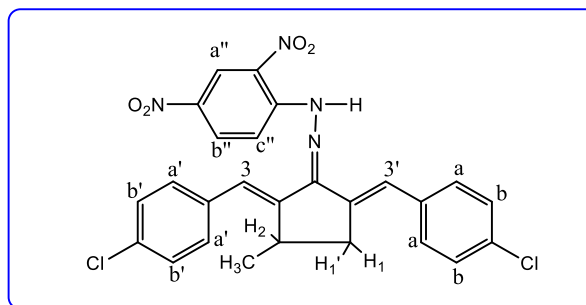
Rdt=42,30 % ; T. fusion=195-196 °C

IR (ν en cm⁻¹, KBR) :3311(N-H), 2958 (CH aliphatiques), 1611(C=N), 1587 (C=C), 1497; 1327 (NO₂);

RMN-¹H (δ en ppm, CDCl₃) :12.13 (s, 1H, N-H) ; 9.15 (d, 1H, Ar NO₂, J= 1.5 Hz);8.39 (dd, 1H, Ar NO₂, J₁ =6Hz J₂= 1.5Hz);8.30 (dd, 1H, Ar NO₂, J₁ =6Hz, J₂= 1.5Hz);7.60 (s, 1H, HC=) ; 7.40-7.52 (m, 4H, 4CH_{Ar}) ;7.30 (dd, 4H, CH_{Ar}, J₁=6.6Hz, J₂= 2.1 Hz);7.27 (d, 1H, HC=, J=2.2Hz); 2.95-3.00 (m, 6H, 2H isopropyl et 4H cyclopentanone); 1.29 (d, 6H, 2CH₃, J=6.9 Hz);1.28 (d, 6H, 2CH₃, J=6.9 Hz).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm):154.89 (C=N);149.96 (C—NH);149.00 (C); 138.8 (1C); 137.6 (1C);134.3 (1C);132 (CH);130.07 (3CH et 1C); 129.60 (2CH et 1C);128.03 (3CH);127.20 (3CH);123.4 (=CH); 125.60 (CH); 116.51 (=CH);34.07(2CH_{isopropyl});31.56(CH_{2cyclopentanone});29.19(CH_{2cyclopentanone}); 23.87 (4CH₃).

1-(2,5-bis((E)-4-chlorobenzylidène)-3- méthylcyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine (10m)



Rdt=40,66 % ; **T. fusion**= 182-183 °C

IR (ν en cm^{-1} , **KBR**) :3300 (N-H) ; 2957 (CH aliphatiques) ;1611(C=N), 1566 (C=C), 1488-1331 (NO_2), 816(C-Cl).

RMN- ^1H (δ en ppm, **CDCl_3**) :12.08 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, N-H);9.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Ar NO_2) ;8.40 (m, 1H, Ar NO_2) ; 8.25 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H, Ar NO_2) ; 7.24 – 7.80 (m, 10H, 8H_{Ar}, 2CH=) ; 3.47 (dq, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H_{cyclopentanone}) ;3.00 (m, 1H_{cyclopentanone}) ; 2.67 (dd, $J = 15.7, 9.3$ Hz, 1H_{cyclopentanone}) ;1.20 (dd, $J = 26.5, 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm):153.26 (C=N); 142.06 (C—NH); 138.66 (1C); 136.16 (1C); 135.23 (1C);134.72 (1C);133.89 (CH);133.80 (1C);131.79, 130.92, 130.63, 130.60, 130.58 (5CH), 130.57(1C); 129.99 (2C);129.57, 129.14, 128.87, 125.28 (4CH);124.08 (CH);123.46 (2=CH); 116.61 (CH); 37.79(CH₂cyclopentanone); 33.98(CH_{cyclopentanone}); 19.96 (CH₃).

COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

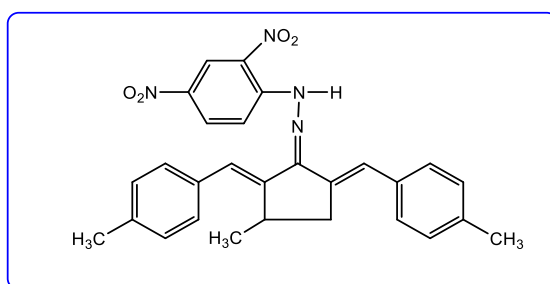
- Le proton H_2 est couplé avec les 2protons H_1 et $\text{H}_{1'}$ et est couplé aussi avec les 3protons CH_3 ;
- Le proton H_1 est couplé avec les 2protons $\text{H}_{1'}$ et H_2 .
- Le proton $\text{H}_{1'}$ est couplé avec les 2protons H_1 et H_2 .
- Les 3 protons CH_3 sont couplés avec le proton H_2 .
- Le proton $\text{H}_{3'}$ est couplé avec les 2 protons H_1 et $\text{H}_{1'}$
- Le proton H_3 est couplé avec le proton H_2
- Le proton $\text{H}_{b''}$ est couplé avec le proton $\text{H}_{c''}$
- Les protons aromatiques sont couplés entre eux;

HSQC

- Les 3 protons CH_3 sont corrélés avec le carbone résonné à 19.96 ppm;
- Les protons H_1 et $\text{H}_{1'}$ sont corrélés avec le carbone résonné à 37.98 ppm ;

- Le proton H₂ est corrélé avec le carbone résonné à 33.98 ppm;
- Les protons aromatiques sont corrélés avec les carbones résonnés entre 125.28 et 133.89 ppm ;
- Les protons oléfiniques H₃ et H_{3'} sont corrélés avec les carbones résonnés à 123.46 ppm;
- Le proton H_a est corrélé avec le carbone résonné à 124.08 ppm ;
- Le proton H_b est corrélé avec le carbone résonné à 130.92 ppm ;
- Le proton H_c est corrélé avec le carbone résonné à 116.61 ppm.

1-(2,4-dinitrophényl)-2-(3-méthyl-2,5-bis((E)-4-méthylbenzylidène)cyclopentylidène)hydrazine 10n

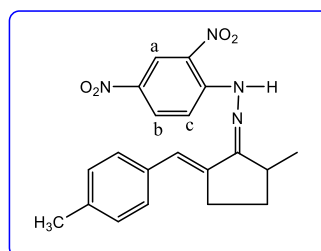


Rdt=74,19 % ; T. fusion= 190-191 °C

IR (ν en cm⁻¹, KBR) : 3312(N-H) ; 2870(CH aliphatiques) ; 1614(C=N) ; 1580 (C=C) ; 1487-1317 (NO₂)

RMN-¹H (δ en ppm, CDCl₃) : 12.09 (d, *J* = 19.8 Hz , 1H, N-H) ; 9.15 (d, 1H, Ar NO₂, *J*= 2.5 Hz); 8.39 (dd, 1H, Ar NO₂, *J*₁ =9,8Hz *J*₂= 1Hz) ; 8.27 (dd, 1H, Ar NO₂, *J*₁ =9,6Hz, *J*₂= 2.6Hz); 7.16- 7.82 (m, 10H, 8CH_{Ar}, 2 HC=) ; 3.50 (dq, *J* = 20.3, 15.6 Hz, 1H_{cyclopentanone}); 2.99 (m, 1H_{cyclopentanone}) ; 2.71 (dd, 1H_{cyclopentanone}, *J* = 20.3, 15.6 Hz) ; 2.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H, 2CH₃) ; 1.25 (d, 3H, CH₃, *J*=7.0 Hz).

1-(2,4-dinitrophényl) -2 -(2 -méthyl -5- ((E)-4-méthylbenzylidène) cyclopentylidène)hydrazine (13p)



Rdt=67,50 % ; **T. fusion** = 175-176 °C

IR (ν en cm^{-1} , **KBR**) :3300(N-H) ; 2900(CH aliphatiques) ; 1610(C=N) ; 1580 (C=C) ; 1400 (NO₂)

RMN-¹H (δ en ppm, **CDCl₃**) :12.09 (d, 1H, N-H, $J = 19.8$ Hz,) ; 9.15 (d, 1H, Ar NO₂, $J = 2.5$ Hz,) ; 8.38 (m, 1H, Ar NO₂) ; 8.27 (dd, 1H, Ar NO₂, $J = 9.6, 2.6$ Hz,) ; 7.25 – 7.41 (m, 5H, 4CH_{Ar}, 1HC=) ; 3.50 (dq, 1H_{cyclopentanone}, $J = 13.7, 6.9$ Hz,) ; 2.99 (m, 1H_{cyclopentanone}) ; 2.71(dd, $J = 20.3, 15.6$ Hz, 1H_{cyclopentanone}); 2.40 (d, 3H, $J = 7.6$ Hz,) ; 1.16 – 1.43 (m, 3H, 2H_{cyclopentanone}).

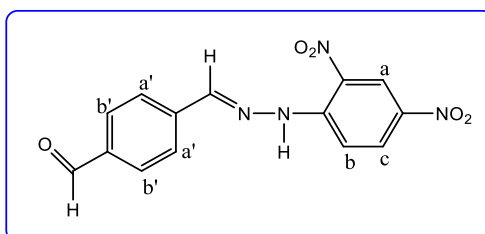
RMN-¹³C (**75 MHz, CDCl₃, ppm**):154.41 (C=N); 145.08 (C—NH); 129.72 (CH); 123.69(CH); 116.84 (CH); 35.16(CH_{cyclopentanone}); 39.22 (CH_{2cyclopentanone}); 29.89(CH_{2cyclopentanone}); 21.45 (CH₃); 20.17 (CH₃).

HSQC

- Les 3 protons CH₃ sont corrélés avec le carbone résonné à 21.45ppm;
- Les 2 protons CH₂ et les 3 protons CH₃ sont corrélés avec les carbones résonnés à 29.89 et à 20.17ppm;
- Les 2 protons CH_{2cyclopentanone} sont corrélés avec le carbone résonné à 39.22ppm ;
- Les protons aromatiques et le proton oléfinique sont corrélés entre 125 et 133 ppm ;
- Le proton CH_{cyclopentanone} est corrélé avec le carbone résonné à 35.16 ppm ;
- Le proton H_a est corrélé avec le carbone résonné à 123.69 ppm ;
- Le proton H_b est corrélé avec le carbone résonné à 129.72 ppm ;
- Le proton H_c est corrélé avec le carbone résonné à 116.84 ppm.

(E)-4-((2-(2,4-dinitrophényl)hydrazineylidène)méthyl)

benzaldéhyde (15)



Rdt=87.90 % ; **T. fusion**= 276 -277 °C.

IR (ν en cm^{-1} , **KBr**): 3275(N-H), 1699 (C=N), 1612(C=O), 1488- 1331 (NO₂).

RMN-¹H (δ en ppm, CDCl₃): 11.82 (1H, N-H) ; 10.07 (1H, HC=O) ; 8.90 (1H, Ar_{NO₂}) ; 8.83 (1H, Ar_{NO₂}) ; 8.45 (1H, Ar_{NO₂}) ; 8.18 (1H, HC=N) ; 8.03–7.50 (4H, 4CH_{Ar}).

NMR-¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 192.52 (C=O); 147.62 (C=N et C-NH) ; 129.95 (3C) ; 129.72 (1C et CH) ; 127.74 (2CH) ; 122.82 (2CH) ; 116.93 (2CH).

COSY: Les corrélations superposées à la diagonale se sont celles qui correspondent les protons avec eux-mêmes et hors la diagonale se sont :

- Le proton H_b est couplé avec le proton H_a et H_c ;
- Les 2 protons aromatiques H_a' sont couplés avec les 2 protons aromatiques H_b'.

III. Essai de complexation

Dans un ballon de 100 ml, introduire un équivalent molaire (0.0005mol) d'un dérivé d'hydrazone préparé précédemment, deux équivalents molaires (0.001 mol) d'un sel de métal [(CuSO₄, 5H₂O) ; (MgCl₂, 6H₂O),...], 20 ml de DMSO et quelques gouttes de H₂SO₄. On a agité le mélange réactionnel à température ambiante pendant plusieurs jours. Malheureusement tous les essais de complexation de différents dérivés d'hydrazone ont été échoués et ce peut être dû à l'impureté des sels de métaux, du solvant,...

CHAPITRE III
ÉVALUATION BIOLOGIQUE

I.Introduction

Dans cette partie, on a présenté les protocoles ainsi les résultats des tests biologiques réalisés sur quelques composés préparés.

II. Evaluation de l'activité antioxydante

Au cours des deux dernières décennies, il est évident que le stress oxydant joue un rôle essentiel dans de nombreuses maladies humaines [1]. Ce phénomène est un déclencheur ou un facteur lié à des complications dans différentes affections. Le stress oxydant, par son action sur les molécules biologiques et par son activation excessive de certains gènes, est considéré comme la principale cause de diverses maladies comme le cancer, la cataracte, l'oedème pulmonaire et le vieillissement accéléré. Par exemple, dans le cas du cancer, il est étroitement associé à l'activation des radicaux libres de procarcinogènes en carcinogènes [2]. Le stress oxydatif peut également être responsable de certaines affections multifactorielles [3]. Plusieurs stratégies antioxydantes sont employées par les cellules et exigent une quantité considérable d'énergie pour contrôler le niveau des espèces réactives de l'oxygène. Un antioxydant est une substance capable de ralentir ou de prévenir l'oxydation d'autres substances [4]. La molécule antioxydante a la capacité d'interagir avec les radicaux libres de manière sécuritaire. Elle a aussi la capacité de neutraliser plus d'un radical libre simultanément, ce qui exige un réapprovisionnement constant par une alimentation régulière [5].

Différentes formes de molécules possédant une activité antioxydante sont présentes dans le corps : les enzymes antioxydantes produites par le corps et les substances antioxydantes provenant de l'alimentation. Les cellules disposent de systèmes antioxydants qui les préservent des atteintes causées par les radicaux libres oxydatifs. Ces mécanismes agissent en préservant les cellules des effets néfastes des radicaux libres. Leur utilisation pour prévenir l'émergence et la progression de certaines maladies impliquant des processus oxydatifs semble prometteuse [6].

Il est crucial de souligner l'importance d'un système antioxydant en raison de la corrélation observée entre le stress oxydatif et des maladies telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 ainsi que le cancer [7].

Les antioxydants empêchent la formation de radicaux libres, ce qui empêche les réactions cellulaires internes provoquées par des molécules comme le dioxygène et le

peroxyde, également connues sous le nom d'espèces oxygénées radicalaires (EOR) [8].

On trouve les antioxydants abondamment dans notre alimentation, que ce soit de manière naturelle ou sous forme d'additifs utilisés dans l'industrie agroalimentaire [9].

Différentes techniques permettent d'évaluer l'activité antioxydante, tant *in vitro* qu'*in vivo*, en capturant divers radicaux. Parmi celles-ci, on trouve les méthodes ORAC, TRAP [10], la méthode FRAP pour les ions ferriques [11], de même que les méthodes des radicaux ABTS• [12] et DPPH• [13].

Parce que les processus d'oxydation sont complexes, il n'y a pas un plan général précis et quantitatif pour estimer l'activité antioxydante [14].

Il est fréquemment requis de regrouper les divers résultats des analyses afin de parvenir à une conclusion sur l'efficacité des produits essayés [15-17].

Différents produits organiques d'origine naturelle possèdent une activité antioxydante importante. Quelques uns entre eux sont cités dans la figure III.1.

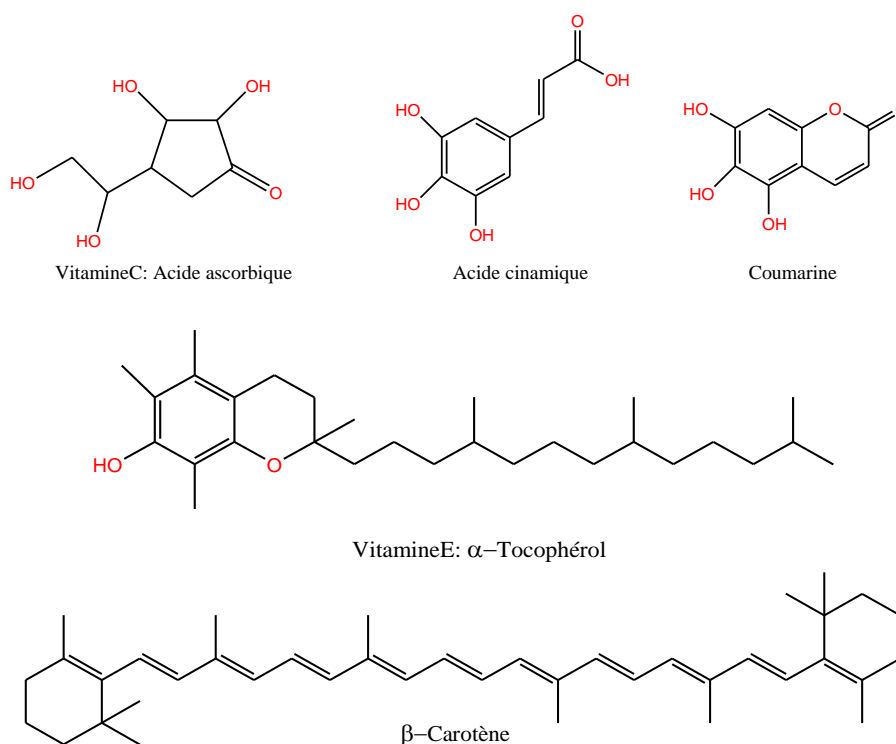


Figure III.1. Quelques composés naturels ayant une activité antioxydante

III. Evaluation de l'activité enzymatique

III.1. Evaluation de l'activité anti-acétylcholinestérase

III.1.1. Maladie d'Alzheimer

C'est une maladie neurodégénérative qui affecte le cerveau et se manifeste par une Perte définitive des puissances mentales et mémorielles. Pour ralentir la progression de cette pathologie, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase augmentent le taux d'acétylcholine dans le cerveau. En fait, les individus souffrant de la maladie d'Alzheimer présentent des niveaux d'acétylcholine très bas, ce qui peut expliquer les atteintes cognitives observées [18].

III.1.2 L'acétylcholine

Les synapses contiennent de l'acétylcholine, un neurotransmetteur qui dépolarise la membrane et transmet des impulsions à la jonction neuromusculaire. L'enzyme acétylcholinestérase maintient l'équilibre nerveux en libérant la fente synaptique en dégradant l'acétylcholine résiduelle sur le récepteur postsynaptique, ce qui permet une nouvelle propagation nerveuse. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase fonctionnent en diminuant la dégradation de l'acétylcholine dans les synapses, ce qui augmente sa disponibilité et améliore la transmission des signaux nerveux en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase [19]. En effet, la recherche se concentre sur le développement de substances capables de fonctionner comme des agonistes des récepteurs de l'acétylcholine, ou comme des inhibiteurs plus efficaces de l'acétylcholinestérase. Effectivement, la grande partie des traitements disponibles contre la maladie d'Alzheimer agissent en inhibant la dégradation de l'acétylcholine [20].

III.1.3. Principe du test d'Ellman

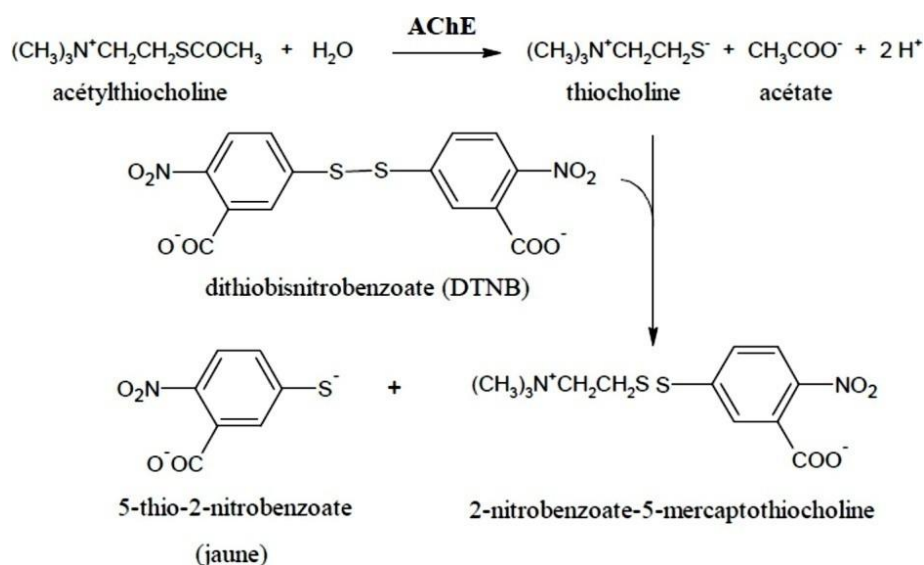


Figure III. 2. Mécanisme du test d'Ellman

Le test d'Ellman [21] apprécie l'aptitude d'un composé à inhiber l'acétylcholinestérase (AChE). Ce protocole standard permet la mesure des mercaptans libres. Il fonctionne en décomposant l'ACh, ce qui engendre de la thiocholine qui réagit avec le 5,5'-dithio-bisnitrobenzoate (DTNB) en donnant un anion jaune. Cette réaction est illustrée dans la figure III. 2.

Cette réaction, en présence d'inhibiteurs enzymatiques, permet d'analyser les paramètres cinétiques et de mesurer le niveau d'inhibition en calculant sa CI_{50} (la concentration qui réduit à la moitié l'activité enzymatique) [21].

III.2. Evaluation de l'activité anti-Tyrosinase

III.2.1. Introduction

La carnation humaine fait référence à la couleur et à l'apparence de la peau d'une personne. Il s'agit d'un mélange de pigments (hémoglobine sanguine, caroténoïdes, bilirubine, pigments mélaniques). Ces éléments ont un impact significatif sur la peau. [22].

III.2.2. La mélanine

La mélanine fait partie d'un groupe varié de pigments, divisé principalement en deux familles chimiques : les eumélanines et les phaeomélanines. Ces pigments ont un rôle crucial dans la protection contre les dommages causés par les rayons ultraviolet [23]. Les mélanines ne sont synthétisées que chez les mammifères à l'intérieur d'un organe spécialisé, le mélanosome. Par la suite, elles sont transportées aux kératinocytes de l'épiderme pour y exercer leur activité biologique [24,25].

III.2.3. La mélanogénèse ou biosynthèse de la mélanine

La mélanine est produite dans la peau humaine de manière complexe et débute lors de l'exposition aux rayons UV. D'abord, la tyrosine est convertie en DOPA par l'enzyme tyrosinase, puis en dopaquinone. Lorsqu'il n'y a pas de cystéine, l'indole-5,6-quinone se produit, ce qui donne de l'eumélanine. La cystéinyldopa est synthétisée en présence de cystéine, en engendrant la phéomélanine. [26].

III.2.4. Les dysfonctionnements de la mélanogénèse

Les anomalies pigmentaires sont fréquentes durant toute l'existence et sont rassemblés d'une façon générale en trois classes :

- Les affections d'hypopigmentation ou de leucodermie, qui se manifestent par une

diminution de la couleur naturelle de la peau (en particulier le vitiligo).

- Les problèmes de teint, qui se manifestent par une coloration inhabituelle de la peau.
- Les troubles pigmentaires sont une préoccupation majeure pour les femmes caucasiennes, asiatiques et africaines [27].

III.2.5. Les hyperpigmentations

Les hyperpigmentations résultent principalement d'une stimulation mélanocytaire qui peut se présenter de différentes manières :

- Amélioration des capacités de transfert des mélanosomes.
- Prolifération anarchique des mélanocytes.
- Augmentation de la production de mélanine. [28].

III.2.6. La tyrosinase

La tyrosinase est une enzyme utilisant la L-tyrosine comme substrat naturel, présente dans différents organismes vivants, tels que certains procaryotes, plantes, champignons, arthropodes et mammifères [29]. Certains microorganismes peuvent synthétiser les tyrosinases. L'enzyme tyrosinase est fondamentale dans la production de la mélanine, un pigment clé pour la coloration et la protection de la peau chez les humains et certains êtres vivants. D'abord la tyrosinase oxyde la L-tyrosine pour former L-DOPA. Ensuite, elle oxyde la L-DOPA pour produire la DOPA-quinone, un composé instable et réactif [30].

Au cas où la production de la tyrosinase est exagérée, une augmentation dans le nombre des mélanocytes est constatée, cela peut entraîner des problèmes esthétiques dû à l'hyperpigmentation [31]. Pour se traiter les problèmes liés à l'hyperpigmentation il y'a eu une tendance mondiale qui agisse par l'inhibition de la biosynthèse de la mélanine, ceci peut être atteint en inhibant l'activité de tyrosinase [32,33].

