

République Algérienne Démocratique Et Populaire

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**



UNIVERSITÉ LARBI BEN M'HIDI, OUM EL BOUAGHI

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

DÉPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIÈRE

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée pour obtenir le diplôme de

DOCTEUR EN SCIENCES

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Par

DAMMENE DEBBIH OUAFIA

**SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION ET
ÉVALUATION BIOLOGIQUE DE DÉRIVÉS
AZOTÉS OBTENUS À PARTIR DE COMPOSÉS
CARBONYLÉS**

Soutenue le 01/07/2021. Devant le jury composé de :

Pr. GUEMINI Miloud
Pr. GHERRAF Nouredine
Pr. SID Assia
Pr. BENDJEDDOU Amel
Pr. BOUDAREN Chaouki
Dr. BOUGUessa Sabrina

Président
Rapporteur
Co-rapporteur
Examinatrice
Examinateur
Examinatrice

Université d'Oum El Bouaghi
Université d'Oum El Bouaghi
Université d'Oum El Bouaghi
Université de Souk Ahras
Université de Constantine
Université de Tébessa

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, je tiens à rendre grâce à Allah ; le tout puissant de m'avoir donné courage et volonté pour accomplir ce modeste travail de recherche, et pour tous les bienfaits dont il nous gratifie.

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

- ♣ Laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux ;
- ♣ Laboratoire des Ressources Naturelles et Aménagement des Milieux Sensibles ;
- ♣ Laboratoires pédagogiques.

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

Je remercie profondément le Professeur *Gherraf N.* ainsi que le Professeur *Sid A.* d'avoir accepté d'être rapporteurs.

Un merci particulier pour mon enseignant le Pr. *Guemini M.* de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury. Je remercie également le Pr. *Boudaren C.*, Pr. *Bendjeddou A.* ainsi que Dr. *Bouguessa S.* d'avoir accepté de faire partie du jury de soutenance. Je vous exprime mon profond respect et toute ma reconnaissance de m'avoir fait l'honneur d'évaluer mon travail.

J'ai découvert la synthèse organique avec le Pr. *Malek Rassoul Yassin El Hilo* (qu'Allah accorde à son âme paix et miséricorde), puis avec le Pr. *Lamara K.* et je les remercie pour la passion qu'ils ont pu me transmettre et qui m'a incitée à choisir cette voie de recherche ; après avoir essayé de me remettre vers la phytochimie. Cependant, c'est le Pr. *Sid A.*, à qui j'adresse ma profonde gratitude qui a su finalement me convaincre de rebrousser chemin et de réintégrer son équipe. Son enthousiasme et sa rigueur dont elle fait preuve m'ont beaucoup apporté. Je vous remercie sincèrement d'avoir dirigé mon travail et surtout de m'avoir soutenu durant toutes ces années..., ainsi que pour votre disponibilité notamment lorsqu'il s'agissait de venir au labo pour ; participer à certaines expériences, savoir où j'en étais ou voir les résultats d'une plaque CCM ou mieux de la faire vous-même! :), ou encore lorsque vous me proposiez de faire de nouvelles réactions avec les modestes moyens de bord dont nous disposions...

J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur *Mosset P.*; Docteur à l'Université de Rennes pour sa générosité scientifique, ses conseils et surtout pour les analyses RMN, sans oublier les archives dont il avait mis à notre disposition. Je tiens à remercier également Monsieur *Dorcet V.* ; Ingénieur de Recherche à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes qui s'est chargé d'effectuer les structures DRX sur monocristal des échantillons H9, H10 et bA.

J'ai eu la chance de collaborer avec une équipe enthousiaste, rigoureuse et passionnée de travail, se sont nos cristallographes. Pr. *Bouacida S.*, merci d'avoir pris la peine d'analyser mes cristaux (notamment H2 et H4) même pendant vos week-end ; votre disponibilité et surtout discrétion étaient remarquables. Ainsi que Dr. *Bouchene R.* qui a bien mérité son surnom « Mains d'Or ». Au-delà de ses conseils dont ils ne m'ont jamais fait défaut, j'ai beaucoup apprécié ses grandes qualités humaines. BIG thanks pour ton engagement dans l'article et de t'en être soucieuse pour la révision de la partie cristallog. du manuscrit. J'espère que tu trouveras ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Un grand merci pour Dr. *Mazouz W.*, ma collaboratrice de l'activité antibactérienne. Je me rappelle du jour hivernal, où nous sommes sorties du labo au coucher du soleil toutes noircies avec la fumée du bec benzen et sans s'en rendre compte !. Avec toi j'ai "essayé" d'apprendre, non

seulement les gestes bien synchronisés d'une véritable microbiologiste que tu l'est avec excellence, mais surtout à être optimiste à tout moment...

Le travail à la paillasse ne peut se faire correctement que lorsqu'un ensemble de conditions soit réuni (produits, verreries, matériel, instruments d'analyse...), et un seul petit grain de sable dans le mécanisme peut tout bloquer!. Alors merci à tous les ingénieurs de laboratoire qui se sont investis dans les 'tâches communes' ; M^{me} **Bouchiaa S.**, M^{me} **Gherraf N.**, M^f **Maamri L. (El Hadj)**, M^f **Ramoul L.**, M^f **Gourari A.**, **Ammi Lakhdar**, M^{me} **Mansouri D.**, M^{me} **Hedjem M.** d'être disponibles à tout moment.

Je tiens à remercier infiniment Dr. **Chebbah M.** notre *Mac Gyver* du laboratoire pour les solutions qu'il apporte à chaque fois dans la résolution de divers problèmes rencontrés au sein du labo, ainsi que pour son aide et pour tout ce qu'il m'a fait apprendre.

Je remercie du fond du cœur mes amies très proches **Fatiha** et **Rafika** qui étaient toujours présentes et disponibles à tout moment et m'ont confié énormément de leurs temps, du soutien et surtout plein d'amour et de bonheur. Elles ont su me remotiver à chaque fois. Leur générosité et leur confiance ont compté plus que je ne saurais le dire...

Un merci particulier, sincère et couronné de respect à Dr. **Abdellaoui Assia** pour sa vitalité, son attention à mon égard, sa confiance (j'espère en être digne) et pour ses encouragements sincères et continus, particulièrement lorsque j'attrapais de temps à autre le syndrome «Stand Bye»!! Thank you for your support. I appreciated when you told me every time 'Yes We Can'.

Enfin, un MERCI plein d'amour pour toute ma famille notamment à mes très chers parents, particulièrement à ma maman qui nous a quitté sans voir le fruit de ses invocations et encouragements. A mon mari et mes enfants **Mehdi**, **Akram** et **Mohamed**, mes frères, ma sœur et mes belles sœurs. Leur soutien et leur écoute patiente même lorsqu'ils ne comprenaient rien à mon charabia de chimiste me redonnaient à chaque fois du courage. Je décerne une mention assez particulière à mon frère **Zakaria**, qui a toujours été à mes cotés aux bons moments comme aux moins bons!...

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

☞ Réactifs

Acide As.	Acide ascorbique
BHA	<i>Butylhydroxyanisole</i>
BHT	<i>Butylhydroxytoluene</i>
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINAPO	Dioxyde de BINAP
DNPH	2,4-Dinitrophénylhydrazine
DPPH	2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle
HCl	Acide chlorhydrique
Mont-K10	Montmorillonite K10
PEG400	Polyéthylène glycol
Py	Pyridine

☞ Solvants

AcOEt	Acétate d'éthyle
CDCl₃	Chloroforme deutéré
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EtOH	Éthanol
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane

☞ Groupements chimiques

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
<i>i</i>-Pr	Isopropyle
Me	Méthyle
Ph	Phényle
R	Substituant (alkyle, aryle ou autre)
TMS	Triméthylsilyles

 **Chromatographie et spectroscopie**

CCM	Chromatographie sur couche mince
R_f	(CCM) Rapport frontal
DRX	Diffraction des rayons X
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
IR	Infrarouge
IRTF	(IR) Infrarouge à transformée de Fourier
ν	(IR) Vibration d'élongation
T	(IR) Transmittance
RMN	Résonance magnétique nucléaire
¹³C	(RMN) Carbone 13
¹³C{1H} JMOD	(RMN) Spectre du carbone 13 avec distinction de phase
COSY	(RMN) <i>Correlation spectroscopy</i>
δ	(RMN) Déplacement chimique
d	(RMN) Doublet
dd	(RMN) Doublet de doublets
ddd	(RMN) Doublet de doublets dédoublés
Dept-90	(RMN) <i>Distortionless enhanced polarization transfer</i>
¹H	(RMN) Proton
HMBC	(RMN) <i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HSQC	(RMN) <i>Heteronuclear single quantum correlation</i>
m	(RMN) Multiplet
s	(RMN) Singulet
UV-Vis	Ultraviolet- visible
A	(UV-Vis) Absorbance
ε	(UV-Vis) Coefficient d'absorption (ou d'extinction molaire)
λ	(UV-Vis) Longueur d'onde
XPS	Spectroscopie photoélectronique par rayons X

 **Unités et constantes physiques**

°C	Degré celsius
CI₅₀	Concentration inhibitrice du DPPH à 50%
éq	Équivalent molaire
g	Gramme

h	Heure
L	Litre
L.mol⁻¹.cm⁻¹	Litre.mole ⁻¹ .centimètre ⁻¹
µg	Microgramme
µL	Microlitre
µM	Micromolaire
mL	Millilitre
mm	Millimètre
mmol	Millimole
mn	Minute
mol	Mole
nm	Nanomètre
p.f.	Point de fusion
ppb	<i>Part per billion</i>
ppm	<i>Part per million</i>
T	Température

☞ Autres abréviations	
∈	Appartient à
&	Et
Δ	Chauffage
aq	Aqueux
COF	<i>Covalent organic framework</i>
DEL	Diode électroluminescente
DFT	<i>Density functional theory</i>
E/ Z	<i>Cis/ trans</i>
IUPAC	<i>International union of pure and applied chemistry</i>
µo	Micro-ondes
Nu	Nucléophile
PI ou % d’Inhibition	Pourcentage d’inhibition du radical DPPH
QSAR	<i>Quantitative structure activity relationship</i>
Rdt	Rendement calculé à partir du produit non recristallisé
RMC	Réaction multicomposants
<i>Cinachyrella sp.</i>	<i>Cinachyrella sponge</i>
VIH	Virus de l’immunodéficience humaine

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	i
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	iii
TABLE DES MATIÈRES	vi
LISTE DES FIGURES.....	xi
LISTE DES SCHÉMAS.....	xv
LISTE DES TABLEAUX	xviii
INTRODUCTION.....	2
PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
CHAPITRE I :	
GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS	5
I.1. LES DÉRIVÉS CARBONYLÉS	6
I.2. RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS CARBONYLÉS.....	8
I.2.1. Réactions d'addition nucléophile.....	10
I.2.1.a. Addition des cyanures.....	10
I.2.1.b. Acétalisation	11
I.2.1.c. Addition des organo-métalliques et -halogénures	11
I.2.1.d. Addition des amines	12
I.2.1.e. Identification de la fonction carbonyle : test à la DNPH	13
I.2.2. Réactivité de l'hydrogène en α	14
I.2.2.a. Énol et énolate.....	14
a. 1) Tautomérie céto-énolique	14
a. 2) L'ion énolate	15
I.2.2.b. Alkylation en α d'une fonction carbonyle	15
I.2.2.c. Halogénéation (test haloforme).....	16
I.2.2.d. Condensation aldolique	17
d. 1) Aldolisation, cétylisation et crotonisation.....	17
d. 2) Aldolisation intramoléculaire.....	18
d. 3) Aldolisation croisée & aldolisation mixte.....	20

d. 4) Synthèse des chalcones.....	21
CHAPITRE II :	
CHIMIE DES HYDRAZONES	24
II.1. LES HYDRAZONES	25
II.2. SYNTHÈSE DES HYDRAZONES.....	27
II.2.1. Condensation entre une hydrazine et un carbonyle	27
II.2.2. Synthèse assistée par micro-ondes avec et sans solvant (ou catalyseur).....	28
II.2.3. Co-condensation entre une hydrazine et un carbonyle.....	30
II.2.4. Condensation entre un hydrazide et un carbonyle	31
II.2.5. Condensation entre une hydrazine et une imine	31
II.2.6. Couplage de sels de diazonium ou de chlorhydrates d'arylhydrazine avec des composés à méthylène actif.....	32
II.3. RÉACTIVITÉ DES HYDRAZONES.....	33
II.4. STABILITÉ HYDROLYTIQUE DES HYDRAZONES	36
II.5. INTÉRÊTS DES HYDRAZONES.....	37
II.5.1. Activités antioxydante et anti- tyrosinase	37
II.5.2. Inhibiteur de corrosion	38
II.5.3. Source d'énergie propre	39
II.5.4. Capteur colorimétrique de gaz.....	40
DEUXIÈME PARTIE : DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE.....	
CHAPITRE I :	
RÉSULTATS ET DISCUSSION	43
I.1. PROBLÉMATIQUE, OBJECTIF ET STRATÉGIE	44
I.2. SYNTHÈSE DES HYDRAZONES	45
I.2.1. Avant propos.....	45
I.2.2. Synthèse des cétones α , β -insaturées.....	47
I.2.2.a. Synthèse des chalcones	47
I.2.2.b. Synthèse des dibenzylidènocétones	48
I.2.3. Synthèse des dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones.....	50
I.2.4. Stabilité et stéréochimie	53

I.2.5. Résultats des analyses spectroscopiques IR, UV-Vis, RMN du ^1H et ^{13}C	55
I.2.5.a. Spectroscopie infrarouge.....	55
I.2.5.b. Spectroscopie UV-Visible	58
I.2.5.c. Etude des propriétés de solvatochromisme des hydrazones H2 et H4.....	60
c. 1) Effet du solvant sur le spectre de l'absorbance	60
c. 2) Résultats du solvatochromisme	61
I.2.5.d. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du ^1H et ^{13}C	63
I.2.6. Analyse des structures cristallines	77
I.2.7. La surface de <i>Hirshfeld</i>	83
I.2.7.a. Principe de la surface de <i>Hirshfeld</i>	83
I.2.7.b. Propriétés de la surface de <i>Hirshfeld</i>	83
b. 1) Les distances d_e et d_i	83
b. 2) La distance d_{nom}	84
I.2.7.c. Analyse de la surface de <i>Hirshfeld</i>	84
I.2.8. Diffraction des rayons X sur poudre	86
I.3. SYNTHÈSE D'UNE PYRAZOLINE AVEC PASSAGE PAR UN INTERMÉDIAIRE HYDRAZONE	87
I.3.1. Intérêts et travaux antérieurs relatifs aux pyrazolines	87
I.3.2. Synthèse de la pyrazoline P	88
I.3.3. Résultats des analyses spectroscopiques IR et UV-Visible de la pyrazoline P.....	90
I.3.3.a. Spectroscopie infrarouge.....	90
I.3.3.b. Spectroscopie UV-Visible	91
I.4. SYNTHÈSE D'HYDRAZIDE-HYDRAZONE, DE BIS-AZINE ET D'AUTRES COMPOSÉS AZOTÉS	92
I.4.1. Intérêts et travaux antérieurs relatifs aux benzamides & hydrazides-hydrazones.....	92
I.4.2. Essai de synthèse de l'hydrazide-hydrazone Hd-H et préparation d'autres produits azotés intermédiaires	93
I.4.2.a. Synthèse monotope séquentielle.....	94
I.4.2.b. Synthèse multi-étapes	97
I.4.3. Synthèse de la bis-azine bA.....	100
I.4.4. Hydrolyse de la bis-azine et synthèse de son dérivé hydrazone H12.....	102
I.4.5. Résultats des analyses spectroscopiques IR, UV-Vis, RMN du ^1H et ^{13}C	104
I.4.5.a. Spectroscopie infrarouge.....	104
I.4.5.b. Spectroscopie UV-Visible	106

I.4.5.c. Spectroscopie RMN ¹ H et ¹³ C	107
I.5. VALORISATION DE QUELQUES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS	114
I.5.1. Évaluation de l'activité antibactérienne	114
I.5.1.a. Infections bactériennes	114
I.5.1.b. Résultats et interprétation du test préliminaire antibactérien	115
I.5.2. Évaluation de l'activité anti-oxydante.....	118
I.5.2.a. Stress oxydatif	118
I.5.2.b. Piégeage par le radical DPPH	118
I.5.2.c. Interprétation des résultats du test préliminaire antioxydant.....	119
CHAPITRE II :	
PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.....	124
II.1. GÉNÉRALITÉS	125
II.1.1. Produits utilisés.....	125
II.1.1.a. Réactifs	125
II.1.1.b. Solvants	125
II.1.1.c. Produits pour les tests biologiques	126
II.1.2. Appareillages d'analyse physique et spectrométrie	126
II.1.3. Détermination et affinement des structures cristallines	127
II.1.4. Calcul des surfaces de <i>Hirshfeld</i>	127
II.2. SYNTHÈSE DES CÉTONES α, β-INSATURÉES.....	129
II.2.1. Protocole de préparation des chalcones	129
II.2.2. Protocole de préparation des dibenzylidènocétones.....	129
II.2.3. Structures et caractéristiques des cétones α , β -insaturées synthétisées	130
II.3. SYNTHÈSE DES 2,4- DINITROPHÉNYLHYDRAZONES	134
II.3.1. Protocole de préparation des 2,4-dinitrophénylhydrazones	134
II.3.2. Structures et caractéristiques des 2,4-dinitrophénylhydrazones synthétisées.....	134
II.4. SYNTHÈSE D'UNE PYRAZOLINE EN PASSANT PAR UN INTERMÉDIAIRE HYDRAZONE	141
II.4.1. Protocole de préparation de la pyrazoline P	141
II.4.2. Structure et caractéristiques de la pyrazoline P	141
II.5. SYNTHÈSE D'UNE HYDRAZIDE-HYDRAZONE, SYNTHÈSE D'UNE BIS- AZINE ET D'AUTRES COMPOSÉS AZOTÉS	142

II.5.1. Protocoles de préparation de l'hydrazide-hydrazone Hd-H	142
II.5.1.a. Synthèse monotope.....	142
II.5.1.b. Synthèse multi-étapes.....	142
b. 1) Protocole 1	142
b. 2) Protocole 2	142
II.5.2. Préparation de la bis-azine bA.....	143
II.5.3. Préparation de l'hydrazone H12 à partir de la bis-azine bA.....	143
II.5.4. Structures et caractéristiques des hydrazones et / ou hydrazides obtenus	144
II.6. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES	146
II.6.1. Mode opératoire du test antibactérien	146
II.6.2. Mode opératoire du test antioxydant.....	147
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	150
BIBLIOGRAPHIE	157
ANNEXE.....	182
RÉSUMÉ.....	207
ABSTRACT	209
ملخص.....	211

LISTE DES FIGURES

PREMIÈRE PARTIE : **SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS

Figure 1. Structures de quelques composés carbonylés	7
Figure 2. Chalcones d'origine naturelle	8
Figure 3. Formes limites du groupe carbonyle	9
Figure 4. Sites actifs d'un composé carbonyle	9

CHAPITRE II : CHIMIE DES HYDRAZONES

Figure 5. Structure des hydrazones	25
Figure 6. Sources naturelles d'hydrazones	26
Figure 7. Hydrazones d'origine héli- synthétique	26
Figure 8. Caractère électrophile des hydrazones	33
Figure 9. Caractère nucléophile des hydrazones	34
Figure 10. Représentation du dipôle-1,3 des hydrazones	34
Figure 11. Sites actifs des hydrazones N-mono et N, N-disubstituées	35
Figure 12. Formes de résonance des alkyl- et acylhydrazones	37
Figure 13. Hydrazone à activités antioxydante et anti- tyrosinase	38
Figure 14. Mécanisme d'inhibition de la corrosion de 121 via des interactions physico - chimiques	39
Figure 15. Vues de dessus a) et de côté b) de la structure d'empilement AA de COF-JLU2	40

Figure 16. a) Nanofibres vapo-chromiques fabriquées à partir de tricyanofurane-hydrazone b) Changement de couleur des nanofibres suite au piégeage de vapeurs alcalines	41
--	-----------

DEUXIÈME PARTIE : DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Figure 1. La structure moléculaire de H9, montrant le schéma de marquage des atomes. Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%.....	52
Figure 2. La structure moléculaire de H10, montrant le schéma de marquage des atomes. Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%.....	53
Figure 3. Spectres IR des cétones α, β-insaturées C1-C9 synthétisées	55
Figure 4. Spectres IR de la cétone insaturée C9 et du réactif aldéhyde	56
Figure 5. Spectres IR des hydrazones synthétisées H1-H11.....	57
Figure 6. Spectres UV-Vis des cétones α, β-insaturées synthétisées	59
Figure 7. Spectres UV-Vis des 2,4-dinitrophénylhydrazones synthétisées	59
Figure 8. Spectres UV-Vis des hydrazones H2 et H4 dans le dichlorométhane ($0,5 \cdot 10^{-4}$ M)	60
Figure 9. Spectres UV-Vis des hydrazones H2 (gauche) et H4 (droite) dans deux solvants ($0,5 \cdot 10^{-4}$ M)	62
Figure 10. Spectre RMN ^1H de l'hydrazone H2 dans le CDCl_3	64
Figure 11. Simulation du spectre RMN ^1H de l'hydrazone H2	65
Figure 12. Spectre RMN ^1H de l'hydrazone H4 dans le CDCl_3	66
Figure 13. Simulation du spectre RMN ^1H de l'hydrazone H4	67
Figure 14. Spectre RMN ^{13}C de l'hydrazone H2 dans le CDCl_3	68
Figure 15. Spectre RMN ^{13}C de l'hydrazone H4 dans le CDCl_3	68
Figure 16. Spectre RMN ^1H de l'hydrazone H7 dans le CDCl_3	69

Figure 17. Spectres RMN ^1H des fragments 2,4-DNPhydrzones de H9 et H10 dans le CDCl_3.....	70
Figure 18. Spectres RMN ^1H des fragments résonnant à haut champ magnétique de H9 et H10 dans le CDCl_3	71
Figure 19. Spectre RMN ^{13}C de l'hydrazone H9 dans le CDCl_3	72
Figure 20. Spectre RMN ^{13}C de l'hydrazone H10 dans le CDCl_3	73
Figure 21. Spectre HSQC de l'hydrazone H10	74
Figure 22. Spectre RMN ^1H de l'hydrazone H11 dans le DMSO-d_6.....	75
Figure 23. Spectre RMN ^{13}C de l'hydrazone H11 dans le DMSO-d_6.....	76
Figure 24. Spectre HSQC de l'hydrazone H11	76
Figure 25. Présentation Ortep de l'unité asymétrique de H2. Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%	77
Figure 26. Présentation Ortep de la structure moléculaire de H4. Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%	77
Figure 27. Réseau des interactions non-covalentes (lignes en pointillés) dans la structure H2.....	79
Figure 28. Partie de l'empilement moléculaire de H2 formées via les interactions π-π (lignes en pointillés)	81
Figure 29. Réseau des interactions non-covalentes (lignes en pointillés) dans H4	82
Figure 30. Empilement π-π dans le composé H4.....	82
Figure 31. a) Surface tridimensionnelle de Hirshfeld en mode d_{norm} de H2 et H4 b) Les tracés des empreintes digitales bidimensionnelles de tous les contacts interatomiques c) Les surfaces de Hirshfeld tracées avec un indice de forme pour H2 et H4	85
Figure 32. Diagramme des contributions en pourcentage des différents contacts interatomiques à la surface de Hirshfeld de H2 et H4	85
Figure 33. Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre de H2	86
Figure 34. Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre de H4	86
Figure 35. Structures des pyrazolines et leurs formes oxydées et réduites	87

Figure 36. 1-phényl-2 pyrazoline	88
Figure 37. Spectre IR de la pyrazoline synthétisée P	91
Figure 38. Spectre UV-Vis de la pyrazoline synthétisée P	92
Figure 39. Spectre de masse du produit de la RMC dans CH ₃ OH/CH ₂ Cl ₂ (9 :1)	95
Figure 40. Structures symétriques	95
Figure 41. Présentation Ortep de la molécule bA	101
Figure 42. Spectre IR des hydrazides mB-Hd et bB-Hd	105
Figure 43. Spectres IR de la bis-azine bA et de son dérivé hydrazone H12	106
Figure 44. Spectres UV-Vis de la bis-azine bA et son dérivé hydrazone H12.....	107
Figure 45. Spectre RMN ¹ H de l'hydrazide mB-Hd dans le DMSO-d ₆	108
Figure 46. Spectres RMN ¹³ C et HSQC de l'hydrazide mB-Hd dans le DMSO-d ₆	108
Figure 47. Spectre HMBC de l'hydrazide mB-Hd dans le DMSO-d ₆	109
Figure 48. Spectre RMN ¹ H de la bis-azine bA dans le CDCl ₃	110
Figure 49. Spectre RMN ¹³ C de la bis-azine bA dans le CDCl ₃	111
Figure 50. Spectre HSQC de la bis-azine bA	112
Figure 51. Spectre COSY de la bis-azine bA	112
Figure 52. Spectre RMN ¹ H de l'hydrazone H12 dans le CDCl ₃	113
Figure 53. Dept-90 de l'hydrazone H12 dans le CDCl ₃	114
Figure 54. Activité antiradicalaire de l'hydrazone H2 et le Standard	120
Figure 55. Activité antiradicalaire de l'hydrazone base de Schiff H11 et le Standard ...	122
Figure 56. Structure de l'acide ascorbique	123

LISTE DES SCHÉMAS

PREMIÈRE PARTIE : **SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS

Schéma 1. Addition nucléophile	10
Schéma 2. Addition de cyanures	10
Schéma 3. Acétalisation	11
Schéma 4. Addition d'organozinc sur une cétone	12
Schéma 5. Addition d'organobromure sur un aldéhyde	12
Schéma 6. Formation de N-aryl aldimine.....	13
Schéma 7. Réaction de dérivation de la DNPH avec les composés carbonyles	13
Schéma 8. Tautomérie céto-énolique	14
Schéma 9. Formation de l'ion énolate	15
Schéma 10. Alkylation énantiosélective de l'énolate tributylétain	16
Schéma 11. Synthèse d'une α -bromocétone	16
Schéma 12. Test haloforme	17
Schéma 13. Synthèse du premier β -aldol	17
Schéma 14. Aldolisation baso-catalysée de l'acétone.....	18
Schéma 15. Aldolisation intramoléculaire de dione cyclique substituée	19
Schéma 16. Aldolisation intramoléculaire de dicétone linéaire	19
Schéma 17. Aldolisation croisée (ou mixte) cétone-aldéhyde	20
Schéma 18. Aldolisation croisée cétone-cétone	21
Schéma 19. Synthèse de chalcones par condensation aldolique de <i>Claisen-Schmidt</i>	22
Schéma 20. Synthèse de chalcone par micro-ondes et sans solvant	22

Schéma 21. Synthèse d'hétéroarylchalcones	23
---	----

CHAPITRE II : CHIMIE DES HYDRAZONES

Schéma 22. Synthèse de mono- et/ou bis-hydrazone	27
Schéma 23. Stratégie synthétique pour la génération d'une mono -hydrazone	28
Schéma 24. Synthèse d'amidohydrazone	28
Schéma 25. Synthèse d'un dérivé phénothiazine- carboxaldéhyde hydrazone sous ; reflux et micro-ondes	29
Schéma 26. Synthèse d'un dérivé thiophène hydrazone sous micro-ondes et en absence de solvant	29
Schéma 27. Synthèse d'hydrazones hétérocycliques sous micro-ondes et en absence de catalyseur et de solvant	30
Schéma 28. Représentation schématique de la synthèse du COF-JLU2	30
Schéma 29. Synthèse d' hydrazide-hydrazone	31
Schéma 30. Synthèse d'hydrazonocoumarine à partir d'une imine	31
Schéma 31. Synthèse de α -cétohydrazones via la méthode de <i>Japp-Klingemann</i>	32
Schéma 32. Mécanisme de diazénylation de composés à méthylène actif	33
Schéma 33. Réactivité des hydrazones	36

DEUXIÈME PARTIE : DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Schéma 1. Synthèse des chalcones	47
Schéma 2. Mécanisme de la condensation aldolique	48
Schéma 3. Synthèse des dibenzylidènes cétones	49
Schéma 4. Mécanisme de la double condensation aldolique	49

Schéma 5. Synthèse des 2, 4-dinitrophénylhydrazones H1-H8	50
Schéma 6. Synthèse des 2, 4-dinitrophénylhydrazones H9-H11	51
Schéma 7. Mécanisme de formation des hydrazones	52
Schéma 8. Mécanisme d'isomérisation E \leftrightarrow Z des 2,4-dinitrophénylhydrazones	54
Schéma 9. Première réaction de synthèse des pyrazolines.....	88
Schéma 10. Synthèse de pyrazolines à partir de chalcones	88
Schéma 11. Synthèse de la pyrazoline P	89
Schéma 12. Mécanisme 1 de formation de la pyrazoline P	89
Schéma 13. Mécanisme 2 de formation de la pyrazoline P	90
Schéma 14. Synthèse du p-chlorobenzohydrazide	93
Schéma 15. Synthèse one-pot de l'hydrazide-hydrazone Hd-H	94
Schéma 16. Mécanisme séquentiel de formation de l'hydrazide-hydrazone Hd-H	96
Schéma 17. Schéma réactionnel de la formation des composés symétriques bA et bB-Hd et asymétrique Hd-H	97
Schéma 18. Synthèse multi-étapes de l'hydrazide-hydrazone Hd-H et des intermédiaires benzohydrazides	98
Schéma 19. Mécanisme de formation du mono-benzohydrazide mB-Hd	99
Schéma 20. Mécanisme de formation du bis-benzohydrazide bB-Hd	100
Schéma 21. Synthèse de la bis-azine bA	101
Schéma 22. Formation de l'hydrazone H12 à partir de bA	102
Schéma 23. Hydrolyse acide de la bis-azine bA	103
Schéma 24. Synthèse de l'hydrazone H12 dérivant de bA	103
Schéma 25. Piégeage du radical libre DPPH [•]	119

LISTE DES TABLEAUX

DEUXIÈME PARTIE : DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Tableau 01. Données spectrales UV/Vis des 2,4-dinitrophénylhydrazones H2 et H4 dans des solvants organiques de polarités différentes	62
Tableau 2. Comparaison de certains paramètres géométriques dans les composés H2 et H4 avec la structure similaire extraite de la CSD	78
Tableau 3. Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) dans H2.....	80
Tableau 4. Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) dans H4.....	81
Tableau 5. Rapport de l'analyse spectrométrique de masse de la RMC	96
Tableau 6. Méthode de diffusion sur disque - zones d'inhibition (mm) des composés synthétisés et de l'antibiotique gentamicine	117
Tableau 7. Activité antioxydante in vitro de H2 et le Standard après 60mn	120
Tableau 8. Activité antioxydante in vitro de H11 et le Standard après 60mn	122

CHAPITRE II : PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

Tableau 9. Données cristallographiques et paramètres d'affinement	128
--	-----

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'azote est un élément d'une importance capitale en chimie. Malgré son nom, dérivé du grec, signifiant « privé de vie », il constitue avec le carbone, l'oxygène et l'hydrogène, un des principaux composants du vivant.