IV. Résultats et discussion

Après avoir synthétisé quelques composés, nous avons opté de les tester biologiquement et ce au sein du centre de recherche en biotechnologie-Constantine(CRBT). Les molécules testées sont : deux chalcones (**6c** et **6e**) et leurs dérivés d'hydrazone (**7f** et **7h**), un dérivé de la base de schiff (**3b**) et un dérivé d'hydrazone (**10l**) qui est étudié en détail dans l'article ci-joint dans la fin de ce manuscrit (Figure III. 3).

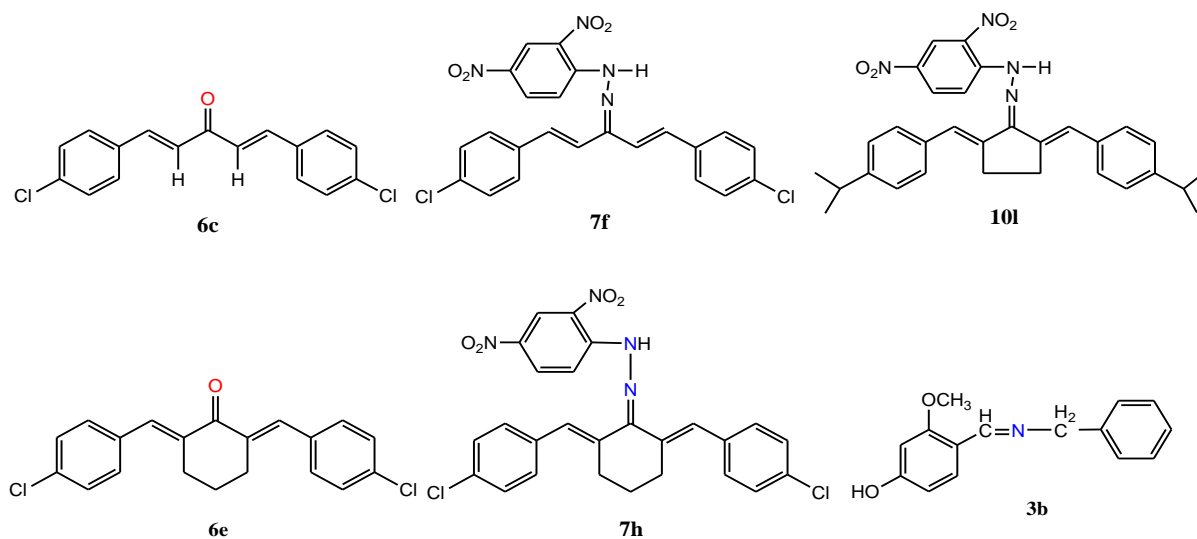


Figure III. 3. Molécules choisies pour l'évaluation biologique

IV.1. L'évaluation de l'activité antioxydante

L'évaluation de l'effet antioxydant d'un produit peut être effectuée de différentes manières. Dans le cadre de cette recherche, nous avons choisi quatre tests afin d'estimer cette efficacité:

- Test du 2,2-di-Phényl-1-Picryl-Hydrazyl (DPPH);
- Test de la capacité antioxydante par réduction de cuivre (CUPRAC);
- Test de la capacité réductrice ferrique d'antioxydants FRAP;
- Test de la capacité antioxydante de piéger l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$).

IV.1.1. Activité anti-radicalaire au DPPH

L'étude de l'activité anti-radicalaire au DPPH a montré que les extraits méthanoliques des dérivés d'hydrazone (**7h**, **7f** et **10l**) et le dérivé de la base de schiff **3b** possèdent un pouvoir antioxydant assez important et ce selon les résultats représentés par les pourcentages d'inhibition pour chaque concentration (**tableau III. 1**). Ce pouvoir est prouvé par des valeurs basses de CI_{50} (concentration inhibitrice à 50%) et des taux d'inhibition importants et ce par comparaison avec les standards BHA et α -Tocophérol. En revanche, les chalcones (**6c** et **6e**) donnent un test négatif alors que les résultats de leurs dérivés hydrazoniques **7h** et **7f** sont très satisfaisants. Une faible valeur de CI_{50} témoigne d'une activité antioxydante accrue.

Tableau III. 1. Inhibition du radical DPPH par les composés **7h**, **3b**, **6c**, **7f** et **6e**

Concentration µg/ml	Inhibition %							CI ₅₀ µg/ml
	12.5	25	50	100	200	400	800	
7h	32.67±0.37	48.14±1.67	53.66±0.11	67.44±0.55	81.78±0.76	87.91±0.87	90.35±1.32	49.05±2.32
3b	17.44±1.55	34.50±0.56	48.90±1.89	62.35±1.11	74.52±0.18	82.19±0.58	89.64±2.07	89.65±1.25
6c	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7f	48.33±2.07	50.98±3.06	61.66±1.75	67.89±0.93	74.52±0.18	89.58±1.85	92.32±0.88	19.32±2.10
6e	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BHA	49,09±0,76	72,63±2,06	88,73±0,89	94,00±0,31	94,97±0,08	95,38±0,41	95,02±0,23	12,99±0,41
α-Tocophérol	37,21±1,82	81,53±1,51	89,23±0,12	89,38±0,19	89,45±0,22	89,99±0,23	89,52±0,33	13,02±5,17

NA : non actif, les valeurs représentent la moyenne de trois essais ± écart type.

CI₅₀ (**10l**)= **20.18 ± 1.96** µg/ml

Les valeurs de CI₅₀ de chaque composé ainsi que celles du BHA et de l'α-Tocophérol sont classées par ordre croissant sous forme d'histogramme (**Figure III. 4**)

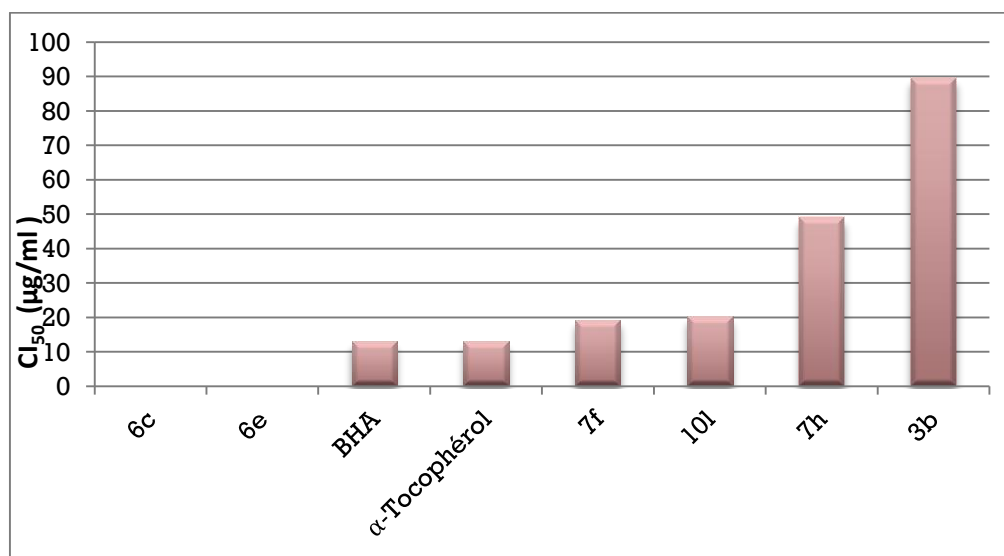


Figure III. 4. Valeurs des CI₅₀ pour l'activité anti-radicalaire DPPH des échantillons étudiés exprimées en µg/ml classées en ordre croissant

L'analyse des résultats montre que :

- Parmi les composés testés, deux d'entre eux (**7f**: 19.32±2.10 et **10l**: 20.18 ± 1.96 µg/ml) possèdent une activité anti-radicalaire à des concentrations relativement proches aux standards BHA (13.02±5.17 µg/ml) et α-Tocophérol (12.99±0.41 µg/ml). En revanche l'activité anti-radicalaire du composé (**7h** : 49.05±2.32 µg/ml) est quatre fois moins importante que celle de l'α-Tocophérol et de BHA.

- Deux composés (**6c** et **6e**) ne possèdent aucune activité anti-radicalaire à des concentrations ≤ 800 $\mu\text{g/ml}$.
- A 800 $\mu\text{g/ml}$, les trois composés (**7f**, **7h** et **3b**) montrent un meilleur pourcentage d'inhibition par rapport au standard α -Tocophérol.
- Entre les substances testées, l'hydrazone (**7f**) représente le composé le plus actif avec une CI_{50} égale à 19.32 $\mu\text{g/ml}$ suivi par les dérivés d'hydrazone (**10l**), (**7h**) et le dérivé d'imine (**3b**) avec des CI_{50} qui valent 20,18 $\mu\text{g/ml}$, 49.05 $\mu\text{g/ml}$ et 89.65 $\mu\text{g/ml}$ respectivement.

IV.1.2. Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

Tableau III. 2. Inhibition du CUPRAC par les composés testés

Concentration $\mu\text{g/ml}$	Absorbance							CI_{50} $\mu\text{g/ml}$
	12.5	25	50	100	200	400	800	
7h	0.28±0.01	0.41±0.01	0.62±0.02	0.99±0.03	1.57±0.10	2.83±0.08	3.54±0.54	36.60±0.46
3b	0.10±0.01	0.18±0.03	0.36±0.06	0.72±0.09	1.24±0.17	2.24±0.11	3.18±0.21	61.48±1.32
6c	0.09±0.01	0.10±0.01	0.14±0.01	0.24±0.03	0.45±0.04	0.78±0.10	1.89±0.16	208.51±2.45
7f	0.25±0.02	0.42±0.02	0.74±0.04	1.57±0.33	2.33±0.62	2.94±0.45	3.44±0.34	31.51±1.21
6e	0.07±0.01	0.12±0.03	0.29±0.02	0.50±0.01	0.53±0.06	0.67±0.06	1.00±0.06	98.58±2.18
BHA	1,12±0,05	1,95±0,31	3,14±0,46	3,58±0,42	3,35±0,20	3,77±0,19	3,92±0,13	5,35±0,71
BHT	1.41±0.03	2.22±0.05	2.42±0.02	2.50±0.01	2.56±0.05	2.86±0.07	3.38±0.13	8.97±3.94

Les valeurs représentent la moyenne de trois essais \pm écart type.

CI_{50} (**10l**)= 10,83 \pm 0,95 $\mu\text{g/ml}$

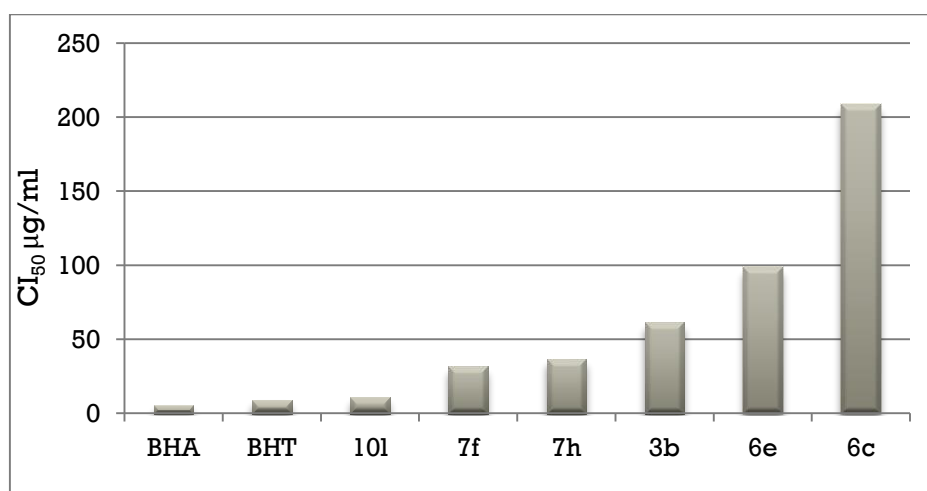


Figure III. 5. Valeurs des CI_{50} pour l'activité CUPRAC des échantillons étudiés exprimées en $\mu\text{g/ml}$ classées en ordre croissant.

Les conclusions de l'essai CUPRAC montrent que :

- le composé (**10l**) est le plus actif et présente une très bonne activité ($10,83 \pm 0,95$ $\mu\text{g/ml}$) proche aux standards BHA et BHT ($5,35 \pm 0,71$ et $8,97 \pm 3,94$ $\mu\text{g/ml}$), respectivement.
- Les autres composés testés (**7f**, **7h**, **3b**, **6e** et **6c**) sont révélés capables de réduire le cuivre.
- A partir de l'histogramme, on peut déduire que les deux dérivés d'hydrazone (**7f** et **7h**) montrent un pouvoir réducteur de cuivre important avec une $CI_{50} = 31.51 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$ et $36.60 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$ respectivement suivis par les deux composés (**3b** et **6e**) avec les deux valeurs successives de CI_{50} : $61.48 \pm 1.32 \mu\text{g/ml}$ et $98.58 \pm 2.18 \mu\text{g/ml}$ et en dernier lieu, on trouve la chalcone (**6c**) avec une CI_{50} égale $208.51 \pm 2.45 \mu\text{g/ml}$.

IV.1.3. Piégeage du radical superoxyde par la méthode DMSO-alkalin

Tableau III. 3. Piégeage du radical superoxyde par les composés testés

Concentration $\mu\text{g/ml}$	Inhibition %							CI_{50} $\mu\text{g/ml}$
	12.5	25	50	100	200	400	800	
7h	53.26 \pm 2.38	69.69 \pm 1.71	86.78 \pm 1.72	92.61 \pm 0.70	95.74 \pm 0.45	96.98 \pm 0.32	97.33 \pm 0.10	9.48\pm1.65
3b	25.34 \pm 1.01	40.17 \pm 2.58	42.23 \pm 1.48	43.42 \pm 1.96	74.99 \pm 2.22	89.24 \pm 0.80	93.00 \pm 0.19	105.35 \pm 2.82
6c	27.36 \pm 1.79	41.66 \pm 2.02	47.69 \pm 1.52	66.25 \pm 1.12	70.47 \pm 2.02	76.51 \pm 0.63	79.91 \pm 1.13	62.70 \pm 1.77
7f	59.53 \pm 0.23	70.77 \pm 0.31	95.09 \pm 0.09	96.36 \pm 0.03	96.39 \pm 0.03	96.78 \pm 0.06	97.48 \pm 0.48	6.97\pm1.57
6e	32.63 \pm 0.14	43.73 \pm 1.69	50.72 \pm 3.31	53.17 \pm 1.42	57.02 \pm 1.31	70.36 \pm 1.76	87.69 \pm 0.25	41.36 \pm 1.54
Acide ascorbique	53,11\pm0,71	69,06\pm2,39	89,88\pm1,58	91,76\pm0,45	92,14\pm0,83	93,02\pm0,53	94,28\pm1,12	7.59\pm1.16
α - Tocophérol	26,63\pm1,93	47,71\pm2,74	68,17\pm2,42	83,45\pm1,81	91,11\pm0,64	94,43\pm0,15	96,54\pm0,10	31.52\pm2.22

Les valeurs représentent la moyenne de trois essais \pm écart type.

CI_{50} (**10l**) = **6,95 \pm 0,03 $\mu\text{g/ml}$**

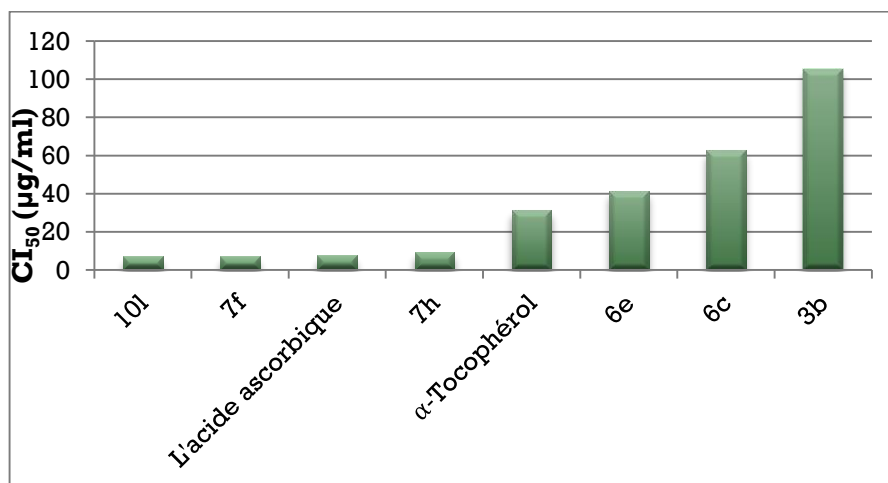


Figure III. 6. Valeurs des CI₅₀ pour les échantillons étudiés, exprimées en µg/ml, ordonnées de manière croissante.

L'analyse des résultats révèle que :

- Le composé (**10l**) a présenté l'activité la plus élevée avec une CI₅₀=6,95 ± 0,03 µg/ml par rapport aux standards : l'acide ascorbique (7.59±1.16µg/ml), α-tocophérol (31.52±2.22 µg/ml), BHA et BHT (CI₅₀> 200 µg/ml).
- Le dérivé d'hydrazone (**7f**) a la plus grande capacité à capturer le radical superoxyde après le composé (**10l**), avec une CI₅₀ de 6.97±1.57µg/ml qui est meilleure que les standards : l'acide ascorbique, α-tocophérol, BHA et BHT.
- Le dérivé d'hydrazone (**7h**), lui aussi, présente une activité de piégeage du radical superoxyde élevée avec une CI₅₀ égale à 9.48±1.65 µg/ml. Il est considéré meilleur que le standard α-tocophérol.
- Les chalcones (**6e** et **6c**) ainsi que le dérivé d'imine (**3b**) présentent eux-mêmes des activités significatives dans le piégeage du radical superoxyde, avec des CI₅₀ respectives de 41.36±1.54 µg/ml, 62.70±1.77 µg/ml et 105.35±2.82µg/ml.

IV.1.4. Test de la capacité réductrice ferrique d'antioxydants FRAP

Tableau III. 4. Inhibition du pouvoir réducteur par les composés testés

Concentration µg/ml	Absorbance							CI ₅₀ µg/ml
	12.5	25	50	100	200	400	800	
7h	0.09±0.02	0.11±0.01	0.16±0.02	0.24±0.01	0.32±0.03	0.52±0.09	0.58±0.09	365.63±0.52
3b	NA	NA	0.12±0.01	0.17±0.02	0.26±0.01	0.35±0.02	0.44±0.06	>800
6c	NA	NA	NA	0.11±0.00	0.14±0.00	0.19±0.01	0.22±0.01	>800
7f	NA	NA	0.10±0.00	0.14±0.00	0.21±0.03	0.30±0.03	0.53±0.08	796.32±1.25

6e	NA	NA	0.12±0.00	0.20±0.01	0.29±0.01	0.34±0.01	0.46±0.01	>800
Ascorbic acid	0,35±0,05	0,46±0,03	0,84±0,12	0,93±0,30	1,18±0,34	1,44±0,21	1,37±0,20	6.77±1.15
Tannic acid	0.28±0.02	0,78±0,06	1,02±0,07	1,24±0,18	0,86±0,6	1,01±0,21	1,02±0,13	5.39±0.91
α-Tocopherol	0.11±0,00	0.16±0.00	0,21±0,03	0,35±0,03	0,73±0,03	1,37±0,08	1,81±0,09	34.93±2.38

Les valeurs représentent la moyenne de trois essais ± écart type.

CI₅₀ (10l) = 34.58 ± 3.36 µg/ml

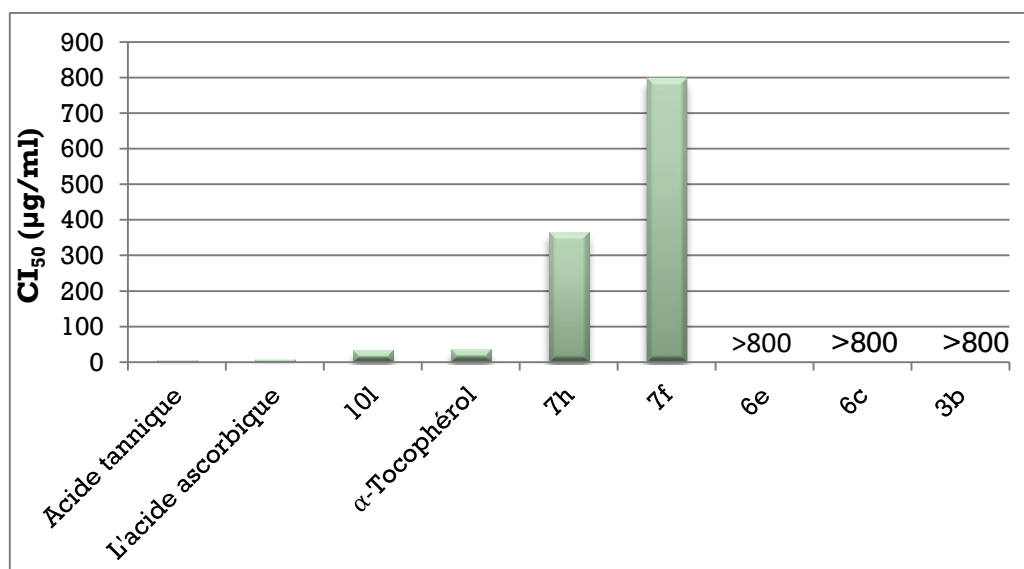


Figure III. 7. Valeurs des CI₅₀ de la capacité réductrice ferrique des échantillons étudiés exprimées en µg/ml et ordonnées de manière croissante.

Les résultats de l'analyse révèlent que :

- Lors du test du pouvoir réducteur, le composé (**10l**) a démontré une très bonne capacité de réduction (34.58 ± 3.36 µg/ml) supérieure même à celle du standard α-tocophérol (34.93 ± 2.38 µg/ml).
- Parmi les composés testés, le dérivé d'hydrazone (**7h**) est le plus actif après le composé (**10l**), donnant une CI₅₀ de l'ordre de 365.63 ± 0.52 µg/ml suivi par le dérivé d'hydrazone (**7f**) avec une CI₅₀ de 796.32 ± 1.25 µg/ml.
- Cependant le reste des composés ont montré des CI₅₀ plus élevées (>800µg/ml).

IV.2. Les activités inhibitrices des enzymes

IV.2.1. Evaluation de l'activité anti-tyrosinase

Il est crucial d'inhiber l'activité de la tyrosinase afin d'éviter la production de la mélanine et traiter les dysfonctionnements liés à la mélanogénèse. Une variété d'inhibiteurs de la tyrosinase, issus de sources naturelles ou synthétiques, ont été découverts et catégorisés. Parmi ceux-ci figurent les polyphénols, les dérivés de benzaldéhyde et de benzoate, les lipides à

longue chaîne ainsi que les stéroïdes [34].

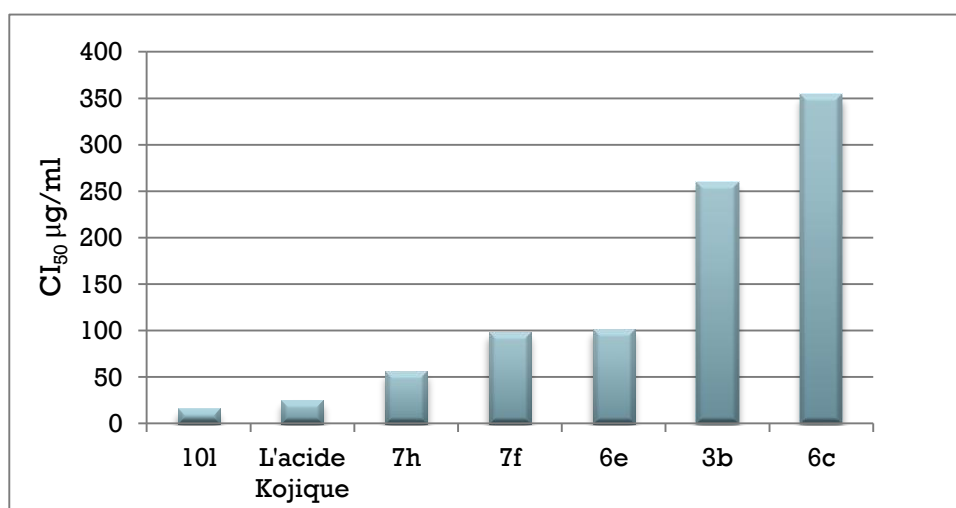
Cependant, peu d'inhibiteurs de la tyrosinase sont appliqués dans des champs cosmétiques et médicaux pour éclaircir et préserver la peau, en raison de leur toxicité ou de leurs éventuels risques [35]. Les raisons auxquelles, il est nécessaire de trouver un agent anti-mélanogénique alternatif et naturel sans effets secondaires importants [36].