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets d'étude d'actualité, ceci s'explique par la présence de l'atome d'azote dans de multiples biomolécules naturelles.¹

Par ailleurs, afin de répondre à la demande croissante aux nouveaux principes actifs ayant un fort potentiel thérapeutique, l'industrie chimique doit trouver des moyens de synthèses rapides et efficaces. La chimie combinatoire est ainsi devenue l'outil majeur de cette industrie, en lui permettant la production de molécules constituant de véritables chimiothèques, variées en termes de structure et d'activité. En outre, d'innombrables méthodes synthétiques ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, quelques-unes d'entre elles ont été explorées au sein de notre laboratoire ; à travers la synthèse de mono/bis-hydrzones, de pyrazoline, d'hydrazides et d'hydrazide-hydrzone. Cependant, ces derniers portent tous sur le thème "hydrzone".

Les hydrzones constituent une classe importante de composés qui a reçu un intérêt thérapeutique considérable ces dernières années, pour le développement de nouveaux médicaments.^{2,3} Leurs structures contiennent deux atomes d'azote liés, de nature différente et une double liaison C=N dérivant de cétones ou d'aldéhydes,⁴ conjuguée avec une seule paire d'électrons de l'atome d'azote terminal. Ces fragments structuraux sont principalement responsables des propriétés physiques et chimiques des hydrzones.⁵ Ces synthons ont également suscité d'un grand intérêt dans le domaine de la synthèse organique tant que réactifs ou intermédiaires.⁶

Afin de mieux appréhender l'intérêt synthétique de notre travail de recherche, on a subdivisé le contenu du présent manuscrit en ces deux parties différentes :

♣ La première partie est consacrée à une mise au point bibliographique des travaux de recherche antérieurs par le biais de deux chapitres, incluant respectivement ; des

généralités sur la réactivité des dérivés carbonyles et une description de la chimie des hydrazones, notamment leur synthèse, réactivité, ainsi que leurs effets thérapeutiques.

♠ La seconde partie du manuscrit, s'articule également sur deux 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 carbonyles et azotés ciblés, accompagnées des mécanismes réactionnels relatifs. Ainsi qu'une description des résultats des analyses spectroscopiques de caractérisation, particulièrement ceux des nouvelles molécules azotées. Quelques investigations ont été élaborées vis-à-vis des nouvelles structures obtenues, à savoir ; l'étude cristallographique, la stabilité, la stéréochimie et les propriétés solvatochromiques. Ce chapitre sera réservé, également ; à la valorisation des produits obtenus par le biais de tests biologiques *in vitro*.

Le second chapitre sera consacré à définir et élucider notre thématique de recherche, en décrivant les techniques et protocoles expérimentaux en question.

Enfin, cette thèse sera clôturée par une conclusion et les perspectives envisagées.

Une partie des travaux réalisés au cours de cette thèse a fait l'objet d'une publication parue dans: Acta Cryst. C (2018), dont une copie figure en annexe.

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS

I.1. LES DÉRIVÉS CARBONYLÉS

Les aldéhydes et les cétones sont des composés naturels ou synthétiques courants. Ils sont souvent odorants, utilisés en cuisine,⁷ en industrie tant que solvants et intermédiaires dans la production de colorants, de plastiques, d'explosifs, de produits pharmaceutiques et surtout en parfumerie.^{8,9}

Ainsi, la plus simple des cétones aromatiques ; *l'acétophénone 1* (Figure 1) dont l'odeur sucrée et piquante s'apparentant à celle de la fleur d'oranger ou au jasmin, est utilisée dans la synthèse de nombreux composés pharmaceutiques.¹⁰ Tandis que le plus simple des aldéhydes aromatiques et éventuellement le plus utile industriellement de cette famille ;¹¹ *le benzaldéhyde 2* (Figure 1) ayant une odeur forte qui rappelle celle de l'amande amère, est utilisé en cosmétique comme dénaturant, et comme agent aromatisant.¹²

Le benzaldéhyde substitué en positions 3 et 4 par les groupements méthoxyle et hydroxyle, respectivement ; donne *la vanilline 3* (Figure 1). Il s'agit de l'aldéhyde aromatique naturel, le plus important et caractéristique parmi les multiples composants de l'arôme naturel de la vanille.¹³ La vanilline est utilisée comme intermédiaire chimique dans la fabrication de produits pharmaceutiques, cosmétiques et autres produits de la chimie fine.¹⁴ Elle a également des usages médicaux tant qu'agent anticlastogène et antimicrobien.¹⁵

Toutefois, plusieurs milliers de composés carbonylés ont été décrits selon leur nombre de cycles. Ainsi, la cétone monocyclique monoterpénique ayant une saveur de menthe,¹⁶ est connue par *la menthone 4* (Figure 1). Elle se trouve naturellement dans les huiles essentielles de plusieurs variétés de menthe. C'est d'ailleurs, la principale molécule responsable de son odeur. La menthone possède des propriétés anti-inflammatoires¹⁷ et immunomodulantes dans les infections de *Schistosoma mansoni*.¹⁸ Elle entre également dans la composition de certains arômes naturels que l'on ajoute dans les chewing-gums, la gélatine et les pâtisseries,¹⁶ pour son odeur aromatique mentholée caractéristique. D'autre part, *le camphre 5* (Figure 1) à odeur entêtante représente une cétone bicyclique ; il est extrait de l'huile du bois de camphrier.¹⁹ Il a été considéré jusqu'à la fin du 19^{ème} siècle comme un remède miracle. En effet, il a été utilisé dans la production du celluloïd,²⁰ d'explosifs,²¹ ainsi qu'en médecine pour ses propriétés antiseptiques et

légèrement anesthésiques.²² Cependant, le camphre est un poison selon le degré de l'exposition, car il peut causer chez les enfants de nombreux symptômes allant d'une simple céphalée jusqu'aux convulsions et même la mort par arrêt respiratoire après ingestion, inhalation ou exposition cutanée.²³

Lorsque la liaison C=O est conjuguée avec une ou plusieurs liaisons C=C, les composés carbonylés peuvent être colorés. C'est le cas *des chalcones* **6** (Figure 1), de structures (1,3-diaryl-2-propèn-1-ones) dont la couleur passe du jaune à l'orange. Ces énones vinyliques aromatiques appartiennent à la famille des flavonoïdes présents dans un grand nombre de plantes et beaucoup de fruits et de légumes,^{24, 25} et représentent les principaux précurseurs de leurs biosynthèses.^{26, 27}

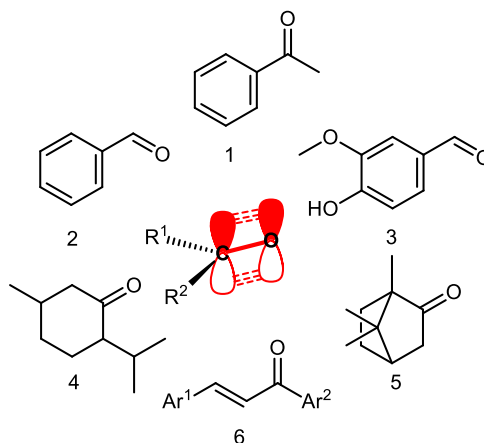


Figure 1. Structures de quelques composés carbonylés

Outre leur grande diversité naturelle, telles que la licochalcone A²⁸ **7** et la 3-méthoxy-4-hydroxyloncocarpine²⁹ **8** ; isolées respectivement à partir de *Glycyrrhiza inflata*³⁰⁻³² et des racines du *Lonchocarpus utilis* (Figure 2),²⁹ il existe également une grande variété de chalcones synthétiques.

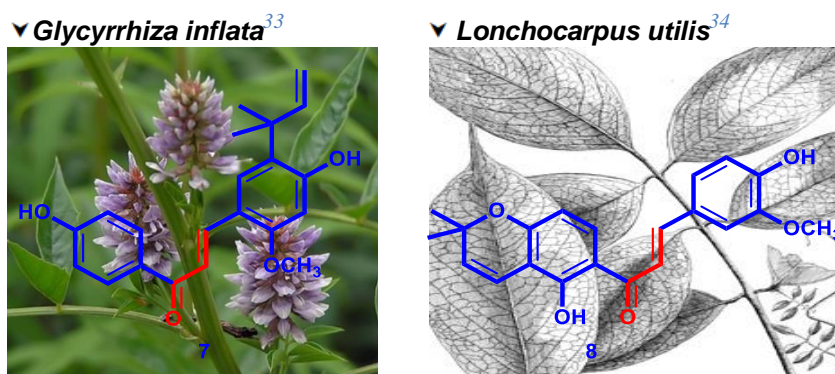


Figure 2. Exemples de chalcones d'origine naturelle

Les chalcones peuvent entreprendre de multiples réactions chimiques et se révèlent très utiles dans la synthèse de différentes biomolécules, telles que les pyrazolines,^{35, 36} les isoxazoles^{37, 38} et une grande variété d'autres composés hétérocycliques.^{39, 40}

Ces cétones α , β -insaturées aromatiques ont attiré l'attention des chercheurs en raison de leurs structures simples et leurs divers potentiels pharmacologiques.⁴¹⁻⁴⁴ En effet, elles peuvent agir comme anti-inflammatoire,⁴⁵⁻⁴⁷ antibactérien,⁴⁸⁻⁵² antifongique,⁵³⁻⁵⁵ antiviral,⁵⁶ antioxydant,⁵⁷⁻⁶⁰ et anti-VIH.⁶¹ Elles ont montré en outre une efficacité curative impressionnante dans la prévention et /ou le traitement de nombreuses maladies,⁶²⁻⁶⁴ telles que l'Alzheimer,⁶⁵⁻⁶⁷ la tuberculose,⁶⁸⁻⁷⁰ les maladies cardiovasculaires,⁷¹⁻⁷³ le diabète⁷⁴ et le cancer.^{68, 75-77}

Ainsi, la création de la liaison C=O a fait l'objet de multiples recherches. La fonction carbonyle occupe une place centrale en chimie organique, car il est possible de la convertir en de très nombreuses fonctions chimiques.⁷⁸ En outre, il existe beaucoup de réactions mettant en jeu le groupe C=O et permettant l'allongement de la chaîne carbonée par la création de liaisons C-C ; telle que l'action d'un organométallique sur le carbonyle sous des conditions précises. Certaines d'entre elles sont de plus stéréosélectives.^{79, 80}

I.2. RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS CARBONYLÉS

Les aldéhydes et les cétones sont fortement polaires,⁸¹ du fait de la présence du groupe carbonyle. La forte polarisation de cette liaison s'explique par l'existence de deux formes limites (Figure 3). La forme **B** contribue pour une part non négligeable dans la description

de la liaison ; or elle présente une séparation de charge très importante, ce qui explique le fort moment dipolaire de la liaison.⁸²

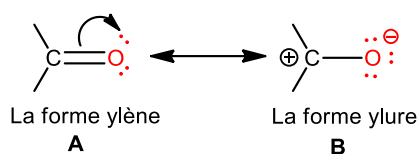


Figure 3. Formes limites du groupe carbonyle

La réactivité sur la double liaison peut être prédite en considérant la forme limite **B**. Elle montre que l'atome de carbone est un site pauvre en électron, alors que l'atome d'oxygène est un site riche en électron. En conséquence :

- Le carbone est un site électrophile,⁸³ qui peut subir l'attaque d'un nucléophile lors de réactions d'additions nucléophiles ;⁸⁴
- L'oxygène est un site basique au sens de *Brønsted* et de *Lewis*, qui peut réagir sur un acide de *Brønsted* (en particulier l'ion H^+) ou un acide de *Lewis*.^{85, 86}

Par ailleurs, les aldéhydes et les cétones peuvent subir des réactions de réduction⁸⁷, soit sous l'action des ions hydrure H^- ,⁸⁸ soit sous l'action de métaux.⁸⁹ Les aldéhydes peuvent en outre être oxydés en acides carboxyliques.⁹⁰

Enfin, lorsqu'ils existent ; les atomes d'hydrogène liés au carbone voisin de celui du groupe carbonyle (H en position α), sont acides et responsables d'une réactivité propre à certains composés carbonyles.⁹¹

La réactivité du groupe carbonyle qui est dominée par les réactions d'additions, peut être schématisée sur la **figure 4** suivante :

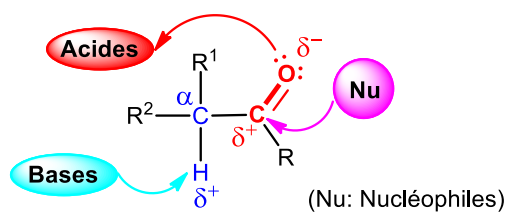


Figure 4. Sites actifs d'un composé carbonyle

I.2.1. Réactions d'addition nucléophile

Le groupement carbonyle présent aussi bien dans les aldéhydes que les cétones est de géométrie plane.⁹² Il comprend une liaison sigma entre le carbone hybridé sp^2 et l'atome d'oxygène ainsi qu'un recouvrement latéral des deux orbitales p des 2 atomes formant ainsi la liaison π . Du fait de la structure bien polarisée de ce groupement, le carbone étant électrophile et peut subir l'attaque de plusieurs nucléophiles.⁸⁴

Une des réactions les plus importantes pouvant se faire sur le carbonyle est l'addition nucléophile (Schéma 1) qui se fait sur le carbone du carbonyle.⁹³

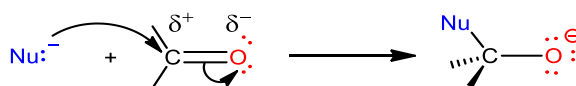


Schéma 1. Addition nucléophile

De cette manière ce carbone qui était de géométrie plane sp^2 se transforme en carbone tétraédrique sp^3 .⁹⁴

I.2.1.a. Addition des cyanures

L'addition du cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) aux composés carbonylés est un domaine très actif de la recherche en raison de la polyvalence synthétique des cyanohydrines.⁹⁵ *Bian et al. (2003)*, ont décrit la synthèse de la cyanohydrine triméthylsilyle éthers d'acylferrocènes **10** (Schéma 2) via l'ajout de TMSCN à divers acylferrocènes **9** en présence de ZnI_2 dans le dichlorométhane.⁹⁶ Le TMSCN est une source de cyanure plus sûre et plus efficace pour l'addition nucléophile aux composés carbonylés sous conditions douces.⁹⁵

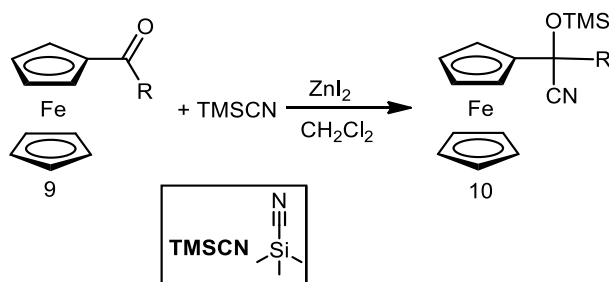


Schéma 2. Addition de cyanures

I.2.1.b. Acétalisation

La protection des aldéhydes et des cétones sous forme d'acétals est parmi des méthodes les plus utilisées. La réaction est généralement effectuée en présence d'acides.⁹⁷ Vu les inconvénients que porte cette méthode classique, à savoir le long temps de la réaction, le reflux, la température, les réactions secondaires indésirables et la non-sélectivité. Les lanthanides⁹⁸ et autres catalyseurs métalliques⁹⁹ se trouvent, cependant ; être excellents dans l'acétalisation sélective des composés carbonylés dans des conditions assez douces.

Si l'alcool utilisé était un diol, tel que l'éthanol, 2-diol (glycol), on obtient un acétal cyclique. Ainsi, en présence du **Ti⁴⁺-mont** (montmorillonite), l'acétalisation chimiosélective du composé dicarbonylé **11** ; le 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldéhyde s'est produite exclusivement au niveau d'un groupe formyle pour donner l'acétal cyclique **12** ; le 2-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-1,3-dioxolane (Schéma 3).¹⁰⁰

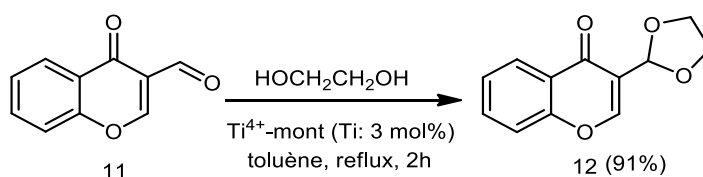


Schéma 3. Acétalisation

I.2.1.c. Addition des organo-métalliques et -halogénures

L'action des organométalliques sur les aldéhydes ou les cétones permet l'obtention respective d'alcools secondaires ou tertiaires.¹⁰¹

Cependant, le dérivé chiral 1,2- hydroxysulfonamide de camphre **15**, a été évalué par Yus & Ramón (2005),¹⁰² comme étant un promoteur chiral dans l'addition énantiosélective classique du réactif diméthylzinc **14** sur l'alkylarylcétone **13**, en présence de tétraisopropoxyde de titane **Ti(O *i*-Pr)₄**. L'alcool tertiaire correspondant **16** (Schéma 4), a été obtenu avec un très bon rendement de 89% et une énantiosélectivité qui a atteint 89%.

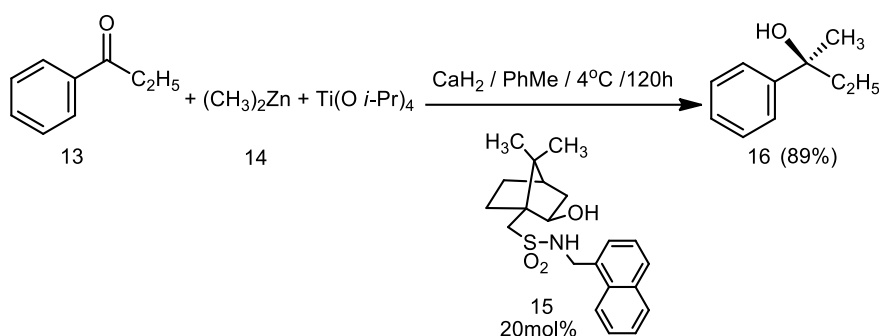


Schéma 4. Addition d'organozinc sur une cétone

En considérant les avantages associés aux réactifs métal-gel de silice, *Kapoor & Hwu* (2016),¹⁰³ ont développé de nouvelles méthodes de formation de liaisons C–C par l'intermédiaire d'organohalogénure, impliquant l'utilisation de sodium métallique imprégné de gel de silice (Na@SiO_2).

Ainsi, dans des conditions douces ; l'alkylation efficace de l'aldéhyde aromatique **17** avec l'organobromure **18**, a permis de donner l'alcool secondaire **19** (Schéma 5), en présence de Na@SiO_2 dans le THF à 25°C par une voie radicalaire.

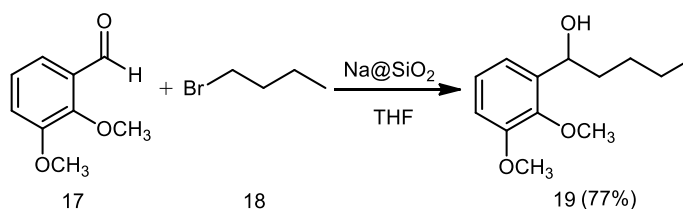


Schéma 5. Addition d'organobromure sur un aldéhyde

I.2.1.d. Addition des amines

Traditionnellement, les imines sont synthétisées à partir de la réaction des cétones ou des aldéhydes avec des amines en présence d'un catalyseur acide.¹⁰⁴ Elles sont souvent désignées par "base de *Schiff*" lorsqu'elles sont caractérisées structurellement par la présence du groupe azométhine, de formule générale $\text{R}^1\text{HC}=\text{NR}^2$; où R^1 et R^2 sont des groupes alkyles, aryles, cycloalkyles ou hétérocycliques.^{105, 106}

Le tris(2,2,2-trifluoroéthyl) borate $\text{B}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$ s'est avéré être un réactif doux et général pour la formation d'une variété d'imines par condensation d'amines avec des

composés carbonylés. Les *N*-(4-méthoxyphényl) aldimines sont tous accessibles en utilisant ce réactif à température ambiante. Les réactions sont simples sur le plan opérationnel et les produits sont obtenus sans procédure spéciale d'isolement.

En effet, la préparation de l'imine **22**; la *N*-(4-bromobenzylidène)-1-(3-méthoxyphényl)éthanamine qui a été isolée avec un excellent rendement de 92%, s'est faite suite à un mélange de stœchiométrie 1: 1 ; du 4-bromobenzaldéhyde **20** avec la 1-(3-méthoxyphényl) éthanamine **21** (Schéma 6).¹⁰⁷

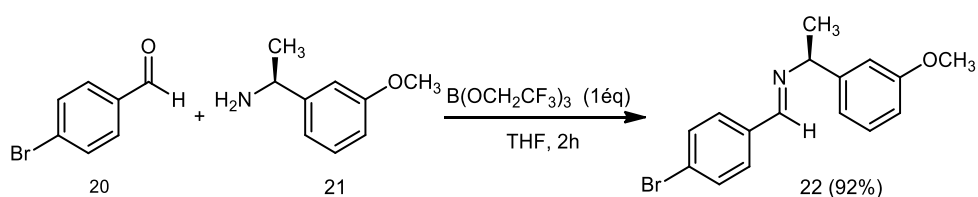


Schéma 6. Formation de *N*-aryl aldimine

I.2.1.e. Identification de la fonction carbonyle : test à la DNPH

La fonction carbonyle peut être attaquée par les amines et les hydrazines, qui sont de bons nucléophiles.¹⁰⁸ Cette propriété est utilisée dans un test qualitatif de caractérisation de la fonction carbonyle. Ainsi, en présence de la **DNPH** (abréviation usuelle de la 2,4-dinitrophénylhydrazine), les aldéhydes et les cétones **23** forment un précipité jaune-orange de 2,4-dinitrophénylhydrazone **24** (Schéma 7).¹⁰⁹ La présence de ce précipité coloré est le signe de l'existence d'une fonction carbonyle dans un échantillon.¹¹⁰ Cependant, cette méthode qui a été publiée pour la première fois par *Allen (1930)*¹¹¹ suivi de *Brady (1931)*¹¹², est devenue désuète ; l'identification des composés organiques se faisant dorénavant par des techniques spectroscopiques.

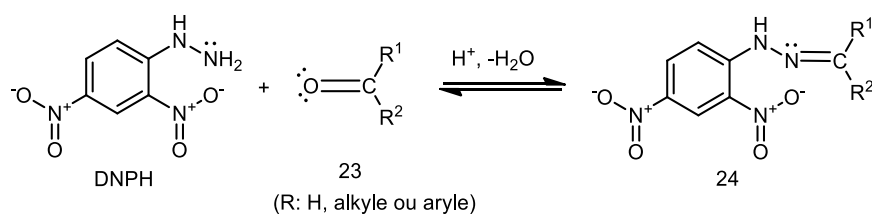


Schéma 7. Réaction de dérivation de la DNPH avec les composés carbonylés

Néanmoins, la dérivation de composés carbonyles avec la DNPH est considérée comme l'une des plus importantes méthodes quantitatives en analyse organique et l'une des plus largement utilisées. Le principal avantage de cette technique est la capacité d'analyser divers aldéhydes et cétones simultanément dans un mélange complexe.¹¹³ En effet, elle a été utilisée pour quantifier les aldéhydes et les cétones dans le plasma,^{114, 115} l'urine,^{116, 117} et d'autres échantillons biologiques,¹¹⁸⁻¹²⁰ ainsi que dans des échantillons d'air ambiant¹²¹ et d'eau potable emballée¹²².

Cette méthode se caractérise par la formation d'un dérivé stable issu de la réaction entre les composés carbonyles et un agent (ou réactif) dérivant. La DNPH est cependant le réactif le plus utilisé et recommandé dans cette méthode d'analyse standardisée.¹²³ Les produits DNPHydrzones de la réaction sont spécifiques à chacun des composés carbonyles et sont souvent séparés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC),^{113, 120, 124} identifiés et quantifiés par UV-Vis en raison de leur forte absorbance entre 350 nm et 370 nm.¹²⁵

I.2.2. Réactivité de l'hydrogène en α

I.2.2.a. Énol et énolate

a. 1) Tautomérie céto-énolique

Lorsqu'il existe un atome d'hydrogène en position α d'un groupe carbonyle, le composé peut exister sous deux formes en équilibre (Schéma 8) ; la forme aldéhyde ou cétone **25** et la forme énol **26** :¹²⁶

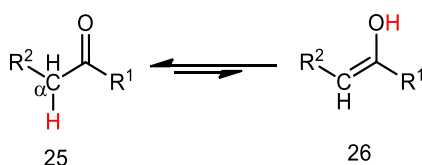


Schéma 8. Tautomérie céto-énolique

Un tel équilibre, dans lequel un atome d'hydrogène est transféré d'un atome à un autre au sein de la même molécule, est connu sous le nom de l'équilibre de tautomérie céto-

énolique. En général, cet équilibre est très déplacé vers la forme cétone ou aldéhyde au détriment de la forme énol, si bien que celui-ci peut être totalement négligé. Cependant, dans le cas où la forme énol est stabilisée en particulier par mésomérie et/ou par l'utilisation d'un solvant (anhydre) polaire aprotique, elle peut devenir prépondérante.

a. 2) L'ion énolate

L'hydrogène porté par le carbone en position α du groupement carbonyle a des propriétés faiblement acides. Il peut être arraché par une base forte de type B^- ; telle que NaOH, $NaNH_2$, NaH, $i-Pr_2NLi$ désigné par LDA pour diisopropylamidure de lithium (ou en anglais lithium diisopropylamide), pour donner un carbanion **27** stabilisé par résonance avec l'anion énolate **28** (Schéma 9). Ceci est la base de l'équilibre de la tautomérie céto-énol de ces composés en milieu basique.

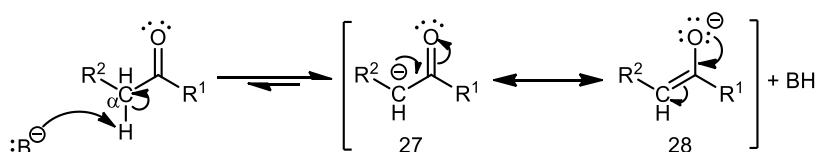


Schéma 9. Formation de l'ion énolate

I.2.2.b. Alkylation en α d'une fonction carbonyle

L'alkylation du carbone α d'une cétone ou d'un aldéhyde s'effectue en éliminant d'abord un proton du carbone α avec une base forte, puis en ajoutant l'halogénure d'alkyle approprié.¹²⁷

Toutefois, en se basant sur l'activité prometteuse des complexes Salen-Métal dans les réactions d'addition catalytique, *Doyle & Jacobsen (2005)*, ont exploré l'utilité possible de ces catalyseurs dans les réactions d'alkylation des énolates. Ainsi, le nucléophile énolate de tributylétain **29** a subi une alkylation par le bromure de propène **30**, en présence du complexe **M (salen)** pour fournir l' α -carbonyl substitué **31** (Schéma 10).¹²⁸

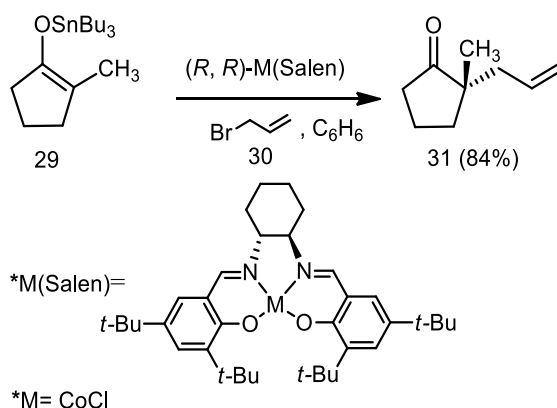
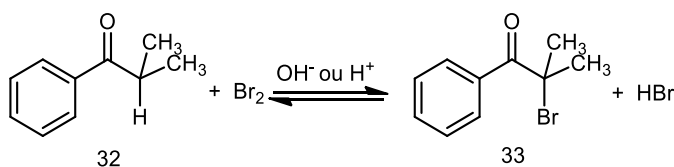


Schéma 10. Alkylation énantiosélective de l'énolate tributylétain

I.2.2.c. Halogénéation (test haloforme)

Lorsque Br_2 (Schéma 11), Cl_2 ou I_2 sont ajoutés à une solution basique ou acide d'aldéhyde ou de cétone **32**, on obtient respectivement un α -haloaldéhyde ou une α -halocétone **33**.^{129, 130}

Schéma 11. Synthèse d'une α -bromocétone

Cependant, si un aldéhyde ou une cétone possède deux ou plusieurs α -H, une substitution multiple de H par X peut avoir lieu. On peut favoriser la monohalogénéation en utilisant un excès de composé carbonyle par rapport à l'halogène moléculaire.¹²⁹

Par ailleurs, l'halogénéation en milieu basique peut être utilisée comme test caractéristique des cétones α -méthylées **34** ou de l'acétaldéhyde ($\text{CH}_3\text{C(=O)H}$).¹²⁹ La même réaction peut être employée également pour transformer une cétone α -méthylée en acide carboxylique¹³¹ **35** (Schéma 12). L'appellation haloforme vient du fait qu'au cours de la réaction il se forme CHX_3 . Selon que Br_2 , Cl_2 ou I_2 ont été utilisés il se forme respectivement du bromoforme (CHBr_3), du chloroforme (CHCl_3) ou de l'iodoforme (CHI_3). Quand cette réaction est utilisée en tant que test on utilise plutôt l'iode, car l'iodoforme CHI_3 **36** se dépose sous forme d'un précipité jaune caractéristique.¹³²

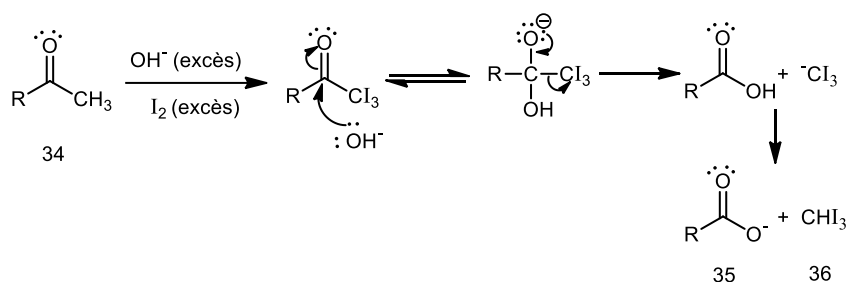


Schéma 12. Test haloforme

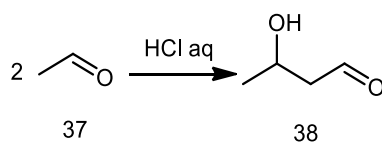
I.2.2.d. Condensation aldolique

d. 1) Aldolisation, cétolisation et crotonisation

L'ion énolate peut agir en tant que nucléophile dans une réaction d'addition nucléophile,^{133, 134} en particulier sur l'atome de carbone d'un groupe carbonyle.¹³⁵ Il se produit alors la réaction d'un énolate sur la cétone ou l'aldéhyde de départ.^{136, 137}

Ainsi, le traitement des cétones ou des aldéhydes possédant des hydrogènes en α de C=O par un milieu basique provoque une condensation d'une molécule sur l'autre. La première agit comme un nucléophile sur la deuxième qui se comporte comme un électrophile.