La mélanine est le produit d'une chaîne de réactions catalysées par la tyrosinase (EC 1.14.18.1), une enzyme essentielle de la mélanogénèse. C'est une enzyme clé dans ce processus et elle catalyse deux réactions cruciales :

- **Hydroxylation de la L-tyrosine** : Cette réaction transforme la L-tyrosine en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa).
- **Oxydation de la L-dopa** : La L-dopa est ensuite oxydée en dopaquinone active qui est achevée par la polymérisation spontanée pour former la mélanine [37].

Il a été remarqué que l'apparition des pigmentations anormales est liée aussi aux certaines pathologies dermatologiques [38].

C'est pourquoi, notre étude se focalise sur l'étude de quelques produits préparés précédemment pour estimer leur activité anti-tyrosinase, dans le but de traiter l'excès de pigmentation. Les résultats obtenus sont représentés dans l'histogramme suivant.



CI₅₀ (10l) = 15,84 ± 1,10 µg/ml

Figure III. 8. CI₅₀ pour l'activité inhibitrice de la tyrosinase des composés étudiés exprimées en µg/ml

L'analyse des résultats montre que :

- Le composé (**10l**) a montré une meilleure activité (CI₅₀ = 15,84 ± 1,10 µg/ml) que le standard l'acide kojique (CI₅₀ = 25,23 ± 0,78 µg/ml).

- Les autres composés testés possèdent une activité inhibitrice de tyrosinase à des concentrations modérées (50-360 $\mu\text{g/ml}$) par rapport au standard (Acide kojique).
- Dans ce cas, le dérivé d'hydrazone (7h) est identifiée en deuxième position concernant l'activité parmi les composés testés, avec une CI_{50} d'environ $55.77 \pm 0.80 \mu\text{g/ml}$ suivi par le dérivé d'hydrazone (7f) et le dérivé d'imine (6e) avec une CI_{50} de valeurs $98.46 \pm 1.95 \mu\text{g/ml}$ et $101.70 \pm 1.32 \mu\text{g/ml}$, d'une manière respective.

IV.2.2. Evaluation de l'activité anti-acétylcholinestérase

La maladie d'Alzheimer est connue par une dégénérescence progressive des fonctions cognitives telles que la mémoire, la pensée et le comportement [39].

L'acétylcholine est impliquée dans le transfert du signal dans les synapses, alors que L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme essentielle dans le système nerveux. Son rôle principal est de dégrader l'acétylcholine, un neurotransmetteur, en choline et en acétate, ce qui met fin à l'action de l'acétylcholine sur la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire. [40].

C'est la raison pour laquelle l'augmentation du taux d'acétylcholine dans le cerveau par l'intermédiaire d'inhibiteurs de la cholinestérase est la première prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Quelques-uns de ces catalyseurs, tels que la galantamine et la rivastigmine, sont d'origine naturelle et sont déjà utilisées pour traiter l'aliénation mentale [41]. Dans ce contexte, nous avons évalué nos échantillons pour déterminer leur capacité à inhiber l'acétylcholinestérase, une enzyme clé, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

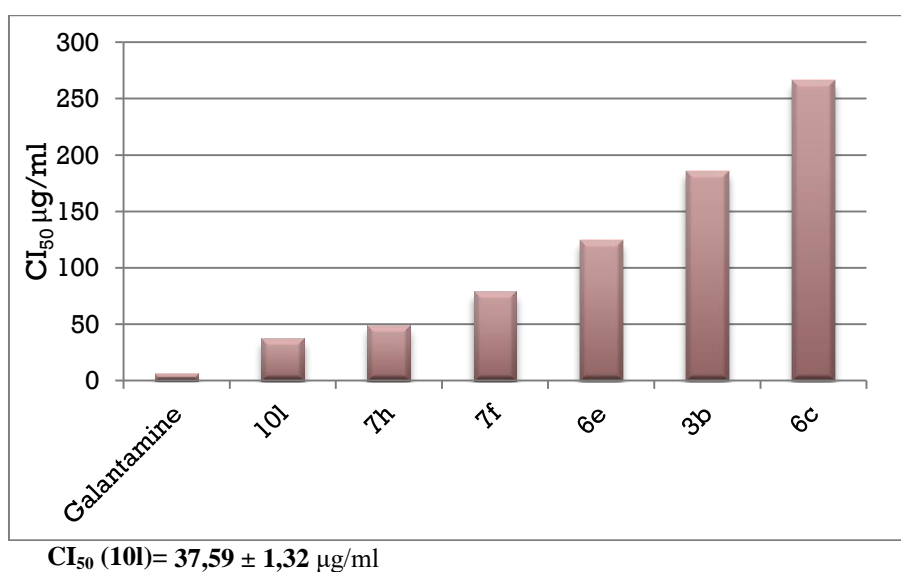


Figure III. 9. CI_{50} pour l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase.

L'étude des résultats montre que :

- Tous les composés testés ont une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase à des concentrations modérées (37-265 µg/ml) comparativement au standard (Galantamine), qui a une CI_{50} de 6.27 ± 1.15 µg/ml. Le composé (**10l**) ($CI_{50} = 37.59 \pm 1.32$ µg/ml) est le plus actif parmi les composés testés.
- Les résultats de l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase comparés au standard la galantamine ($CI_{50} = 6.27 \pm 1.15$ µg/ml qui est utilisé comme médicament standard pour traiter la maladie d'Alzheimer légère) ont montré une activité antiacétylcholinestérase modérée pour le composé (**10l**) avec une CI_{50} de 37.59 ± 1.32 µg/ml suivi par le dérivé d'hydrazone (**7h**) avec une CI_{50} d'environ 48.65 ± 2.30 µg/ml et par le dérivé d'hydrazone (**7f**) avec une CI_{50} de valeur 79.32 ± 0.98 µg/ml.

V. Conclusion

➤ **Activité antioxydante**

- Les dérivés d'hydrazone (**7f et 10l**) ont une activité anti-radicalaire DPPH à des concentrations relativement proches aux standards BHA et α -Tocophérol.
- Les dérivés d'hydrazone (**7f et 7h**) possèdent une activité anti-radicalaire DPPH relativement importante par rapport aux chalcones dont-ils dérivent (**6e et 6c**).
- Tous les composés testés (**10l, 7f, 7h, 3b, 6e et 6c**) sont révélés capables de réduire le cuivre et en particulier le composé (**10l**) est le plus actif et présente une très bonne activité suivi des deux dérivés d'hydrazone (**7f et 7h**) qui montrent un pouvoir réducteur de cuivre aussi important.
- Les deux dérivés d'hydrazone (**10l et 7f**) présentent une activité de piégeage du radical superoxyde la plus élevée et meilleure que les deux standards : l'acide ascorbique et α -tocophérol.
- Le dérivé d'hydrazone (**7h**), lui aussi, présente une activité de piégeage du radical superoxyde élevée et est considéré meilleur que le standard α -tocophérol.
- Lors du test du pouvoir réducteur ferrique, le composé (**10l**) a démontré une très bonne capacité de réduction supérieure même à celle du standard α -tocophérol.

➤ **Activité inhibitrice des enzymes**

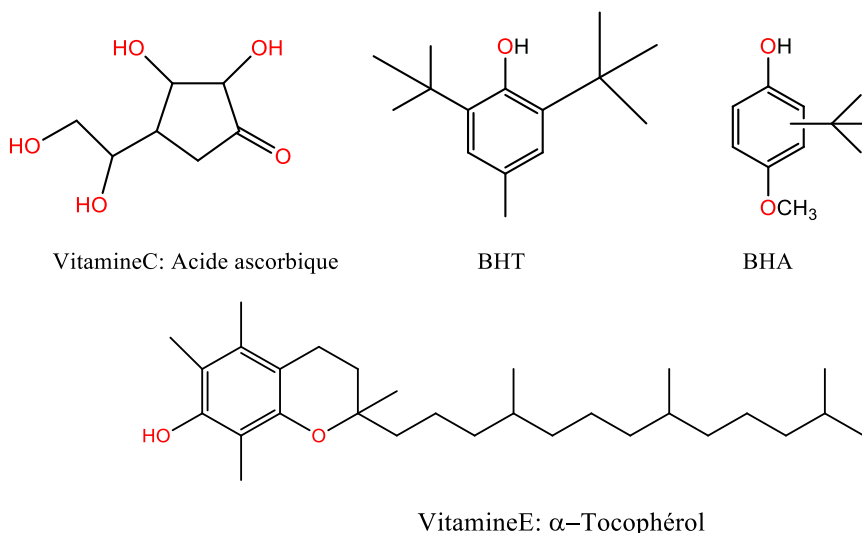
- le composé synthétisé (**10l**) a montré une activité inhibitrice de la tyrosinase meilleure que le standard l'acide kojique et les autres composés testés possèdent une activité inhibitrice à des concentrations modérées (50-360 µg/ml) par rapport au standard (Acide kojique).

- Tous les composés testés ont une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase à des concentrations modérées (37-265 µg/ml) comparativement au standard (Galantamine) et le composé (**10l**) est le plus actif suivi des composés (**7h**) et (**7f**).

VI. Protocoles expérimentaux

VI.1. Activité antioxydante

Quatre méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante de différents produits synthétisés : le piégeage du radical libre DPPH, la méthode CUPRAC, le piégeage de l'anion superoxyde et le pouvoir réducteur. La réactivité est quantifiée par la concentration efficace CI_{50} , où une valeur plus faible indique une meilleure capacité antioxydante. Les résultats sont comparés à ceux d'antioxydants de référence tels que l'acide ascorbique, l' α -tocophérol, ainsi qu'à des antioxydants synthétiques comme le BHA et le BHT...



Pour estimer les mesures réalisées, la méthode était l'utilisation d'un lecteur de plaques de microtitration, un équipement précis conçu pour analyser les échantillons dans les puits des microplaques. Ces lecteurs peuvent effectivement varier en format, couvrant une large gamme de 6 à 1536 puits pour répondre à différents besoins expérimentaux et permettant ainsi d'analyser rapidement plusieurs échantillons. Absolument, les microplaques sont devenues des outils indispensables dans les laboratoires modernes en raison de leurs avantages significatifs en termes de gestion du temps, d'efficacité et de réduction des coûts. Leur capacité à permettre des mesures à haut débit avec une faible consommation d'échantillons et de réactifs est cruciale. De plus, les différentes technologies de détection comme l'absorbance, la luminescence et la fluorescence offrent une flexibilité pour analyser une variété de substances et de réactions biologiques. Les échantillons à examiner sont déposés dans ces

plaques qui sont divisées en un nombre défini de puits, où la réaction se déroule. Les plaques usuelles sont organisées en 12 colonnes et 8 rangées, ce qui offre un total de 96 puits (Figure III. 10) [42].

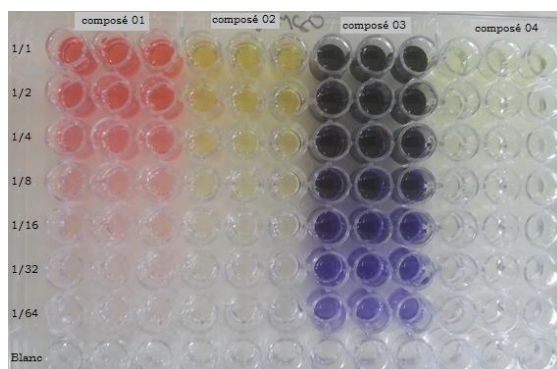
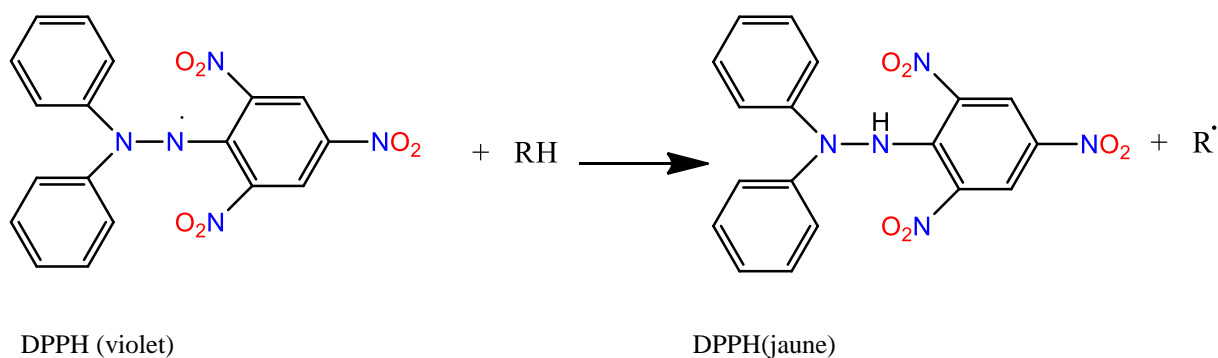
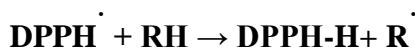


Figure III. 10. Microplaque de 96 puits

VI.1.1 Activité antiradicalaire au DPPH

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est en effet largement utilisé comme sonde pour évaluer l'activité antioxydante en raison de sa capacité à se dissoudre en violet et à absorber la lumière dans la plage spectrale, soit environ 512 à 517 nm. Initialement, le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est un radical libre violet en solution. Lorsqu'il réagit avec un composé antioxydant (RH), ce dernier transfère un proton (H^+) au radical DPPH, formant de la diphenyle picryl hydrazine (DPPH-H, jaune) et un radical R^\cdot . Cette réaction entraîne une décoloration rapide du DPPH violet vers le DPPH-H jaune, auquel la puissance dépend de l'aptitude des antioxydants présents à libérer des protons comme il est montré dans la réaction ci-dessous : [43]



Dans cette notation, le terme RH fait référence à un composé qui a la capacité de transporter un hydrogène vers le radical DPPH (violet), ce qui le transforme en diphenyle

picryl hydrazine (jaune) [44].

Mode opératoire

L'activité antiradicalaire a été évaluée selon le protocole décrit par Blois [45], avec quelques ajustements mineurs. Dans chaque puits, 40 µl de différentes concentrations de chaque échantillon, ainsi que de l'antioxydant standard (α-tocophérol) et du BHA, sont ajoutés. Ensuite, 160 µl de solution méthanolique de DPPH (0.1 mM) sont introduits. Le contrôle négatif est une pratique courante dans les expériences utilisant le DPPH pour évaluer l'activité antioxydante. Il est également préparé comme suit :

- **Préparation du contrôle négatif :**

On ajoute 40 µl de méthanol à 160 µl de la solution méthanolique de DPPH. Cela crée une solution dans laquelle le DPPH est présent, mais aucun composé antioxydant actif n'est ajouté.

- **Incubation :**

Pendant une durée de 30 minutes, la solution est incubée à température ambiante et à l'abri de la lumière. Cette phase permet au DPPH de réagir avec le méthanol, contenant l'extrait, et d'atteindre un état stable avant la mesure.

- **Mesure de l'absorbance :**

Après l'incubation, l'absorbance de la solution est mesurée à une longueur d'onde spécifique, généralement à 517 nm. Cette mesure permet de déterminer l'absorbance de référence du DPPH non réduit (c'est-à-dire l'absorbance du DPPH sous forme de radical libre).

Chaque mesure est réalisée trois fois. Le pourcentage de l'activité antiradicalaire de DPPH a été calculé comme suit :

$$Inhibition(\%) = \frac{A_{blanc} - A_{échantillon}}{A_{blanc}} \times 100$$

A_{blanc} est l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

$A_{échantillon}$ est l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'échantillon.

VI.1.2. Test de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

Principe du test

Le test CUPRAC repose sur la mesure de l'augmentation significative de l'absorbance du complexe néocuproïne (NC) et cuivre (Cu^+): $[NC_2-Cu]^+$. En présence d'un agent

antioxydant, le complexe cuivre-néocuproïne est réduit, et cette réaction est suivie par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 450 nm (Figure III. 11) [46].

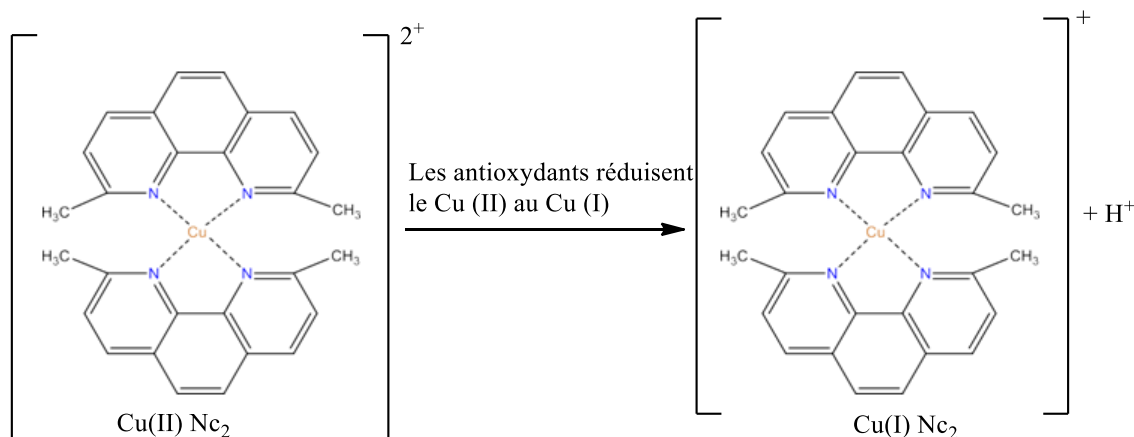


Figure III.11. Réduction du complexe chromogène de [NC₂-Cu]²⁺ [47].

Mode opératoire

La réduction du cuivre a été évaluée en utilisant la méthode CUPRAC décrite par *Apak* et ses collaborateurs [46]. Pour cette méthode, une solution a été préparée en combinant 50 µl de Cu(II) (10 mM), 50 µl de néocuprine (7,5 mM) et 60 µl de solution tampon NH₄Ac (1 M, pH=7.0). Différentes concentrations d'extrait ont été ajoutées à cette solution pour atteindre un volume final de 200 µl. Les microplaques à 96 puits ont été maintenues à l'abri de la lumière, et après une incubation d'une heure, l'absorbance a été mesurée à 450 nm. Les capacités de réduction des extraits ont été comparées à celles du BHA et du BHT.

IV.1.3. Le piégeage du radical superoxyde par la méthode DMSO-alkalin

Principe

Par addition de la soude au DMSO saturé d'air, un radical superoxyde (O₂^{•-}) est généré et demeure stable dans la solution. Ce radical oxyde le nitro bleu tétrazolium (NBT), initialement jaune, en formazan pourpre, dont l'absorption se situe à 560 nm à température ambiante. Par conséquent, un antioxydant qui peut capter l'anion superoxyde empêchera la formation du bleu de formazan, transformant ainsi la solution en jaune. [48].

Mode opératoire

Le piégeage du radical superoxyde (O₂^{•-}) peut être réalisé en mélangeant 40 µl d'extrait avec 130 µl de DMSO alcalin (contenant 2 mg de NaOH dissous dans 1 ml d'eau et complété à 10 ml avec du DMSO), ainsi que 30 µl de NBT (10 mg de NBT dans 10 ml d'eau distillée). L'absorbance est mesurée à 560 nm [49].

IV.1.4. Test de la capacité réductrice ferrique d'antioxydants FRAP

Principe

Comme son nom l'indique, Cette approche a été mise au point pour mesurer la capacité du plasma à convertir le fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}). Effectivement, le Fe^{3+} est impliqué dans la production du radical hydroxyle par la réaction de Fenton. À pH bas, le Fe^{2+} forme un complexe avec la 2,4,6-tris(2-pyridyl)-1,3,5-s-triazine (TPTZ) de couleur bleue qui a une absorption maximale à 594 nm. Ainsi, la formation de ce complexe indiquera un pouvoir réducteur qui détermine la capacité d'un composé à se comporter comme un antioxydant. Les valeurs obtenues sont comparées avec l'absorbance de certains témoins comme l'acide ascorbique, l'acide tannique et l' α -tocophérol [50].

Mode opératoire

Le pouvoir de réduction a été calculé en utilisant la méthode recommandée par M. Oyaizu [51]. En effet, 2.5 ml de différentes concentrations de chaque extrait dilués dans le méthanol sont mélangés avec 2.5 ml de solution tampon phosphate (0.2 M ; pH 7.4) et 2.5 ml de ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) à 1%. Les mélanges sont incubés à 50°C pendant 30 minutes. Ensuite, 2.5 ml d'acide trichloracétique (10%) sont ajoutés, suivis de 2.5 ml d'eau distillée et 0.5 ml de FeCl_3 (0.1%). L'absorbance est mesurée à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre pour évaluer l'activité antioxydante des échantillons.

IV.2. Les activités inhibitrices des enzymes

IV.2.1. Evaluation de l'activité anti-acétylcholinestérase

Principe

Le test d'Ellman est un protocole standard utilisé pour mesurer les thiols libres. Il repose sur la réaction de clivage de l'acétylthiocholine par l'AChE, produisant de la thiocholine. Cette substance réagit ensuite avec le 5,5'-dithiobisnitrobenzoate (DTNB) pour former un anion jaune, tel que l'intensité d'absorbance peut être mesurée à 412 nm [21].

Mode opératoire

L'activité anti-acétylcholinestérase est déterminée selon la méthode d'Ellman et ses collaborateurs [21]. Pour ce faire, 150 μl de tampon phosphate à pH 8 sont ajoutés à 10 μl d'extrait et à 20 μl d'enzyme. Ce mélange est incubé pendant 15 minutes à 25°C, puis 10 μl de DTNB et 10 μl de substrat acétylcholine iodure (16 mg de substrat dissous dans un mélange de 4 ml d'eau et 4 ml de tampon phosphate à pH 8) sont ajoutés. L'absorbance est mesurée

toutes les 5 minutes pendant les 15 minutes d'incubation à 25°C.

IV.2.2. Evaluation de l'activité anti-tyrosinase

Principe

La tyrosinase est une enzyme oxydoréductase qui catalyse l'oxydation des phénols, tel que la tyrosine. Cette enzyme intervient dans deux réactions différentes de la biosynthèse de la mélanine : l'hydroxylation d'un monophénol et la conversion d'un o-diphénol en o-quinone. [52].

Mode opératoire

150 µl de solution tampon (ph=6.8) sont mélangés avec 10 µl de l'extrait et 20 µl d'enzyme (1 mg dans 250 µl du tampon phosphate à pH 6.8), ce mélange est incubé 10 min à température 37 °C puis 20 µl L-DOPA (5 mg sont dissoutes dans 5ml eau distillée) sont ajoutés. Les absorbances sont mesurées à 475nm [53].