Lorsque la réaction est réalisée avec un aldéhyde, on parle alors d'une aldolisation et le produit obtenu est un β -aldol. Ainsi, la condensation aldol tire son nom de l'aldol **38** (3-hydroxybutanal), un nom introduit par *Wurtz* lors de la préparation de ce β -hydroxyaldéhyde **38** à partir de l'acétaldéhyde **37** (Schéma 13) en 1872.¹³⁸

Schéma 13. Synthèse du premier β -aldol

Tandis que les β -cétoles résultent de la dimérisation de cétones énolisables, il s'agit dans ce cas d'une cétole. ¹³⁹ La première étape de la réaction de l'auto-aldolisation baso-catalysée de l'acétone **39** est une addition donnant l'alcool diacétonique **40** ; la réaction en phase liquide peut se produire seulement jusqu'à ce β -cétole **40** du schéma 14.¹⁴⁰ Parfois, il

se forme également de petites quantités de la forme oxyde de méesityle déshydratée **41**.^{140,}

¹⁴¹ On parlera alors d'une crotonisation.¹⁴²

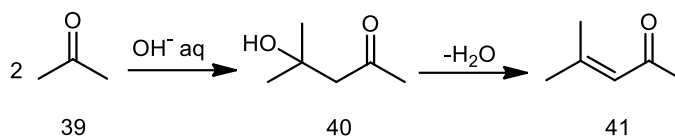


Schéma 14. Aldolisation baso-catalysée de l'acétone

Ces réactions (aldolisation, cétolisation) sont qualifiées de condensation aldolique.¹³⁸ C'est l'une des voies synthétiques les plus répondues et importantes en chimie organique, principalement pour la formation de nouvelles liaisons C-C.¹⁴³

Les aldols ou les cétoles possédant un hydrogène en β du groupe alcool peuvent subir une déshydratation intramoléculaire,¹⁴⁴ de la même façon qu'un alcool classique ;¹⁴⁵ c'est la réaction de crotonisation. Dans tous les cas, on obtient une cétone α, β -insaturée dans laquelle la double liaison formée est conjuguée avec la double liaison du groupe carbonyle.¹⁴⁶

Dans le cas où la crotone est très conjuguée donc particulièrement stable, par exemple avec un cycle aromatique, la réaction peut devenir tellement favorable que la réaction d'élimination se fait immédiatement après la formation du cétole ou de l'aldol.¹⁴⁷

d. 2) Aldolisation intramoléculaire

Un deuxième cas intéressant est celui de l'aldolisation intramoléculaire. Les composés carbonylés possédant deux fonctions aldéhydes ou cétones peuvent subir (dans des conditions acides ou basiques) ;¹³⁸ une aldolisation (ou cétole) intramoléculaire, tel que l'une d'entre elles puisse être énolesée et l'autre est suffisamment électrophile, pour conduire à une cyclisation.¹⁴⁸ Le produit majoritaire pour une réaction de cyclisation, peut être soit sous contrôle cinétique ou thermodynamique.¹⁴⁹

Le premier rapport d'une réaction aldolique asymétrique directe catalysée par une petite molécule était la cyclisation *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert* (1971).^{150, 151} La cyclisation aldolique intramoléculaire de la 1,3-dione cyclique substituée **42**, s'est déroulée

avec seulement 3mol% de proline **43** ; pour donner l'hydroxybicétone bicyclique **44** (Schéma 15),¹⁵² avec un excellent rendement et énantiosélectivité.¹⁵³ Un chauffage à reflux a conduit à la cétone α, β -insaturée **45** correspondante.¹⁵¹

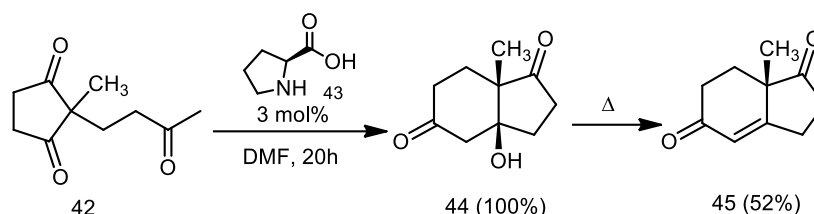


Schéma 15. Aldolisation intramoléculaire de dione cyclique substituée

Une autre méthode synthétique a été développée par *Kotani et al.* (2014), pour accéder aux β -tert-hydroxycyclohexanones **47**, avec des rendements et une énantiosélectivité élevés. Il s'agit de réactions aldoliques intramoléculaires asymétriques de dicétones **46**, catalysées par l'oxyde de phosphine ; **BINAPO** (BINAP représente le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle). La combinaison de tétrachlorosilane avec ce catalyseur chiral ((*S*)-4,4'-TMS₂-BINAPO+SiCl₄) a favorisé l'énolisation acétyle sélective des dicétones, et la réaction aldolique intramoléculaire ultérieure s'est produite de manière énantiosélective. L'introduction de deux groupes triméthylsilyles aux positions 4 et 4' dans le catalyseur dioxyde de BINAP ont amélioré l'énantiosélectivité (Schéma 16).¹⁵⁴

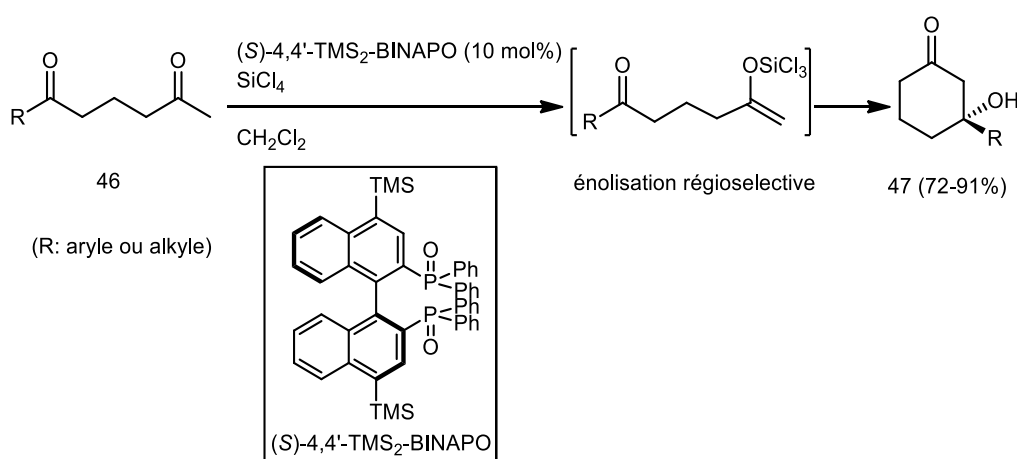


Schéma 16. Aldolisation intramoléculaire de dicétone linéaire

d. 3) Aldolisation croisée & aldolisation mixte

Lorsque deux composés carbonyles différents sont traités avec une base, on observe une aldolisation similaire à celle de l'auto-aldolisation. Cette réaction est connue sous le nom de d'aldolisation croisée.¹⁵⁵

Les réactions d'aldolisation croisée ou mixte, sont des réactions qui peuvent se produire entre des composés carbonyles différents.¹³⁸ Dans le cas de la mise en jeu de deux aldéhydes (ou deux cétones), on parlera d'une aldolisation croisée.^{156, 157} Par ailleurs, le couplage d'un aldéhyde avec une cétone est connue par l'aldolisation croisée ou mixte.^{157, 158} Souvent ces réactions sont suivies par une déshydratation ou crotonisation, qui s'effectue parfois suite à un chauffage afin de préparer des aldéhydes ou des cétones α,β -insaturées.^{159, 160}

Cette réaction peut cependant être intéressante si les composés carbonyles mis en jeu et les conditions opératoires sont tels qu'il n'y ait qu'un seul produit possible, ou tel que l'un des produits soit très majoritaire devant les autres.

Un premier cas intéressant est celui d'un aldéhyde non énolisable et suffisamment électrophile comme le benzaldéhyde. L'ajout progressif d'un aldéhyde ou d'une cétone symétrique, énolisables permet la formation d'un unique ion énolate, dans un milieu contenant un excès de benzaldéhyde, sur lequel la réaction d'énolisation se fait majoritairement.

Dans ce contexte, un procédé écologiquement inoffensif et efficace pour la préparation de β -hydroxycétones **50** (Schéma 17), a été développé par Wang *et al.* (2004), suite à des réactions aldoliques croisées (d'acétophénone et de cyclohexanone) **48** avec des (3-nitro- et 2-nitrobenzaldéhydes) **49** dans l'eau ; catalysée par Na_2CO_3 avec des rendements très élevés.¹⁶¹

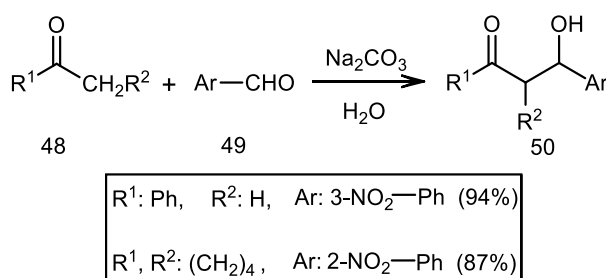


Schéma 17. Aldolisation croisée (ou mixte) cétone-aldéhyde

Toutefois, l'aldolisation croisée aldéhyde-aldéhyde et aldéhyde-cétone, procédant *via* un intermédiaire énamine, est l'un des piliers de la chimie synthétique.¹⁶² Notamment, concernant sa version catalytique, avec la proline et ses dérivés agissant comme catalyseurs hautement énantiosélectifs.¹⁶³ D'autre part, les réactions croisées intermoléculaires catalytiques cétone-cétone sont rares et représentent un défi de taille ; peu fréquent.^{162, 163} Probablement en raison de leur tendance à former des imines stables plutôt qu'énamines.

Cependant, *Malkov et al.* (2007),¹⁶⁴ ont pu identifier un alcool aminé vicinal ; le leucinole **53** comme un organocatalyseur efficace pour la réaction aldolique croisée asymétrique de l'isatine **51** (non énoilisable) avec l'acétone **52** pour donner la convolutamydine **54** (Schéma 18).

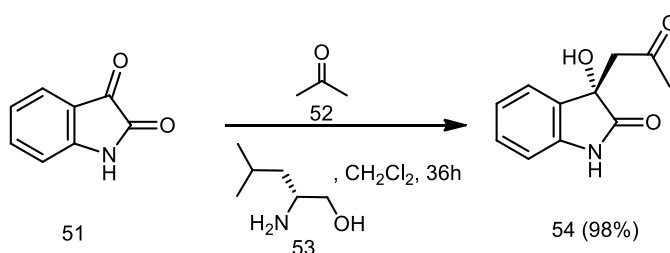


Schéma 18. Aldolisation croisée cétone-cétone

d. 4) Synthèse des chalcones

Il existe une grande variété de chalcones de structures (1,3-diarylprop-2-èn-1-ones)¹⁶⁵ synthétisées par le biais de protocoles relativement différents. Un certain nombre de schémas réactionnels ont été décrits pour la synthèse de ces composés. Parmi toutes les méthodes mentionnées, la condensation aldolique de *Claisen-Schmidt* occupe toujours une position avancée.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ D'autres techniques renommées incluent le couplage de *Suzuki*,¹⁷⁰ la réaction de *Wittig*,¹⁷¹ l'acylation de *Friedel-Crafts*,¹⁷² le couplage de *Sonogashira*,¹⁷³ ... etc.

Par ailleurs, la synthèse de chalcones **57** par condensation aldolique de *Claisen-Schmidt* est une réaction d'aldolisation-crotonisation, d'acétophénone **55** avec des aldéhydes aromatiques **56**, en présence d'un catalyseur basique ou acide,¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ et sous des conditions homogènes (Schéma 19).^{177, 178}

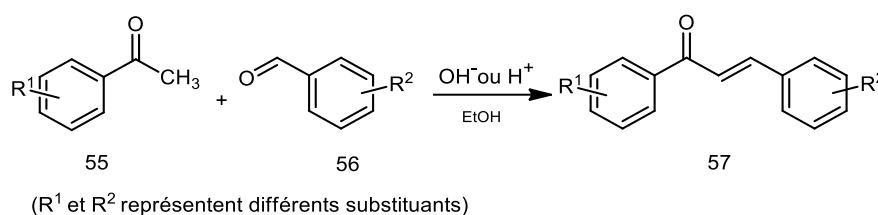


Schéma 19. Synthèse de chalcones par condensation aldolique de Claisen-Schmidt

D'autres variantes des conditions expérimentales classiques de la condensation de *Claisen-Schmidt*, ont été décrites. Leurs avantages consistent à concevoir et à développer de nouvelles voies de synthèse vers diverses chalcones bioactives, écologiquement souhaitables et économiquement viables.

En effet, la chalcone substituée **60** (Schéma 20), a été préparée par *Shorey et al.* (2013),¹⁷⁹ suite au couplage de la 1-([1,1'-biphényl]-4-yl)éthanone **58**, avec le benzaldéhyde substitué **59**; en présence du catalyseur solide **Mont-K10** (la montmorillonite K10). Cette réaction représente un exemple de la condensation de *Claisen-Schmidt* améliorée; dans des conditions d'activation par micro-ondes et de réaction sans solvant.

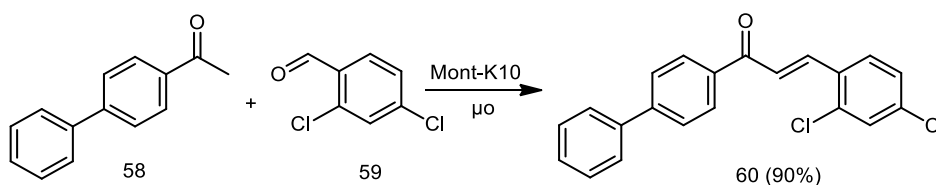


Schéma 20. Synthèse de chalcone par micro-ondes et sans solvant

Le développement d'autres stratégies améliorées pour la synthèse de composés carbonyles α , β -insaturés, visant un meilleur rendement, moins de temps de réaction et des effets secondaires minimaux; est toujours en demande.¹⁸⁰ Ces méthodes innovantes utilisent divers catalyseurs et/ou solvants dont le nitrate de lithium,¹⁸¹ les zéolithes greffées d'amine,¹⁷⁷ l'oxyde de zinc,¹⁸² le SOCl₂/EtOH,¹⁸³ le PEG400 (polyéthylène glycol) et le K₂CO₃ anhydre,¹⁸⁴ l'acide silicasulfurique,¹⁸⁵ le Zn/H₂O¹⁸⁶ et le liquide ionique de phosphonium,¹⁸⁷ etc.

Prenons à titre d'exemple ; l'investigation de *Basaif et al. (2005)*,¹⁸⁸ qui ont rapportés que la condensation aldolique croisée du (2-acétylpyrrole ou la 2-acétylpyridine) **61** avec des aldéhydes aromatiques **62** a été réalisée dans l'eau en phases hétérogènes en présence du bromure de cetyltriméthylammonium **63** comme tensioactif cationique à température ambiante. Les réactions (Schéma 21) se sont produites en peu de temps avec d'excellents rendements de chalcones stéréosélectives ; de structures (2*E*)-3-Aryl-1-hétéroarylprop-2-èn-1-ones **64**, dans l'eau en tant que solvant respectueux de l'environnement.

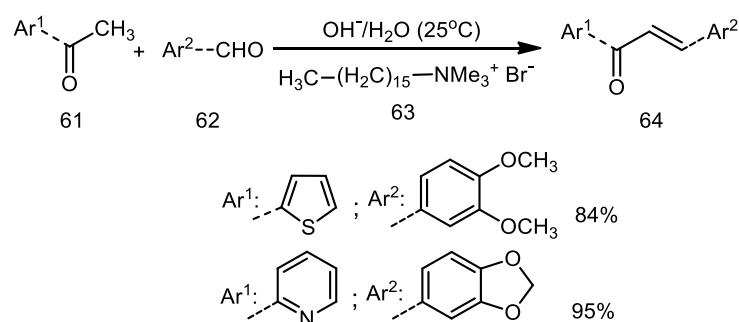


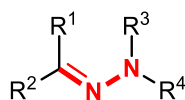
Schéma 21. Synthèse d'hétéroarylchalcones

CHAPITRE II

CHIMIE DES HYDRAZONES

II.1. LES HYDRAZONES

Les hydrazones représentent une famille de composés organiques comportant une structure (Figure 5) de type :



(R= H, alkyle, aryle ou hétéroaryle)

Figure 5. Structure des hydrazones

Les hydrazones sont largement présentes dans la nature, on cite à titre d'exemples:

La fausse morille ; *Gyromitra esculenta* est l'une des peu de produits naturels contenant des hydrazones,¹⁸⁹ à savoir la toxine ; gyromitrine (*N*-méthyl-*N*-formylhydrazones),^{190, 191} dont dix ont été identifiés dans le champignon frais.¹⁹² L'acétaldéhyde-*N*-méthyl-*N*-formylhydrazone **65** (Figure 6) (ou selon *IUPAC*, l'acide formique 2-éthylidène-1-méthylhydrazide) représente environ 88% du total, et l'ensemble des autres homologues de la gyromitrine où le groupe éthyle est remplacé par des groupes alkyles supérieurs, constitue environ 12%.¹⁹³

En outre, un sel trifluoroacétate de cinachyramine a été isolé à partir de l'éponge d'Okinawa *Cinachyrella* sp. Sa structure a été déterminée suite à une analyse spectroscopique et une dégradation dans des conditions acides. La cinachyramine **66** (Figure 6) est ainsi un nouvel alcaloïde d'origine naturelle marine, dont la structure renferme un système de cage sans précédent ; possédant une hydrazone et un aminal.¹⁹⁴

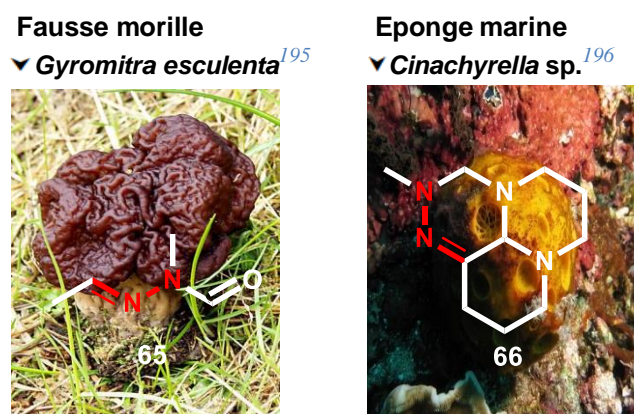


Figure 6. Sources naturelles d'hydrazones

Le motif hydrazone est également présent dans les structures de nombreuses molécules hémi-synthétiques, telles que les hydrazones 68 à base de pipérine 67 (Figure 7) ; un alcaloïde isolé du poivrier noir ; *Piper nigrum* Linn.¹⁹⁷

Ainsi que les hydrazones 70 préparées à partir de la fraxinellone 69 (Figure 7) ;¹⁹⁸ un limonoïde dégradé naturel isolé du *Dictamnus albus*,¹⁹⁹ *Dictamnus dasycarpus*²⁰⁰ et *Melia azedarach*.²⁰¹

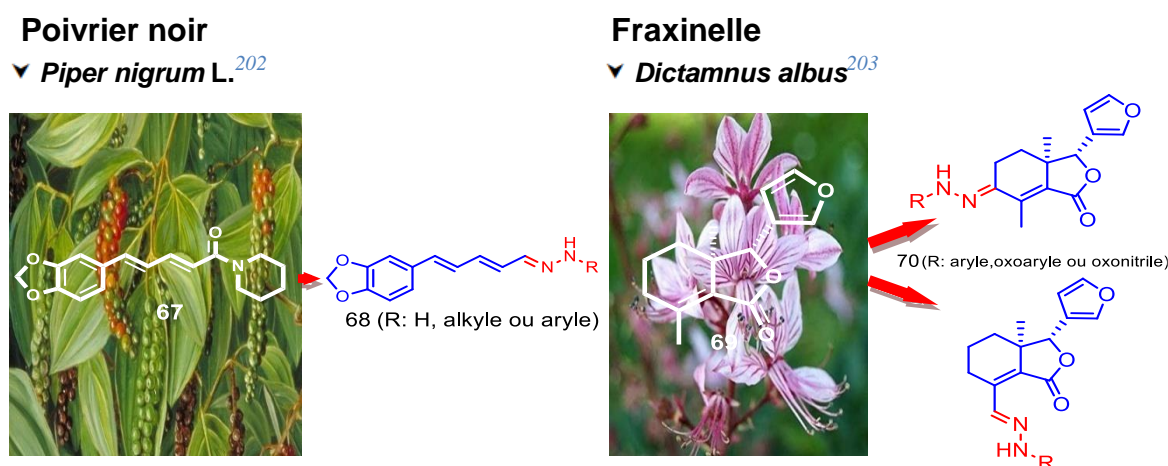


Figure 7. Hydrazones d'origine hémi-synthétique

Toutefois l'obtention des hydrazones par synthèse totale reste la voie la plus commune. La facilité de préparation, la grande stabilité hydrolytique par rapport aux imines (les divers facteurs de cette stabilité seront discutés dans la section II.4.) et la tendance à la cristallinité, sont toutes des caractéristiques souhaitables des hydrazones. En raison de ces

avantages, les hydrazones ont été à l'étude depuis longtemps, mais une grande partie de leur chimie de base reste inexplorée.^{204, 205}

II.2. SYNTHÈSE DES HYDRAZONES

II.2.1. Condensation entre une hydrazine et un carbonyle

La méthode de synthèse la plus simple et la plus utilisée pour former une hydrazone, consiste à condenser une hydrazine **72** sur un aldéhyde (ou une cétone) **71**.⁵ On peut dès lors obtenir l'hydrazone **74**, l'azine **73**, ou un mélange des deux (Schéma 22) :

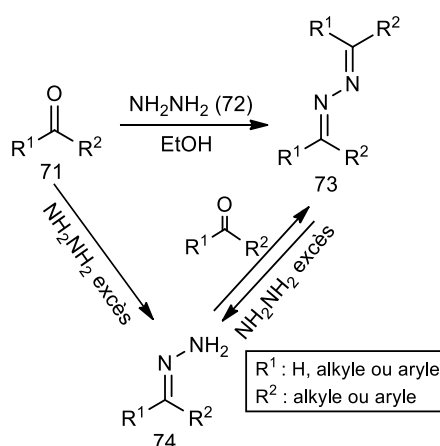


Schéma 22. Synthèse de mono- et/ou bis-hydrazone

Si l'hydrazine subit parfois une double condensation du composé carbonyle, l'utilisation d'hydrazines *N*-mono ou *N,N*-disubstituées permet aisément d'éviter ceci. C'est ainsi que Cui *et al.* (2008),²⁰⁶ ont pu synthétiser des dérivés mono-hydrazones **77**, en faisant condenser un alkyle- ou aryle-aldéhyde **76** avec la phénylhydrazine **75** ; dans du méthanol acide (Schéma 23). Il s'agit d'ailleurs de la méthode que nous adopterons (dans la deuxième partie du manuscrit) au cours de la synthèse des mono-hydrazones issues de divers types de composés carbonyles.

La stœchiométrie des réactifs et la nature du composé carbonyle de départ influencent également sur la structure du composé obtenu.

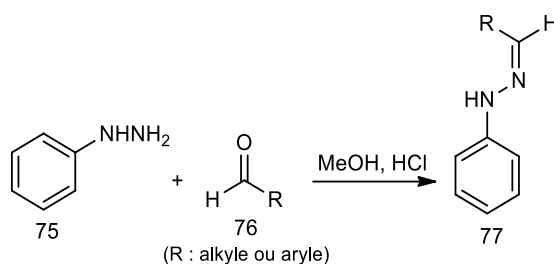


Schéma 23. Stratégie synthétique pour la génération d'une mono-hydrazone

Par ailleurs, en raison de la forte nucléophilie des atomes azotes de l'hydrazine, l'utilisation de cette méthode est difficile pour la préparation d'hydrazones ayant d'autres substituants électrophiles. Néanmoins, le groupe amide est moins réactif que la fonction cétone. Par conséquent, l'amidohydrazone de type isatine hydrazone **80** peut être préparée sélectivement selon *Bramson et al. (2001)* ;²⁰⁷ par condensation de l'isatine **78** substituée avec l'arylhyaazine **79** dans l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique (*Schéma 24*).

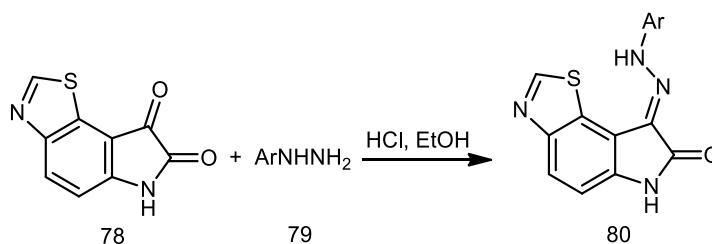


Schéma 24. Synthèse d'amidohydrazone

II.2.2. Synthèse assistée par micro-ondes avec et sans solvant (ou catalyseur)

Une condensation basée sur le protocole classique précédent,²⁰⁸ du 10-méthylphénouthiazine-3-carboxaldéhyde **81** avec la 4-nitrophénylhydrazine **82**, dans un rapport molaire unitaire et en présence d'acide acétique comme catalyseur, a été menée par *Torje et al. (2012)*.²⁰⁹ La 10-méthyl-phénouthiazine-3-carboxaldéhyde hydrazone **83**, est obtenue sous forme cristalline (*Schéma 25*) ; suite à un reflux dans un solvant constitué de toluène/éthanol pendant environ une demi-heure. Une augmentation considérable de la vitesse de réaction est observée, lorsque le mélange réactionnel a été soumis à une irradiation sous micro-ondes à 90°C, dans des tubes scellés.

Ainsi, la condensation assistée par micro-ondes apparaît comme un avantage technique offrant des résultats comparatifs dans un intervalle de temps de réaction relativement plus court.

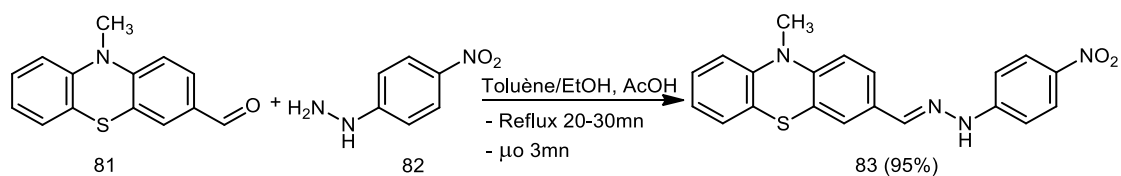


Schéma 25. Synthèse d'un dérivé phénothiazine-carboxaldéhyde hydrazone sous ;
reflux et micro-ondes

Plus récemment, *Singh et al.* (2019),²¹⁰ ont décrit la synthèse d'un dérivé thiophène hydrazone **86** (Schéma 26), à partir de la 1-(thiophèn-2-yl)éthanone **84** avec un équivalent de benzohydrazide **85** ; en employant l'argile acide comme catalyseur. Le protocole développé utilise l'irradiation par micro-ondes à 90°C, en absence de solvant avec un rendement remarquable de 92%.

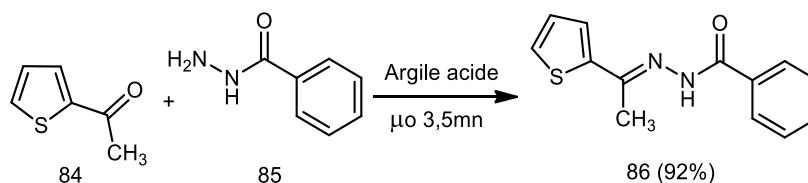


Schéma 26. Synthèse d'un dérivé thiophène hydrazone sous micro-ondes et en absence de solvant

Par ailleurs, la même réaction de **84** avec **85** dans l'éthanol (Schéma 26), a été menée sous reflux et catalysée par l'acide acétique, mais a présenté un rendement de seulement 68% pour une durée de 4 heures de réaction.

Toutefois, la réaction rapportée par *Jeselnik et al.* (2001),²¹¹ entre des dérivés 5-oxobenzopyran-2(1H)-ones **87**, avec une variété d'hydrazines aromatiques et hétéroaromatiques **88** (Schéma 27) ; est remarquablement accélérée lors de l'irradiation par micro-ondes en absence de tout catalyseur, support solide ou solvant ; offrant ainsi une voie écologique vers plusieurs hydrazones hétérocycliques **89**.

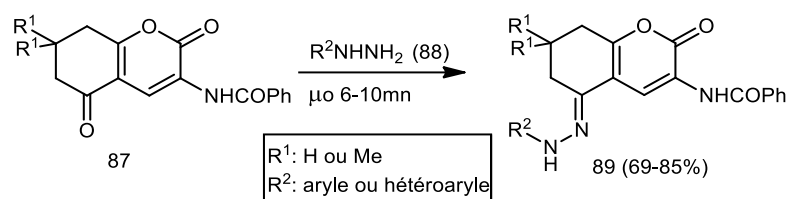


Schéma 27. Synthèse d'hydrazones hétérocycliques sous micro-ondes et en absence de catalyseur et de solvant

II.2.3. Co-condensation entre une hydrazine et un carbonyle

Pour la première fois, une charpente organique covalente ; **COF-JLU2** (*Covalent organic framework*) **91** liée à une azine, a été conçue par *Li et al. (2015)*,²¹² suite à une co-condensation de deux monomères ; l'hydrate d'hydrazine ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) et le 1,3,5-triformylphloroglucinol **90** (Schéma 28). Cette synthèse a eu lieu dans des conditions solvothermiques durant cinq jours, dans le mélange **THF/MeOH** à 120 °C et en présence de l'acide acétique comme catalyseur. Le nouveau matériau présentant une adsorption remarquable pour le dioxyde de carbone, a été isolé sous forme de poudre rouge avec un rendement de 70%.

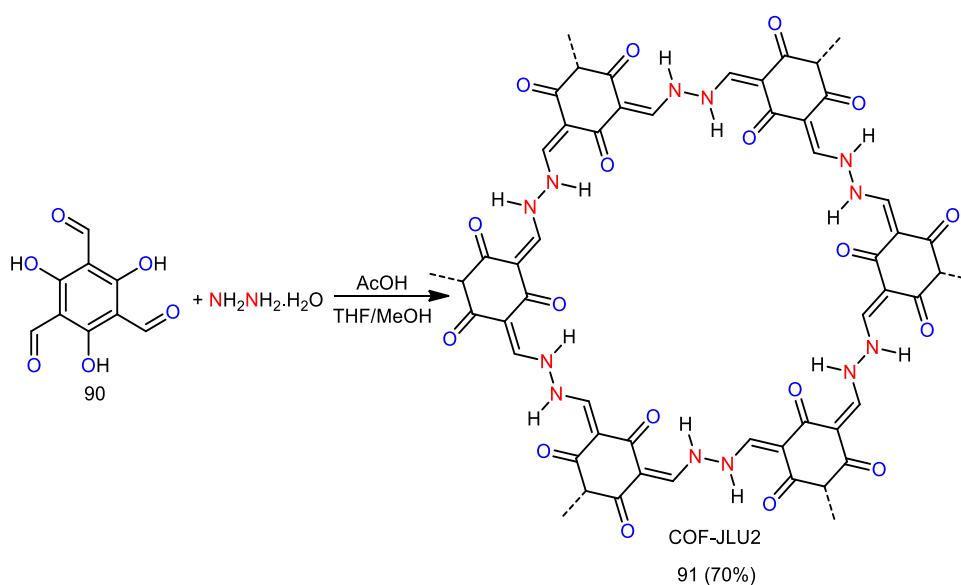


Schéma 28. Représentation schématique de la synthèse du COF-JLU2

II.2.4. Condensation entre un hydrazide et un carbonyle

La synthèse d'hydrazone combinée de type hydrazide-hydrazone ; le 2-cyano-*N*'-(1-(pyridine-3-yl)éthylidène)acétohydrazide **95**, a été mise au point par *Mohareb et al.* (2011),²¹³ suite au couplage de la cyanoacétylhydrazine **92** avec la 3-acétylpyridine **93** dans le 1,4-dioxane **94** (Schéma 29).

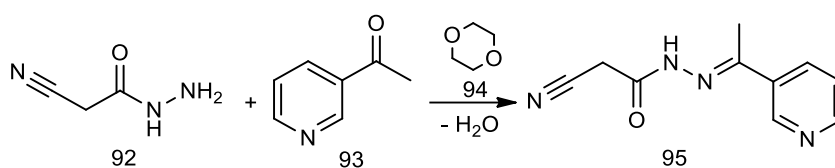


Schéma 29. Synthèse d'hydrazide-hydrazone

II.2.5. Condensation entre une hydrazine et une imine

Les réactions d'addition aux imines sont relativement moins développées que celles des composés carbonylés en raison de la faible électrophilie. Avec l'utilisation d'un activateur approprié, qui peut se lier avec l'atome d'azote de l'imine, l'électrophilie de l'imine peut être améliorée et une gamme de réactions d'addition nucléophile devient possible.²¹⁴

Dans ce contexte, la synthèse de la 2-hydrasonocoumarine **98** a été réalisée par *Borisov et al.* (2007),²¹⁵ suite à la condensation de l'imine **96** avec la 4-bromophénylhydrazine **97** (Schéma 30).

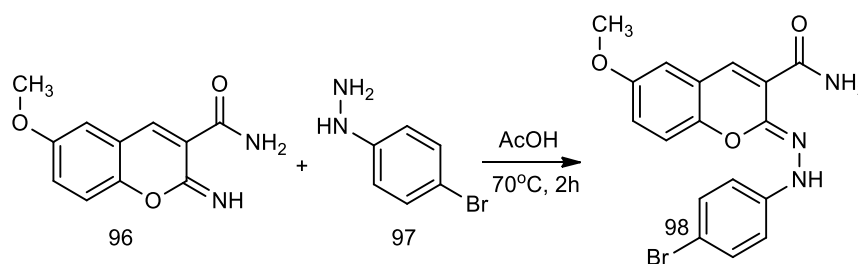


Schéma 30. Synthèse d'hydrasonocoumarine à partir d'une imine

II.2.6. Couplage de sels de diazonium ou de chlorhydrates d'arylhiazine avec des composés à méthylène actif

La synthèse de *Japp-Klingemann* est une méthode particulièrement adaptée à la synthèse des α -cétohydrazones,²¹⁶ pour lesquelles les rendements sont médiocres par la voie classique mentionnée ci-haut, en raison de la compétition entre les deux groupes carbonyles lors de la condensation de l'hydrazine. Il s'agit d'une addition d'un sel de diazonium sur des β -céto esters ou des β -céto acides **99** possédant un méthylène actif, les intermédiaires azoïques **100** se réarrangent en hydrazones **101** (Schéma 31). Dans le cas de β -céto acides, ces derniers sont susceptibles de se décarboxyler dans le milieu ;²¹⁷ conduisant aux α -cétohydrazones **102**.

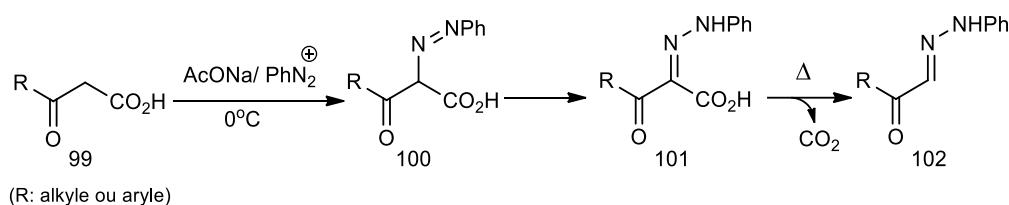


Schéma 31. Synthèse de α -cétohydrazones via la méthode de *Japp-Klingemann*

Récemment, *Barak et al. (2018)*,²¹⁸ ont décrit une approche de diazénylation des composés à méthylène actif **105** avec des chlorhydrates d'arylhiazine **103** en présence de diiode, dans des conditions aérobies et basiques. La réaction peut se dérouler soit sous chauffage, soit à température ambiante en présence de lumière DEL bleue, bien que cette dernière condition se soit avérée relativement efficace.

Vraisemblablement, le radical cation phényldiazène **104** instable est produit suite à l'oxydation par l'oxygène du chlorhydrate de phénylhiazine **103**. Il a le potentiel d'agir comme piègeur des intermédiaires radicalaires azotés **106** générés à partir des composés à méthylène actif **105**, en présence d'iode pour fournir les diazènes **107**. Ces derniers peuvent générer les hydrazones **108**, après une tautomérisation comme indiqué sur le schéma 32.²¹⁹ Cependant, il est possible d'obtenir les mêmes produits de réaction *via* un mécanisme ionique de type *Japp-Klingemann*.²¹⁸

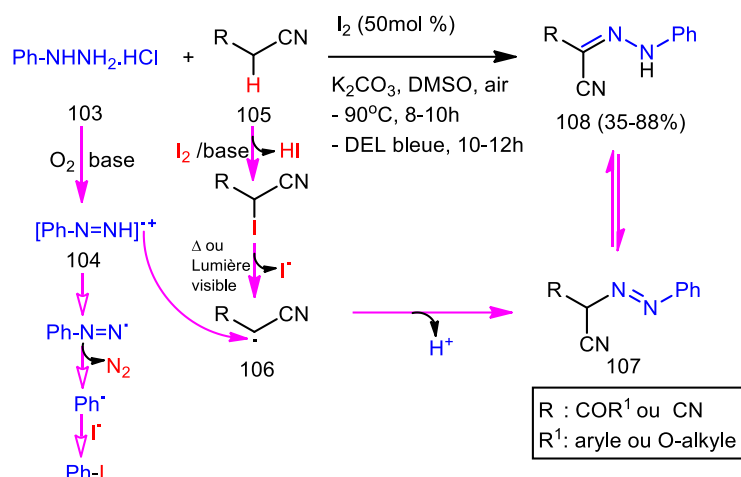
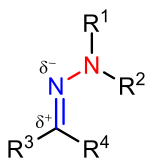


Schéma 32. Mécanisme de diazénylation de composés à méthylène actif

II.3. RÉACTIVITÉ DES HYDRAZONES

Les hydrazones sont caractérisées par leur squelette central N=N=C ; responsable de leur diversité réactionnelle. En effet, la réactivité de ces composés azotés peut être interprétée ; d'un point de vue structural, selon deux façons différentes :

- ◆ L'hydrazone est une imine *N*-substituée par une amine (Figure 8). Cette fonction leur confère un caractère électrophile,²²⁰ lié à la polarisation de la double liaison C=N ;²²¹ semblable à celui d'un composé carbonyle.²²²

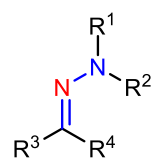


Imine *N*-substituée par une amine

(R¹ et R² représentent différents substituants)

Figure 8. Caractère électrophile des hydrazones

- ◆ L'hydrazone est une aza-énamine (Figure 9),²²³ induisant un caractère nucléophile au carbone de l'hydrazone ;^{224, 225} par la participation à la conjugaison du doublet non liant de l'azote terminal avec la liaison double C=N.²²⁶



aza-énamine

(R¹ et R² représentent différents substituants)**Figure 9.** Caractère nucléophile des hydrazones

Ce comportement permet au groupement hydrazone de générer un dipôle-1,3 (Figure 10).²²⁷

**Figure 10.** Représentation du dipôle-1,3 des hydrazones

Conséquemment, plusieurs types d'hydrazones ont été investis dans de nombreux processus de formation de liaisons C–N et C–C. Au cours desquels, c'est l'une ou l'autre des propriétés précédentes qui s'exprimera.²²⁶ Cela dépend fortement de la nature des substituants (R¹-R³) (Figure 11), de celle des partenaires de réaction (nucléophiles, électrophiles ou autres), du mode d'activation par différents catalyseurs et des conditions de réaction.²²⁸

Dans ce contexte, Wang *et al.* (2017),²²⁹ ont rapporté que les hydrazones *N*-monosubstituées **109** peuvent révéler un caractère nucléophile ambident centré en C et N (azote terminal) ; qui est fortement influencé par la nature des substituants (R¹ et R²). Tandis que, les *N,N*-dialkylhydrazones **110** se caractérisant par un comportement amphiphile au niveau du carbone azométhine,^{228, 230, 231} peuvent participer dans des réactions avec des nucléophiles (réactivité imine) et des électrophiles (réactivité aza-énamine) (Figure 11).⁶

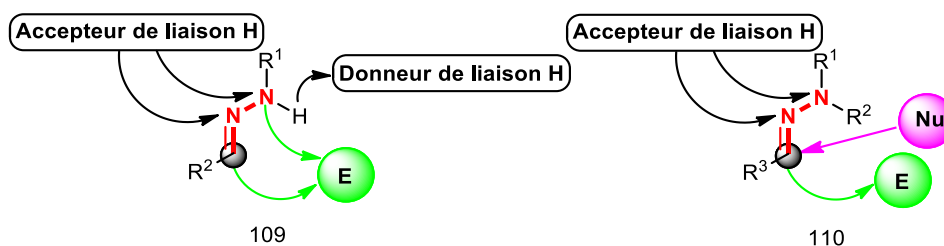


Figure 11. Sites actifs des hydrazones *N*-mono et *N,N*-disubstituées

Ainsi, la présence de ces nombreux sites actifs confère à ces composés diazotés une réactivité complexe et variée. Celle-ci met notamment en jeu des réactions avec des nucléophiles, des électrophiles et d'autres réactifs chimiques. Étant des nucléophiles ambidents,²³² les hydrazones réagissent avec des réactifs électrophiles avec la participation ; soit de l'atome d'azote en générant le composé **111** d'après *Li et al.* (2018),²³³ soit du carbone azométhine pour donner **112** ; selon *Akulov et al.* (2020).²³⁴ Tandis que les équipes de *Matador et al.* (2020)²³⁵ et *Su & Aprahamian* (2014)²³⁶, ont étudiés la possibilité d'attaque de cet atome de carbone par des nucléophiles pour former, respectivement ; des produits à la fois de substitution **113**, et d'addition **114**. Cependant, les bases fortes sont susceptibles de déprotoner les hydrazones pour former des anions de types **115**.^{5, 237} En outre, des réactions d'oxydation des hydrazones en composés diazo **116** ; ont été décrites par *Nicolle & Moody* (2014),²³⁸ alors que leur réduction en différentes hydrazines mono-, di- et trisubstituées **117** (*Schéma 33*), a été rapportée par *Matador et al.* (2020) ;²³⁹ suivant une nouvelle méthodologie à haut rendement. L'obtention de tous ces produits n'est possible, que sous des conditions opératoires judicieuses ; notamment la présence de réactifs et catalyseurs appropriés.

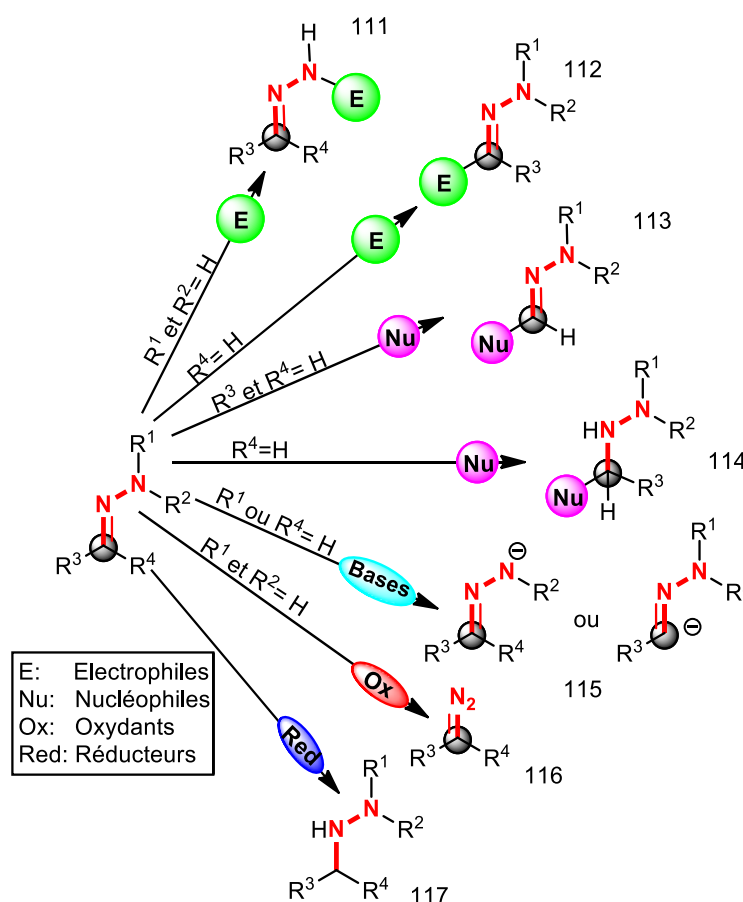


Schéma 33. Réactivité des hydrazones

II.4. STABILITÉ HYDROLYTIQUE DES HYDRAZONES

Les hydrazones possèdent une stabilité hydrolytique intrinsèque plus grande que celle des imines. Ceci pourrait être expliqué, par la participation du doublet de l'azote N^2 (de la fraction hydrazone $C=N^1-N^2$) dans la délocalisation électronique ; qui a été déjà expliquée dans la section précédente (Figure 10) et qui entraînerait ; d'après *Kalia & Raines (2008)*,²⁴⁰ l'augmentation de la densité de charge négative sur l'atome de carbone imine qui porte une charge négative formelle dans les structures de résonance **118** pour les alkyldiazones et **119** pour les acyldiazones (Figure 12), réduisant ainsi son électrophilie et par conséquent sa sensibilité envers l'hydrolyse d'où une plus grande stabilité hydrolytique.

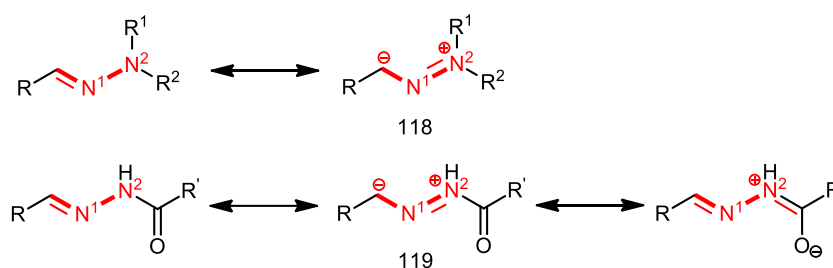


Figure 12. Formes de résonance des alkyl- et acylhydrazones

Cet argument a été confirmé plus récemment par *Jiao et al. (2019)*,²⁴¹ qui ont discuté en plus, d'une seconde raison sous-jacente ; pour laquelle les liaisons hydrazones ont une plus grande stabilité thermodynamique dans l'eau et sont plus inertes cinétiquement par rapport aux imines typiques (de structure $R-CH=N-R'$, où R et R' sont des groupes alkyles et/ou aryles).

Ainsi, l'atome N terminal de l'hydrazone est plus électronégatif par rapport à l'atome de carbone du groupement alkyle adjacent R' dans une imine typique. Cette électronégativité conduit à des effets inductifs attracteurs d'électrons,²⁴² capables d'atténuer la basicité de l'atome d'azote de la liaison imine. Il sera alors plus difficile de protoner la liaison C=N dans les hydrazones que dans les imines.²⁴¹

II.5. INTÉRÊTS DES HYDRAZONES

Les molécules possédant des doubles liaisons carbone-azote occupent une importance majeure tant sur le plan chimique que biologique.²⁴³ Les hydrazones en particulier, sont des composés bioactifs aux propriétés pharmacologiques considérables ;²³⁷ avec des caractéristiques intéressantes qui peuvent répondre à différents besoins d'intérêts industriel et environnemental.²⁴⁴ On cite à titre d'exemples quelques applications, en mettant l'accent en particulier sur celles ayant été développées ces six dernières années.

II.5.1. Activités antioxydante et anti-tyrosinase

Très récemment, un nouveau dérivé d'hydrazone **120**; la 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidène) cyclopentylidène)-2-(2,4-dinitrophényl)hydrazine (Figure 13), a été synthétisé et évalué pour ses activités biologiques par une thésarde faisant partie de notre groupe de recherche ; sous la direction du Pr. Sid A..

Les résultats biologiques obtenus par *Saouli et al. (2020)*,²⁴⁵ ont révélé que ce composé présente une activité antioxydante plus élevée ($IC_{50} = 6,95 \pm 0,03$) μM par rapport aux standards BHA et BHT (qui sont respectivement ; l'hydroxyanisole et l'hydroxytoluène butylés) par dosage de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$, et une activité inhibitrice de l'enzyme tyrosinase intéressante ($IC_{50} = 15,84 \pm 1,10$) μM , environ 2 fois plus que celle de l'acide kojique (5-Hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one) qui a servi de référence.

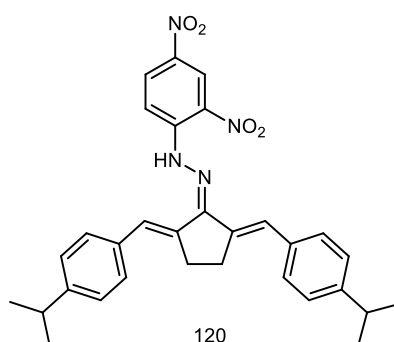


Figure 13. Hydrazone à activités antioxydante et anti- tyrosinase

II.5.2. Inhibiteur de corrosion

Depuis peu et également en vue de la valorisation de dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones, une évaluation de l'activité anti-corrosive a été menée sur l'hydrazone ; la (*E*)-1-(2,4-dinitrophényl)-2-(4-isopropylbenzylidène)hydrazine **121**(Figure 14), synthétisée par un thésard de notre groupe de recherche sous la direction du Pr. Sid A. et en collaboration avec le laboratoire des Molécules et Applications de l'université de Tébessa.

Les propriétés d'inhibition de la corrosion de ce composé sur de l'acier au carbone API 5L-X60 dans une solution HCl 1,0 M ; ont été évaluées par XPS (spectroscopie photoélectronique par rayons X). Les résultats obtenus par *Khamaysa et al. (2020)*,²⁴⁶ ont révélé que le composé testé agit comme un bon inhibiteur de corrosion avec une efficacité d'inhibition qui a atteint 96,32% à une concentration de $5 \cdot 10^{-3}$ M. La technique de polarisation a indiqué que **121** est un inhibiteur de caractère mixte, empêchant simultanément les réactions anodiques et cathodiques. Une étude computationnelle *via* la méthode de la *DFT* a été mise au point. Ses résultats ont indiqué que la présence de

groupes de type nitro dans la structure de l'échantillon sont en faveur d'un excellent inhibiteur de corrosion, fournissant une efficacité d'inhibition importante par rapport aux dérivés d'hydrazone étudiés auparavant. Ainsi, cette investigation pourrait être une cible pour de futurs efforts de recherche dans l'inhibition de la corrosion.

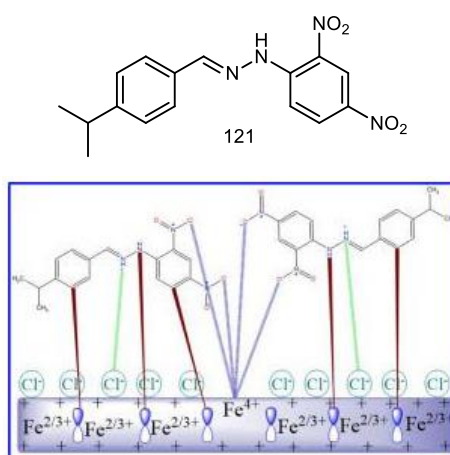


Figure 14. Mécanisme d'inhibition de la corrosion de 121 via des interactions physico-chimiques

II.5.3. Source d'énergie propre

L'augmentation spectaculaire de la quantité de gaz à effet de serre, comme le dioxyde de carbone et le méthane, dans l'atmosphère principalement causée par la consommation rapide de combustibles fossiles conduit en partie au réchauffement climatique.²⁴⁷ Ce sérieux problème environnemental mondial a suscité des inquiétudes largement publiques et une grande attention scientifique.

Dans ce contexte, une nouvelle charpente organique covalente liée à l'azine (COF-JLU2) **91** (Schéma 28) a été conçue avec succès par *Li et al.* (2015).²¹² Cette charpente cristalline (Figure 15), possède non seulement une taille de pore relativement petite par rapport à la plupart des autres 2D-COFs, mais a également un grand nombre de sites actifs d'hétéroatomes dans la paroi des pores. Ces caractéristiques structurelles améliorent la capacité de stockage des gaz. En effet, cette charpente a présenté une excellente capture de CO₂ et une sélectivité de son adsorption par rapport à N₂, ainsi que des performances exceptionnelles en stockage de H₂ et CH₄. Il s'agit toutefois, d'une source d'énergie

propre. Actuellement, des recherches sont en cours pour la conception et la construction de nouvelles COFs fonctionnels à intérêts catalytique, énergétique, et environnemental.

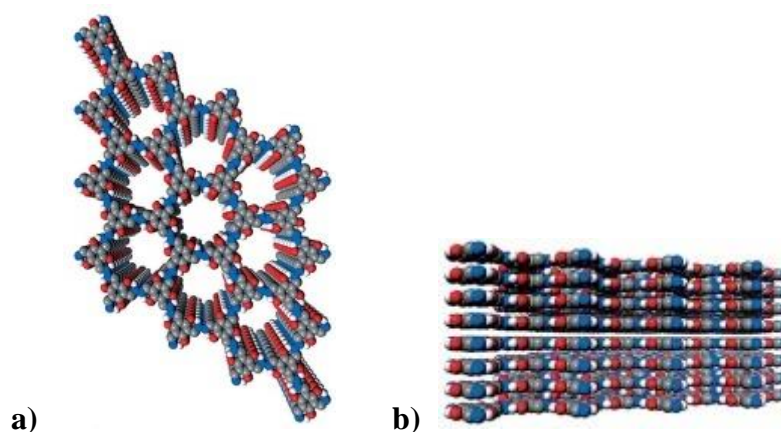


Figure 15. Vues de dessus **a)** et de côté **b)** de la structure d'empilement AA de COF-JLU2

II.5.4. Capteur colorimétrique de gaz

Les espèces chimiques toxiques et dangereuses sont omniprésentes, émises principalement par les activités anthropiques et présentent de graves risques pour la santé humaine et l'environnement. Ainsi, la détection et la capture subséquente de ces produits chimiques, en particulier en phase gazeuse ou vapeur, sont d'une importance extrême.²⁴⁸ Le développement de dispositifs de détection pour les composés chimiques volatiles, faciles à utiliser, de haute sensibilité de l'ordre de ppb (part per billion), de détection rapide, à faibles coût et consommation d'énergie ; est important à des fins environnementales et industrielles.²⁴⁹⁻²⁵¹

Ainsi, un capteur colorimétrique pour les vapeurs alcalines et les milieux aqueux, qui est à l'état solide, robuste et réutilisable ; a été développé par *Khatab et al. (2017)*,²⁵² en incorporant un nouveau colorant sensible au pH ; la tricyanofurane-hydrazone **TCF-H**, dispersé dans une matrice nanofibreuse de polyacrylonitrile **PAN**. Les spectres d'absorption électroniques confirment la présence de solvatochromisme et un changement de couleur réversible de la solution de colorant **TCF-H** dans l'acétonitrile, dans des conditions acido-basiques. L'approche adoptée dans cette étude est basée sur la capacité de

piégeage de ce capteur **TCF-H** dans la matrice de (**PAN**), qui peut donner des résultats numériques simples pour le pH des vapeurs alcalines et des milieux aqueux.

Les nanofibres vapo-chromiques fournissent un signal de changement de couleur instantané du rose clair au bleu lors de l'exposition à des vapeurs alcalines ou à des milieux aqueux. La reconnaissance de ces vapeurs se produit *via* le transfert de protons du groupement hydrazone vers la base à détecter.

Les propriétés morphologiques du capteur nanofibreux sont déterminées par microscopie électronique à balayage, qui a montré que des nanofibres d'un diamètre moyen de 178 à 214 nm formaient un tapis non tissé (Figure 16).

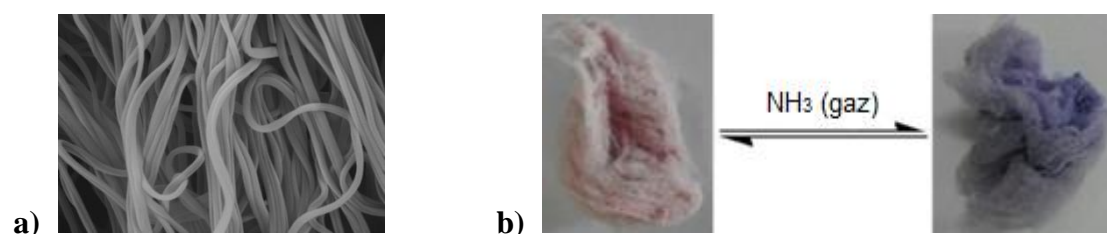


Figure 16. a) Nanofibres vapo-chromiques fabriquées à partir de tricyanofurane-hydrazone
b) Changement de couleur des nanofibres suite au piégeage de vapeurs alcalines

DEUXIÈME PARTIE

DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I

RÉSULTATS ET DISCUSSION

I.1. PROBLÉMATIQUE, OBJECTIF ET STRATÉGIE

La chimie des composés carbonylés nourrit la recherche pharmacologique et trouve d'innombrables applications dans la synthèse de nouvelles molécules bioactives, telle que celle des composés azotés ; qui connaît actuellement un essor très rapide. Ceci réside principalement dans la rapidité d'élaboration de structures complexes, présentant une grande diversité tant structurale que thérapeutique.