VII. Références

1. Gutteridge JMC. (1993) Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Invited review Free Radic Res Commun* 19: 141–58
2. Favier A. (2003) Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique* 21:108–15
3. Montagnier L, Olivier R, Pasquier C. (1998) Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases. *Marcel Dekker*, New York
4. Flora SJS. (2009) Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloids exposure. *Oxi Med Cel Long* 2: 191–206
5. PELLI K., LYL M. (2003) Les antioxydants dans l'alimentation. *VTT Biotechnology Finlande* (3) :9p.
6. PASTRE J., PRIYMENKO N. (2007) Intérêt des anti-oxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. *Revue Méd. Vét.* (4) :187p.
7. KOEN D. (2004) Nutri- et phytothérapie. *Développements récents-4*. Ed. Garant : 41-42.
8. BENBROOK M . (2005) Accroître la teneur antioxydants des aliments grâce à l'agriculture et à la transformation alimentaire biologiques. *Ed.The organic center* : 6-8.
9. TANGUY M . (2009) Antioxydants Première partie : Les antioxydants dans l'alimentation. *Médecine*. Vol 5 (6):256-260.
10. Ricardo J Mda Silva., N Darmon., Y Fernandez., S Mitjavila. (1991) Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *J.Agric. & Food Chem.*, 39, 549-1552.
11. Benzie I F., Strain J. (1996) The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry*. 239, 70-76.
12. Pellegrini .R .N., Proteggente A ., Pannala M., Yang C., Rice- Evans .(1999) Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol & Med.*, 26, 1231-1237.
13. Sharma.OmP.,Bhat TK. (2009) DPPH antioxidant assay revisited .*Food chem*,113(4),1202.
14. Popovici,C.,Saykova, I.,andTylkowski,B. (2010) *Revue de génie industriel*.
15. Tabart,J., Kevers, C., Pincemail, J., Defraigne,J.-O., and Dommes. (2009) *J.Food Chemistry*, vol. 113, no. 4, pp. 1226-1233.
16. Saint Cricqde Gaulejac,N., Provost,C., and Vivas,N. (1999) *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 47, no. 2, pp. 425-431.
17. Wang. Li,H., ,X.,Li,P.,Li,Y.,andWang,H. (2008) *Journal of Food and Drug Analysis*, vol. 16, no. 6, pp. 67-73.
18. Rania Ben Nasr. (2022) Investigation phytochimique, évaluation des activités larvicide et anti-acétylcholinestérase de différents extraits de *Mercurialis annua*L, thèse doctorat, univ Lorraine/Tunisie, p 20.
19. Houghton,P.J., Ren,Y.,Howes,M.-J. (2006) b. Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Nat Prod Rep* 23,181–199.
20. Selatnia.I. (2018) Synthèse, Caractérisation de quelques hétérocycles azotés .Etude de leur effet d'inhibition de la corrosion. Evaluation bactériostatique , *thèse doctorat*, p 88.
21. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M . (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical*

- Pharmacology* 7,88–95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
22. Tortora, G.J.; Grabowsky, S.R. (1994) Le système tégumentaire .Principes d'anatomie et de physiologie. *Editions de Boeck université*, Paris, 2^{ème} édition française..
 23. Riley, P.A. (2003) Melanogenesis and melanoma. *Pigment.cell Res.*, 16, 548-552.
 24. Neyra, O. ; Vaya, J. ; Musa, R. ; Izrael, S. ; Ben-Arie, R. ; Tamir, S. (2003) Glabrene and Isoliquiritigenine as Tyrosinase Inhibitors from Licorice Roots. *J. Agric. Food Chem.*, 51, 1201-1207.
 25. Vijayaradh, S. Themelanosome. (2003) Dark pigment granule shines bright light on vesicle biogenesis and more. *J. Invest. Dermatol.*, 121(4), 650-660.
 26. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Mélanine>
 27. Sabrina Okombi. (2005), Recherche et étude de molécules à activité antityrosinase et leur utilisation comme agents dépigmentants en dermatoc cosmétique, Thèse de doctorat, univ Joseph Fourier..
 28. Martini, M.C. (2003) *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie, Lavoisier, Paris*,
 29. Chang, T.-S. (2009) An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci*, 10 (6), 2440–2475. <https://doi.org/10.3390/ijms10062440>.
 30. Matoba, Y.; Kumagai, T.; Yamamoto, A.; Yoshitsu, H.; Sugiyama, M. (2006) Crystallographic evidence that the dinuclear copper center of tyrosinase is flexible during catalysis. *J. Biol. Chem*, 281 (13), 8981–8990.
 31. Adhikari A., Devkota, H., Takano, A., Masuda, K., Nakane T., Basnet, P., and Skalko-Basnet, N. (2008) *International Journal of Cosmetic Science*, vol.30, no. 5, pp.353-360.
 32. Koketsu .Ha, S.K., .M., Lee, K., Choi, S.Y., Park, J.-H., Ishihara, H., and Kim, S.Y. (2005) *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 28, no. 5, pp.838-840.
 33. Lin, V.C.-H., Ding, H.-Y., Kuo, S.-Y., Chin, L.-W., Wu, J.-Y., and Chang, T.-S. (2011) *International journal of molecular sciences*, vol.12, no. 8, pp. 4819-4835.
 34. Chang, T.S. (2009) An updated review of tyrosinase inhibitors. *International journal of molecular sciences*, 10(6), 2440-2475
 35. Lee, S. Y., Baek, N., & Nam, T. G. (2016) Natural, semisynthetic and synthetic tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(1), 1-13.
 36. Campos, P.M., da Silva Horinouchi, C.D., da Silveira Prudente, A., Cechinel-Filho, V., de Almeida Cabrini, D., & Otuki, M.F. (2013) Effect of a *Garcinia gardneriana* (Planchon and Triana) Zappi hydroalcoholic extract on melanogenesis in B16F10 melanoma cells. *Journal of ethnopharmacology*, 148(1), 199-204.
 37. Zhang, L., Ding, Z., Xu, P., Wang, Y., Gu, Z., Qian, Z., Zhang, K. (2011) Methyl lucidenate F isolated from the ethanol-soluble-acidic components of *Ganoderma lucidum* is a novel tyrosinase inhibitor. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 16(3), 457-461.
 38. Chung, K.W., Jeong, H.O., Lee, E.K., Kim, S.J., Chun, P., Chung, H.Y., & Moon, H.R. (2018) Evaluation of antimelanogenic activity and mechanism of galangin in silico and in vivo. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41(1), 73-79.
 39. Mukherjee, P.K. Mukherjee, V. Kumar, M. Mal, P.J. Houghton. (2007) Acetylcholinesterase inhibitors from plants, *Phytomedicine*, 14, pp. 289-300
 40. Ferreira, A, C. Proença, M. Serralheiro, M. Araujo. (2006) The *in vitro* screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal, *Journal of Ethnopharmacology*, 108, pp. 31-37
 41. Howes. M.-J.R. , E. Perry. (2011) The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia, *Drugs & Aging*, 28, pp. 439-468

42. Selatnia.I. (2018) Synthèse, Caractérisation de quelques hétérocycles azotés. Etude de leur effet d'inhibition de la corrosion. Evaluation bactériostatique , thèse doctorat, p 102-103.
43. Sanchez-Moreno C. (2002) Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. *Int. J. of Foods Sci. Tech.* 8: 121-137.
44. Brand-Williams W., Cuvelier M.E., and Berset C. (1995) Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm. Wiss. Technol.* 28: 25-30.
45. Blois, M. S. *Nature* (1958) vol. 181, no. 4617, pp. 1199.
46. Apak R., Guclu K., Ozyurek M., Karademir S.E. (2004) Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, Using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC Method. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 7970–7981.
47. Özyürek, M., Güçlü, K., Tütem, E., Başkan, K. S., Erçağ, E., Celik, S. E., Baki, S., Yıldız, L., Karaman, Ş., and Apak, R. (2011) *Analytical methods*, , vol.3, no.11, pp.2439-2453.
48. Kalpoutzakis, E., Aligiannis, N., Skaltsounis, A. L. et Mitakou, S. (2003) Cis-clerodane type diterpenes from *Cistus monspeliensis*. *Journal of Natural Products*. 66, 316-319.
49. Kunchandy, E., and Rao, M. (1990) *International Journal of Pharmaceutics*, , vol.58, no.3, pp. 237-240.
50. ATTI Ikram. (2014) Evaluation des activités antioxydant et antiradicalaire d'un mélange d'épices « Ras el hanout », Mémoire de master, Université de Ouargla. P 34-35.
51. OYAIZU M. (1986) Studies on products of browning reaction prepared from glucose amine. *Japanese Journal of Nutrition*. 44: 307-315.
52. Mahendra Kumar . C, U. V. Sathisha, Shylaja Dharmesh, A. G. Appu Rao et Sridevi A. Singh . (mars 2011) « *Interaction of sesamol (3,4-methylenedioxyphenol) with tyrosinase and its effect on melanin synthesis* », *Biochimie*, vol. 93, n° 3, p. 562-569
53. Masuda T, Yamashita D, Takeda Y, Yonemori S. (2005) Screening for tyrosinase inhibitors among extracts of seashore plants and identification of potent inhibitors from *garcinia subelliptica*. *Biosci Biotechnol Biochem.*; Vol. 69, p. 197 - 201.

***CONCLUSION ET
PERSPECTIVES***

Conclusion et perspectives

Notre travail fait partie des études en chimie organique, où notre objectif est de créer de nouveaux composés azotés, hydrazones et imines, qui pourraient être bénéfiques en tant qu'agents thérapeutiques et comme substrats en synthèse organique, en raison de la présence de la liaison N-N et du groupement imine C=N.

Dans la première partie de ce manuscrit, une étude bibliographique concernant les différentes approches de synthèse, l'utilité pharmacologique et les applications des composés à étudier : les cétones α , β -insaturées, les hydrazones et les imines a été détaillée en trois chapitres.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes d'abord concentrés sur la synthèse de composés carbonyles α , β -insaturés (**6c**, **6d**, **6e**, **9i**, **9j**, **9k** et **12o**) par condensation aldolique de benzaldéhyde substitué par un groupement méthyle, chlorure ou isopropyle, avec des cétones aliphatiques ou cycliques pouvant être énolisées en conditions basiques. Tous les composés étaient sous forme de cristaux et les rendements varient de 10 à 76%.

Ensuite, ces énones se considèrent comme des précurseurs pour la synthèse des hydrazones correspondantes (**7f**, **7g**, **7h**, **10l**, **10m**, **10n**, **13p** et **15**) suivant la réaction d'addition-élimination en présence de la DNPH dans un milieu acide. Les produits se présentent sous forme de poudre ou de cristaux, avec des rendements variant de manière satisfaisante entre 24 % et 87 %.

L'accès aux dérivés de bases de *Schiff* (**3a** et **3b**) a été réalisé dans un milieu éthanolique à température ambiante en mélangeant quantités équimolaires de la vanilline avec des dérivés d'amines primaires. Les deux imines apparaissent sous forme de beaux cristaux mais avec des rendements très bas, 4 et 20%.

L'identification des produits obtenus a été réalisée à l'aide des méthodes spectroscopiques courantes, telles que l'infrarouge (IR), la RMN du proton, du carbone 13, COSY, HSQC et DRX sur monocristal.

Les résultats des calculs théoriques complémentaires utilisant la méthode **DFT** sont en bon accord avec les investigations expérimentales. Ces études ont permis de montrer l'effet du solvant sur les propriétés d'adsorption électronique induites par les transferts de charge intra-ligand (**ILCT**). L'écart **HOMO-LUMO** explique que l'interaction éventuelle de transfert de charge au sein du composé (**10l**) est responsable de sa réactivité moléculaire. La dureté chimique, le potentiel chimique et l'indice d'électrophilie sont de bons indicateurs des activités biologiques du composé (**10l**).

Ensuite, les résultats de l'évaluation de l'activité biologique de six composés testés ont été rapportés : l'imine **6c**, deux chalcones **6e** et **6c**, ainsi que trois dérivés d'hydrazone **10l**, **7f** et **7h**. Ces composés ont été soumis à un test antioxydant et évalués pour leur activité inhibitrice des enzymes. Les résultats montrent que les deux dérivés d'hydrazone **7f** et **10l** possèdent une activité anti-radicalaire **DPPH** à des concentrations relativement proches aux standards BHA et α -Tocophérol. Le composé (**10l**) possède un pouvoir réducteur de cuivre important et présente une très bonne activité ($10,83 \pm 0,95 \mu\text{g/ml}$) proche aux standards BHA et BHT et même les autres composés testés (**7f**, **7h**, **3b**, **6e** et **6c**) sont révélés capables de réduire le cuivre. Les composés **10l** ($CI_{50}=6,95 \pm 0,03 \mu\text{g/ml}$) et **7f** (CI_{50} de $6,97 \pm 1,57 \mu\text{g/ml}$) ont la plus grande capacité à capturer le radical superoxyde et ont présenté une activité plus élevée par rapport aux standards : l'acide ascorbique, α -tocophérol, BHA et BHT. Le dérivé d'hydrazone (**7h**), lui aussi, présente une activité de piégeage du radical superoxyde élevée avec une CI_{50} égale à $9,48 \pm 1,65 \mu\text{g/ml}$. Il est considéré meilleur que le standard α -tocophérol. Et même les chalcones (**6e** et **6c**) ainsi que le dérivé d'imine (**3b**) présentent des activités significatives dans le piégeage du radical superoxyde. Le composé (**10l**) a démontré une très bonne capacité de réduction ferrique ($34,58 \pm 3,36 \mu\text{g/ml}$) supérieure même à celle du standard α -tocophérol. Le composé (**10l**) a montré une meilleure activité inhibitrice de la tyrosinase ($CI_{50}=15,84 \pm 1,10 \mu\text{g/ml}$) supérieure à celle du standard l'acide kojique. Les autres composés testés possèdent une activité inhibitrice de tyrosinase à des concentrations modérées (50-360 $\mu\text{g/ml}$) par rapport au standard (Acide kojique). Tous les composés testés ont une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase à des concentrations modérées (37-265 $\mu\text{g/ml}$) comparativement au standard (Galantamine) dont le composé (**10l**) ($CI_{50}=37,59 \pm 1,32 \mu\text{g/ml}$) est le plus actif parmi les composés testés.

Perspectives

Comme perspectives, nous envisagerons de faire les travaux suivants:

- Parce que nous n'avons pas réussi à faire des réactions de complexation, on ira tenter de le faire prochainement en utilisant plusieurs ligands dans différents milieux.
- Une étude toxicologique ainsi que d'autres évaluations pharmacologiques in Vitro et in Vivo peuvent être ajoutées à ce travail.
- Une recherche sur la capacité inhibitrice de corrosion de cette famille de produits dans des environnements agressifs, alcalins et neutres, ainsi que sur

des métaux comme l'aluminium...

ANNEXE



Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT studies and biological activities of new hydrazone derivative: 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidene)cyclopentylidene)-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazine

Saliha Saouli ^a, Ilhem Selatnia ^a, Bachir Zouchoune ^{b, c}, Assia Sid, Professor ^{a, *}, Saber Mustapha Zendaoui ^{b, c}, Chawki Bensouici ^d, El-Eulmi Bendeif ^e

^a Laboratoire des Sciences Analytiques, Matériaux et Environnement, Université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi, 04000, Algeria

^b Laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux, Université Larbi Ben M'hidi Oum el Bouaghi, 04000, Oum El Bouaghi, Algeria

^c Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université de Constantine (Mentouri), 25000, Constantine, Algeria

^d Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBT), Ali Mendjli Nouvelle Ville UV 03, BP E73, Constantine, Algeria

^e Laboratoire de Cristallographie, Résonance Magnétique et Modélisation CRM2 (UMR-CNRS 7036) Institut Jean Barriol. Faculté des Sciences et Technologies, BP 70239 Université de Lorraine, CNRS, CRM2, Nancy, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 February 2020

Received in revised form

2 April 2020

Accepted 2 April 2020

Available online 8 April 2020

Keywords:

2,4-dinitrophenylhydrazine

Aldolic condensation

DFT calculations

X-ray analysis

Biological activities

ABSTRACT

An aromatic α , β -unsaturated Ketone (2*E*,5*E*)-2,5 bis(4-isopropyl benzylidene) cyclopentanone (**A**) have been achieved by a Claisen-Schmidt reaction. A new hydrazone derivative 1-(2,5-bis((*E*)-4-isopropyl benzylidene) cyclopentylidene)-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazine (**B**) was synthesized by reacting under reflux chalcone (**A**) with 2,4-dinitrophenylhydrazine and evaluated for its biological activities. The structure of the title compound (**B**) was studied using different spectroscopic techniques such as ¹H and ¹³C NMR, FT-IR, UV-visible and confirmed by low-temperature single-crystal X-ray diffraction analysis. Complementary computation studies using DFT and TD-DFT at B3LYP reproduced well the experimental geometrical parameters and the spectroscopic properties. The obtained biological results revealed that the synthesized compound displayed higher antioxidant activity (IC₅₀ = 6.95 ± 0.03 μ M) in comparison to BHA and BHT standards by superoxide anion radical assay, and an interesting anti-tyrosinase activity (IC₅₀ = 15.84 ± 1.10 μ M), approximately 2-fold more than that of Kojic acid which was used as a reference.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

In recent years, the development of new synthesized organic compounds possessing a wide range of biological activities has attracted much attention [1]. Among them, hydrazone and its derivatives have become a center of attraction in recent researches because they possess not only a widespread of pharmaceutical and biological activities but also various applications in industrial chemistry [2–7]. Due to their reactivity towards both electrophiles and nucleophiles which may be related to the presence of N–N and C=N bonds in their molecular structures [8–10], the pharmacological effects of hydrazone derivative compounds such as

antimicrobial [11,12], anti-inflammatory [13], antioxidant [14], antitumoral [15] and anticancer [16,17] are at the forefront. They have proved to be promising spasmolytic activity, hypotensive action, and activity against leukemia, sarcomas and other malignant neoplasms [18,19]. Some hydrazone derivatives play an important role in the development of new Antileishmanial agents [20,21], where the inhibition of proteases has shown excellent results through a different mechanism of action [22,23]. Besides, they have been used in organic synthesis as possible ligands for metal complexes [24], and also for organo-catalysis [25–30] and play an important key role in heterocyclic chemistry as an intermediate for the synthesis of heterocyclic compounds displaying useful activities [31–37]. However, in pesticide areas, various research paper reported that the hydrazone derivatives exhibit good insecticidal activities [38]. Given the significant applications of these

* Corresponding author. Tel.: +213 777060179

E-mail address: madamesid@yahoo.fr (A. Sid).

derivatives, we report in this work the crystal structure of a newly synthesized hydrazone derivative containing a pentacycle and three substituted phenyls. The molecular structure and spectroscopic properties were investigated by single crystal X-ray diffraction (XRD), FT-IR, ^1H and ^{13}C NMR. UV–Visible was performed to investigate the solvent effect on the electronic adsorption spectra. Theoretical density functional “DFT” computational study have been performed to study the molecular structure, and the theoretical electronic spectra in different solvents. Antioxidant, anticholinesterase and tyrosinase inhibitory activities of the synthesized molecule were also investigated.

2. Experimental

2.1. 1. Spectral data measurements

Melting points were obtained with a capillary Microthermal instrument (Bronsted electrothermal). IR spectra were recorded on PerkinElmer 750 equipment; ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Advance instrument (400 MHz, 75 MHz) then accomplished by measurement of 2D homonuclear correlation (COSY), DEPT-135 and 2D inverse detected heteronuclear (C–H) correlation HSQC. The chemical shifts are expressed in δ (ppm) and coupling constants (J) in hertz. UV–visible spectra were recorded on a Bausch-Lomb TU-1800 spectrophotometer.

2.2. Synthesis

2.2.1. Preparation of (2E,5E)-2,5 bis(4-isopropyl benzylidene) cyclopentanone (A) [39]

A mixture of cooled (5–10 °C) solution of NaOH (0.25 g, 6.2 mmol) in water (2.5 mL) and ethanol (20 mL) was stirred with the half quantity of the previously prepared mixture of isopropyl benzaldehyde (0.37 g, 2.5 mmol) and cyclopentanone (0.10 g, 1.25 mmol). After 15 min, the remaining half mixture was added and stirred for 30 min. The precipitated product was filtered, washed with water and dried to give 0.36 g (85% yield) of (2E,5E)-2,5 bis(4-isopropyl benzylidene) cyclopentanone (A). Then it was crystallized from ethanol (Scheme 1).

2.2.2. Preparation of 1-(2,5-bis((E)-4-isopropyl benzylidene) cyclopentylidene)-2-(2,4 dinitrophenyl) hydrazine (B)

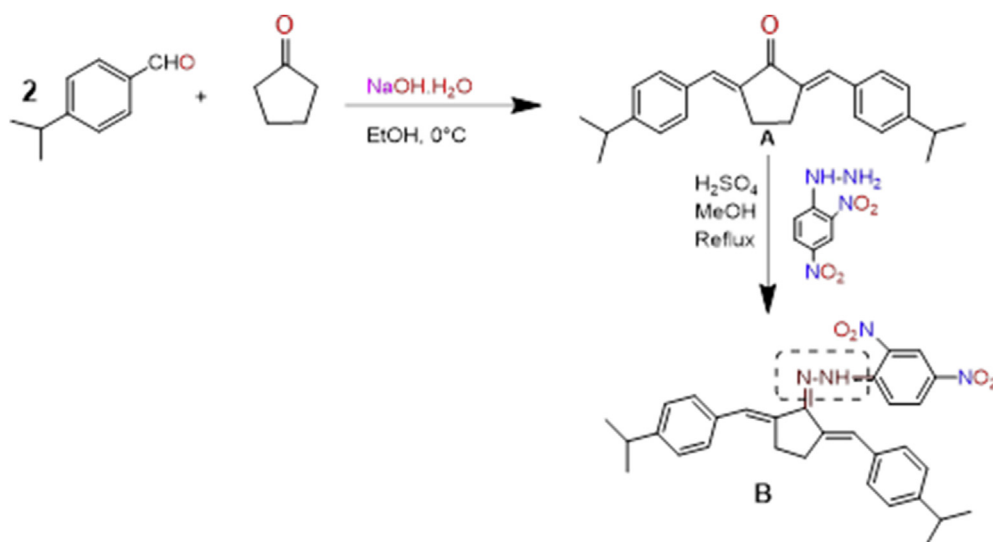
At (50–60 °C), a mixture of the chalcone (A) (1.74 g, 5 mmol) in methanol (3 mL) and 2,4-dinitrophenylhydrazine (0.99 g, 5 mmol) in methanol (5 mL) acidified with concentrated sulphuric acid (0.3 mL) was stirred for 3 h and allowed to cool to 25 °C. The formed precipitated was filtered and dried. The crude product weighed 2.11 g (80% yield) and was crystallized from ethyl acetate giving red crystals.

2.3. Single crystal X-ray measurements

The single-crystal X-ray diffraction experiments for compound (B) were performed at 100 K on a SuperNova Dual Wavelength Microfocus diffractometer equipped with a 135 mm Atlas CCD detector, using Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). To ensure high redundancies, the intensity data were accurately collected using ω oscillation scans of 1° per frame repeated at different ϕ positions. The radiation exposure time was 30 s per frame. The Crys Alis program suite (Rigaku Oxford Diffraction, Yarnton, England (2017) CrysAlis CCD and CrysAlis RED (Versions 1.171.38.46)) was used for the unit cell determination, data reduction, and analytical absorption corrections. The diffraction frames have been indexed and integrated yielding 17,013 reflections up to a maximum resolution of $\sin\theta_{\text{max}}/\lambda = 0.765 \text{ \AA}^{-1}$ and merged to 8818 unique reflections ($R_{\text{int}} = 0.022$) with coverage of reciprocal space of more than 99.6%. The refinement details are available in the CCDC: 1835406, unit Cell Parameters are a 9.2079(3) b 10.5647(4) c 14.3770(7). The corresponding structure was solved in the space group *P*-1 by direct methods and successive Fourier difference syntheses and refined against F^2 by weighted full-matrix least-squares methods using the SHELXL-2013 program [40]. All non-H atoms were refined anisotropically. All calculations were carried out using the WinGX software package [41]. The crystallographic data, measurements and refinement details are summarized in Table 1.

2.4. 4. Computational methods

The density functional theory (DFT) method using the non-local density approximation BP86-D and the hybrid B3LYP functionals (see Computational details) is a precious tool in determining the electronic structures, the geometrical parameters, the bonding



Scheme 1. Synthesis pathway of hydrazone (B).

Table 1Crystallographic and refinement details for the structure of 1-(2,5-bis((E)-4-isopropyl benzylidene) cyclopentylidene)-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazine (**B**).

Chemical formula	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₄
Formula weight	524.60
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 9.2079(3) Å
$\alpha = 80.485(4)^\circ$	
b = 10.5647(4) Å	$\beta = 74.410(4)^\circ$
c = 14.3770(7) Å	$\gamma = 89.991(3)^\circ$
Volume	1327.15(10) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.313 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.088 mm ⁻¹
F(000)	556
Crystal size	0.180 × 0.150 × 0.120 mm ³
Theta range for data collection	3.278–32.935°
Index ranges	–14 ≤ h ≤ 13, –15 ≤ k ≤ 15, –21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	17,013
Independent reflections	8818 [R(int) = 0.0217]
Completeness to theta = 26.000°	99.8%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	8818/0/356
Goodness-of-fit on F ²	1.034
Final R indices [I > 2 sigma(I)]	R1 = 0.0473, wR2 = 0.1202
R indices (all data)	R1 = 0.0585, wR2 = 0.1292
Largest diff. peak and hole	0.477 and –0.244 e.Å ⁻³

$$R_1 = \sum |F_o - F_c| / F_o, wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}, GoF = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (N_{obs} - N_{var}) \}^{1/2}.$$

analysis and other properties based on previous works of various systems [42–51]. Moreover, TD-DFT [52,53] method using B3LYP functional has been used to establish the theoretical electronic spectra for the studied molecule, which are compared to the experimental UV–Vis ones.