Les hydrazines et leurs dérivés constituent une classe importante de composés qui ont trouvé une grande utilité en synthèse organique.²⁵³ Alors qu'ils étaient traditionnellement employés comme réactifs pour la dérivatisation et la caractérisation de composés carbonylés, la liaison N–N a été utilisée ces dernières années comme motif structural clé dans divers agents bioactifs. En particulier, un nombre croissant d'hétérocycles et de peptidomimétiques contenant des liaisons N–N ont fait leur chemin en tant qu'agents pharmaceutiques et agricoles.^{254, 255}

Ceci explique l'objectif principal de ce projet de recherche, qui est la synthèse de nouvelles séries de composés azotés portant principalement sur le thème d'hydrazone. Ainsi, on est parvenu à la conception des hydrazones aromatiques **H1-H12**, une pyrazoline **P**, une hydrazide hydrazone **Hd-H**, une bis-azine **bA**, un mono- **mB-Hd** et bis-benzohydrazides **bB-Hd** à visée médicinale.

Les principaux substrats carbonylés de départ, conduisant aux dérivés azotés ; constituent des cétones et aldéhydes de source commerciale, ainsi que des cétones α , β -insaturées **C1-C9** synthétisées (dont **C9** est une nouvelle molécule). Ces dernières représentent également l'une des principales cibles de notre équipe de recherche. La diversité des structures des réactifs, permet d'élargir l'éventail de l'activité biologique des produits azotés qui en découlent, et d'exploiter ces molécules entant qu'intermédiaires réactionnels éventuels, à savoir dans la complexation avec des sels métalliques.

Il était, cependant nécessaire de commencer par la préparation de molécules cétoniques, en se basant sur le principe de la condensation aldolique mixte baso-catalysée, qui est l'une des méthodes les plus classiques et importantes en chimie organique pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone, et une stratégie privilégiée dans la conception des chalcones.

Pour atteindre notre objectif, deux types d'hydrazines ont été utilisées pour réagir avec le carbone carbonyle: l'hydrate d'hydrazine et la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH). Ce choix est basé à la fois sur leur réactivité propre avec les composés carbonylés et pour la nature du lien formé, à savoir hydrazone, hydrazide -hydrazone, azine ou pyrazoline.

Afin de valoriser notre travail de recherche, une évaluation biologique préliminaire a été menée sur quelques composés carbonylés synthétisés et leurs dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones. Cette approche vise simultanément, à estimer leurs activités bactérienne et antioxydante, et à trouver une éventuelle relation Structure - Activité.

I.2. SYNTHÈSE DES HYDRAZONES

I.2.1. Avant propos

Les hydrazones et leurs dérivés constituent une classe polyvalente de composés en chimie organique, de structure $R_1R_2C=NNR_3R_4$.²⁵⁶ Les hydrazones contiennent deux atomes d'azote liés ; de natures différentes, et une double liaison C=N conjuguée avec un doublet électronique libre de l'atome d'azote terminal. Ces fragments structurels sont principalement responsables des propriétés physiques et chimiques des hydrazones.²⁵⁷ Les deux atomes d'azote du groupe hydrazone sont nucléophiles, bien que l'azote de type amino soit plus réactif. L'atome de carbone du même groupe a un caractère à la fois nucléophile et électrophile.²²⁷

Les hydrazones trouvent de nombreuses applications dans le traitement de plusieurs maladies telles que la tuberculose, la lèpre, les troubles mentaux.^{258, 259} Elles agissent comme herbicides, insecticides et régulateurs de croissance des plantes.^{260, 261} Ces composés ont montrés également une activité spasmolytique, une action hypotensive et une activité contre la leucémie, les sarcomes et d'autres néoplasmes malins.^{262, 263} Les dérivés d'hydrazones présentent en outre un large éventail de propriétés biologiques,²⁶⁴ telles que les activités anti-inflammatoires, analgésiques, anticonvulsivantes, antituberculeuses, antitumorales et anti-VIH.²⁶⁵⁻²⁶⁷

Par ailleurs, Les hydrazones bases de *Schiff* sont des composés organiques très largement utilisés. Ils ont gagné un intérêt accru dans les domaines industriel et pharmaceutique en raison de la présence d'un proton azométhine $-N=CH-$.²⁶⁸ Ils possèdent

des activités biologiques remarquables, telles que l'activité antifongique, antibactérienne, antipaludique, antiproliférative, anti-inflammatoire, antivirale et antipyrétique.²⁶⁹

Ce type de structures et leurs complexes métalliques ont fait l'objet d'une étude approfondie en raison de leur vaste spectre d'applications ; en tant que catalyseur,^{270, 271} ainsi que d'agents anticorrosion.²⁷²

Toutes ces applications ont contribué à nous orienter vers la synthèse de nouvelles hydrazones et à mener la présente investigation.

Au départ, on s'est basé sur le principe de la condensation aldolique, *via* la réaction de *Claisen-Schmidt*,²⁷³ au cours de laquelle on a fait réagir des benzaldéhydes substitués avec des méthylarylcétones et/ou des cétones aliphatiques ; énoles dans des conditions basiques pour obtenir des énonés α , β -insaturés **C1-C9**, dont **C1-C6** sont aromatiques et représentent de ce fait, une classe de composés chimiques appelés "chalcones", ayant un intérêt thérapeutique considérablement important.

Les cétones vinyliques ainsi obtenues constituent notre matière première pour la synthèse des dérivés d'hydrazones **H1-H8**, par l'intermédiaire de réactions d'addition-élimination avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (réactif de *Brady*).²⁷⁴ Ces dernières ont été globalement, menées assez facilement à cause de l'électrophilie accrue des carbonyles.

Dans les mêmes conditions, la synthèse des hydrazones **H9-H11**, a été effectuée suite à la condensation de la DNPH avec des composés carbonyles de source commerciale (mais qui peuvent être également d'origine naturelle) de structures variées, dont deux cétones ; mono et bicyclique, et un aldéhyde aromatique avec lequel s'est formé une base de *Schiff*.

Les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes usuelles spectroscopiques IR, UV-Visible, RMN (¹H et ¹³C) et DRX sur monocristal et sur poudre.

Deux structures (*E*, *Z*) correspondant à **H2** ; (*Z*)-1-(2,4-dinitrophényl)-2-[(*E*)-1-phényl-3-(*p*-tolyl)allylidène]hydrazine et **H4** ; (*Z*)-1-[(*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-1-yl)allylidène]-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine, ainsi que deux autres structures (*E*) attribuées à **H9** et **H10** ; les hydrazones qui dérivent respectivement de la menthone et du camphre, ont été caractérisées par DRX sur monocristal et/ou sur poudre.

Une analyse quantitative des interactions intermoléculaires dans les structures cristallines **H2** et **H4** a été réalisée en appliquant la méthode de la surface de *Hirshfeld*, via le logiciel CrystalExplorer 17.5.²⁷⁵

Dans les produits d'arylhyazone, la présence d'un aminogroupe dont les propriétés sont similaires à celles des amines aromatiques mais ayant un proton plus labile et une toxicité moindre en font des antioxydants prometteurs.²⁷⁶ Outre, il est bien connu que le groupe hydrazone joue un rôle important dans l'activité antimicrobienne.^{254, 277-280} Par ailleurs, les chalcones appartiennent à la famille des flavonoïdes naturels, généralement présents dans diverses espèces végétales et qui ont montré des activités antibactériennes, antivirales, antifongiques, et antioxydantes puissantes.^{281, 282} C'est ainsi qu'on a tenté de cribler quelques composés synthétisés en vue d'évaluer et de comparer leurs activités antibactérienne et antioxydante.

I.2.2. Synthèse des cétones α , β -insaturées

Les cétones α , β -insaturées **C1-C9** ont été préparées suite à une condensation aldolique classique de *Claisen-Schmidt* catalysée par une base.²⁸³

I.2.2.a. Synthèse des chalcones

La formation des chalcones **C1-C6** (Schéma 1) de structures (1,3-diaryl-2-propèn-1-ones), est le résultat d'un mélange équimolaire de benzaldéhydes substitués **1** et de méthylarylcétones **2** éno lisables en milieu basique. Ces composés huileux et/ou solides ont été obtenus avec des rendements compris entre 28-91%.

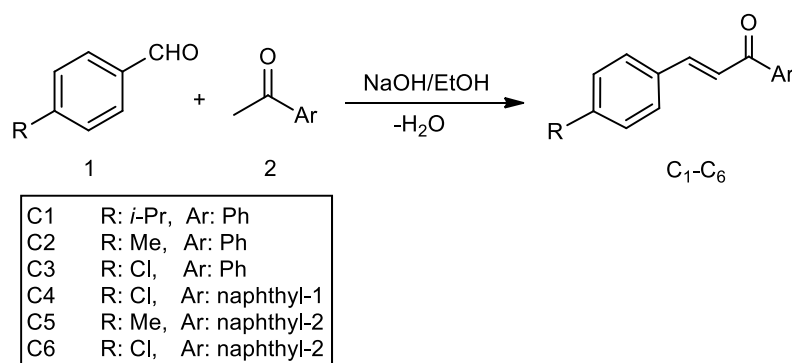


Schéma 1. Synthèse des chalcones

Le mécanisme de cette réaction (Schéma 2) ; fait intervenir une aldolisation mixte (ou croisée) favorisée par la nature des réactifs, qui commence par la formation de l'énolate **3** de la cétone.

Le carbonyle du benzaldéhyde substitué étant plus électrophile et réactif pour des raisons à la fois électroniques et stériques ; subit une addition de **3** conduisant au cétoal **4** (β -hydroxycétone) correspondant.

La formation des chalcones **C1-C6** stabilisées par conjugaison se fait ; par conséquent, facilement suite à une crotonisation. Les structures (*trans*) sont estimées majoritaires.

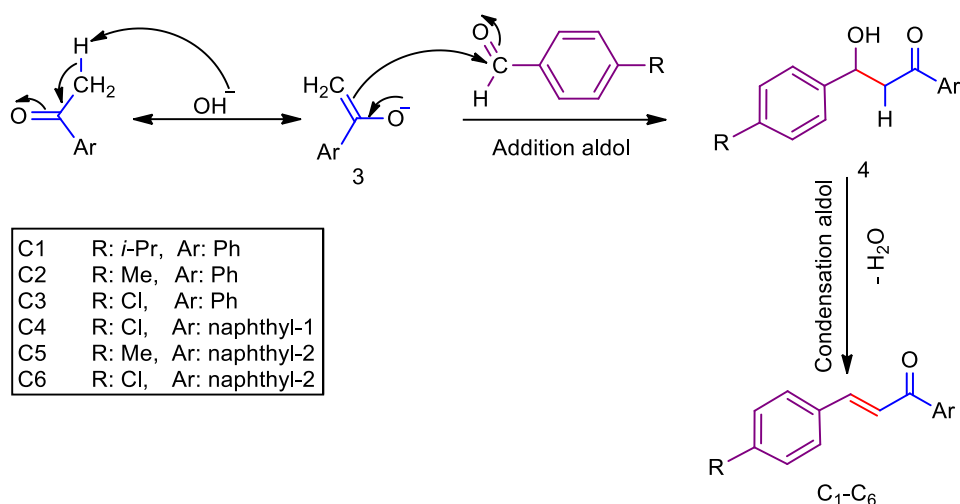


Schéma 2. Mécanisme de la condensation aldolique

I.2.2.b. Synthèse des dibenzylidènocétones

Les énonés α , β -insaturées de structure dibenzylidènocétones **C7-C9** dérivent respectivement de l'acétone, la cyclohexanone et la 3-méthylcyclopentanone. Leur synthèse se fait selon le schéma 3, en faisant réagir 2éq de (benzaldéhyde ou de 2,4-dihydroxybenzaldéhyde) **5** avec 1éq de la cétone convenable **6**. Le rendement est de 77 à 90,6%.

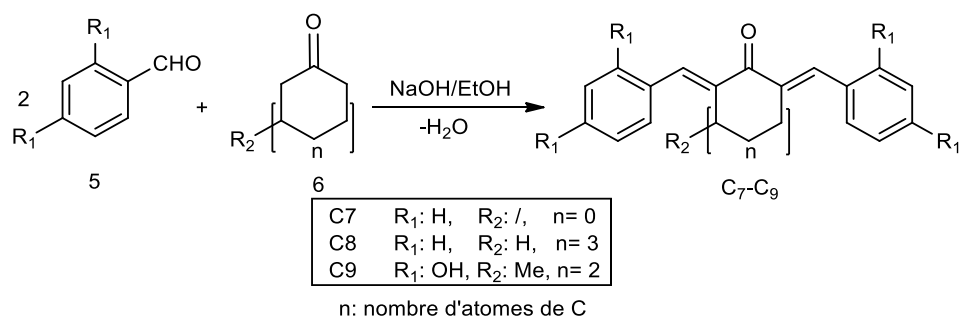


Schéma 3. Synthèse des dibenzylidènes cétones

Le mécanisme de la réaction de double condensation aldolique (Schéma 4) ; favorisée par l'emploi de deux équivalents d'aldéhyde aromatique contre un seul équivalent de cétone, commence par la formation de la benzylidè necétone **7** selon le schéma 2. Cette dernière étant énoisable ; est capable de se lier à une deuxième molécule de benzaldéhyde ou de benzaldéhyde bihydroxylé. Cette combinaison se fait suivant les mêmes étapes ; à savoir, la formation de l'énolate **8**, puis une addition sur le carbonyle de l'aldéhyde et enfin une déshydratation du cétole **9** conduisant aux dibenzalcétones (**C7-C9**) très stables à cause d'une conjugaison étendue sur toute la molécule.

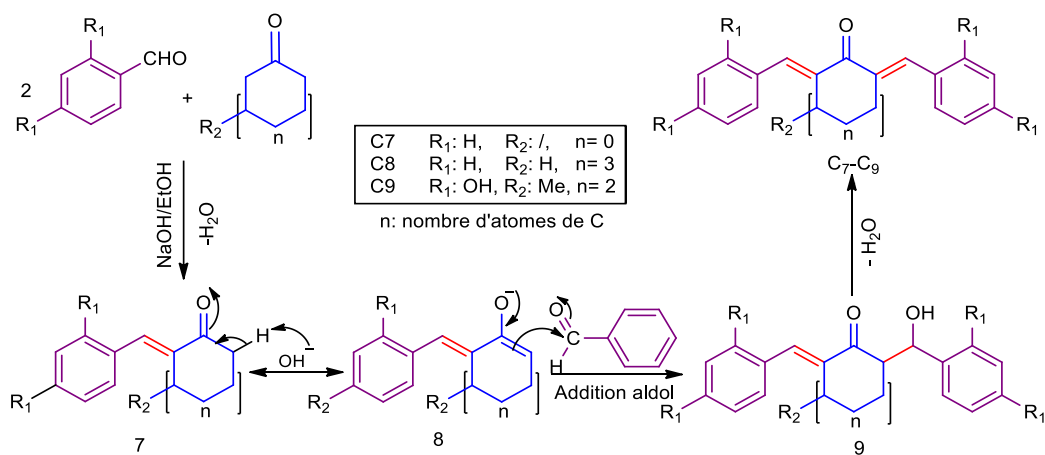


Schéma 4. Mécanisme de la double condensation aldolique

I.2.3. Synthèse des dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones

La condensation de la DNPH **10** avec des équivalents stricts des cétones α, β -insaturées **C1-C8** précédemment préparées, conduit aux dérivés hydrazones **H1-H8** selon le schéma 5. Ils sont obtenus à l'état solide avec des rendements compris entre 22-92%. Leurs couleurs intenses du jaune au rouge sont dues à la conjugaison étendue.

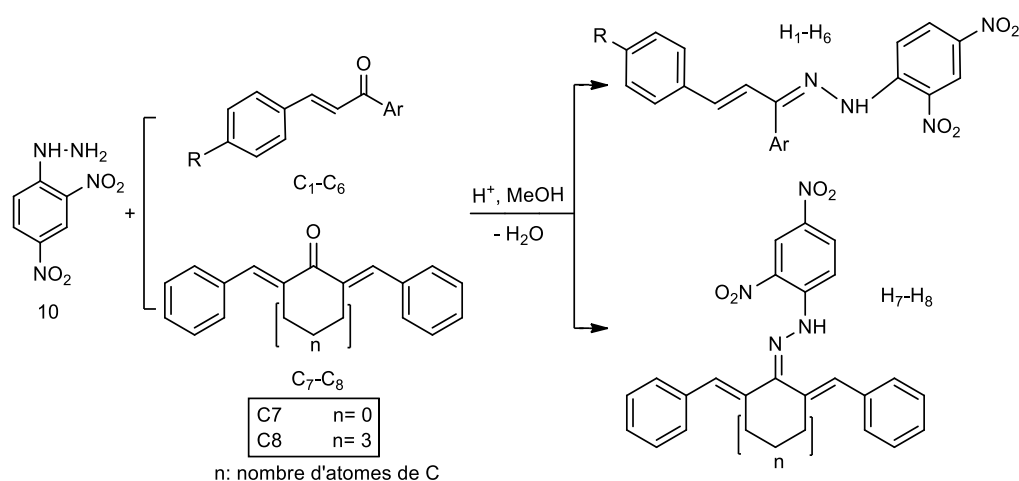


Schéma 5. Synthèse des 2,4-dinitrophénylhydrazones **H1-H8**

Alors que la synthèse des 2,4-dinitrophénylhydrazones **H9-H11** a été effectuée respectivement, à partir des composés carbonylés de source commerciale : la L-menthone ((*5R,2S*)-*trans*-5-méthyl-2-(1-méthyléthyl)cyclohexanone)^{284, 285} **11**, le (+)-camphre ((*1R,4R*)-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one)²⁸⁶ **12** et la vanilline **13** (Schéma 6), avec des rendements allant jusqu'à 93,9 % pour l'hydrazone base de Schiff **H11** ; (*E*)-4-((2-(2,4-dinitrophényl)hydrazono)méthyl)-2-méthoxyphénol.

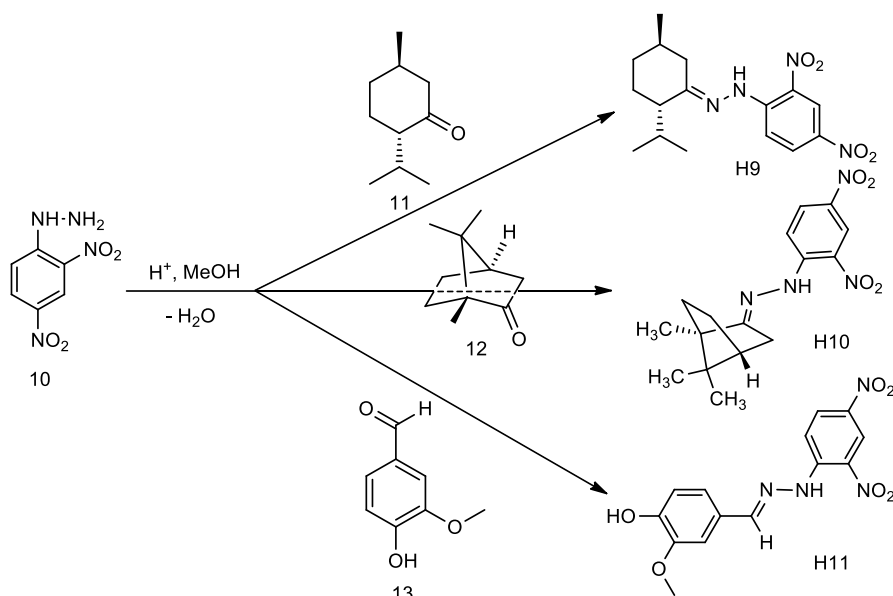


Schéma 6. Synthèse des 2,4-dinitrophénylhydrazones H9-H11

Les produits **H2** et **H4** ont été obtenus sous forme de cristaux rouge-orange ; appropriés à la diffraction des rayons X sur monocristal, suite à une recristallisation avec l'acétate d'éthyle et une évaporation lente à température ambiante.

Les hydrazones **H9** et **H10** ont été également caractérisées par DRX sur monocristal. La collection des cristaux correspondants a été faite, après une mise en solution suivie d'une évaporation lente à température ambiante, respectivement dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol.

Le mécanisme de ces réactions de condensation de la 2,4-dinitrophénylhydrazine avec les composés carbonylés (**Schéma 7**), implique une addition-élimination acido-catalysée qui commence par l'addition nucléophile de la DNPH sur le groupe carbonyle donnant une carbinolhydrazine **14**. Cette dernière subit une déshydratation catalysée par l'acide sulfurique ; pour former un ion iminium **15**. La régénération du catalyseur acide conduit aux 2,4- dinitrophenylhydrazones **H1-H11**.

Prenons à titre d'exemple l'action de la DNPH sur les chalcones **C1-C6** (leurs substituants aromatiques **Ar** figurent sur les **schémas 1** et **2** :

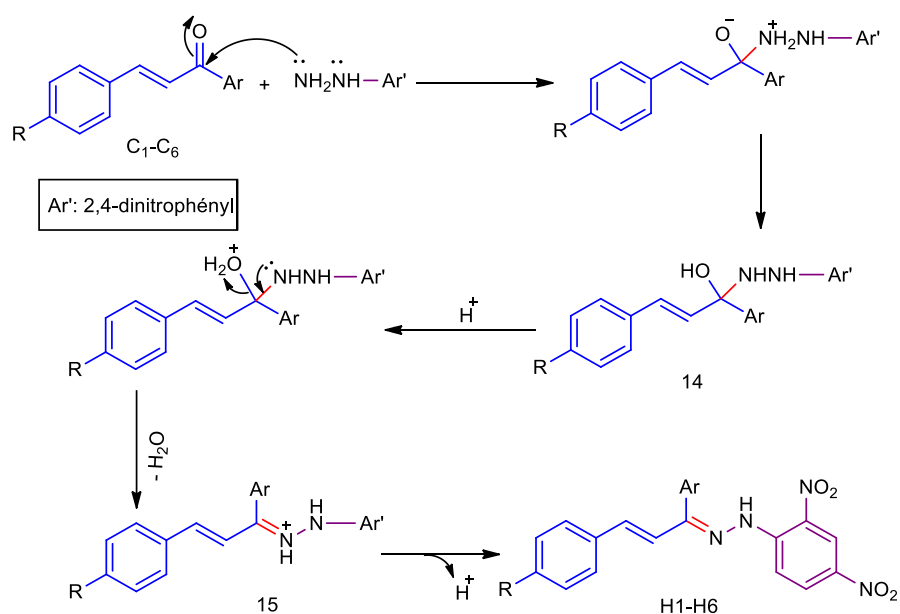


Schéma 7. Mécanisme de formation des hydrazones

De nouvelles structures (*E*) des hydrazones **H9** (C₁₆H₂₂N₄O₄) ; (*E*)- 1-(2,4-dinitrophényl)-2-(2-isopropyl-5-méthylcyclohexylidène) hydrazine (Figure 1) et **H10** (C₁₆H₂₀N₄O₄) ; (*E*)- 1-(2, 4-dinitrophényl)-2-(1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidène)hydrazine (Figure 2), ont été également caractérisées par DRX sur monocristal. La collection des cristaux correspondants a été faite, après une mise en solution suivie d'une évaporation lente à température ambiante, respectivement dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol.

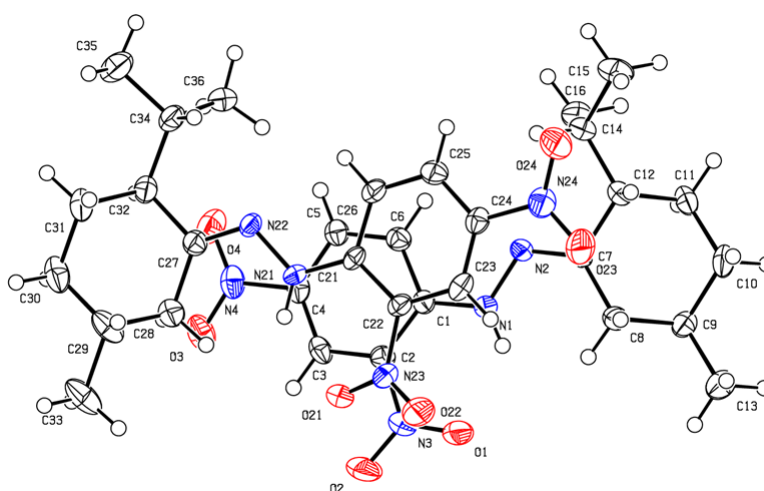


Figure 1. La structure moléculaire de **H9**, montrant le schéma de marquage des atomes. Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%

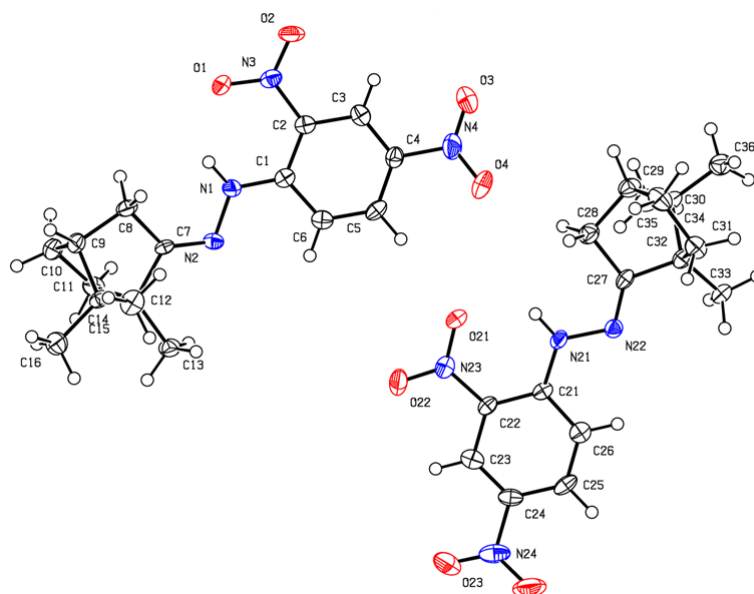


Figure 2. La structure moléculaire de H10, montrant le schéma de marquage des atomes. Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%

I.2.4. Stabilité et stéréochimie

Dans le présent travail, neuf cétones α , β -insaturées **C1-C9** ont été préparées par condensation aldolique mixte de benzaldéhydes substitués avec des méthylarylcétones et/ou des cétones aliphatiques ; énolisables jouant le rôle de nucléophile en milieu basique. La déshydratation des hydroxycétones pour former des composés carbonylés insaturés conjugués stables, se produit spontanément.

Les énonés ainsi obtenues subissent, dans une seconde étape ; une réaction d'addition-élimination sur leur groupe carbonyle sous l'action de la DNPH. Elle se fait *via* une attaque nucléophile initiale de l'atome C du carbonyle, par l'atome d'azote terminal du groupe hydrazine.²⁸⁷ La déshydratation est très facile en raison de la conjugaison des 2,4-dinitrophénylhydrazones résultantes, ce qui explique les bons rendements. On est parvenu, alors ; à la conception de onze nouveaux dérivés hydrazones **H1-H11**, dont quatre nouvelles structures cristallographiques **H2**, **H4**, **H9** et **H10**.

La caractérisation structurale des deux hydrazones **H2** ((*Z*)-1-(2,4-dinitrophényl)-2-[(*E*)-1-phényl-3-(*p*-tolyl)allylidène]hydrazine) et **H4** ((*Z*)-1-[(*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-1-yl)allylidène]-2-(2,4-dinitrophényl)hydrazine) par les rayons X sur monocristal, était le support principal qui nous a permis de déterminer et discuter leur

stéréochimie. En effet, les résultats montrent que ces dérivés hydrazones existent sous forme d'isomères géométriques (*Z*, *E*). Cette géométrie leur confère, sans doute ; la plus grande stabilité en éloignant le plus possible, les uns des autres, les doublets liants et non liants.

Les structures **H2** et **H4** adoptent la configuration géométrique *Z* autour de C = N, étant donné que les hydrazones sont capables de subir des changements de configurations, par isomérisation réversible $E \leftrightarrow Z$.^{236, 288, 289}

Cette isomérisation *E/Z* (Schéma 8) pourrait se produire selon l'un des deux mécanismes suivants: rotation ou inversion.²⁹⁰

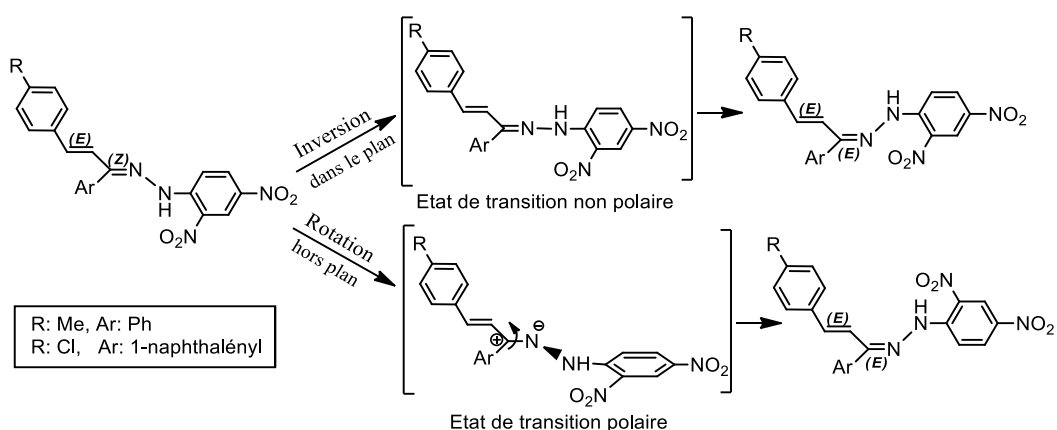


Schéma 8. Mécanisme d'isomérisation $E \leftrightarrow Z$ des 2,4-dinitrophénylhydrazones

L'isolement de cet isomère *Z* par l'acétate d'éthyle est également dû à une stabilisation thermodynamique, favorisée par la participation de l'atome N (=C) en tant qu'accepteur d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec un atome de carbone aromatique C–H...N (dinitrophényle), ainsi que par celle du groupe N–H en tant que donneur, simultanément ; de deux liaisons H intramoléculaires N–H...N et N–H...O ; avec le groupement *o*-nitro. Cette constatation est conclue en s'appuyant sur les résultats de la section de cristallographie ; discutant les interactions non covalentes (Figures 27 et 29).

I.2.5. Résultats des analyses spectroscopiques IR, UV-Vis, RMN du ^1H et ^{13}C

Les spectres IR et UV-Vis ont été tracés en employant le logiciel OriginPro 9.0.0.²⁹¹ Tandis que les données spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C ont été traitées à l'aide du logiciel logiciel MestReNova (Mestrelab research) version :12.0.2-20910.²⁹²

I.2.5.a. Spectroscopie infrarouge

Dans les spectres IR des cétones α , β -insaturées **C1-C9** (Figure 3), un motif commun constitué d'une forte bande d'absorption autour de 1648,2 et 1709,1 cm^{-1} indique la présence des vibrations d'élongation du carbonyle énone ($=\text{C}-\text{C}=\text{O}$).^{293, 294} L'absorption des liaisons ($\text{C}=\text{C}_{\text{alcène}}$) apparaît dans la région 1626,0-1586,1 cm^{-1} alors que celle des ($\text{C}=\text{C}_{\text{aromatique}}$) est située entre 1603,9- 1446,4 cm^{-1} .

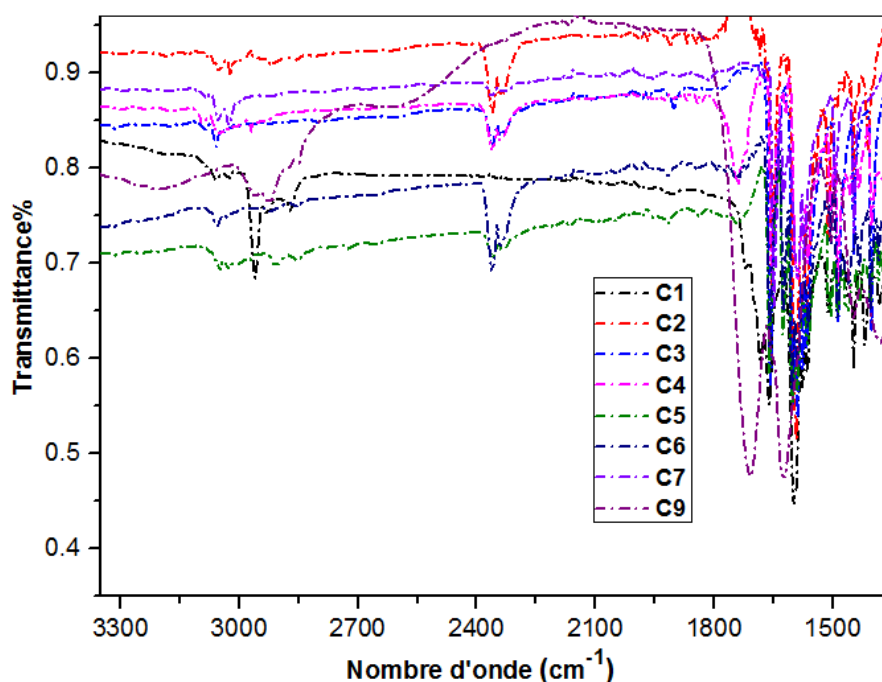


Figure 3. Spectres IR des cétones α , β -insaturées C1-C9 synthétisées

La comparaison des spectres IR de la nouvelle énone vinylique tétrahydroxylée synthétisée **C9** et celui du 2,4-dihydroxybenzaldéhyde qui est le réactif de départ, a montré les bandes caractéristiques suivantes (Figure 4) :

Dans le spectre de **C9**, on constate la présence d'une large bande vers 3306,6- 3117,9 cm^{-1} correspondant à la vibration d'élongation du groupement (O–H lié), et l'apparition d'une bande d'absorption entre 2960,9-2916,5 cm^{-1} caractéristique de la vibration de la liaison (C–H) du groupement méthyle présent dans la structure de **C9**, ainsi qu'une bande vers 1709,1 cm^{-1} attribuée à la vibration d'élongation du groupement carbonyle (C=O) de la cétone, qui était à 1630,7 cm^{-1} dans le spectre du réactif aldéhyde.

Ainsi, un pont hydrogène intermoléculaire pouvant, éventuellement ; être formé entre le carbonyle aldéhyde stériquement dégagé, accepteur de proton ; et un groupement hydroxyle donneur de proton. Ceci affaiblie le caractère π du (C=O) de l'aldéhyde, et diminue par conséquent la constante de force de la liaison et la fréquence du carbonyle (HC=O).

Des bandes d'absorption à 1625,9 cm^{-1} et vers 1507,8-1446,4 cm^{-1} correspondent respectivement; à l'élongation de la liaison (C=C) oléfinique et aromatique.

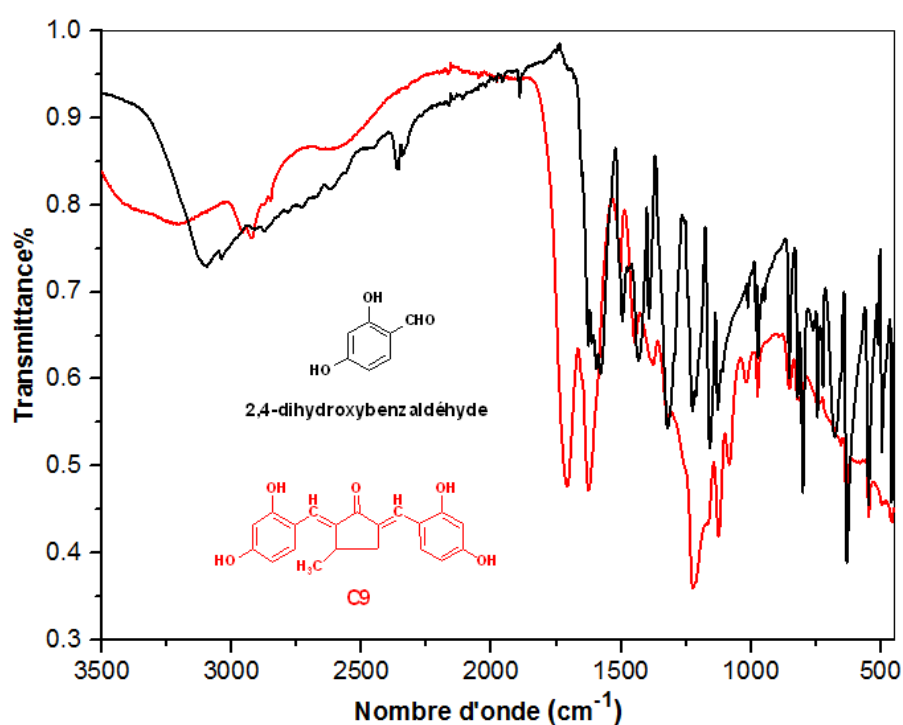


Figure 4. Spectres IR de la cétone insaturée **C9** et du réactif aldéhyde

L'analyse des spectres infrarouges des dérivés hydrazones **H1-H11** (Figure 5) révèle la disparition de la bande d'absorption due au groupement fonctionnel (C=O) et l'apparition des bandes de vibrations d'élongation entre 1658,7 et 1590,5 cm^{-1} , caractéristiques du groupe imine (C=N). L'hydrazone base de *Schiff* **H11** possède une fréquence d'étirement minimale attribuée à la liaison imine (C=N), ce qui signifie qu'il forme la liaison hydrogène la plus forte²⁹⁵ avec le groupe azométhine donneur de proton. Une bande d'absorption qui apparaît dans l'intervalle 3417,6 et 3267,2 cm^{-1} , pour ces 2,4-dinitrophénylhydrazones **H1-H11**; attribuée aux vibrations d'élongation de la liaison (N-H), quant aux vibrations de déformation de cette même liaison ; elles génèrent une bande d'absorption comprise entre 1488,6 -1419,0 cm^{-1} . Il y a également une bande d'absorption autour de 1385,9 et 1321,4 cm^{-1} due à la vibration d'élongation symétrique assignable au groupement (NO_2).

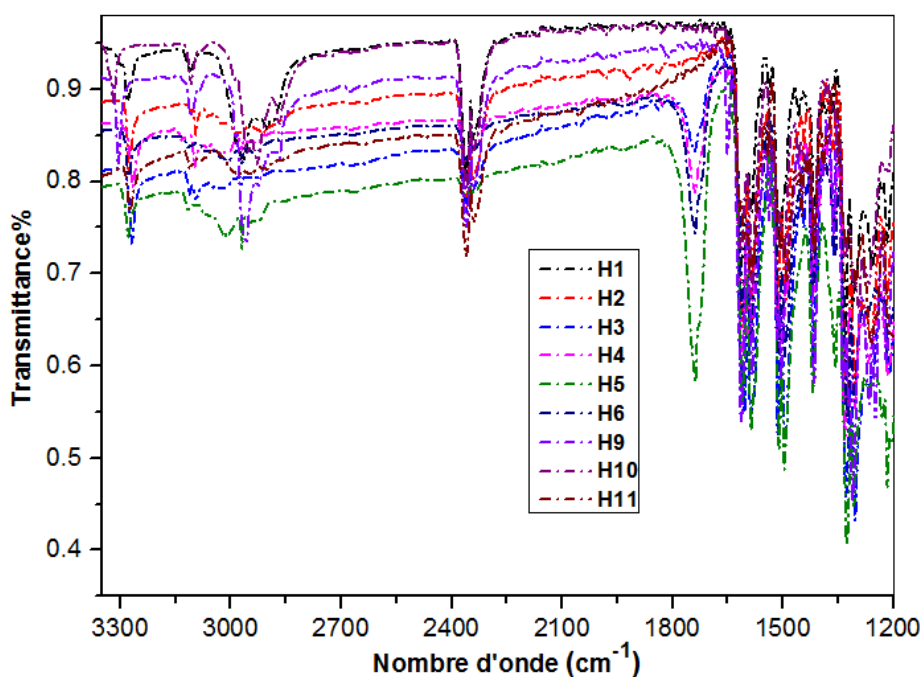


Figure 5. Spectres IR des hydrazones synthétisées H1-H11

Remarques :

- Les vibrations d'élongation asymétrique des groupes nitro des composés hydrazones synthétisés; devraient générer théoriquement des bandes dans la zone comprise

entre 1560-1510 cm^{-1} , qui ne sont pas facilement détectables à cause de leur chevauchement avec les bandes des liaisons ($\text{C}=\text{C}_{\text{aromatique}}$).

- Presque toutes les bandes d'absorption qui correspondent aux vibrations d'élongation des liaisons ($\text{C}=\text{C}$) oléfine et aromatique, des dérivés hydrazones synthétisés ; ont subi un effet bathochrome sous l'influence de la conjugaison étendue sur toutes leurs molécules.
- La plupart des spectres IR des produits synthétisés, montrent la présence de bandes d'intensité faible situées entre 2000 et 1750 cm^{-1} . Il s'agit des harmoniques des bandes de déformation des ($\text{C}-\text{H}_{\text{aromatique}}$) hors du plan et dans le plan : c'est la signature de la molécule aromatique. Chaque type de substitution conduit à une série d'harmonique spécifique.
- Une bande d'absorption parasite apparaît dans la quasi-totalité des spectres IR, et ce dans l'intervalle 2360,5-2342,4 cm^{-1} , sous forme de double bande d'intensité variable. Il s'agit d'une vibration d'élongation antisymétrique attribuée à la molécule (CO_2).

I.2.5.b. Spectroscopie UV-Visible

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

Cependant, les spectres UV-Vis des cétones vinyliques synthétisées **C1-C6**, dans le CH_2Cl_2 ; ont montrés une bande d'absorption dans l'intervalle 207,5-306,5 nm, assignée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du système céto-aromatique α , β -insaturé. La transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupement carbonyle apparaît vers 332-384 nm (Figure 6).

Tandis que pour l'énone **C9** dans l'acétate d'éthyle (Figure 6), elle exhibe un seul maximum d'absorption à 275 nm correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ attribuée au système céto-aromatique α , β insaturé. On constate la présence d'un épaulement à 296,5 nm, relatif à une transition $n \rightarrow \pi^*$ du ($\text{C}=\text{O}$).

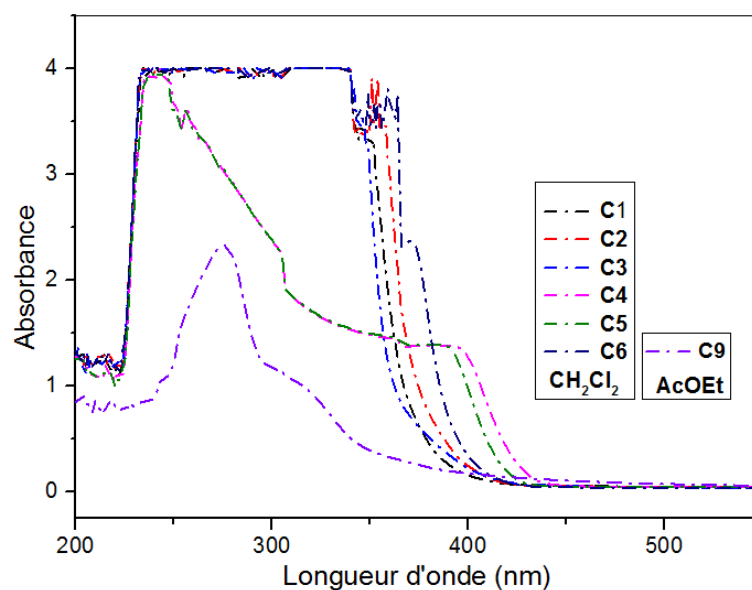


Figure 6. Spectres UV-Vis des cétones α, β -insaturées synthétisées

Dans les spectres d'absorption électronique des 2, 4-dinitrophénylhydrazones (Figure 7), il existe deux bandes principales dans les intervalles 229-310,5 nm et 364-403,5 nm attribuées respectivement à $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$.

On aperçoit sur la figure 7 que la bande située dans la région de courtes longueurs d'onde peut être subdivisée en trois bandes que l'on nomme A, B et C. La bande correspondant à $n \rightarrow \pi^*$ étant D.

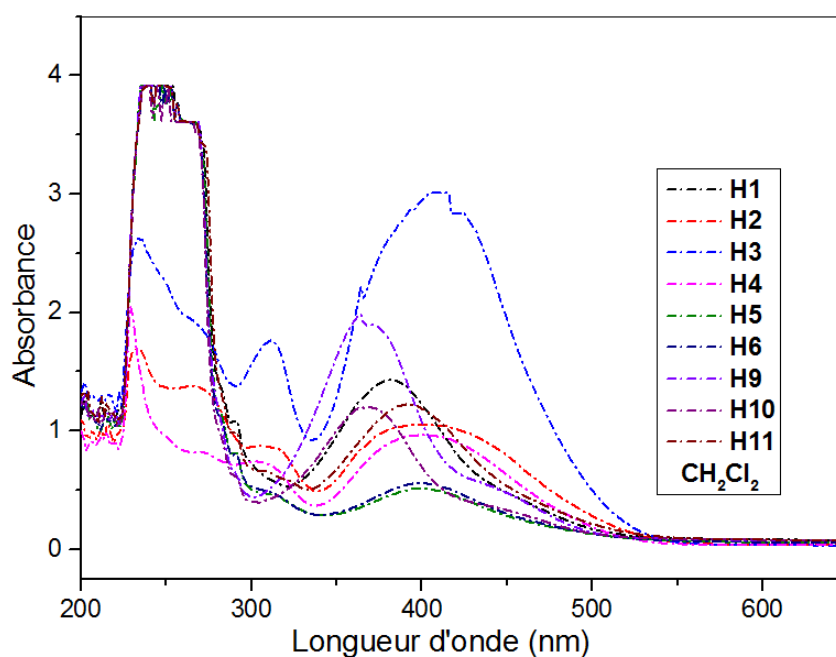


Figure 7. Spectres UV-Vis des 2,4-dinitrophénylhydrazones synthétisées

Prenons à titre d'exemple le cas des hydrazones **H2** et **H4** dans le dichlorométhane (Figure 8). Les maximums de leurs bandes d'absorption A sont localisées respectivement à 233 et 229 nm et ceux des bandes B à 265 et 271 nm. Ces bandes sont caractéristiques aux transitions de type $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques.²⁹⁶ La troisième bande C à 305 nm pour chaque composé est affectée aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ de (C = N).²⁹⁷ La dernière bande D à 400nm (**H2**) et 399 nm (**H4**) implique les transitions électroniques $n \rightarrow \pi^*$ dues aux groupements nitro.²⁹⁸

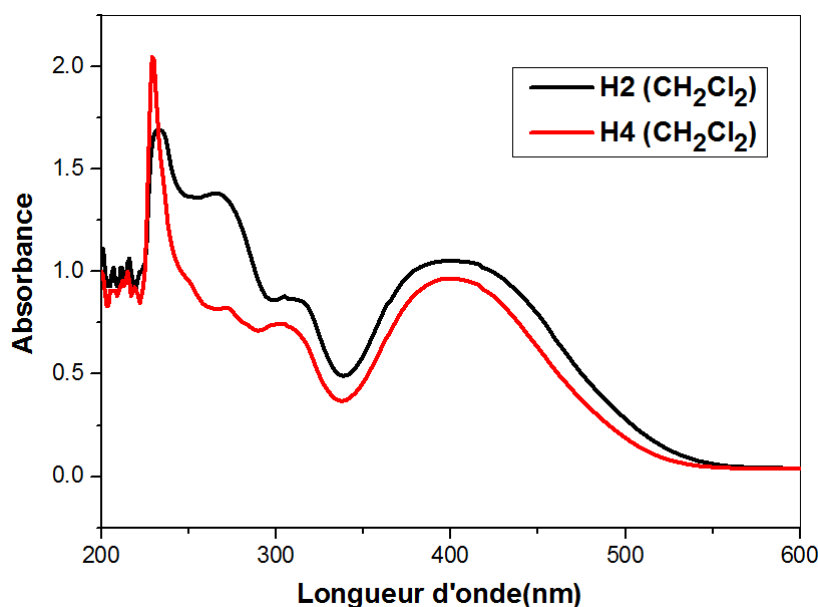


Figure 8. Spectres UV-Vis des hydrazones H2 et H4 dans le dichlorométhane ($0,5 \cdot 10^{-4}$ M)

I.2.5.c. Etude des propriétés de solvatochromisme des hydrazones H2 et H4

c. 1) Effet du solvant sur le spectre de l'absorbance

Le solvatochromisme est la propriété d'une molécule à changer de couleur selon la polarité du solvant dans lequel elle est dissoute. On distingue le solvatochromisme négatif correspondant à un déplacement hypsochromique de la bande d'absorption ; lors de l'augmentation de la polarité du solvant et le solvatochromisme positif relatif à un déplacement bathochromique. Le signe du solvatochromisme dépend de la différence du moment dipolaire entre l'état fondamental et l'état excité du chromophore. Ce phénomène

est couramment utilisé dans de nombreux domaines de la recherche chimique et biologique, en vue de mettre en relief les contributions respectives des différentes formes tautomères théoriquement probables et d'évaluer leur coexistence respectives en fonction de la nature du solvant mis en jeu dans le milieu,²⁹⁹ ou même ; dans des applications allant de l'étude de la dynamique structurale des protéines jusqu'à la détection des interactions de leurs liaisons.³⁰⁰

Malgré son utilisation intensive, le solvatochromisme reste encore un phénomène largement inconnu en raison du couplage extrêmement complexe de nombreuses interactions et processus dynamiques qui le caractérisent.³⁰¹

Une étude a été réalisée sur les 5-arylazo-6-hydroxy-4-(4-méthoxyphényl)-3-cyano-2-pyridones existant sous la forme tautomère hydrazone, assure que les propriétés solvatochromiques sont évidentes pour la forme tautomère hydrazone.³⁰²

c. 2) Résultats du solvatochromisme

La position, l'intensité et la forme des bandes d'absorption des composés en solution dépendent du solvant. Ces changements traduisent les interactions physiques soluté-solvant qui modifient la différence d'énergie entre état fondamental HOMO et état excité LUMO.

L'étude du déplacement des bandes d'absorption par effet de la polarité des solvants peut aider à reconnaître et/ou à confirmer la nature électronique des transitions observées. Dans cette optique, on s'est engagé pour cette étude ; dans laquelle nous analyserons l'influence de deux solvants sur les propriétés photophysiques de deux hydrazones synthétisées **H2** et **H4**. L'objectif est d'obtenir une compréhension microscopique des effets intermoléculaires qui régissent les propriétés des molécules solvatées, tels que les modifications structurales induites par le changement de polarité des solvants et les interactions soluté-solvant.

Cependant, les spectres d'absorption électronique des 2,4-dinitrophénylhydrazones **H2** et **H4** synthétisées ont été enregistrés dans deux solvants organiques de polarités différentes, à savoir ; le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle qui est dans ce cas plus polaire, à une concentration de $0,5 \cdot 10^{-4}$ M (Figure 9).

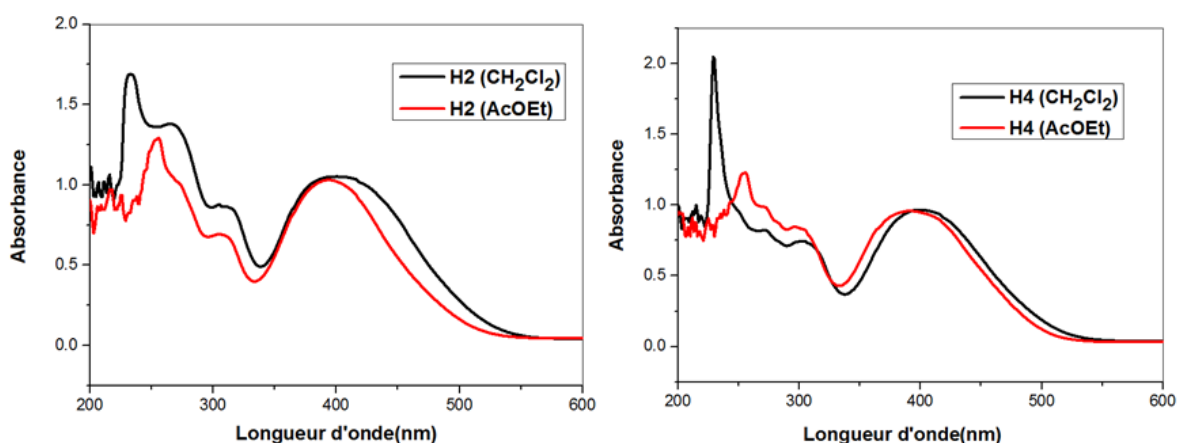


Figure 9. Spectres UV-Vis des hydrazones H2 (gauche) et H4 (droite) dans deux solvants ($0,5 \cdot 10^{-4} M$)

Les résultats (Tableau 1) indiquent que, dans la région ultraviolette les bandes d'absorption intenses des deux hydrazones dépendent du solvant. En effet, elles présentent un solvatochromisme positif et se déplacent vers les grandes longueurs d'onde dans le sens de l'augmentation de la polarité des solvants, ce qui reflète une stabilisation accrue de l'état excité dans les solvants polaires et confirme une transition de transfert de charge intermoléculaire.

Tableau 01. Données spectrales UV/Vis des 2,4-dinitrophénylhydrazones H2 et H4 dans des solvants organiques de polarités différentes

Comp.	Solv.	Bande A		Bande B		Bande C		Bande D	
		λ_{\max}	ϵ_{\max}	λ_{\max}	ϵ_{\max}	λ_{\max}	ϵ_{\max}	λ_{\max}	ϵ_{\max}
H2	CH ₂ Cl ₂	233	3.380	265	2.762	305	1.758	400	2.104
	AcOEt	256	2.586	273*	-	305	1.390	394	2.062
H4	CH ₂ Cl ₂	229	4.090	271	1.646	305	1.490	399	1.932
	AcOEt	255	2.454	268*	-	296	1.692	392	1.916

λ_{\max} (nm), ϵ_{\max} ($10^4 \cdot L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$), * Épaulement.

En revanche, les bandes d'absorption de ces deux hydrazones étudiées, correspondant à la transition la plus basse, attribuées aux transitions partiellement interdites $n \rightarrow \pi^*$, présentent un déplacement vers le bleu (effet hypsochrome), qui dépend également de la polarité du solvant. Ces bandes d'absorption se déplacent, alors ; vers les énergies les plus élevées au fur et à mesure que la polarité des solvants augmente.

Les épaulements de la bande B dans l'acétate d'éthyle correspondent à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du cycle aromatique.³⁰³ Par ailleurs, les hydrazones rapportées présentent des coefficients d'absorption élevés dans le CH_2Cl_2 ($3,380 \cdot 10^4$ et $4,090 \cdot 10^4$) $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ attribués respectivement à **H2** et **H4**, qui est commun pour les systèmes aromatiques fortement conjugués dans la région UV.²⁹⁰

En conclusion, on peut dire que :

- Pour la transition $n \rightarrow \pi^*$ attribuée à la fonction nitro : Avant l'absorption, l'HOMO de la liaison $\text{N}=\text{O}$ est stabilisée par le solvant polaire AcOEt. Il lui faut donc, plus d'énergie pour provoquer la transition, d'où la diminution de λ par augmentation de la polarité du solvant.
- Cas de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$: L'état excité est plus polaire que l'état fondamental, c'est la forme LUMO qui est stabilisée par le solvant polaire par un mécanisme donneur-accepteur, lié au passage d'un électron appartenant à une orbitale moléculaire liante HOMO du chromophore vers une orbitale vacante LUMO de l'accepteur (solvant), il s'agit d'une transition de transfert de charge. ΔE diminue, d'où l'augmentation de λ par augmentation de la polarité du solvant.

Remarque

L'acétate d'éthyle $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ et le dichlorométhane CH_2Cl_2 , sont des solvants polaires aprotiques susceptibles de former des liaisons hydrogène. Ils ont des moments dipolaires respectifs, de 1,78 et 1,60 D ainsi que des constantes diélectriques égales à 6,0 et 9,1.

I.2.5.d. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du ^1H et ^{13}C

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

En effet, les spectres RMN ^1H de **H2** (Figure 10) et **H4** (Figure 12) dans le CDCl_3 montrent que le proton du groupe NH résonne à champ faible vers δ 11,11 et 10,81 ppm

(singulets) pour **H2** et **H4**, respectivement. Tandis que les protons aromatiques du cycle dinitrophényle résonnent dans l'intervalle [8,11-9,06] ppm pour **H2**, et [8,14- 8,97] ppm pour **H4**.

Par ailleurs, les protons du groupement méthyle de l'hydrazone **H2** possèdent un déplacement chimique de 2,35 ppm sous forme de singlet d'intégration 3H.

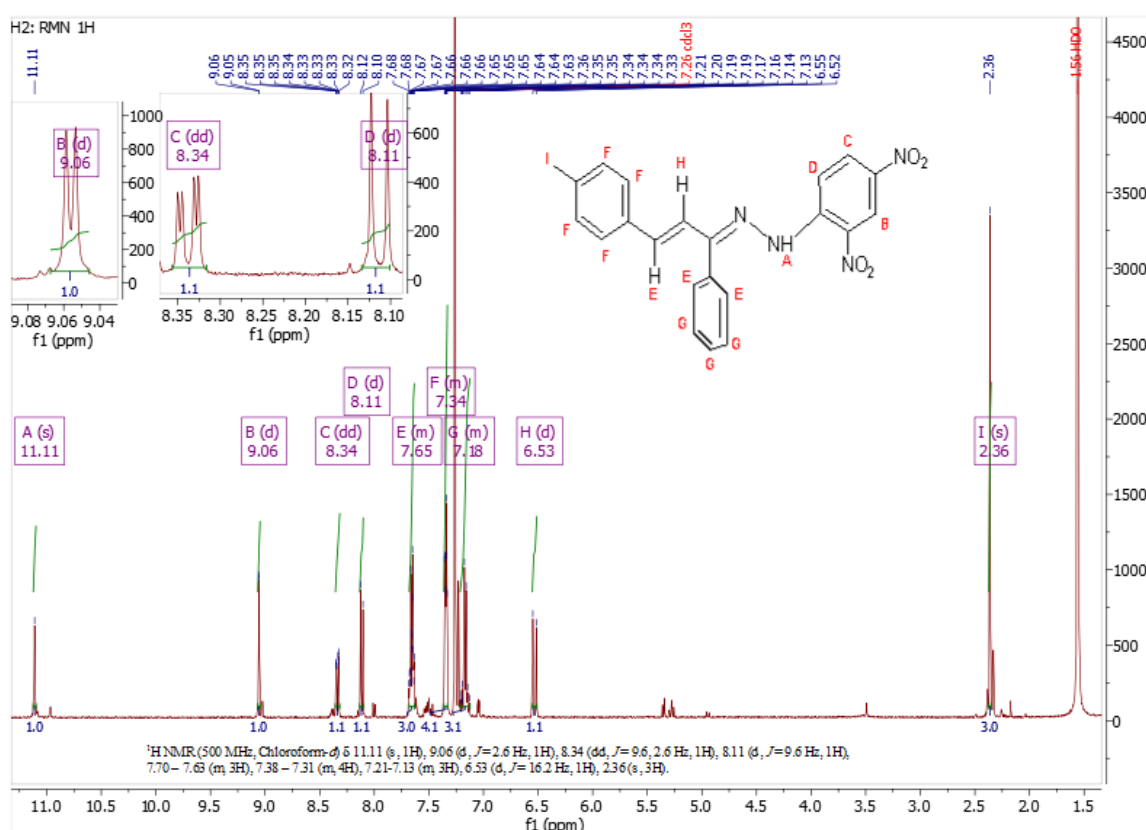


Figure 10. Spectre RMN ¹H de l'hydrazone **H2** dans le CDCl₃

La figure 10 révèle également que le doublet à 6,53 ppm ($J = 16,2$ Hz) est attribué aux protons du groupe éthylénique =CH du dérivé hydrazone **H2**. Pour parvenir à trouver les constantes de couplage du signal (multiplet vers 7,70-7,61) ; présentant une multiplicité assez complexe, celui-ci a été simulé et affiné jusqu'à superposition théorique/expérimentale (Figure 11). En effet, le second proton vinylique exhibe la même multiplicité (doublet) à 7,65 ppm, avec une constante de couplage du même ordre ($J \approx 16$ Hz). Cette valeur confirme la stéréochimie *E* de la double liaison.