All calculations have been carried out on the compound (**B**) using the 2016.01 version of the Amsterdam Density Functional (ADF) program [54] developed by Baerends and co-workers [55–59]. Electron correlation was treated within the local density approximation (LDA) in the Vosko-Wilk-Nusair parametrization [60]. All calculations have been performed with the DFT-D method using the BP86-D [61] to compensate for the incapacity of the generalized gradient approximation BP86 [62–65] functional to describe dispersion effects correctly and with the hybrid-type B3LYP functional (Becke's three parameters hybrid exchange functional [66] coupled with the Lee-Yang-Parr nonlocal correlation functional) [67]. The atom electronic configurations were described by a triple- ζ Slater-type orbital (STO) basis set for H 1s, C 2s and 2p, N 2s and 2p, O 2s and 2p augmented with a 3d single- ζ polarization for C, N and O atoms and with a 2p single- ζ polarization for H atoms. Vibrational frequency calculation [68,69] was performed on all the optimized geometries to verify that this structure is characterized as true minima on the potential energy surface. Singlet-triplet excitation energies and the transition dipole lengths were computed using TD-DFT as implemented in the Response [70] code in the ADF package of programs.

The solvent effect using the Conductor-like Screening Model for realistic solvent (COSMO-RS) developed by Klamt and coworkers [71], was introduced in the single point DFT calculations, where the Cartesian coordinates were extracted from the geometry optimizations. Representations of the molecular structure and molecular orbital plots were done using the ADF-GUI program [54].

2.5. Pharmacology

The evaluation of the biological activity of synthesized products

is a good method for discovering new bioactive substances. The antioxidant, anticholinesterase and tyrosinase inhibitory activities of the synthesized hydrazone (**B**) were evaluated by using a 96-well microplate reader (PerkinElmer, EnSpire Multimode Plate Reader, USA).

2.5.1. Antioxidant activity assay

Four complimentary assays were selected to evaluate the antioxidant capacity of the synthesized compound (**B**) namely, DPPH scavenging activity [72], CUPRAC [73], reducing power [74] and anion superoxide radical [75] assays. DMSO was used as negative control while butylated hydroxyl toluene (BHT) and butylated hydroxyl anisole (BHA) were used as positive controls.

2.5.2. Enzymatic inhibitory activity assay

Acetylcholinesterase (AChE) inhibitory activity of the synthesized hydrazone was measured by slightly modifying the spectrophotometric method [76]. Galantamine was used as a positive control. Tyrosinase enzyme inhibitory activity was measured spectrophotometrically using L-DOPA as substrate and Kojic acid as a standard inhibitor according to Chan et al. method [77].

2.5.3. Determination of IC₅₀ and A_{0.5} values

The results are expressed as 50% inhibition concentration (IC₅₀). The sample concentration that provides 50% activity (IC₅₀) was calculated from the graph of percent inhibitory activity versus sample concentration. The sample concentration having 0.50 absorbance (A_{0.5}) was calculated from the plot of CUPRAC absorbance against sample concentration.

2.5.4. Statistical Analysis

All results of both antioxidant and enzymatic activity assays were the average of triplicate analyses. The data were expressed as mean ± standard error meaning (SEM). Significant differences between means were determined by Student's t-test, while p < 0.05 were regarded as significant.

3. Results and discussion

3.1.1. Synthesis

In the present work, α , β -unsaturated ketone (**A**) was obtained by the mixed aldolic condensation of isopropyl benzaldehyde with cyclopentanone in rapport 2:1 in a basic medium. Dehydration of the hydroxy ketone occurs spontaneously to form a stable conjugated unsaturated carbonyl compound. The second step was the addition of 2,4-dinitrophenylhydrazine on a carbonyl group of the synthesized ketone (**A**) in acidic medium. The reaction proceeds via an initial nucleophilic addition to the carbonyl C atom by the terminal N atom of the hydrazine component. Moreover, the dehydration is very favorable because of conjugation in the resulting hydrazone derivative (**B**), which explains the good yield.

• (2*E*,5*E*)-2,5 bis(4-isopropyl benzylidene) cyclopentanone (**A**)

Yield: 85%.

Mp: 121–122 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2958(-CH₃), 1690 (C=O), 1597 (C=C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.25 (d, 6H, 2CH₃, $J = 6.9$ Hz); 1.26 (d, 6H, 2CH₃, $J = 6.9$ Hz); 2.90 (m, 4H_{cyclopentanone}); 2.95 (m, 2H_{isopropyl}); 6.20 (s, 2H, HC =), 7.30–7.35 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.40–7.52 (m, 4H, CH_{Ar}).

• 1-(2,5-bis(*E*)-4-isopropyl benzylidene) cyclopentylidene)-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazine (**B**)

Yield: 80%.

Mp: 195–196 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3311(N–H), 1611(C=N), 1587 (C=C), 1497; 1327 (NO₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.28 (d, 6H, 2CH₃, $J = 6.9$ Hz); 1.29 (d, 6H, 2CH₃, $J = 6.9$ Hz); 2.95–3.00 (m, 6H, 2H_{isopropyl} and 4H_{cyclopentanone}); 7.27 (d, 1H, HC =, $J = 2.2$ Hz), 7.30 (dd, 4H, CH_{Ar}, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz); 7.40–7.52 (m, 4H, 4CH_{Ar}), 7.60 (s, 1H, HC =), 8.30 (dd, 1H, Ar_{NO₂}, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz); 8.39 (dd, 1H, Ar_{NO₂}, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz); 9.15 (d, 1H, Ar_{NO₂}, $J_2 = 1.5$ Hz); 12.13 (s, 1H, N–H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 23.87 (4CH₃); 29.19 (CH₂_{cyclopentanone}); 31.56 (CH₂_{cyclopentanone}), 34.08 (2CH_{isopropyl}), 116.51 (=CH); 123.4 (=CH); 125.60 (CH); 127.20 (3CH), 128.03 (3CH), 129.60 (2CH and 1C), 130.07 (3CH and 1C), 132 (CH), 134.3 (1C), 137.6 (1C), 138.8 (1C), 149.00 (C), 149.96 (C–NH), 154.89 (C=N).

3.2. 2. Structure and crystal packing

The asymmetric unit of the title compound (**B**) is shown in Fig. 1. The molecular structure contains three different rings: two isopropyl phenyl rings, one 2,5-methyl cyclopentane ring, and one 2,4-dinitrophenyl ring. The isopropyl aromatic rings are rotated to each other so that their mean planes form an angle of 46.39(2) degrees. The three phenyl rings are almost planar with a maximum displacement of 0.251(3) Å from the aromatic mean plane is observed for the oxygen atom O4 of the *o*-nitro group. However, the cyclopentane ring is distorted and we observe a significant displacement of atom C9 (0.437(2) Å) from the ring mean plan. The examination of the different molecular bond lengths shows that C7–N4 bond length (1.301(1) Å) is significantly shorter than the C4–N3 (1.356(1) Å). This difference indicates the double-bond character for the C7–N4 bond. We also note that the bond N2–O4 (1.243(1) Å) is slightly longer compared to the other N–O bond lengths of the nitro groups (mean value of 1.229(1) Å). This result can be explained by the fact that the oxygen atom O4 is

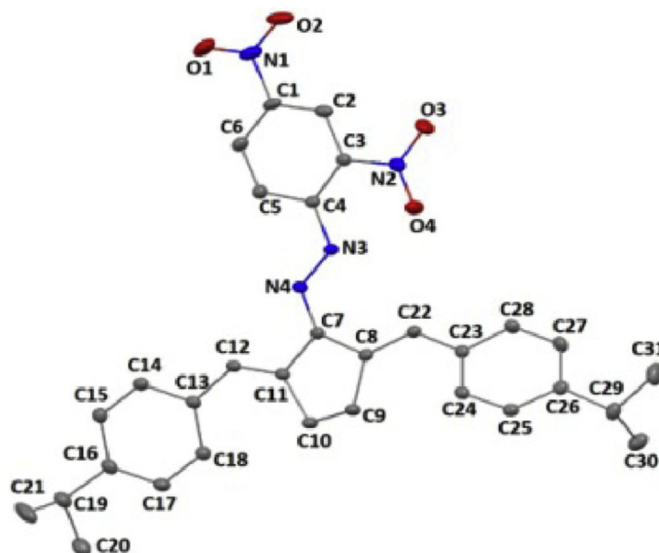


Fig. 1. A view of the asymmetric unit of compound (**B**) with the atom numbering scheme. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Ellipsoids are drawn at 50% probability.

involved in a strong intramolecular interaction with the hydrogen connected to nitrogen atom N3 of the hydrazone group via N–H ...O hydrogen bonds according to the noncovalent interactions due to high acidity of this Hydrogen.

The crystal packing of the title compound is built of organic molecular species stacked in layers along the crystallographic *a*-axis (Fig. 2(a)). The interplanar separation between organic layers is 3.382(2) Å leading to a π – π stacking interactions as also observed in similar hydrazone compounds [78]. The two oxygen atoms (O3 and O4) of the *o*-nitro group are involved in the 3D intermolecular interactions as a hydrogen-bond acceptor from three neighboring molecules through a weak C–H...O interactions and thus strengthens the interconnection between the stacked layers. It is noteworthy that, unlike the *o*-nitro group, the *p*-nitro group is not involved in the network of intermolecular interactions. The three-dimensional network is also characterized by the presence of weak C–H...C intermolecular interactions. These interactions are observed on the one hand between the methyl group (C31) and the 5-membered ring and on the other hand, between the two methyl groups (C30 and C31) and the 2,4-dinitrophenyl and one isopropyl aromatic rings respectively.

3.3. Theoretical investigation

3.3.1. Geometry optimization

Full geometry optimizations without symmetry constraints were carried out on the compound (**B**) to get further information on the molecular and electronic structures besides the bonding scheme. The optimized structure of compound (**B**) with its atom numbering is displayed in Fig. 3. The geometry shows a distorted structure around the hydrazone –HN–N– group, where the phenyl rings 1 and 2 are coplanar, while the third one is oriented to each other by 36°. The geometrical parameters are comparable to those obtained from X-ray diffraction measurements (Table 1). The C–C bond distances within the three phenyl rings 1, 2 and 3 are in the range 1.386–1.418 Å, consistent with a bond order of 1.5, corresponding to delocalized π -systems. The C–C bond lengths within the 5-membered ring are in the range 1.473–1.547 Å corresponding to single bonds. The B3LYP functional results reproduce perfectly

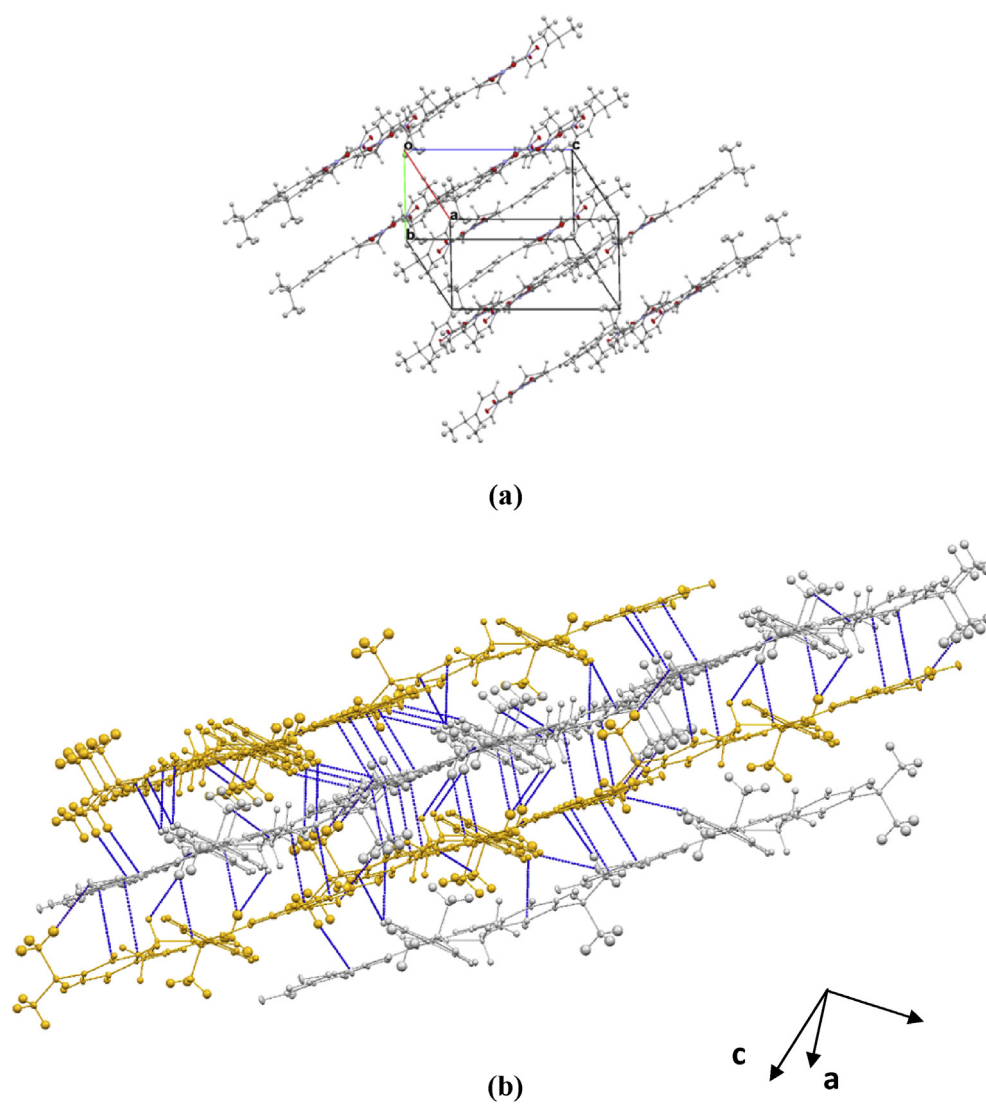


Fig. 2. (a) View of the crystal structure packing of the title compound showing a periodic stacking of organic layers. (b) Three-dimensional network of intermolecular interactions: C-H...O, C-H...C, and π ... π stacking are illustrated by blue dashed lines.

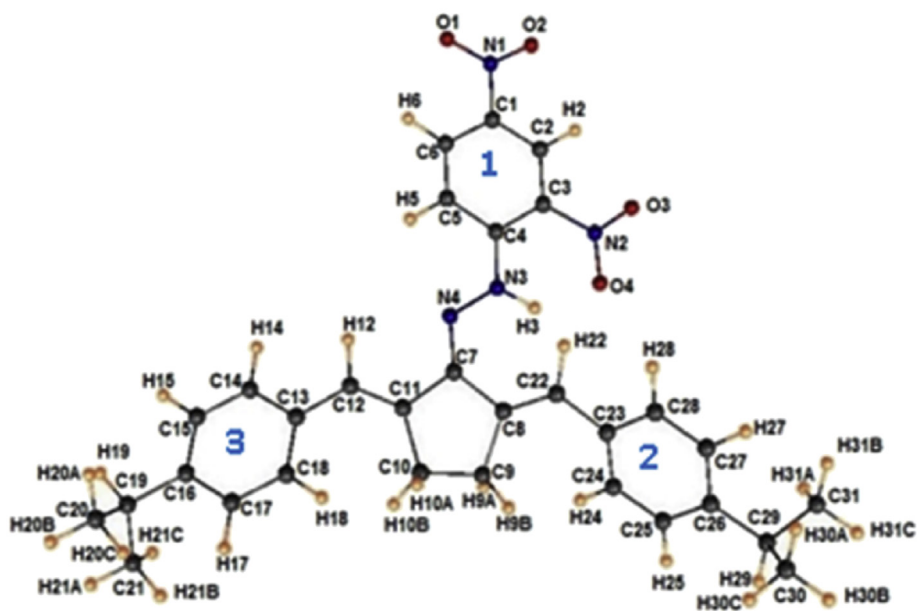


Fig. 3. Optimized structure and atom numbering of compound (B).

the experimental values, while those of BP86-D ones deviate slightly by about 3% (see Table 2). Natural atomic populations [79] obtained by the NBO program [80,81] have an important role affecting dipole moment, molecular polarizability, electronic structure, basicity behavior, and so on. Indeed, the carbon atoms of sp^3 hybridization of methyl groups bearing the most negative charges of -0.59 , while the C(4) and the C(7) carbon atoms of the 5-membered ring and the phenyl ring 1, respectively, both attached to the $-HN-N-$ group carry the most positive charge of $+0.19$ and $+0.20$, respectively. The natural populations are of negative charges of -0.27 and -0.34 (BP86-D) or -0.25 and -0.31 (B3LYP) for the N(3) and N(4) atoms, respectively thus indicating that the hydrazone acts as withdrawing group. The charges of the nitrogen atoms within the nitro groups were found to be positive, while those of carbon atoms connected to hydrogen atoms were found to be negative (Table 2).

It is important to note that the nitrogen and oxygen atoms of the NO_2^- linked to the phenyl ring 1 carry the average charges of $+0.54$ and -0.40 (BP86-D) or -0.50 and -0.39 (B3LYP), respectively, in agreement with the difference of their electronegativities. The MOs located in the vicinity of the HOMO and LUMO levels are plotted in Fig. 4, where their energies in (eV) are given in parentheses giving rise to a large HOMO-LUMO gap of 2.77 eV (B3LYP). The orbitals'

Table 2

Selected geometrical and energetic parameters of the compound (**B**) obtained by BP86-D and B3LYP, HOMO-LUMO gaps and total bonding energies in eV. The bond distances are given in Å and angles in ($^\circ$).

	Experimental	Calculated	
		BP86-D	B3LYP
HOMO-LUMO gap (eV)	–	1.48	2.77
Bond length (Å)			
O(4)–N(2)	1.2432(11)	1.269	1.249
O(3)–N(2)	1.2285(11)	1.242	1.229
O(1)–N(1)	1.2293(14)	1.248	1.234
O(2)–N(1)	1.2291(14)	1.246	1.232
N(4)–C(7)	1.3013(12)	1.315	1.298
N(4)–N(3)	1.3673(11)	1.359	1.361
N(3)–C(4)	1.3555(12)	1.361	1.356
N(3)–H(3)	0.8800	1.035	1.018
N(2)–C(3)	1.4428(13)	1.455	1.452
N(1)–C(1)	1.4561(13)	1.469	1.462
C(7)–C(11)	1.4764(13)	1.473	1.481
C(7)–C(8)	1.4775(13)	1.477	1.484
C(22)–C(8)	1.3524(14)	1.361	1.351
C(22)–C(23)	1.4614(13)	1.457	1.464
C(11)–C(12)	1.3444(14)	1.359	1.349
C(11)–C(10)	1.5058(13)	1.510	1.513
C(13)–C(12)	1.4612(13)	1.453	1.460
C(9)–C(8)	1.5164(13)	1.514	1.513
C(9)–C(10)	1.5388(14)	1.547	1.542
Bond angle ($^\circ$)			
C(7)–N(4)–N(3)	118.41(8)	118.27	118.63
C(4)–N(3)–N(4)	118.92(8)	121.05	120.79
N(4)–C(7)–C(11)	118.37(9)	120.52	120.47
N(4)–C(7)–C(8)	132.43(9)	131.33	131.42
N(3)–C(4)–C(5)	120.18(9)	120.51	120.35
N(3)–C(4)–C(3)	122.97(9)	122.47	123.57
Dihedral angle ($^\circ$)			
C(7)–N(4)–N(3)–C(4)	177.69	179.6	178.5
C(8)–C(7)–N(4)–N(3)	–2.46	–3.20	–3.30
C(11)–C(7)–N(4)–N(3)	176.19	173.02	173.63
C(5)–C(4)–N(3)–N(4)	–4.78	–5.80	–7.60
C(3)–C(4)–N(3)–N(4)	175.04	174.43	173.10
Natural populations (NPAI)			
C(4)		+0.19	–0.17
C(7)		–0.20	–0.20
N(3)		–0.27	–0.25
N(4)		–0.34	–0.31

energies are in accordance with their characters and their atomic localizations as shown in Fig. 4. The HOMO of the compound (**B**) is mainly localized on the hydrazone group, the carbon atoms of phenyl 1 and the carbon atoms of phenyl 3 exhibiting a π_{C-C} and π_{C-N} bonding character and localized on the N(4) atom of the hydrazone group corresponding to its lone pair. The HOMO-1 is predominantly localized on the 5-membered ring and the phenyl rings 2 and 3. Based on the above discussion, the hydrazone group and the phenyl rings 2 and 3 could play a donor role, however, the phenyl ring 1 plays an acceptor role, by the nucleophilic and electrophilic characters, respectively. The HOMO and LUMO values and their energy gap represent the chemical activity and kinetic stability of the molecules [82,83]. Recently HOMO-LUMO gap has been utilized to prove the bioactivity from intramolecular charge transfer [83,84]. The HOMO–LUMO gap, which explains that the eventual charge transfer interaction that takes place within the compound (**B**) is responsible for the molecular reactivity of the biomedical compound of the studied molecule [85,86].

In order to correlate the theoretical findings and the biological activities, The HOMO-LUMO gap, the chemical hardness [87,88], chemical potential and global electrophilicity [89] have been investigated (see Table 3) for the compound (**B**) and their derivatives (**B**)–**X** obtained by substitution of both NO_2 groups with X (X = OH, CH_3 , NH_2 and Cl). The HOMO-LUMO gap is among the useful parameters evaluating the stability and chemical reaction of the molecules. All compounds investigated exhibit large HOMO-LUMO gaps, where a system with a large energy gap is chemically less reactive, therefore, could be more stable.

The chemical hardness $\eta = 1/2(IP - EA)$ is an electronic quantity characterizing the relative stability of the molecule and is a measure of the resistance of a chemical entity to change the number of electrons. The chemical potential is given by the formula $\mu = (IP + EA)/2$, while the Electrophilicity index $\omega = \mu^2/2\eta$. It is known that the electrophilicity index (ω) quantifies the electrophilic nature of the entire molecule [89]. It has been used to predict toxicity [90] and biological activity [91].

It is worth noting that the highest global electrophilicity (7.53 eV) and the smallest chemical hardness (1.38 eV) correspond to the compound (**B**) matching well with the highest absolute value of chemical potential (4.61 eV), thereby, suggesting high biological activities, because the electrophilicity value enhances with enhancement chemical and biological activities.

Furthermore, the dipole moments (Table 4) for the compound (**B**) and (**B**)–**X** molecules obey the following order: (**B**)–**OH** < (**B**)–**CH₃** < (**B**)–**NH₂** < (**B**)–**Cl** < (**B**). The dipole moment of the molecule (**B**) suggests that it is relatively the more polarized one, while molecule (**B**)–**OH** is the less polarized.