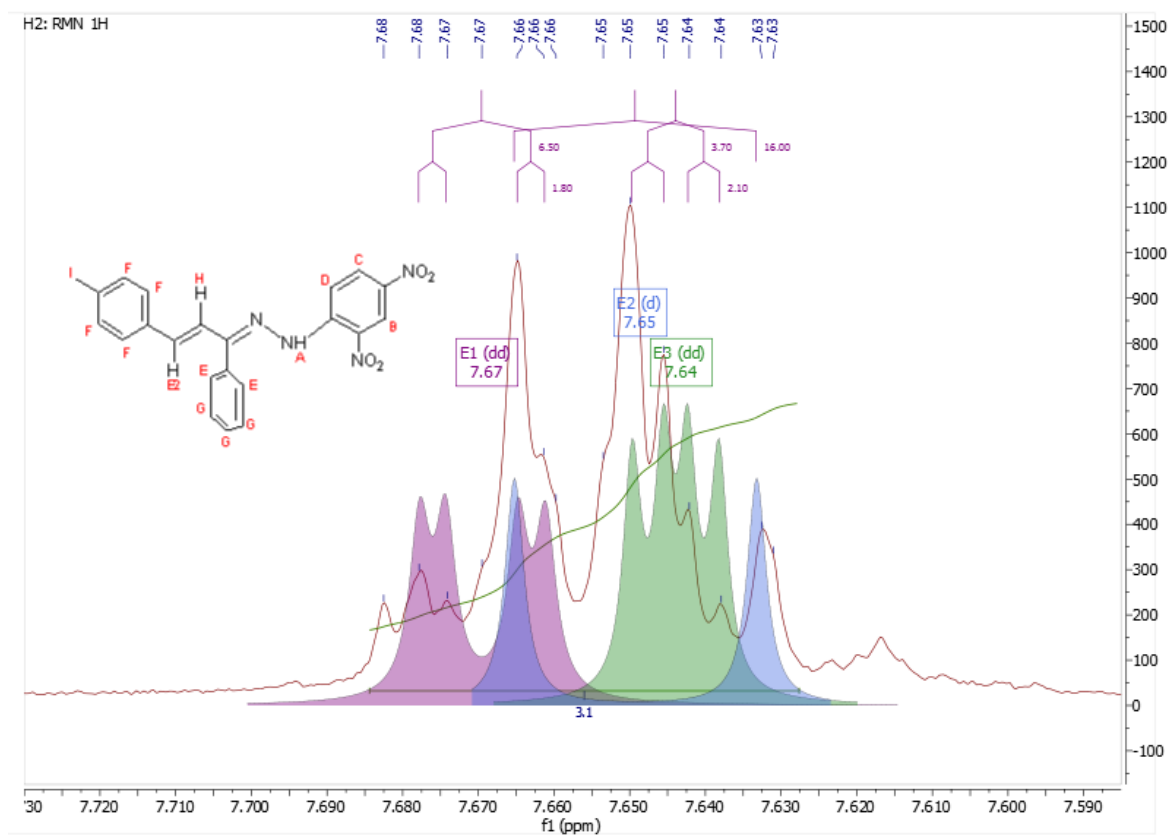


Figure 11. Simulation du spectre RMN ^1H de l'hydrazone H2

Le spectre RMN du proton de l'hydrazone **H4** (Figure 12), montre que le signal correspondant au proton en position 5 du cycle trisubstitué est plus complexe (ddd) que celui de **H2** (dd). Il fait intervenir en plus une troisième constante de couplage relativement faible ($J = 0,8$ Hz) résultant d'un éventuel couplage avec le proton acide N–H.

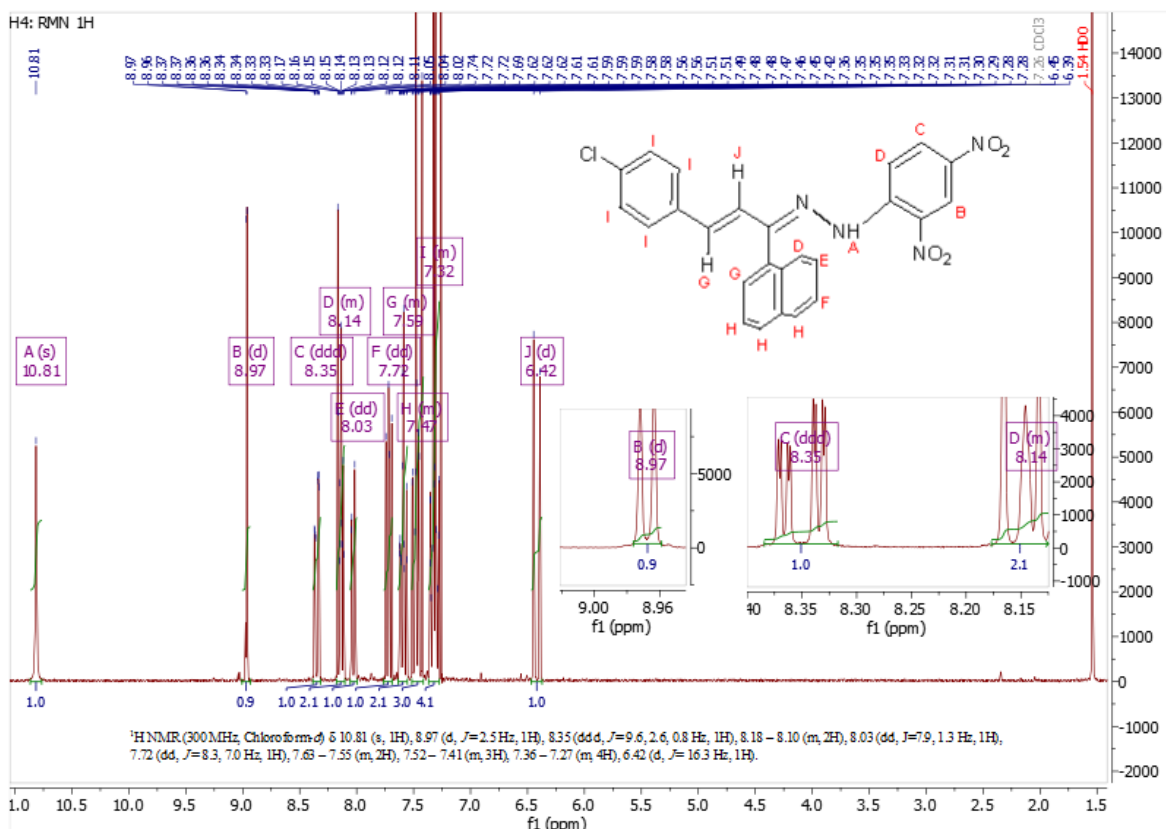


Figure 12. Spectre RMN ¹H de l'hydrazone H4 dans le CDCl₃

On constate que les déplacements chimiques attribués aux deux protons aromatiques en positions 8 du cycle naphthalényle et 6 du cycle dinitrophényle (Figure 12) de l'hydrazone H4, ont subi un recouvrement. La simulation du spectre en question (Figure 13), a permis de leurs attribuer, respectivement ; les signaux d (*J* = 8,4 Hz) à δ= 8,12 ppm et d (*J* = 9,6 Hz) à δ= 8,15 ppm. Cette dernière constante de couplage est identique à celle du signal du même proton de la molécule H2.

Les figures 12 et 13 indiquent également que les protons éthyléniques résonnent vers 6,42 ppm (d ; *J* =16,3 Hz) et 7,58 ppm (d ; *J* =16,5 Hz). Les valeurs des constantes de couplage confirmer la stéréochimie *E* de la double liaison.

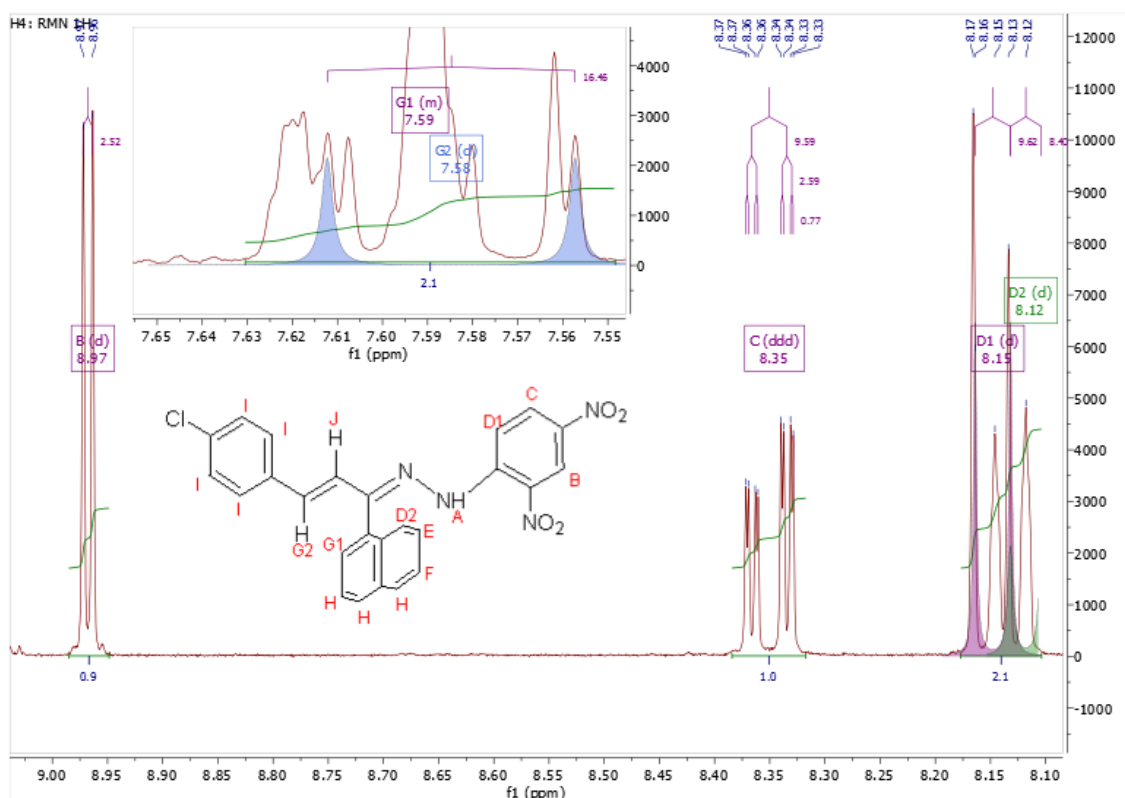


Figure 13. Simulation du spectre RMN ^1H de l'hydrazone H4

Les spectres RMN ^{13}C des hydrazones synthétisées **H2** (Figure 14), et **H4** (Figure 15) dans le CDCl_3 révèlent que les carbones quaternaires sont facilement identifiables du fait de leurs longs temps de relaxation.³⁰⁴ En effet, ils apparaissent respectivement dans les intervalles [129,74 - 154,57] ppm, et [129,31-156,51] ppm.

Le carbone de la fonction imine $\text{C}=\text{N}$ résonne vers 154,57 ppm (**H2**) et 156,51 ppm (**H4**). Quant aux carbones vinyliques $=\text{CH}$, ils exhibent dans le même ordre précédent ; les déplacements 143,02 et 115,60 ppm & 137,67 et 124,49 ppm. On remarque également la présence d'autres signaux compatibles avec les structures proposées.

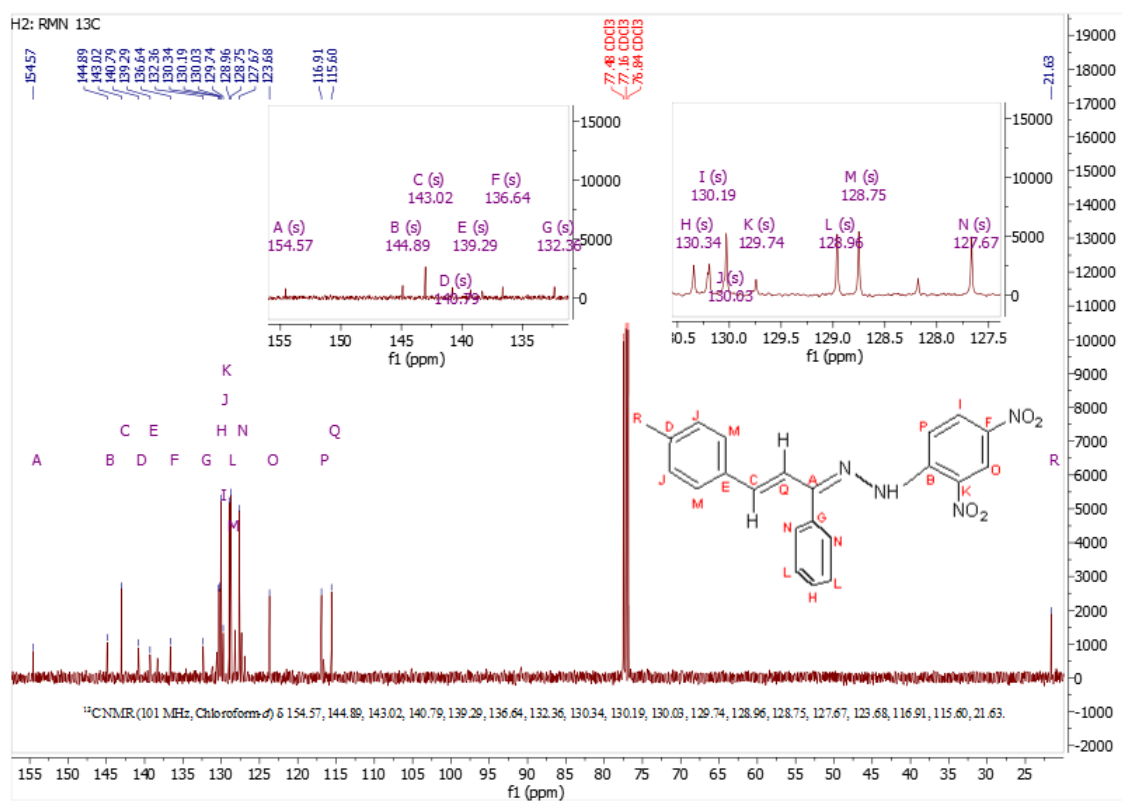


Figure 14. Spectre RMN ¹³C de l'hydrazone H2 dans le CDCl₃

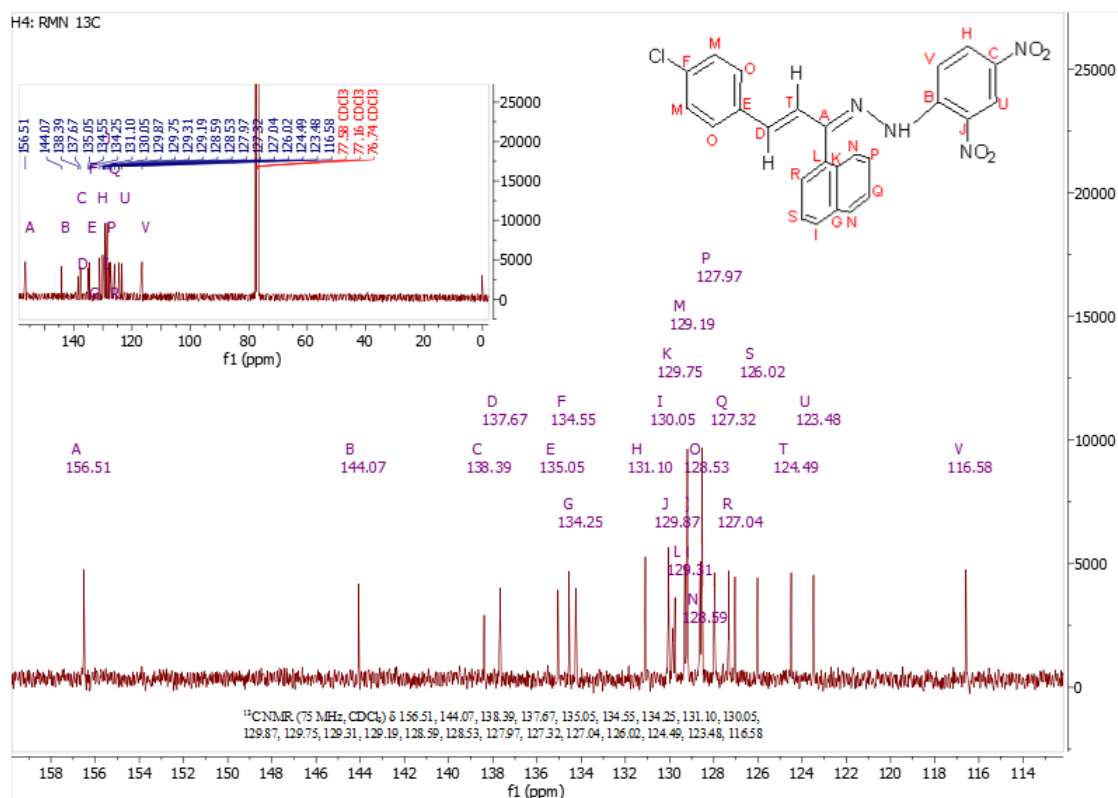


Figure 15. Spectre RMN ¹³C de l'hydrazone H4 dans le CDCl₃

L'analyse du spectre RMN ^1H de l'hydrazone **H7** (synthétisée à partir de la dibenzylidèneacétone) dans le CDCl_3 (Figure 16), indique que les protons du fragment 2,4-dinitrophénylhydrazone résonnent dans l'intervalle [8,12-11,73] ppm. La présence de trois multiplets se situant entre 7,42-7,54 ppm, est due aux protons aromatiques.

L'identification des 4 protons vinyliques s'est faite après avoir simulé le multiplet (7,15-7,21) ppm d'intégration 2H. En effet, ces protons éthyléniques en question, résonnent sous forme de 4 doublets relativement blindés ; dont deux vers 7,17 et 7,12 ppm ayant la même valeur de constante de couplage ($J \approx 16,3$ Hz) et les deux autres à 7,18 et 6,91 ppm ($J \approx 16,8$ Hz). Ceci prouve qu'il s'agit bien d'une stéréochimie *E, E* des deux doubles liaisons.

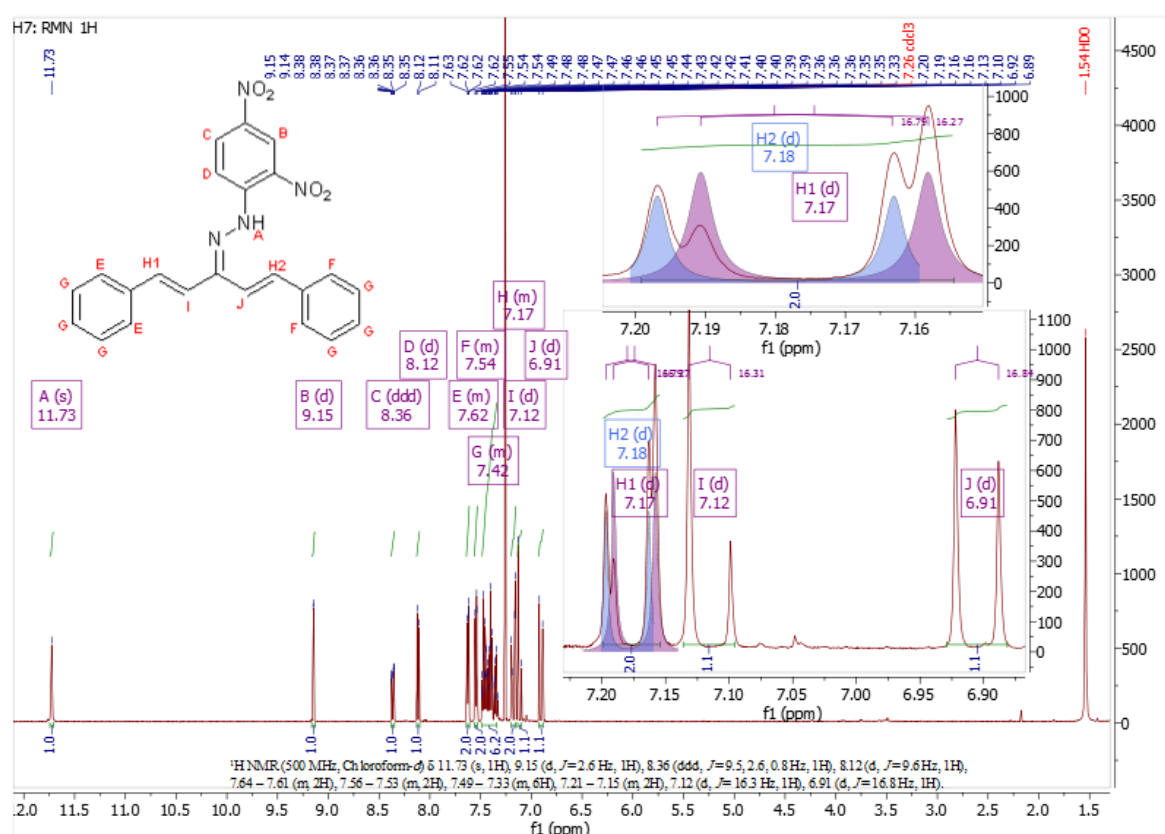


Figure 16. Spectre RMN ^1H de l'hydrazone **H7** dans le CDCl_3

La figure 17 représente la partie des spectres RMN ^1H qui apparaît dans la zone des bas champs magnétiques, correspondant aux hydrazones **H9** (en haut) et **H10** (en bas) de formules brutes respectives $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ et $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ dérivant de la menthone et du camphre, dans le CDCl_3 . Elle montre la présence des signaux attribués aux fragments hydrazones, à savoir ; un singulet pointu déblindé vers 11,25 et 10,87 ppm relatif au proton du groupe NH pour **H9** et **H10** respectivement. Alors que les 3 protons aromatiques du cycle 2,4-dinitrophényle en positions 3, 5 et 6, ils résonnent dans l'intervalle [7,93-9,12] ppm pour **H9**, et [7,97- 9,12] ppm pour **H10**.

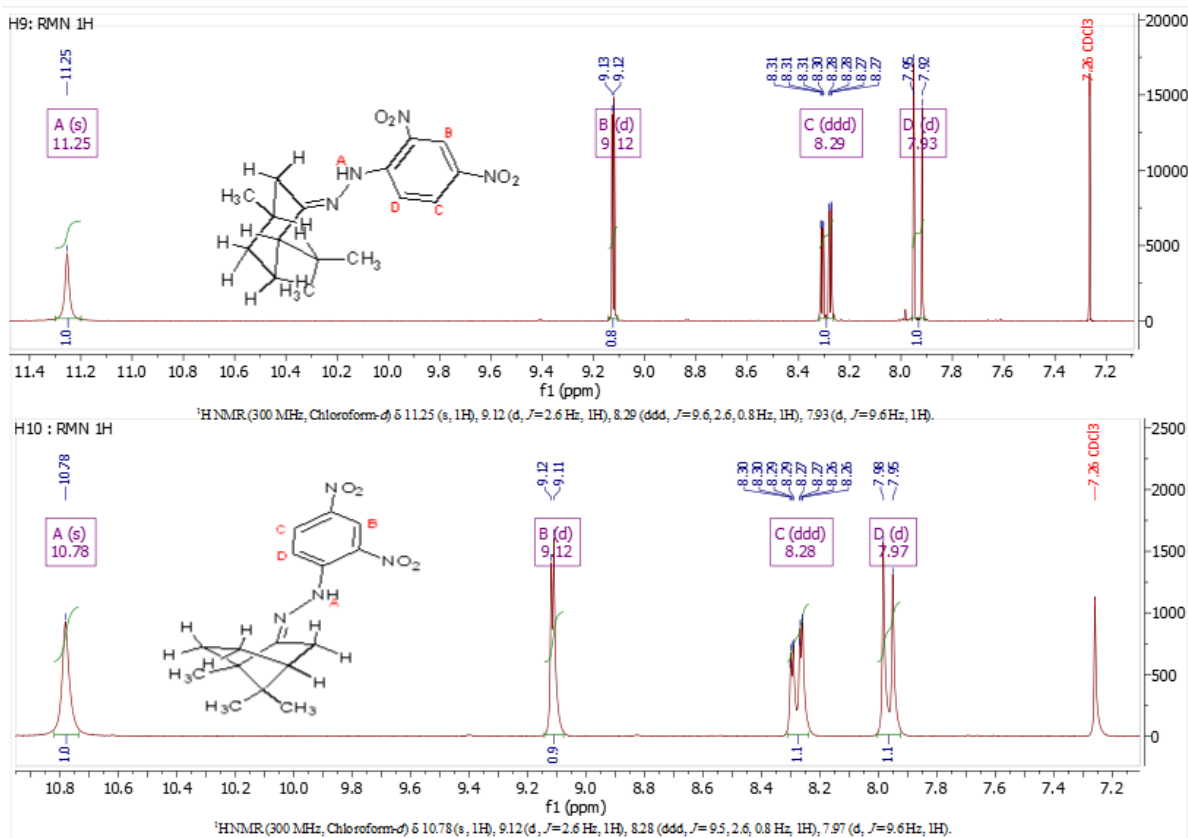


Figure 17. Spectres RMN ^1H des fragments 2,4-DNPhydrazones de **H9** et **H10** dans le CDCl_3

La gamme de signaux apparaissant dans la zone des hauts champs magnétiques (figure 18), des mêmes spectres RMN ^1H précédents, montre que les 9 protons des groupements méthyles de chacun d'entre H9 et H10, résonnent différemment. En effet, le spectre du dérivé de la menthone indique la présence de multiplicités ; d ($J = 6,1$ Hz) à $\delta = 1,08$ ppm assigné aux trois protons du CH_3 en position 5, et un dd ($J = 6,8$ et $1,4$ Hz) à $\delta = 1,01$ ppm attribué aux 6 protons méthyles restants.

Tandis que les 9 protons méthyliques aux positions 7,1 et 7 du 2,4-dinitrophénylhydrazone dérivant du camphre raisonnent sous forme de trois singulets d'intégration 3H pour chacun vers ; 1,12 ; 0,99 et 0,81 ppm, respectivement.

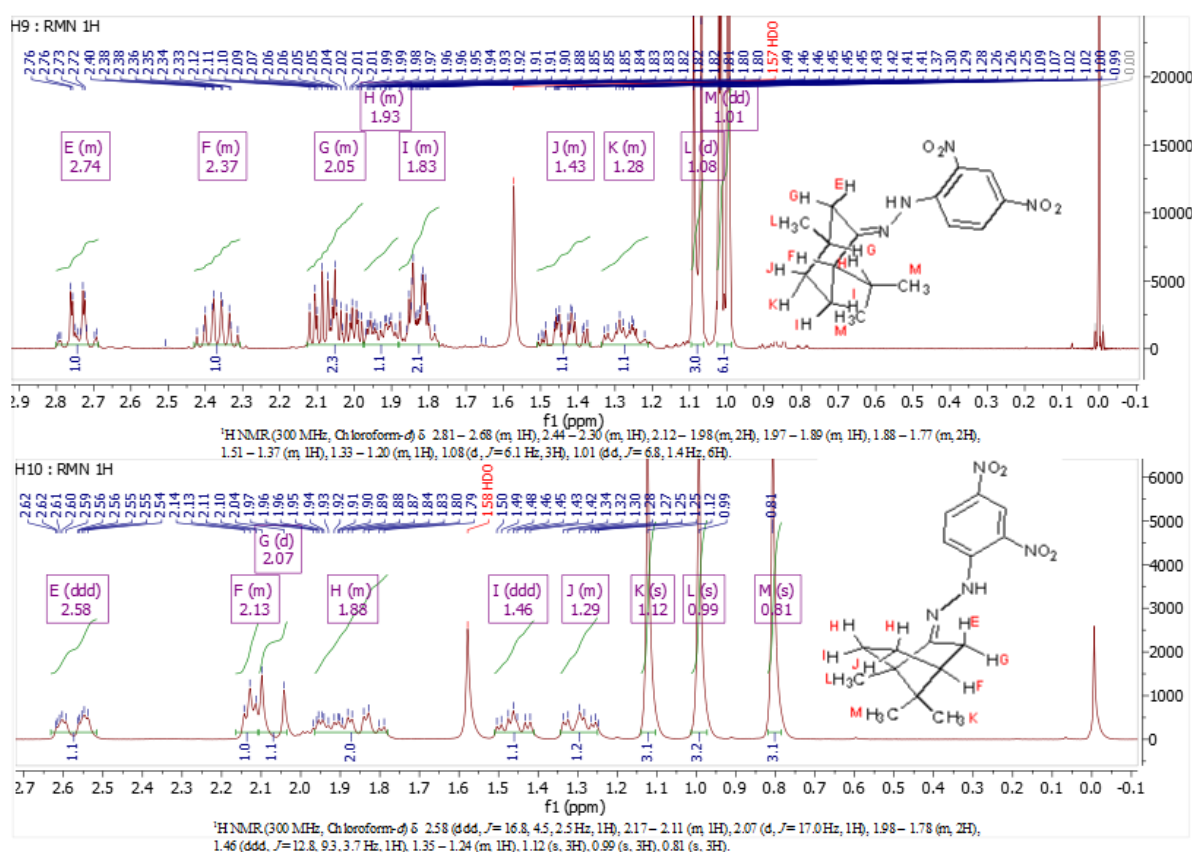


Figure 18. Spectres RMN ^1H des fragments résonnant à haut champ magnétique de H9 et H10 dans le CDCl_3

L'analyse des spectres RMN ; ^{13}C et $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ JMOD des hydrazones synthétisées **H9** (Figure 19), et **H10** (Figure 20) dans le CDCl_3 montre que les signaux relatifs aux carbones quaternaires des fragments 2,4-dinitrophénylhydrazones, apparaissent respectivement dans les intervalles [128,98 - 162,55] ppm et [128,80-171,71] ppm.