3.3.2. 3.2. Electronic spectra

The theoretical electronic spectra in different solvents of the investigated molecule were obtained by using the time-dependent density functional theory (TD-DFT) method [49,50] through B3LYP functional. It is worth mentioning that previous theoretical works have shown that B3LYP reproduced relatively good results when compared to the available experimental data [44,92,93]. The theoretical calculations let us identify the spectral shape and band positions composed of different electronic transitions based on the analysis of the molecular orbital localization and their contributions. The electronic spectra of the molecule in different solvents show resemblances in shapes and band positions ((Fig. 5(b)) and Table 4). The main bands 1 and 3 appear in the visible region reproducing the experimental UV–Vis spectra, while the bands 2 and 4 are relatively less intense as clearly shown in (Fig. 5(a)). Each of the five bands is composed of one main electronic transition as

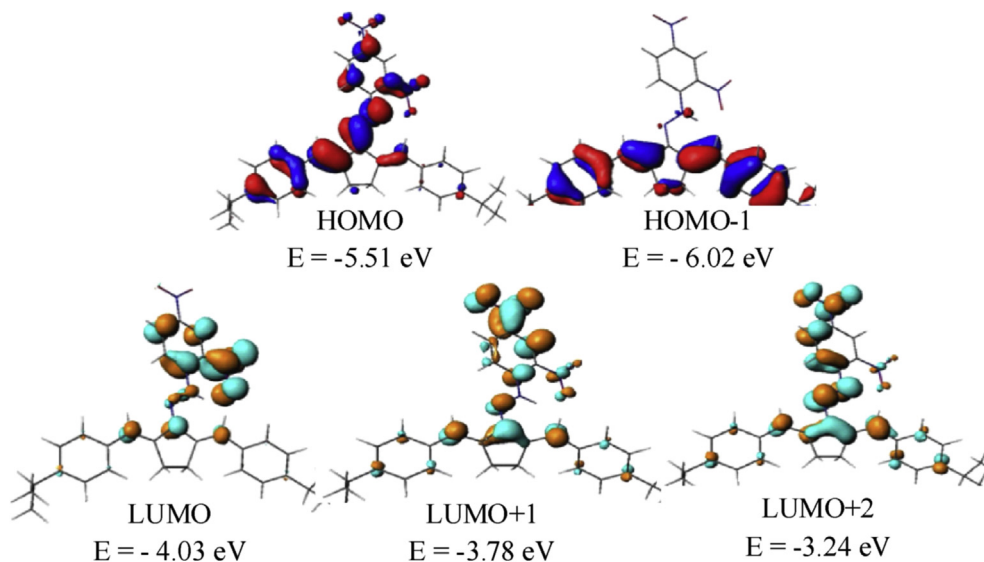


Fig. 4. Molecular orbitals (MOs) implied in different electronic transitions. The energy values are of BP86-D functional.

Table 3

The molecular properties (HOMO and LUMO energies, HOMO-LUMO gap, Ionization potential, Electron affinity, Chemical potential and Electrophilicity in eV and the Dipolar moment in Debye) calculated for the compound (B) and their derivatives (B)-X (X = OH, CH₃, NH₂ and Cl) obtained by B3LYP functional.

Molecular property	(B)	(B)-OH	(B)-CH ₃	(B)-NH ₂	(B)-Cl
E _{HOMO}	-5.96	-5.10	-5.05	-4.72	-5.39
E _{LUMO}	-3.19	-2.10	-2.09	-1.97	-2.32
HOMO-LUMO gap	2.77	3.00	2.96	2.75	3.07
Ionization potential	5.96	5.10	5.05	4.72	5.36
Electron affinity (EA)	3.19	2.10	2.09	1.97	2.32
Chemical hardness (η)	1.385	1.500	1.480	1.376	1.535
Chemical potential (μ)	-4.575	-3.600	-3.570	-3.342	-3.855
Electrophilicity (ω)	7.530	4.320	4.310	4.057	4.840
Dipolar moment	10.73	2.07	2.95	3.08	4.64

presented in Table 4. It is worthwhile noticing that the theoretical and experimental spectra are comparable in shapes but with a slight deviation not exceeding 15 nm concerning the values of λ_{\max} as shown in Fig. 5. The band 1 appears at about 357 nm in DMSO and THF solvents for oscillator strength of 0.62 a. u, but it is shifted

Table 4

Calculated electronic transitions, the number of singlet excited states, the dominant contributions to electron excitations in percentages, wavelengths, oscillator strengths and exciting energies of the molecule (B).

Band	Solvent	λ	ΔE	f	Electronic transition (%)	assignment
1	Ethyl acetate	352	3.519	0.544	138a-142a (83.5)	HOMO-1 \rightarrow LUMO+2
	Acetone	365	3.401	0.601	138a-142a (86.2)	
	DMSO	357	3.469	0.623	138a-142a (86.5)	
	Ethanol amine	357	3.476	0.614	138a-142a (86.8)	
	THF	357	3.508	0.614	138a-142a (86.6)	
2	Ethyl acetate	392	3.166	0.089	139a-142a (86.4)	HOMO \rightarrow LUMO+2
	Acetone	394	3.146	0.144	139a-142a (86.2)	
	DMSO	395	3.140	0.118	139a-142a (86.1)	
	Ethanol amine	395	3.143	0.112	139a-142a (86.1)	
	THF	392	3.160	0.101	139a-142a (86.5)	
3	Ethyl acetate	433	2.862	0.313	138a-141a (97.3)	HOMO-1 \rightarrow LUMO+1
	Acetone	444	2.792	0.322	138a-141a (95.7)	
	DMSO	447	2.776	0.325	138a-141a (95.3)	
	Ethanol amine	445	2.789	0.327	138a-141a (95.7)	
	THF	436	2.844	0.317	138a-141a (96.8)	
4	Ethyl acetate	473	2.619	0.112	138a-140a (96.9)	HOMO-1 \rightarrow LUMO
	Acetone	484	2.563	0.010	138a-140a (95.2)	
	DMSO	487	2.547	0.009	138a-140a (94.8)	
	Ethanol amine	485	2.557	0.101	138a-140a (95.3)	
	THF	476	2.606	0.110	138a-140a (96.4)	

to 352 nm in the ethyl acetate and 365 nm in acetone exhibiting strong oscillator strength of 0.61 a. u. This band corresponds to the HOMO-1 \rightarrow LUMO+2 electronic transition related to the transition of $\pi_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C-C}$ and $n_N \rightarrow \pi^*_{N-O}$ type.

The electronic spectra display a second main band 3 centered at 433 (ethyl acetate), 444 (acetone), 447 (DMSO), 445 (ethanol-amine) and 436 (THF) with comparable oscillator strengths of ≈ 0.3 a. u. This band is due principally to HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 electronic transition corresponding to $\pi_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C-C}$ and $n_N \rightarrow \pi^*_{N-O}$ type. The bands 2 and 4 appearing in the ranges 392–395 and 473–487 nm, respectively, are less intense corresponding to the HOMO \rightarrow LUMO+2 and HOMO-1 \rightarrow LUMO electronic transitions, respectively, for an average oscillator strength, does not exceed 0.15 a. u. The experimental band corresponding to the theoretical band 2 is centered at 448 nm, while those corresponding to the two bands 3 and 4 are not observed experimentally. The experimental UV-Vis spectra (Fig. 5(b)) obtained in different solvents show only two main peaks deviating only by about 10 nm concerning those obtained by TD-DFT. All the electronic transitions correspond to intra-

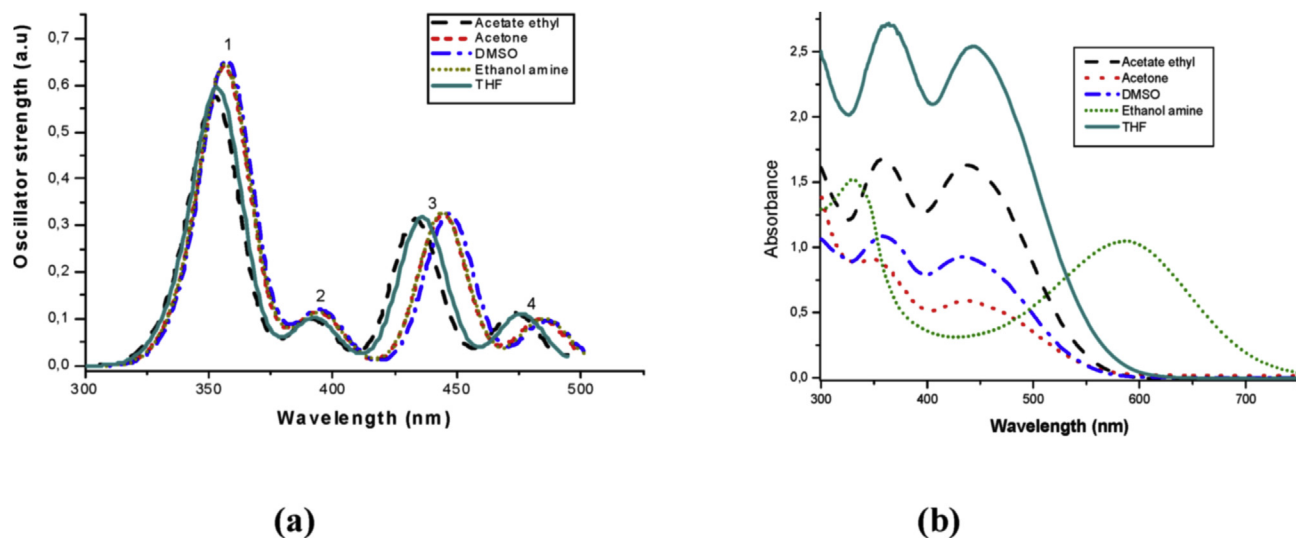


Fig. 5. The theoretical (a) and experimental (b) UV–Vis spectra of compound (B) obtained in different solvents.

Table 5

Antioxidant activity of the compound (B) by the DPPH, CUPRAC, reducing power and superoxide anion radical assays.^a

compound	Antioxidant activities			
	DPPH assay IC ₅₀ (μM)	CUPRAC assay A _{0.50} (μM)	Reducing power assay A _{0.50} (μM)	Superoxide anion radical assay IC ₅₀ (μM)
(B)	20.18 ± 1.96	10.83 ± 0.95	34.58 ± 3.36	6.95 ± 0.03
BHA ^b	6.14 ± 0.41	5.35 ± 0.71	7.99 ± 1.87	>200
BHT ^b	12.99 ± 0.41	8.97 ± 3.94	>200	>200

^a IC₅₀ values represent the means ± SEM of three parallel measurements (p < 0.05).

^b Reference compound.

ligand charge transfers (ILCT).

3.4. Biological activities

3.4.1. Antioxidant Activity of synthesized compound (B)

The antioxidant activity results of the compound (B) are expressed in Table 5. As can be seen (via Table 5), in superoxide anion radical assay, (B) exhibited the highest activity with IC₅₀ = 6.95 ± 0.03 μM compared to both BHA and BHT standards (IC₅₀ > 200 μM). While in DPPH assay the tested compound showed moderate activity (IC₅₀ = 20.18 ± 1.96) compared to the standards BHA and BHT. In the Reducing power assay, the compound (B) indicated the best reducing effect compared to BHT standard and a moderate activity than the antioxidant standard BHA. The results of CUPRAC assay, show that the compound (B) exhibited close activity (A_{0.50} value: 10.83 ± 0.95 μM) to the standard BHA and BHT (5.35 ± 0.71 and 8.97 ± 3.94 μM), respectively.

3.4.2. 4. 2. Enzymatic inhibitory activity

The enzymatic inhibitory activities results of the compound (B) are given in Table 6. The anticholinesterase inhibitory activity results of hydrazone compound compared with that of galantamine

Table 6

Anticholinesterase and tyrosinase inhibitory activity results of the compound (B)^a.

Compound	Enzymatic inhibitory activities	
	AChE assay IC ₅₀ (μM)	Tyrosinase assay IC ₅₀ (μM)
(B)	37.59 ± 1.32	15.84 ± 1.10
Galantamine ^b	6.27 ± 1.15	NT ^c
Kojic acid ^b	NT ^c	25.23 ± 0.78

^a IC₅₀ values represent the means ± SEM of three parallel measurements (p < 0.05).

^b Reference compound.

^c Not tested.

used as a standard drug to treat mild Alzheimer's disease showed moderate activity with IC₅₀ = 37.59 ± 1.32 μg/mL. As can be seen from the tyrosinase assay results, the synthesized compound showed the best activity (IC₅₀ = 15.84 ± 1.10 μg/mL) than the kojic acid standard.

4. Conclusion

We have reported in this work the synthesis of a new hydrazone derivative: 1-(2,5-bis((E)-4-isopropyl benzylidene) cyclopentylidene)-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazine (B). The structural characterization, NMR analysis, and the vibrational spectroscopy were also discussed. The crystal packing is built of molecular organic layers stacked along the crystallographic **a**-axis leading to three-dimensional intermolecular interactions. Such a network is characterized by the presence of π–π stacking interactions and weak C–H···O and C–H···C hydrogens bonds.

The results of the complementary theoretical calculations using the DFT method are in good agreement with the experimental investigations. We showed from these investigations the solvent effect on electronic adsorption properties induced by the intra-ligand charge transfers (ILCT). In this process, the hydrazone group and the phenyl rings 2 and 3 play a donor role, however, the phenyl ring 1 plays an acceptor role, in agreement with the nucleophilic and electrophilic characters, respectively. The HOMO–LUMO gap explains that the eventual charge transfer interaction that takes place within the compound (B) is responsible for the molecular reactivity of the studied compound. The chemical hardness, the chemical potential, and the electrophilicity index are good indicators for the biological activities of the compound (B). *In vitro* antioxidant activity, anticholinesterase and tyrosinase inhibitory activities of synthesized compound (B) indicated very interesting activity against antioxidant assays. From this study, one can conclude that

this compound is a potential candidate for the treatment of melanin biosynthesis-related skin diseases, and for hyperpigmentation of humans as well as animals.

Author statement

Assia SID: manuscript writing and spectroscopic study (NMR), **Saliha Saouli:** Synthesis of the molecule in question, **Ilhem Selatnia:** Conception of biological activities, **Bachir Zouchoune:** Software, DFT study, **Saber Mustapha Zendaoui:** Spectroscopic study in five solvents (UV–visible); **Chawki Bensouici:** writing and study of the biological activity of the molecule, **El-eulmi Bendeif:** crystallographic study.

Declaration of competing interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Mr. Paul Mosset Professor at the University of Rennes 1. France for providing spectroscopic analysis, and the X-ray diffraction platform PMD²X of the Institut Jean Barriol at Université de Lorraine for the single crystal investigations. Authors acknowledge also the Algerian MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) and DGRSDT (Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique) for financial support.

References

- [1] Y.F. Baba, Y. Sert, Y.K. Rodi, S. Hayani, J.T. Mague, D. Prim, J. Marrot, F.O. Chahdi, N.K. Sebbar, E.M. Essassi, Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis, molecular docking studies and DFT calculations, and antioxidant activity of 2-oxo-1, 2-dihydroquinoline-4-carboxylate derivatives, *J. Mol. Struct.* 1188 (2019) 255–268.
- [2] F. Bergamini, M. Ribeiro, M. Lancellotti, D. Machado, P. Miranda, A. Cuin, A. Formiga, P. Corbi, Synthesis, spectroscopic characterizations, crystal structures and DFT studies of nalidixic acid carbonyl hydrazones derivatives, *J. Mol. Struct.* 1120 (2016) 115–124.
- [3] K. Pyta, A. Janas, M. Szukowska, P. Pecyna, M. Jaworska, M. Gajecka, F. Bartl, P. Przybylski, Synthesis, docking and antibacterial studies of more potent amine and hydrazone rifampicin congeners than rifampicin, *Eur. J. Med. Chem.* 167 (2019) 96–104.
- [4] T. Nasr, S. Bondock, H.M. Rashed, W. Fayad, M. Youns, T.M. Sakr, Novel hydrazide-hydrazone and amide substituted coumarin derivatives: synthesis, cytotoxicity screening, microarray, radiolabeling and in vivo pharmacokinetic studies, *Eur. J. Med. Chem.* 151 (2018) 723–739.
- [5] M.D. Altıntop, A. Özdemir, G. Turan-Zitouni, S. Ilgin, Ö. Atlı, G. İşcan, Z.A. Kaplancıklı, Synthesis and biological evaluation of some hydrazone derivatives as new anticandidal and anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 58 (2012) 299–307.
- [6] M. Moussa, A. El-Far, A. El-Shafei, The use of water-soluble hydrazones as inhibitors for the corrosion of C-steel in acidic medium, *Mater. Chem. Phys.* 105 (1) (2007) 105–113.
- [7] E.-S.M. Sherif, A.H. Ahmed, Synthesizing new hydrazone derivatives and studying their effects on the inhibition of copper corrosion in sodium chloride solutions, *Synth. React. Inorg. M.* 40 (6) (2010) 365–372.
- [8] T.K. Chaitra, K.N. Mohana, D.M. Gurudatt, H.C. Tandon, Inhibition activity of new thiazole hydrazones towards mild steel corrosion in acid media by thermodynamic, electrochemical and quantum chemical methods, *J. Taiwan. Inst. Chem. E* 67 (2016) 521–531.
- [9] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbouguerra, A. Hellal, M. Mehri, Synthesis, spectral analysis, anti-corrosive activity and theoretical study of an aromatic hydrazone derivative, *J. Mol. Struct.* 1181 (2019) 83–92.
- [10] Y. Sıcak, Investigation of antioxidant, anticholinesterase inhibitory, tyrosinase inhibitory and urease inhibitory activities of some hydrazone derivatives, *Turk. J. Life. Sci.* 2(2) 165–170.
- [11] S. Polović, V. Ljoljić Bilić, A. Budimir, D. Kontrec, N. Galić, I. Kosalec, Antimicrobial assesment of aroylhydrazone derivatives in vitro, *Acta. Pharm. Times* 69 (2) (2019) 277–285.
- [12] A. Zakeyah, J. Whitt, C. Duke, D. Gilmore, D. Meeker, M. Smeltzer, M. Alam, Synthesis and antimicrobial studies of hydrazone derivatives of 4-[3-(2, 4-difluorophenyl)-4-formyl-1H-pyrazol-1-yl] benzoic acid and 4-[3-(3, 4-difluorophenyl)-4-formyl-1H-pyrazol-1-yl] benzoic acid, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 28 (17) (2018) 2914–2919.
- [13] U. Debnath, S. Mukherjee, N. Joardar, S.P.S. Babu, K. Jana, A.K. Misra, Aryl quinolinyl hydrazone derivatives as anti-inflammatory agents that inhibit TLR4 activation in the macrophages, *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 134 (2019) 102–115.
- [14] C. Karaaslan, E. Ince, H. Gurer-Orhan, M. Tavakkoli, O. Firuzi, L. Saso, S. Suzen, Behaviour of 9-ethyl-9H-carbazole hydrazone derivatives against oxidant systems: protective effect on amyloid β -induced damage, *Croat. Chem. Acta* 92 (1) (2019) 1–8.
- [15] S. Parlar, Y. Erzurumlu, R. Ilhan, P. Ballar Kirmizibayrak, V. Alptüzün, E. Erciyas, Synthesis and evaluation of pyridinium-hydrazone derivatives as potential antitumoral agents, *Chem. Biol. Drug Des.* 92 (1) (2018) 1198–1205.
- [16] S. Narayanan, P. Gupta, U. Nazim, M. Ali, N. Karadkhelkar, M. Ahmad, Z.-S. Chen, Anti-cancer effect of Indanone-based thiazolyl hydrazone derivative on colon cancer cell lines, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 110 (2019) 21–28.
- [17] S. Şenkardeş, M.İ. Han, N. Kulabaş, M. Abbak, Ö. Çevik, I. Küçükgüzel, Ş.G. Küçükgüzel, Synthesis, molecular docking and evaluation of novel sulfonyl hydrazones as anticancer agents and COX-2 inhibitors, *Mol. Divers.* (2019) 1–17.
- [18] R. Braun, W. Dittmar, The anti-leukemic and immunosuppressive effect of methylhydrazones, *Naturwissenschaften* 65 (5) (1978) 267–268.
- [19] B. Garg, M. Choudhury, R. Dixit, Complexation behaviour of benzilmono (Iepidyl) hydrazone (BLH) toward bivalent metal ions: a potentiometric study, in: *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Chemical Sciences*, Springer, 1989, pp. 361–369.
- [20] E. Vargas, F. Echeverri, Y. Upegui, S. Robledo, W. Quiñones, Hydrazone derivatives enhance antileishmanial activity of thiochroman-4-ones, *Molecules* 23 (1) (2018) 70.
- [21] A. Machado-Silva, P.P.G. Guimarães, C.A.P. Tavares, R.D. Sinisterra, New perspectives for leishmaniasis chemotherapy over current anti-leishmanial drugs: a patent landscape, *Expert Opin. Ther. Pat.* 25 (3) (2015) 247–260.
- [22] J. Song, L.M. Jones, G.K. Kumar, E.S. Conner, L. Bayeh, G.E. Chavarria, A.K. Charlton-Sevcik, S.E. Chen, D.J. Chaplin, M.L. Trawick, Synthesis and biochemical evaluation of thiochromanone thiosemicarbazone analogues as inhibitors of cathepsin L, *ACS Med. Chem. Lett.* 3 (6) (2012) 450–453.
- [23] G.K. Kumar, G.E. Chavarria, A.K. Charlton-Sevcik, W.M. Arispe, M.T. MacDonough, T.E. Strecker, S.E. Chen, B.G. Siim, D.J. Chaplin, M.L. Trawick, Design, synthesis, and biological evaluation of potent thiosemicarbazone based cathepsin L inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 20 (4) (2010) 1415–1419.
- [24] N.P. Belskaya, W. Dehaen, V.A. Bakulev, Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions, *Arkivoc* 1 (2010) 275–332.
- [25] P. Barbazán, R. Carballo, B. Covelo, C. Lodeiro, J.C. Lima, E.M. Vázquez-López, Synthesis, Characterization, and Photophysical Properties of 2-hydroxybenzaldehyde [(1E)-1-pyridin-2-ylethylidene] hydrazone and its rhodium (I) complexes, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008 (17) (2008) 2713–2720.
- [26] L. Filák, T.A. Rokob, G.n.r.A.g. Vasko, O. Egyed, A.g. Gömöry, Z. Riedl, G.r. Hajós, A new cyclization to fused pyrazoles tunable for pericyclic or pseudopericyclic route: an experimental and theoretical study, *J. Org.* (2008) 3900–3906. *Chem* 73(10).
- [27] N. Ghavtadze, R. Froehlich, E.U. Wuertwein, 2H-pyrrole derivatives from an aza-nazarov reaction cascade involving indole as the neutral leaving group, *Eur. J. Org. Chem.* 2008 (21) (2008) 3656–3667.
- [28] S. Banerjee, S. Mondal, W. Chakraborty, S. Sen, R. Gachhui, R.J. Butcher, A.M. Slawin, C. Mandal, S. Mitra, Syntheses, X-ray crystal structures, DNA binding, oxidative cleavage activities and antimicrobial studies of two Cu (II) hydrazone complexes, *Polyhedron* 28(13) (2009) 2785–2793.
- [29] K. Inamoto, M. Katsuno, T. Yoshino, Y. Arai, K. Hiroya, T. Sakamoto, Synthesis of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine, *Tetrahedron* 63(12) (2007) 2695–2711.
- [30] A.A. El-Gendy, M.M. Said, N. Ghareb, Y.M. Mostafa, E.S.H. El-Ashry, Synthesis, Biological Activity, of Functionalized Indole-2-carboxylates, Triazino- and Pyridazino-indoles, *Archiv der Pharmazie: Inter. J. Phar. Med. Chem.* 341 (5) (2008) 294–300.
- [31] G. Turan-Zitouni, Y. Blache, K. Güven, Synthesis and antimicrobial activity of some imidazo-[1, 2-a] pyridine-2-carboxylic acid arylidenehydrazide derivatives, *Boll. Chim. Farm.* 140 (6) (2001) 397–400.
- [32] P. Gao, Y. Wei, Efficient oxidative cyclization of N-acylhydrazones for the synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles using t-BuO₂ under neutral conditions, *Heterocycl. Commun.* 19 (2) (2013) 113–119.
- [33] A.B. Rao, S. Pal, Regioselective cyclometallation of 4-R-1-naphthaldehyde benzoylhydrazones: palladium (II) complexes with CNO pincer like ligands, *J. Organomet. Chem.* 731 (2013) 67–72.
- [34] W. Yu, G. Huang, Y. Zhang, H. Liu, L. Dong, X. Yu, Y. Li, J. Chang, I₂-Mediated oxidative C–O bond formation for the synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from aldehydes and hydrazides, *J. Org. Chem.* 78 (20) (2013) 10337–10343.
- [35] P. Nun, C. Martin, J. Martinez, F. Lamaty, Solvent-free synthesis of hydrazones and their subsequent N-alkylation in a Ball-mill, *Tetrahedron* 67(42) (2011) 8187–8194.
- [36] Y. Hu, X. Lu, K. Chen, R. Yan, Q.-S. Li, H.-L. Zhu, Design, synthesis, biological

- evaluation and molecular modeling of 1, 3, 4-oxadiazoline analogs of combretastatin-A4 as novel antitubulin agents, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2) (2012) 903–909.
- [37] K.L. Tan, E.N. Jacobsen, Indium-mediated asymmetric allylation of acylhydrazones using a chiral urea catalyst, *Angew Chem Int Ed.* 46 (8) (2007) 1315–1317.
- [38] Z.-B. Yang, D.-Y. Hu, S. Zeng, B.-A. Song, Novel hydrazone derivatives containing pyridine amide moiety: design, synthesis, and insecticidal activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26 (4) (2016) 1161–1164.
- [39] A. Sid, N. Ziani, O. Demmen-Debbih, M. Mokhtari, K. Lamara, Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 1-((5, 3-diaryl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl) propan-1-one, *Eur. J. Chem.* 4 (3) (2013) 268–271.
- [40] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* 71 (1) (2015) 3–8.
- [41] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (4) (1999) 837–838.
- [42] S. Farah, S. Ababsa, N. Benhamada, B. Zouchoune, Theoretical investigation of the coordination of dibenzazepine to transition-metal complexes: a DFT study, *Polyhedron* 29 (13) (2010) 2722–2730.
- [43] N. Bouchakri, A. Benmachiche, B. Zouchoune, Bonding analysis and electronic structure of transition metal–benzoquinoline complexes: a theoretical study, *Polyhedron* 30(16) (2011) 2644–2653.
- [44] B. Zouchoune, L. Mansouri, Electronic structure and UV–Vis spectra simulation of square planar Bis (1-(4-methylphenylazo)-2-naphthol)-Transition metal complexes [M (L) 2] x (M= Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, and x= -1, 0, +1): DFT and TD-DFT study, *J. Struct. Chem.* 30 (3) (2019) 691–701.
- [45] S. Farah, N. Bouchakri, S.-M. Zendaoui, J.-Y. Saillard, B. Zouchoune, Electronic structure of bis-azepine transition-metal complexes: a DFT investigation, *J. Mol. Struct-THEOCHEM* 953 (1–3) (2010) 143–150.
- [46] S. Farah, H. Korichi, S.M. Zendaoui, J.Y. Saillard, B. Zouchoune, The coordination of azepine to transition-metal complexes: a DFT analysis, *Inorg. Chim. Acta* 362 (10) (2009) 3541–3546.
- [47] F. Chekkal, S.M. Zendaoui, B. Zouchoune, J.Y. Saillard, Structural and spin diversity of M (indenyl) 2 transition-metal complexes: a DFT investigation, *New J. Chem.* 37(8) (2013) 2293–2302.
- [48] H. Wang, Y. Xie, R.B. King, H.F. Schaefer III, Bis, (cycloheptatrienyl) derivatives of the first-row transition metals: variable hapticity of the cycloheptatrienyl ring, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008 (23) (2008) 3698–3708.
- [49] F. Zouchoune, S.M. Zendaoui, N. Bouchakri, A. Djedouani, B. Zouchoune, Electronic structure and vibrational frequencies in dehydroacetic acid (DHA) transition-metal complexes: a DFT study, *J. Mol. Struct-THEOCHEM* 945 (1–3) (2010) 78–84.
- [50] A. Saïad, B. Zouchoune, Electronic structure and bonding analysis of transition metal sandwich and half-sandwich complexes of the triphenylene ligand, *Can. J. Chem.* 93 (10) (2015) 1096–1108.
- [51] N. Benhamada, R. Bouchene, S. Bouacida, B. Zouchoune, Molecular structure, bonding analysis and redox properties of transition metal–Hapca [bis (3-aminopyrazine-2-carboxylic acid)] complexes: a theoretical study, *Polyhedron* 91 (2015) 59–67.
- [52] D. Jacquemin, E.A. Perpète, G.E. Scuseria, I. Ciofini, C. Adamo, TD-DFT performance for the visible absorption spectra of organic dyes: conventional versus long-range hybrids, *J. Chem. Theor. Comput.* 4 (1) (2008) 123–135.
- [53] D. Jacquemin, J. Preat, E.A. Perpète, D.P. Vercauteren, J.M. André, I. Ciofini, C. Adamo, Absorption spectra of azobenzenes simulated with time-dependent density functional theory, *Int. J. Quantum Chem.* 111 (15) (2011) 4224–4240.
- [54] S. Adf, Theoretical Chemistry. Vrije Universiteit, 2012. Amsterdam, The Netherlands.
- [55] E. Baerends, D. Ellis, P. Ros, Self-consistent molecular Hartree–fock–Slater calculations I. The computational procedure, *J. Chem. Phys.* 2 (1) (1973) 41–51.
- [56] G. Te Velde, E. Baerends, Numerical integration for polyatomic systems, *J. Comput. Phys.* 99 (1) (1992) 84–98.
- [57] C.F. Guerra, J. Snijders, G.t. te Velde, E.J. Baerends, towards an order-N DFT method, *Theor. Chem. Acc* 99 (6) (1998) 391–403.
- [58] F.M. Bickelhaupt, E.J. Baerends, Kohn–Sham density functional theory: predicting and understanding chemistry, *Rev. Comput. Chem.* 15 (2000) 1–86.
- [59] F. Bickelhaupt, E. Baerends, C.F. Guerra, S. Van Gisbergen, J. Snijders, T. Ziegler, Chemistry with ADF, *J. Comput. Chem.* 22 (9) (2001) 931.
- [60] S. Grimme, Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction, *J. Comput. Chem.* 27 (15) (2006) 1787–1799.
- [61] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, *Can. J. Phys.* 58 (8) (1980) 1200–1211.
- [62] A.D. Becke, Density functional calculations of molecular bond energies, *J. Chem. Phys.* 84 (8) (1986) 4524–4529.
- [63] A.D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev.* 38 (6) (1988) 3098.
- [64] J.P. Perdew, Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B* 33 (12) (1986) 8822.
- [65] J.P. Perdew, Erratum: density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B* 34 (10) (1986) 7406.
- [66] A.D. Becke, Becke's three parameter hybrid method using the LYP correlation functional, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [67] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37(2) (1988) 785.
- [68] L. Fan, T. Ziegler, Application of density functional theory to infrared absorption intensity calculations on main group molecules, *J. Chem. Phys.* 96 (12) (1992) 9005–9012.
- [69] L. Fan, T. Ziegler, Application of density functional theory to infrared absorption intensity calculations on transition-metal carbonyls, *J. Phys. Chem.* 96 (17) (1992) 6937–6941.
- [70] E. Runge, E.K. Gross, Density-functional theory for time-dependent systems, *Phys. Rev. Lett.* 52 (12) (1984) 997.
- [71] A. Klamt, G. Schüürmann, COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (5) (1993) 799–805.
- [72] M.S. Blois, Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, *Nature* 181 (4617) (1958) 1199–1200.
- [73] R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek, S.E. Karademir, Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method, *J. Agric. Food Chem.* 52 (26) (2004) 7970–7981.
- [74] M. Oyaizu, Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine, *Jpn. J. Nutr.* 44 (1986) 307–315.
- [75] E. Kunchandy, M. Rao, Oxygen radical scavenging activity of curcumin, *Int. J. Pharmacol.* 58 (3) (1990) 237–240.
- [76] G.L. Ellman, K.D. Courtney, V. Andres Jr., R.M. Featherstone, A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem. Pharmacol* 7 (2) (1961) 88–95.
- [77] E. Chan, Y. Lim, L. Wong, F. Lianto, S. Wong, K. Lim, C. Joe, T. Lim, Antioxidant and tyrosinase inhibition properties of leaves and rhizomes of ginger species, *Food Chem.* 109 (3) (2008) 477–483.
- [78] 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, *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* 74 (6) (2018) 703–714.
- [79] K.B. Wiberg, Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbonyl and cyclobutyl cation and to bicyclobutane, *Tetrahedron* 24 (3) (1968) 1083–1096.
- [80] F. Weinhold, C.R. Landis, Valency and Bonding: a Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective, Cambridge University Press, 2005.
- [81] F. Weinhold, E.D. Glendening, NBO 5.0 Program Manual: Natural Bond Orbital Analysis Programs, Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, 2001. WI 53706.
- [82] X.-H. Li, X.-R. Liu, X.-Z. Zhang, Molecular structure and vibrational spectra of three substituted 4-thioflavones by density functional theory and ab initio Hartree–Fock calculations, *Spectrochim. Acta A* 78 (1) (2011) 528–536.
- [83] L. Padmaja, C. Ravikumar, D. Sajan, I. Hubert Joe, V. Jayakumar, G. Pettit, O. Fauriskov Nielsen, Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anti-cancer drug combretastatin-A2, *J. Raman Spectrosc.* 40 (4) (2009) 419–428.
- [84] S. Sagdinc, H. Pir, Spectroscopic and DFT studies of flurbiprofen as dimer and its Cu (II) and Hg (II) complexes, *Spectrochim. Acta A* 73 (1) (2009) 181–194.
- [85] J. Bhagyasree, J. Samuel, H.T. Varghese, C.Y. Panicker, M. Arisoy, O. Temiz-Arpaci, Synthesis, FT-IR investigation and computational study of 5-[(4-Bromophenyl) acetamido]-2-(4-tert-butylphenyl) benzoxazole, *Spectrochim. Acta A* 115 (2013) 79–91.
- [86] A. Lakshmi, V. Balachandran, Rotational isomers, NBO and spectral analyses of N-(2-hydroxyethyl) phthalimide based on quantum chemical calculations, *J. Mol. Struct.* 1033 (2013) 40–50.
- [87] R.G. Pearson, Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases, *J. Chem. Educ.* 64 (7) (1987) 561.
- [88] R. Parr, W. Yang, Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford Univ. Press, New York, 1989.
- [89] R.G. Parr, L.v. Szentpaly, S. Liu, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (9) (1999) 1922–1924.
- [90] D. Roy, U. Sarkar, P. Chattaraj, A. Mitra, J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, S. Van Damme, P. Bultinck, Analyzing toxicity through electrophilicity, *Mol. Divers.* 10 (2) (2006) 119–131.
- [91] D. Roy, N. Pal, A. Mitra, P. Bultinck, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P. Chattaraj, An atom counting strategy towards analyzing the biological activity of sex hormones, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (11–12) (2007) 1365–1369.
- [92] L. Mansouri, B. Zouchoune, Substitution effects and electronic properties of the azo dye (1-phenylazo-2-naphthol) species: a TD-DFT electronic spectra investigation, *Can. J. Chem.* 93 (5) (2014) 509–517.
- [93] S. Kwasniewski, M. Deleuze, J.-P. François, Optical properties of trans-stilbene using semiempirical and time-dependent density functional theory: a comparative study, *Int. J. Quantum Chem.* 80 (4–5) (2000) 672–680.

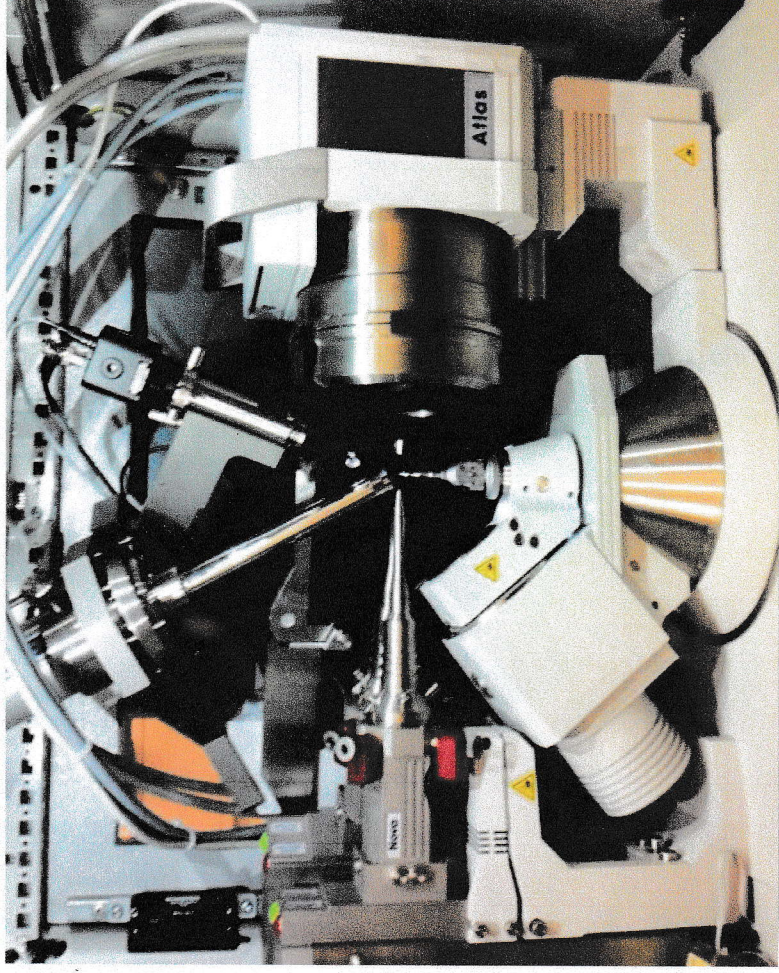


UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



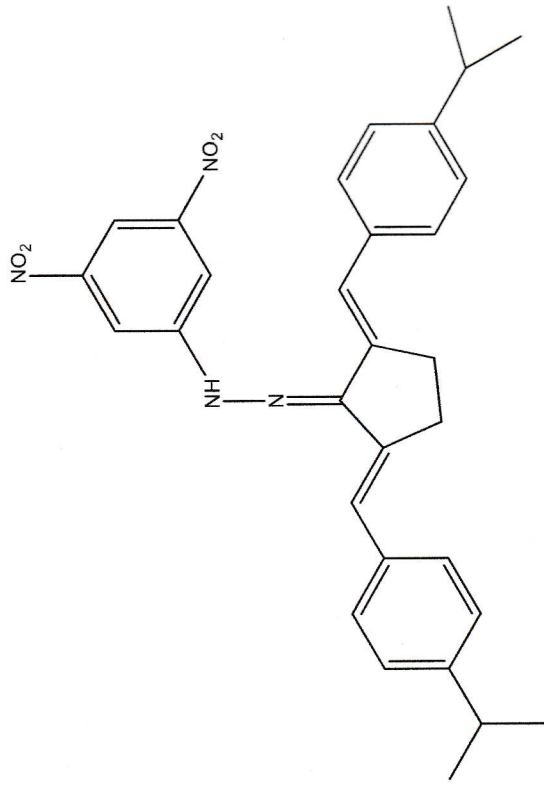
Résultats des mesures de diffraction des rayons X effectuées à 100 K

Mesures Sur le diffractomètre SuperNova



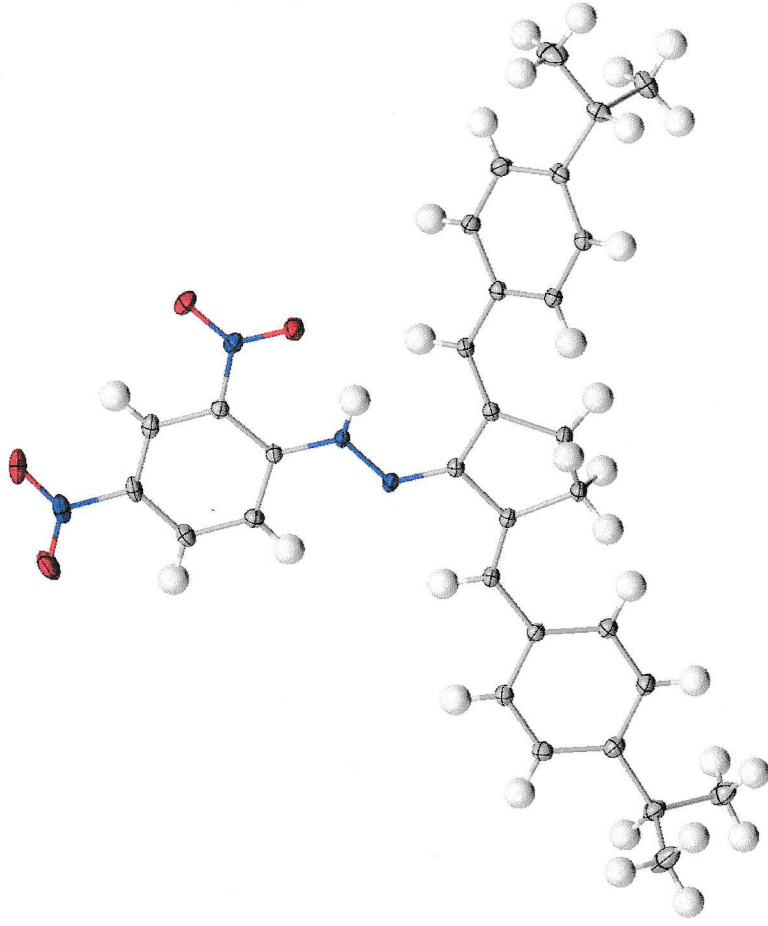
Objectifs et applications

- Propriétés antimicrobienne (Antibactérien et antifongique)



CFD

Composé CFD: Propriétés structurales @ 100K

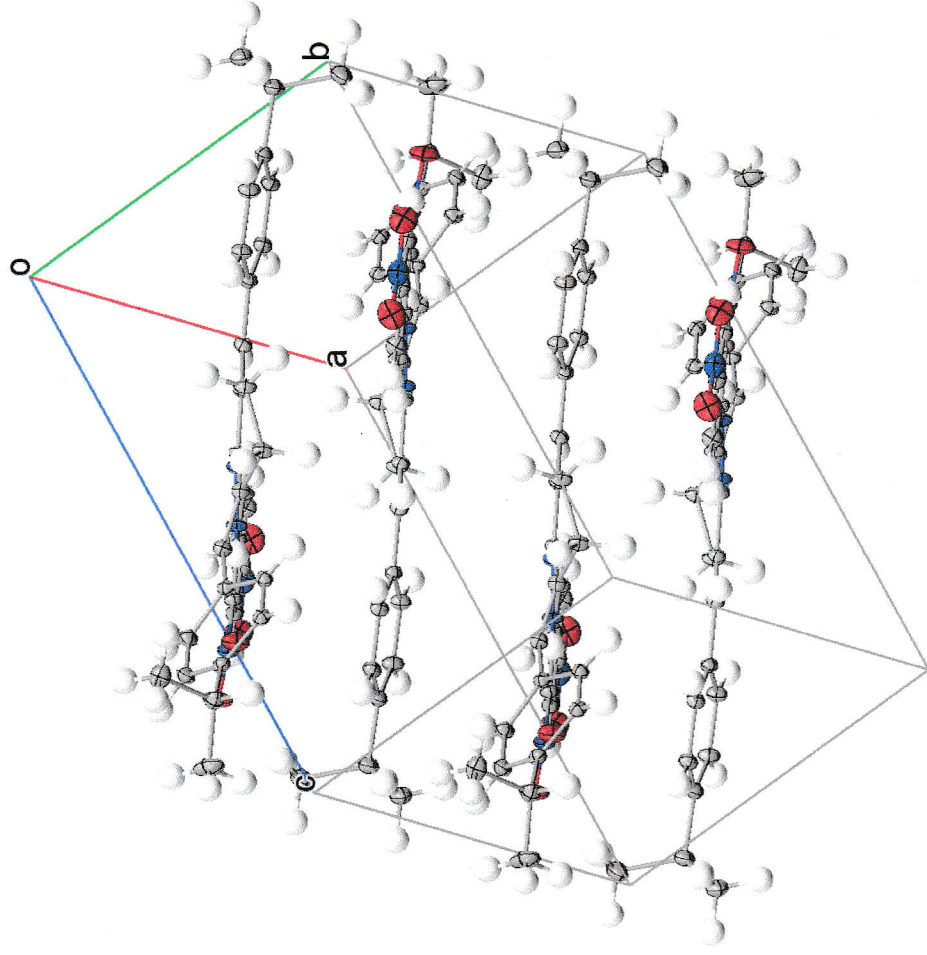


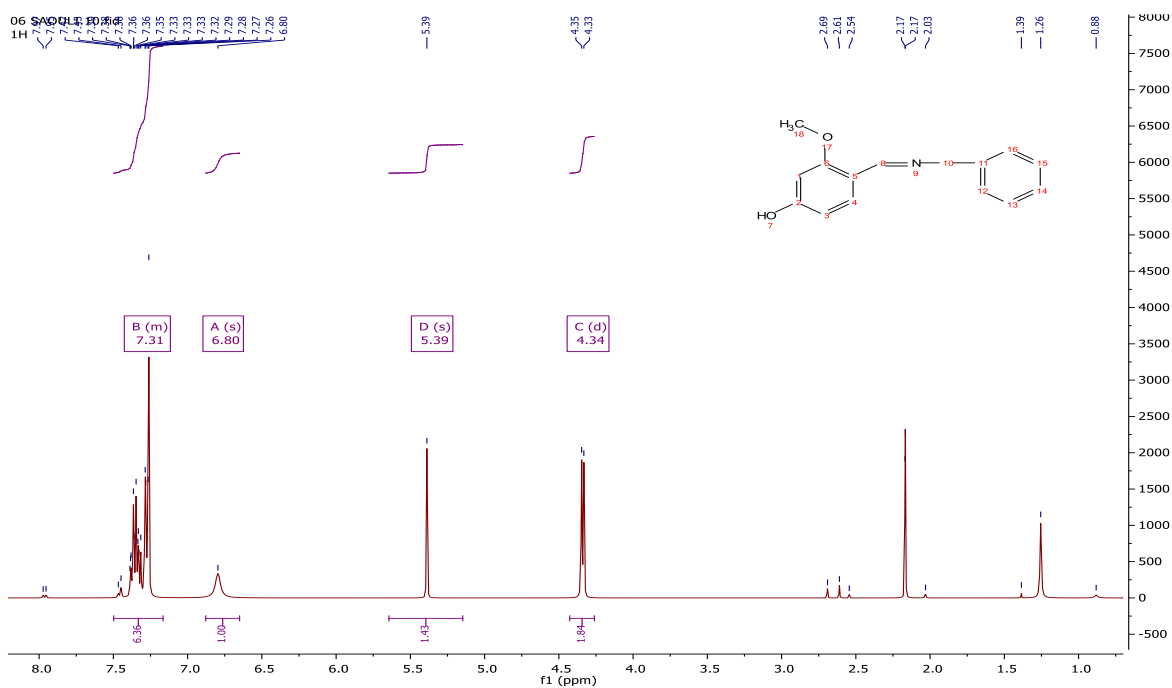
CFD

Empirical formula	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₄
Formula weight	524.60
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 9.2079(3) Å α = 80.485(4)° b = 10.5647(4) Å β = 74.410(4)° c = 14.3770(7) Å γ = 89.991(3)°
Volume	1327.15(10) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.313 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.088 mm ⁻¹
F(000)	556
Crystal size	0.180 x 0.150 x 0.120 mm ³
Reflections collected	17013
Independent reflections	8818 [R(int) = 0.0217]
Completeness to theta =	26.000° 99.8 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8818 / 0 / 356
Goodness-of-fit on F ²	1.034
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0473, wR2 = 0.1202
R indices (all data)	R1 = 0.0585, wR2 = 0.1292
Largest diff. peak and hole	0.477 and -0.244 e.Å ⁻³

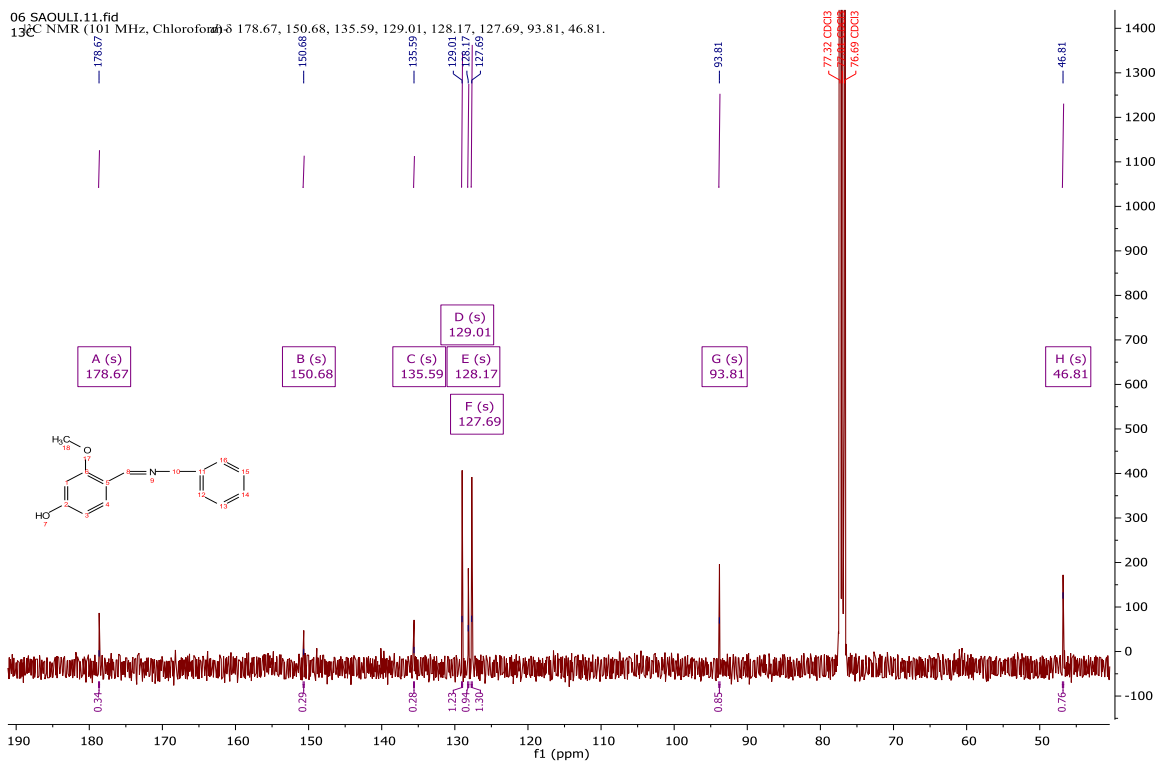
**Structure obtenue est conforme à
celle attendue**

Composé CFD: Propriétés structurales @ 100K

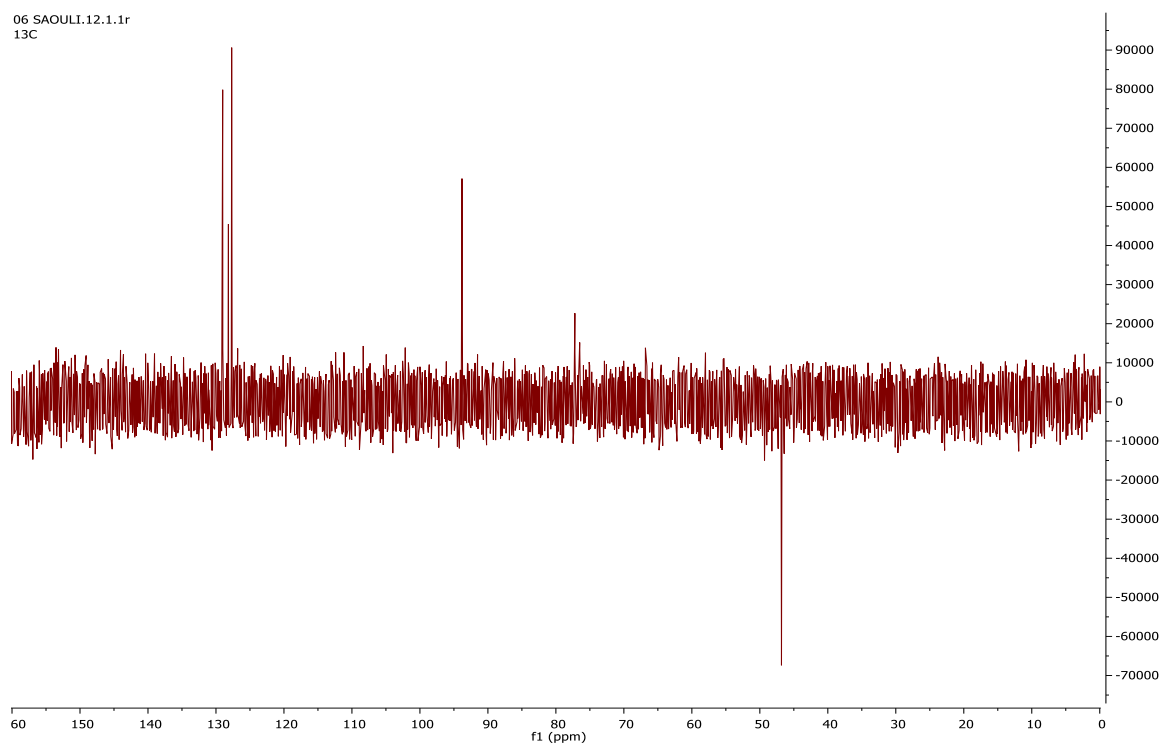
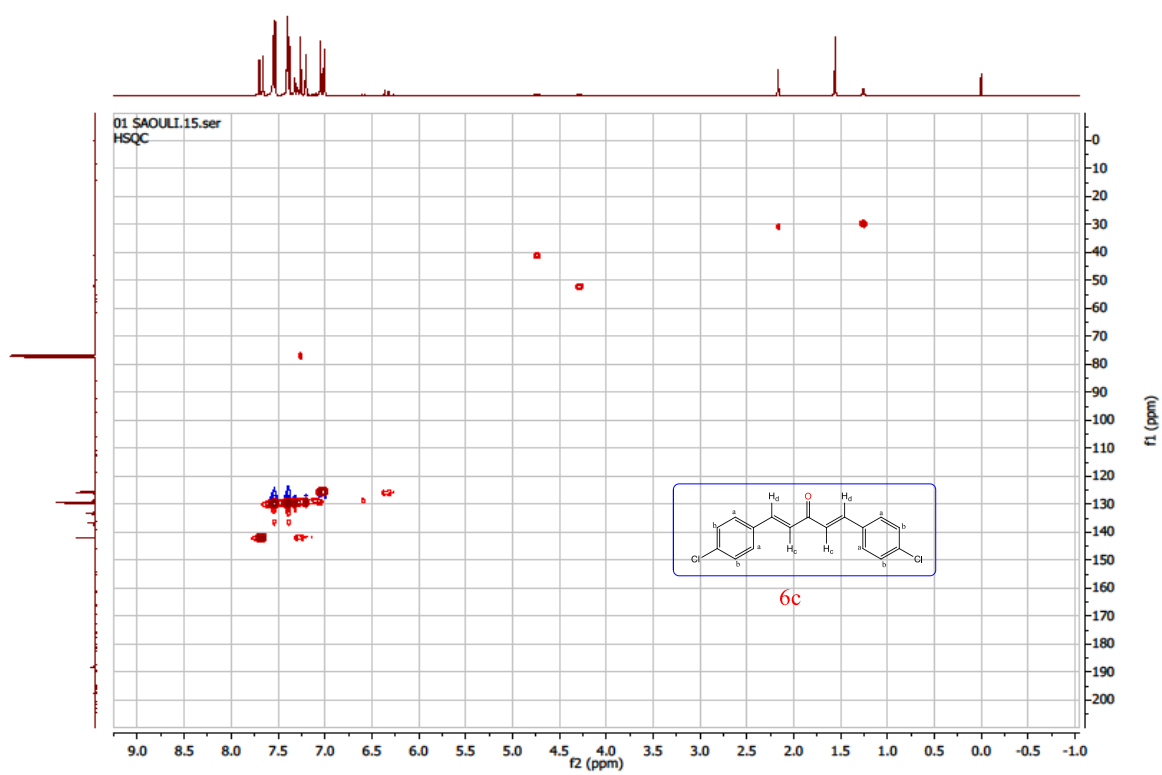


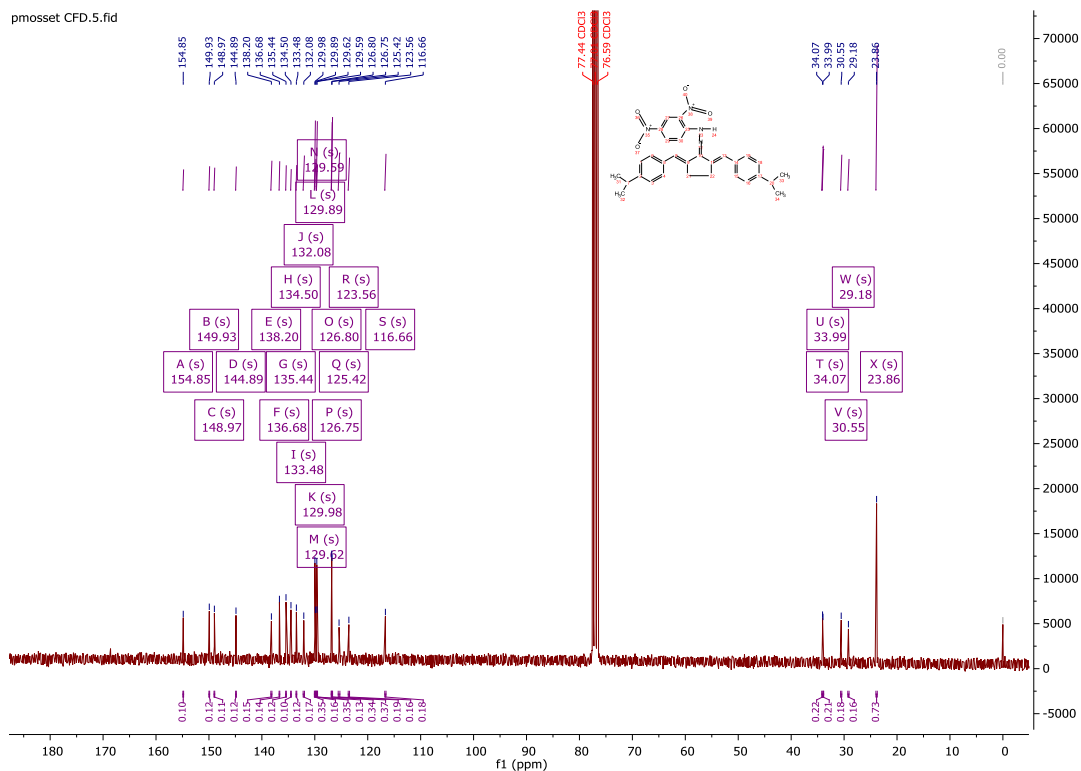
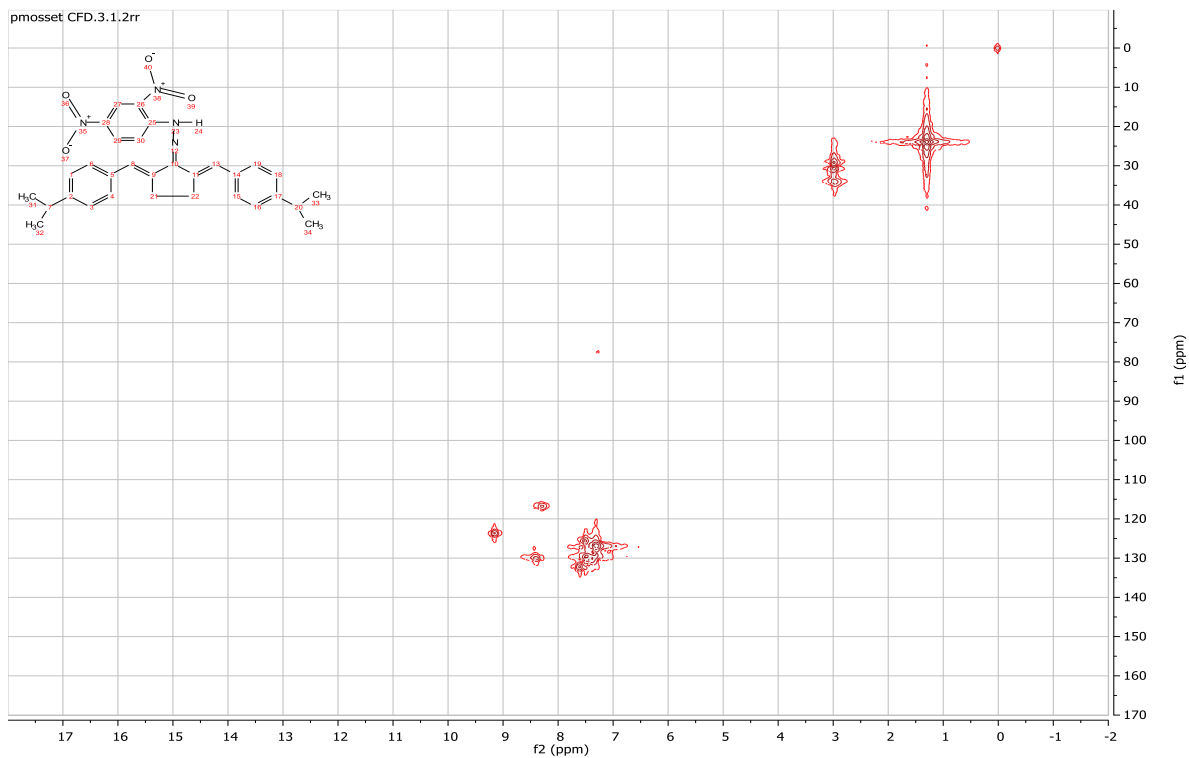


Spectre RMN-¹H du composé **3b**

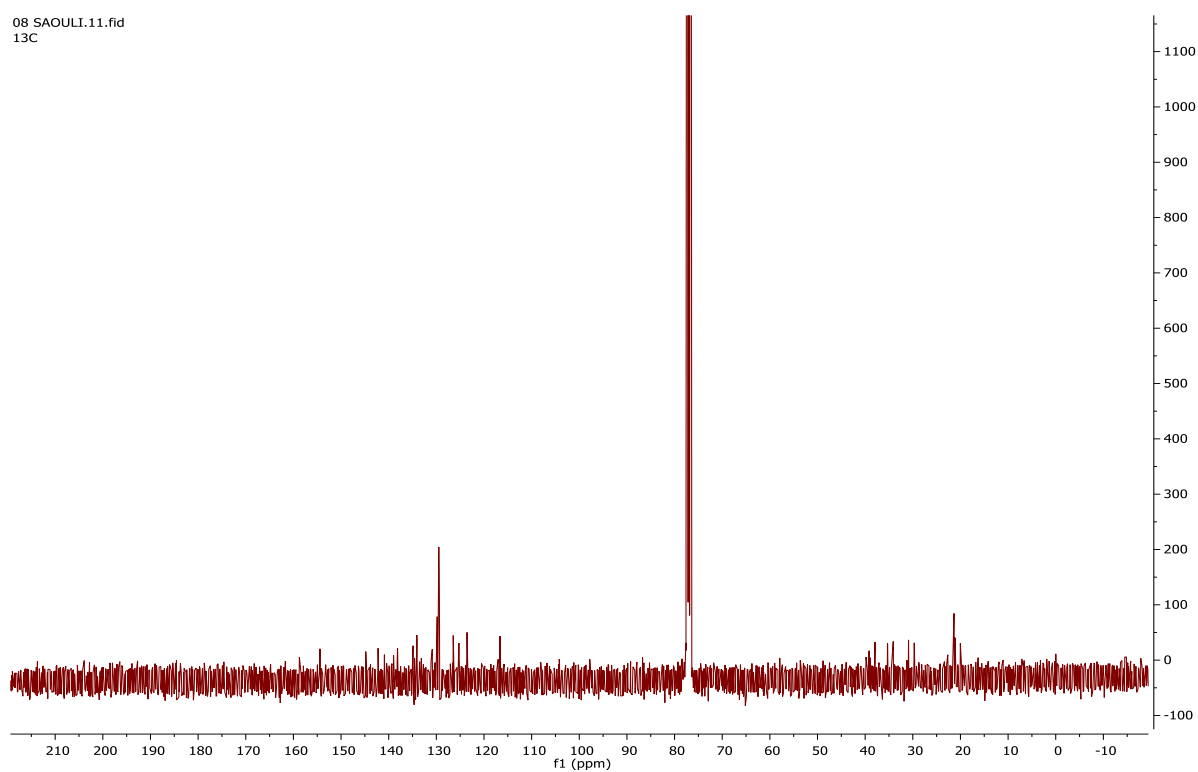


Spectre RMN-¹³C du composé **3b**

Spectre DEPT 135 du composé **3b**Spectre HSQC du composé **6c**

Spectre RMN- ^{13}C du composé 101

Spectre HSQC du composé 101

08 SAOULI.11.fid
13CSpectre RMN-¹³C du composé **13p**

Résultats de l'activité inhibitrice des enzymes

	Tyrosinase	anti-acétylcholinestérase
10l	15.84 ± 1.10	37,59 ± 1,32
7h	55.77±0.80	48.65±2.30
3b	258.96±1.83	185.65±1.14
6c	353.63±1.36	265.87±2.01
7f	98.46±1.95	79.32±0.98
6e	101.70±1.32	124.32±2.63
Kojic acid	25.23±0.78	
Galantamine		6.27±1.15

Ministry of Higher Education & Scientific Research

Larbi Ben M'hidi University, Oum El Bouaghi

Faculty of Exact Sciences & Natural & Life Sciences

Moderator Certificate

This certificate is presented to

Dr Saliha SAOULI

In recognition of her outstanding contribution as a moderator of the Oral session of

The First International Congress of Innovations in Chemistry for Therapeutic Aims

Held on October 23rd & 24th, 2022 at Larbi Ben M'hidi University

Oum El Bouaghi, Algeria

CHAIRMAN OF THE CONGRESS

Dr. Hanene ZATER

Organizing Committee President

Pr. Fayçal GUMEIDANE



Handwritten signature of Dr. Hanene ZATER in blue ink

Ministry of Higher Education & Scientific Research
Larbi Ben M'hidi University, Oum El Bouaghi
Faculty of Exact Sciences & Natural & Life Sciences

Organization Committee Membership Certificate



This certificate is awarded to

Dr Saliha SAOULI

in acknowledgement of her contribution as a member of the organization committee of

The First International Congress of Innovations in Chemistry for Therapeutic Aims

Held on October 23rd and 24th, 2022 at Larbi Ben M'hidi University

Oum El Bouaghi, Algeria

CHAIRMAN OF THE CONGRESS

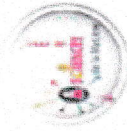
Dr. Hanene ZATER

Organizing Committee President

Pr. Fayçal GOMEIDANE



Ministry of Higher Education
& Scientific Research



Larbi Ben M'hidi University
Oum El Bouaghi



Faculty of Exact Sciences & Natural
& Life Sciences

Certificate of Participation

*The chairman of the congress and the president of the scientific committee certify that
Saouli Salihia
has participated in*

*The First International Congress of Innovations in Chemistry for Therapeutic Aims
Held on October 23rd & 24th, 2022 at Larbi Ben M'hidi University, Oum El Bouaghi, Algeria
with a Poster communication in Topic 3 entitled:*

Synthesis, spectroscopic characterization and biological activities of new hydrazone derivative: 1-((1E,4E)-1,5-bis(4-chlorophényl) penta-1,4-diène-3-ylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine

Co-authors: Sid Assia ..

Scientific Committee President
Pr. Assia SID

**CHAIRMAN OF THE CONGRESS
Dr. Hanene ZATER**





Third International Symposium

Medicinal Plants and Materials (MPM-2020)

Certificate of Participation

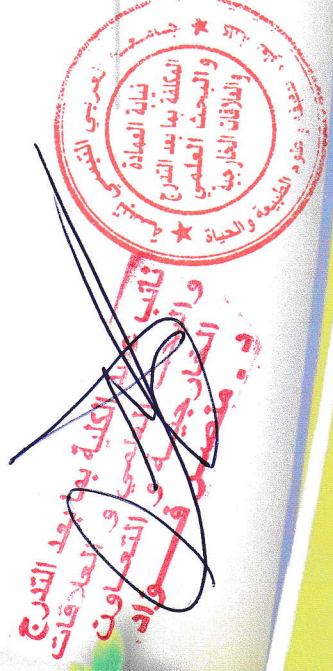
The Organizing Committee of the Third International Symposium Medicinal Plants and Materials (MPM-2020) organized in University of Larbi Tebessi- Tebessa (Algeria) on February 25 to 27, 2020, certify that:

Saouli Saliha

presented a Poster communication entitled:

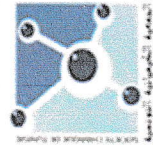
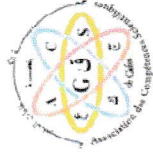
Synthesis, spectroscopic characterization and biological activities of new hydrazone derivative

Co-author (s) : Ilhem Selatnia, Sid Assia, Bensouici Chawki



President of Symposium

Dr. MENACEUR Fouad



Third International Symposium (MPM - 2020)

RÉSUMÉS

Résumé

Dans le cadre de la synthèse organique de composés biologiquement actifs, cette thèse se concentre sur la production de deux dérivés de bases de Schiff ainsi que sur la création d'une nouvelle série d'hydrazones à partir de carbonyles α , β -insaturés, préalablement préparés et utilisés comme précurseurs. Tout d'abord, les composés carbonylés α , β -insaturés sont synthétisés par une condensation aldolique mixte, selon les réactions de Claisen et Schmidt, en faisant réagir des dérivés de benzaldéhyde avec des cétones énolisables en milieu basique. Les hydrazones correspondantes sont ensuite obtenues par réaction des carbonyles α , β -insaturés avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine dans un milieu acide, grâce à des réactions d'addition-élimination. Les deux dérivés de bases de Schiff sont synthétisés à partir de la réaction d'un carbonyle commercial (la vanilline) avec deux amines primaires (fluoroaniline et benzylamine) dans de l'éthanol, à température ambiante. La caractérisation de ces produits a été réalisée à l'aide de méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H et RMN¹³C en mono et bidimensionnel. Enfin, l'activité biologique de certains des composés préparés a été évaluée, révélant une activité biologique intéressante pour certains d'entre eux.

Mots clés : Condensation aldolique mixte, Composés carbonylés, Énones α , β -insaturés, Hydrazones, Base de Schiff, Méthodes spectroscopiques, Activité biologique.

Abstract

In the context of the organic synthesis of biologically active compounds, this thesis focuses on the production of two Schiff base derivatives and the creation of a new series of hydrazones derived from α , β -unsaturated carbonyls, which were previously prepared and used as synthesis precursors. First, the α , β -unsaturated carbonyl compounds are synthesized via a mixed aldol condensation, following Claisen and Schmidt reactions, by reacting benzaldehyde derivatives with enolizable ketones in a basic medium. The corresponding hydrazones are then obtained by reacting the α , β -unsaturated carbonyls with 2,4-dinitrophenylhydrazine in an acidic medium, through addition-elimination reactions. The two Schiff base derivatives are synthesized by reacting a commercial carbonyl compound (vanillin) with two primary amines (fluoroaniline and benzylamine) in ethanol at room temperature. The characterization of these synthesized products was carried out using IR spectroscopy, ¹H NMR, and ¹³C NMR in both one-dimensional and two-dimensional formats. Finally, the biological activity of some of the prepared compounds was evaluated, revealing interesting biological activity for some of them.

Keywords: Mixed aldol condensation, Carbonyl compounds, α , β -Unsaturated enones, Hydrazones, Schiff base, Spectroscopic methods, Biological activity.

الملخص

في إطار التخليق العضوي للمركبات النشطة بيولوجيًا، تركز هذه الأطروحة على إنتاج مشتقين من

قواعد شيف، وكذلك على إنشاء سلسلة جديدة من الهيدرازونات المستخلصة من مركبات الكربونيل غير المشبعة α ، β ، والتي تم تحضيرها مسبقاً واستخدامها كمركبات أولية للتخليق. أولاً، يتم تخليق مركبات الكربونيل غير المشبعة α ، β من خلال تكثيف ألدولي مختلط، وفقاً لتفاعلات كلايسن وشميت، وذلك بتفاعل مشتقات البنزالدهيد مع الكيتونات القابلة للإينولة في وسط قاعدي. ثم يتم الحصول على الهيدرازونات المقابلة من خلال تفاعل مركبات الكربونيل غير المشبعة α ، β مع 2,4-دنيتروفينيل هيدرازين في وسط حمضي، من خلال تفاعلات الإضافة-الإزالة. يتم تخليق مشتقي قواعد شيف من تفاعل مركب كربونيل تجاري (الفانيلين) مع أمينين أوليين (فلوروأنيلين وبنزيلامين) في الإيثانول عند درجة حرارة الغرفة. تم إجراء توصيف هذه المنتجات المحضرة باستخدام طرق التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (IR) والرنين المغناطيسي النووي H^1 و C^{13} أحادي وثنائي الأبعاد. أخيراً، تم تقييم النشاط البيولوجي لبعض المركبات المحضرة، وكشفت النتائج عن نشاط بيولوجي مثير للاهتمام لبعضها.

كلمات مفتاحية: تكاثف ألدولي مختلط، مركبات كربونيل، كيتونات α ، β غير مشبعة، هيدرازونات، قاعدة شيف، طرق طيفية، نشاط بيولوجي.