Cependant, les carbones secondaires exhibent les déplacements compris entre 36,28-27,73 ppm (**H9**) et 34,14-27,34 ppm (**H10**).

Alors que les carbones méthyliques donnent lieu des signaux à champ magnétique fort ; se situant dans la phase positive des spectres $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ JMOD et se trouvant dans le même ordre précédent entre ; 19,13-21,92 ppm & 11,25-19,71 ppm.

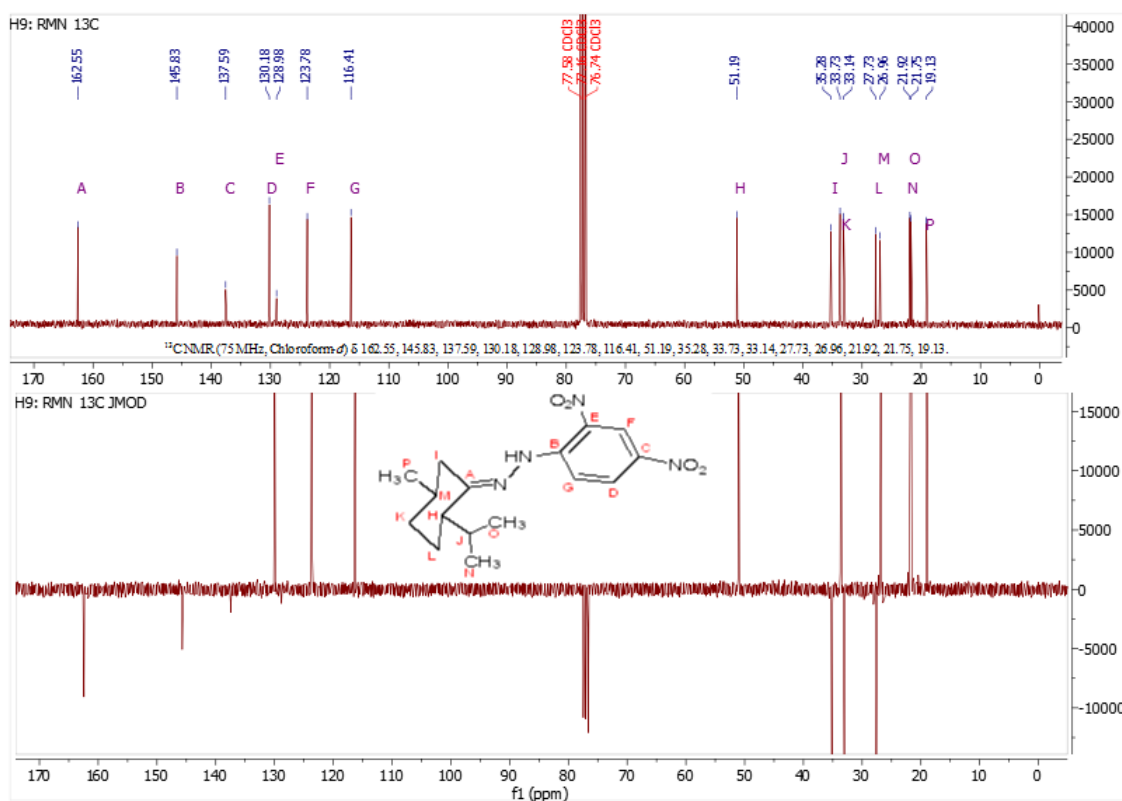


Figure 19. Spectre RMN ^{13}C de l'hydrazone H9 dans le CDCl_3

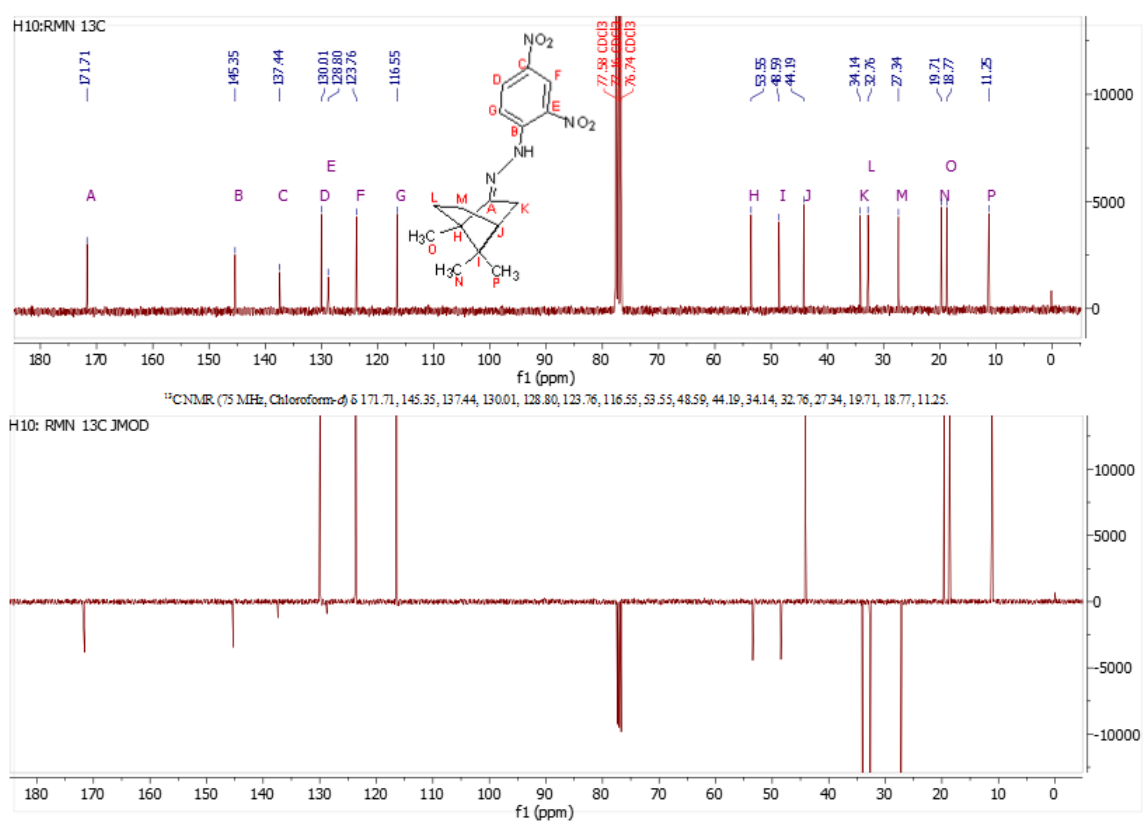


Figure 20. Spectre RMN ¹³C de l'hydrazone H10 dans le CDCl₃

Les signaux attribués aux protons de l'hydrazone **H10** ont été accomplis en fonction de leurs déplacements chimiques et des corrélations détectées sur le spectre HSQC (Figure 21).

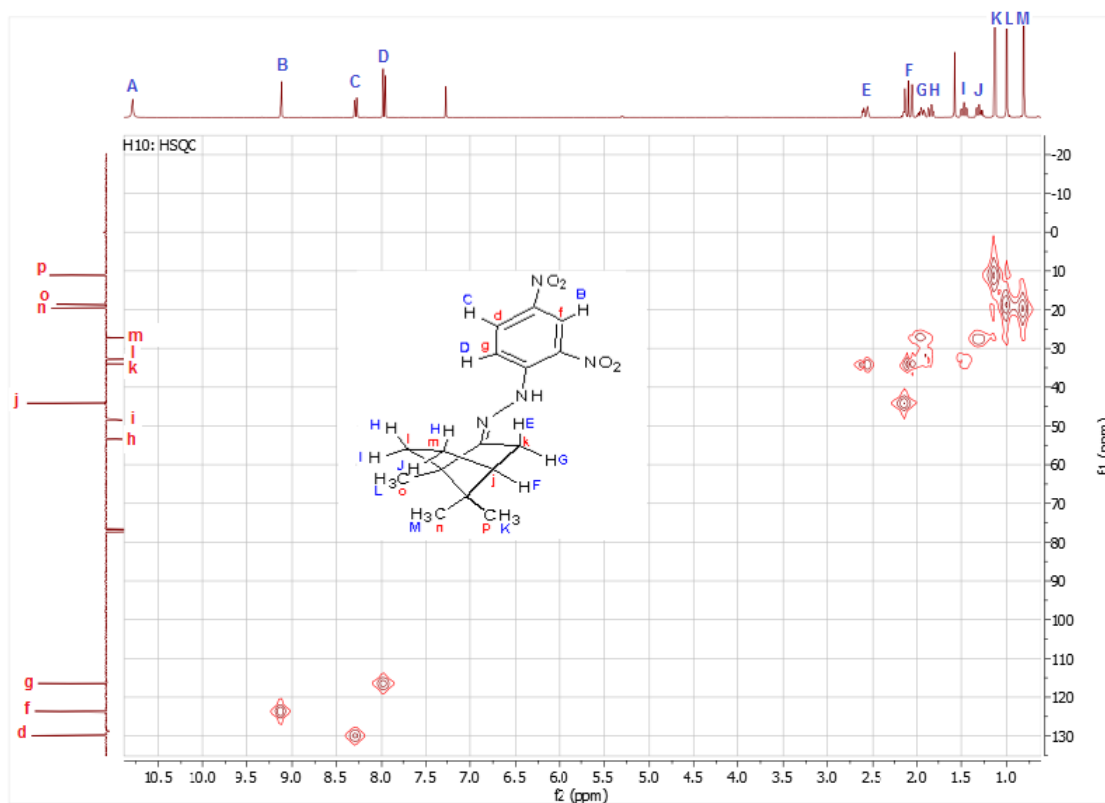


Figure 21. Spectre HSQC de l'hydrazone H10

L'analyse du spectre RMN ^1H de la base de Schiff; (*E*)-4-((2-(2,4-dinitrophényl)hydrazono) méthyl)-2-méthoxyphénol (**H11**) dans le DMSO- d_6 (Figure 22), met en évidence la présence de deux singulets à champ faible δ 11, 57 et 9,71 ppm, attribués aux protons des groupements OH et NH, respectivement. Un troisième singulet correspondant au proton azométhine $\text{N}=\text{CH}$, apparaît vers 8,56 ppm.

La signature de cette hydrazone a été confirmée par les trois signaux suivants; un doublet ($J = 2,6$ Hz) à 8,85 ppm, un doublet de doublets ($J = 9,7; 2,7$ Hz) à 8,34 ppm, et un doublet ($J = 9,7$ Hz) à 8,08 ppm attribués aux trois protons aromatiques du cycle 2,4-dinitrophényle.

Par ailleurs, les protons du groupement méthoxye résonnent à 3,86 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 3H.

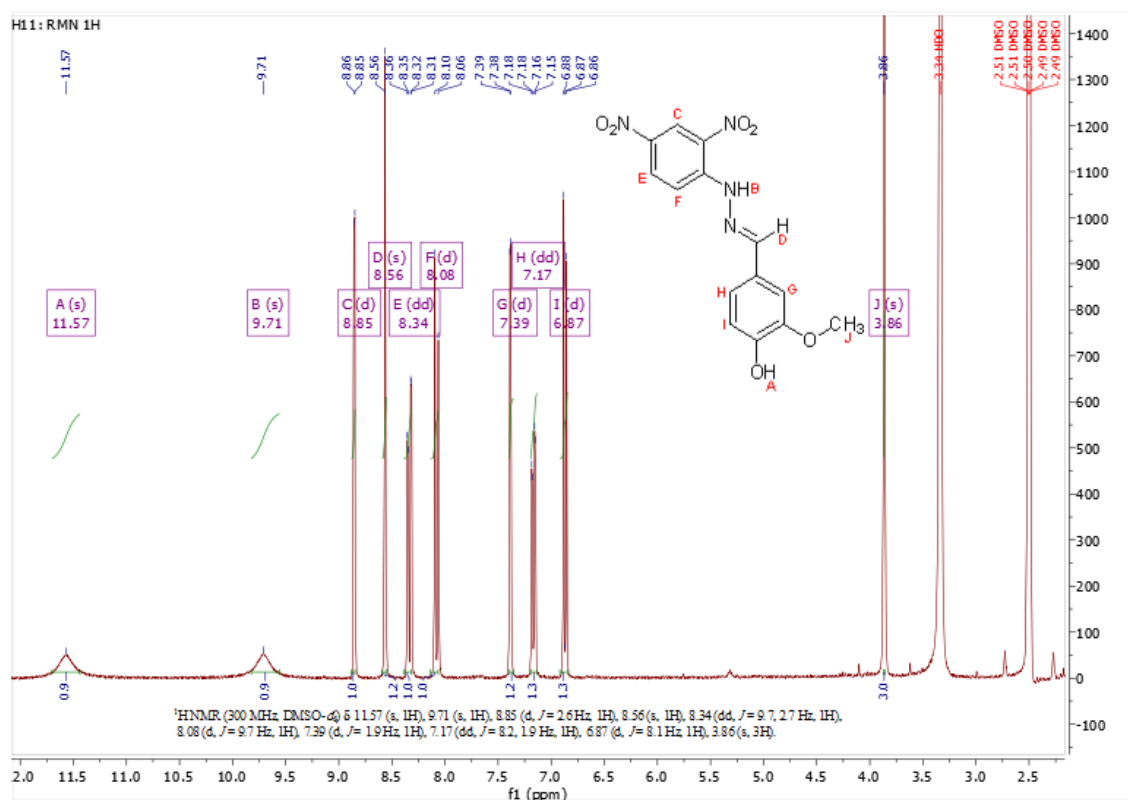


Figure 22. Spectre RMN ^1H de l'hydrazone H11 dans le $\text{DMSO}-d_6$

L'analyse du spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ JMOD de l'hydrazone H11 dans le $\text{DMSO}-d_6$ (Figure 23); révèle la présence d'un signal à 150,20 ppm correspondant au carbone du groupement azométhine $\text{HC}=\text{N}$, un autre vers 55,68 ppm attribué à CH_3 . Les six signaux se situant dans la phase négative, entre 125,25–149,62 ppm correspondent aux carbones quaternaires.

L'attribution des signaux aux CH aromatiques (Figure 23), dans l'intervalle $\delta \in [109,61-129,65]$ ppm ; a été confirmée par le spectre HSQC en modephasé (Figure 24) ; mettant en évidence les couplages de type $^1\text{J}_{\text{CH}}$.

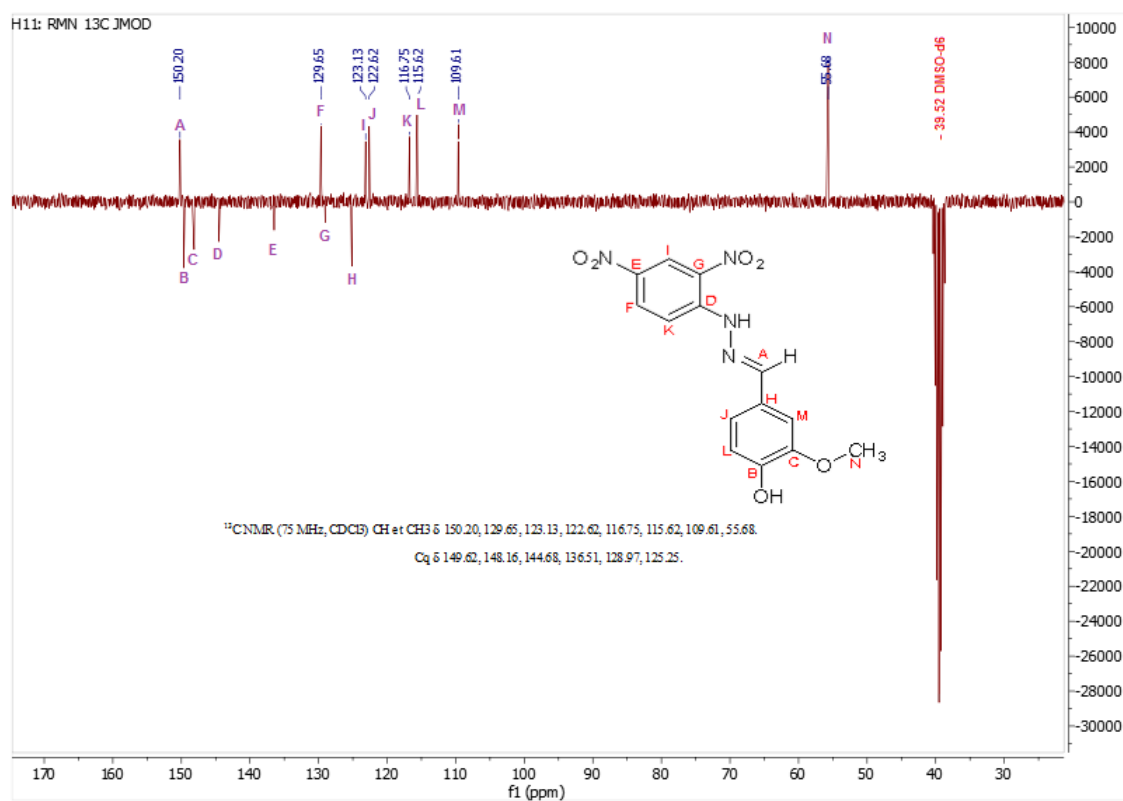


Figure 23. Spectre RMN ^{13}C de l'hydrazone H11 dans le DMSO-d_6

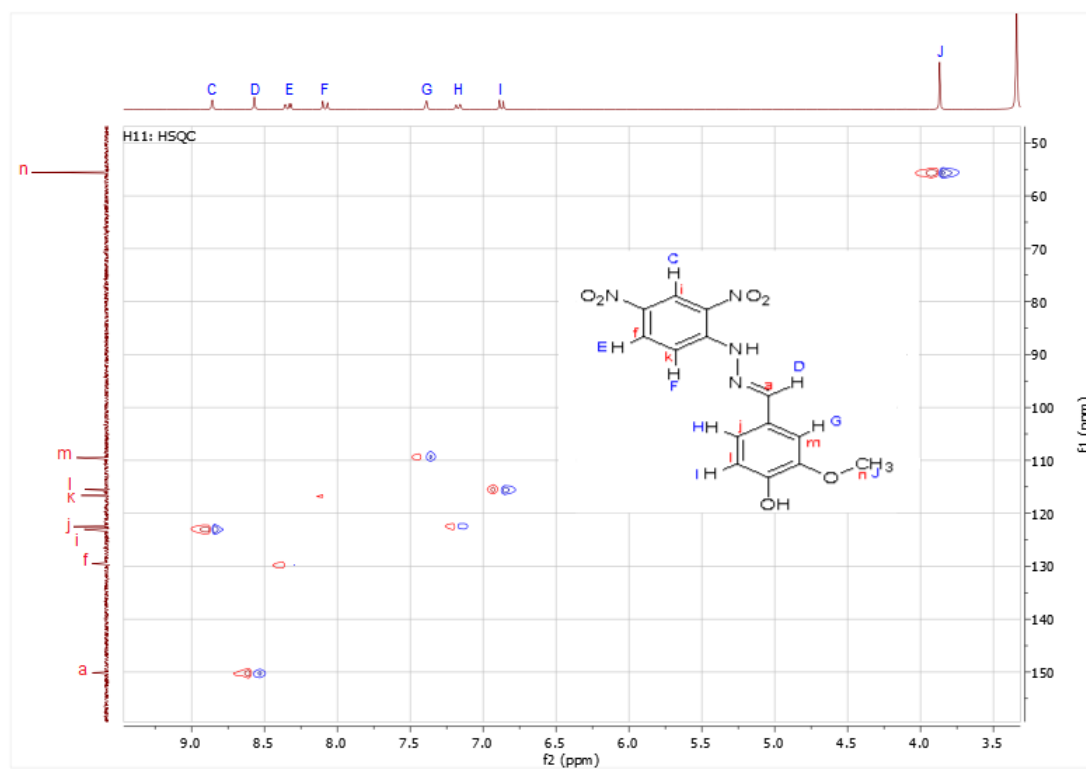


Figure 24. Spectre HSQC de l'hydrazone H11

I.2.6. Analyse des structures cristallines

Les structures cristallines (*Z,E*) des hydrazones **H2** ; (*Z*)-1-(2,4-dinitrophényl)-2-[(*E*)-1-phényl-3-(*p*-tolyl)allylidène]hydrazine et **H4** ; (*Z*)-1-[(*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-1-yl) allylidène]-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine, ont été déterminées par diffraction des rayons X sur un monocristal. Les deux composés cristallisent dans le système monoclinique avec le groupe d'espace P21/c. Les présentations Ortep des unités asymétriques des composés **H2** et **H4** sont respectivement présentés sur les figures 25 et 26 qui montrent que les deux unités asymétriques contiennent une seule molécule.

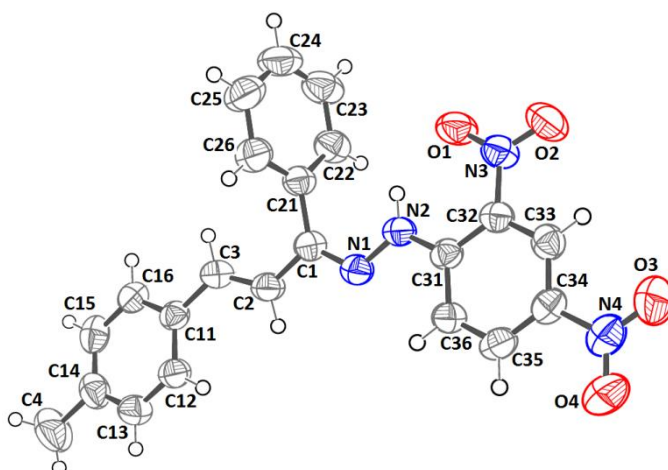


Figure 25. Présentation Ortep de l'unité asymétrique de H2.
Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%

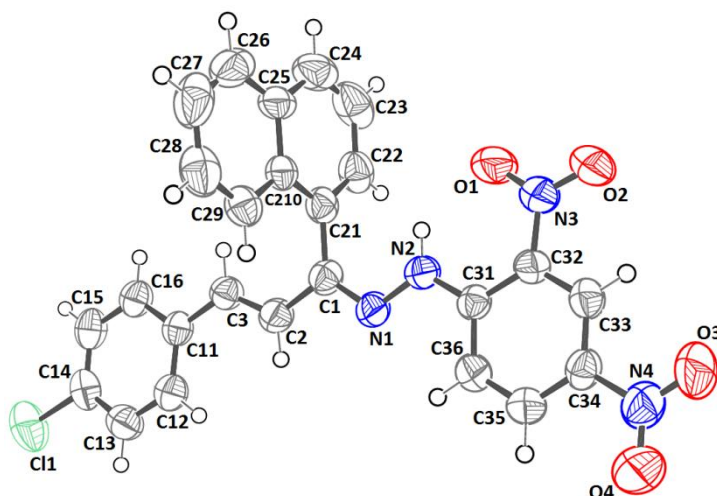


Figure 26. Présentation Ortep de la structure moléculaire de H4.
Les ellipsoïdes en déplacement sont tracés avec un niveau de probabilité de 50%

Les données de la géométrie des deux molécules **H2** et **H4** (Tableau 2) indiquent que la longueur de la liaison C1–N1 de 1,299 (3) Å dans **H2** et de 1,297 (3) Å dans le composé **H4** sont plus courtes que celles de N2–C31 de longueur 1.354 (2) et 1.352 (3) Å dans **H2** et **H4**, respectivement, ce qui montre que la liaison C1–N1 présente un caractère de double liaison. Les distances des liaisons doubles C1=N1 sont légèrement plus longues que la longueur typique des liaisons C=N.³⁰⁵ De même, les distances C1–C2 et C2–C3 sont intermédiaires entre les liaisons simples et doubles, ceci est compatible avec un système de liaisons π délocalisées. L'effet de la conjugaison sur les paramètres géométriques a également été observé dans les structures des chalcones de départ **C2** et **C4**.^{306, 307}

Tableau 2. Comparaison de certains paramètres géométriques dans les composés **H2** et **H4** avec la structure similaire extraite de la CSD

Composés	H2	H4	XEBLEX
C1–N1	1.299(3) Å	1.297(3)	1.298(4)
N2–C31	1.354(2)	1.352(3)	1.347(4)
N1–N2	1.373(2)	1.370(3)	1.376(4)
C1–C2	1.449(3)	1.461(3)	1.447(5)
C2–C3	1.332(3)	1.323(3)	1.324(5)
C31–N2–N1	119.54(17)	119.68(19)	120.9(3)
C1–N2–N1	117.18(18)	115.7(2)	115.6(3)
C1–N1– N2–C31	168.76(16)	174.8(2)	-171.1(3)
C2–C1– N1–N2	-177.78(15)	179.6(2)	179.3(3)
C1–C2– C3–C11	-174.50(18)	-177.6(2)	172.9(4)
C3–C2– C1–N1	174.99(19)	179.3(3)	-171.1(4)

Dans les hydrazones synthétisées, les angles de torsion C2–C1–N1–N2 et C1–C2–C3–C11 [-177.78 (15) et -174.50 (18)°, respectivement dans **H2**, et 179.6 (2) et -177.6 (2)° dans **H4**] mettent en évidence l'isomère géométrique prédominant (*E*, *Z*) autour de la liaison C=C du pont éthylène et de la liaison C=N du fragment hydrazone. Une recherche de structures similaires dans la base de données structurale de Cambridge (Cambridge Structural Database CSD, version 5.38; ConQuest version 1.19)³⁰⁸ n'a révélé qu'une seule structure (code CSD de référence XEBLEX),³⁰⁹ à savoir : (1*Z*)-1-[(2*E*)-3-4-bromophényl]-1-(4fluorophényl)prop-2-èn-1-ylidène]-2-(2,4-dinitrophényl)hydrazine. Les paramètres géométriques correspondants décrivant le fragment hydrazone insaturée sont en accord avec ceux des deux molécules étudiées.

Tous les cycles aromatiques dans la molécule **H2** sont essentiellement plans, avec les r.m.s. de déviation de 0,0046, 0,0041 et 0,0029 Å pour le méthylphényle, le phényle non substitué et le dinitro phényle, respectivement. Les deux groupes nitro (*o*-O1/N3/O2) et (*p*-O3/N4/O4) forment, respectivement ; des angles dièdres de 2,18 (2) et 2,67 (17)° avec le cycle C31–C36. Les atomes O et N du groupe *o*-nitro sont impliqués, en tant qu'accepteur, dans deux liaisons hydrogène intramoléculaires avec le groupe NH, formant respectivement des motifs cycliques S (6) et S (5) (Figure 27). Le cycle aryle dinitro substitué forme, respectivement ; des angles dièdres de 2,84 (5) et 73,68 (7) ° avec les cycles phényles ; méthyl-substitué (C11–C16) et non substitué (C21–C26). Tandis que l'angle dièdre entre ces deux derniers est de 74,44 (7)°.

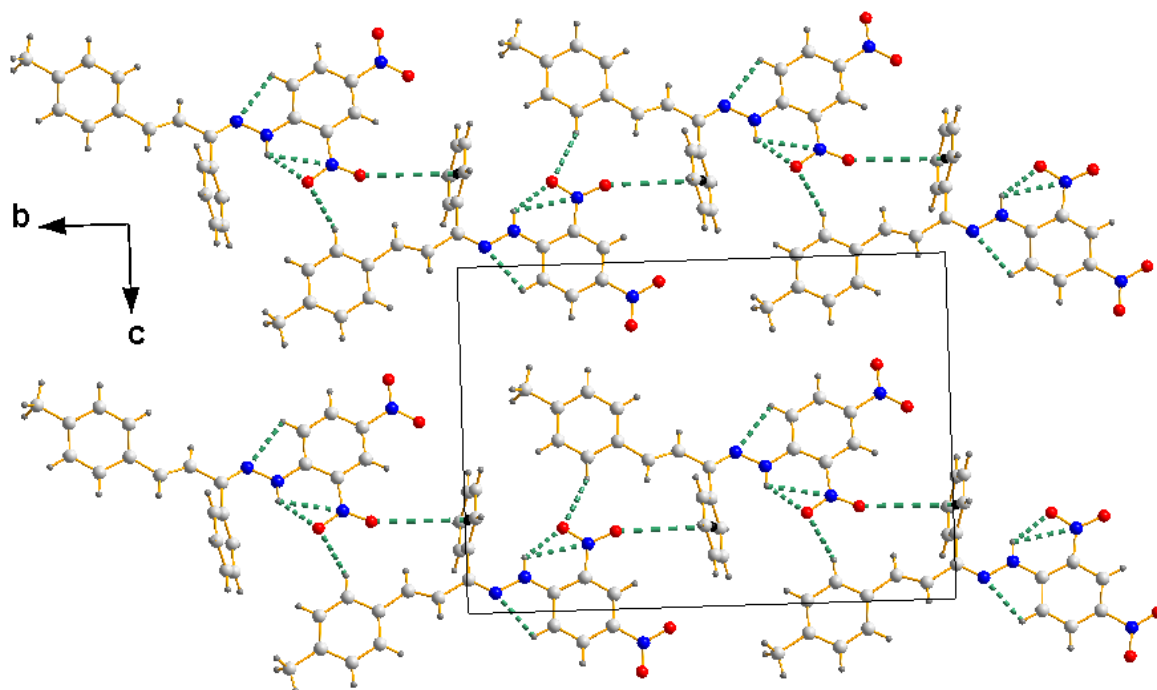


Figure 27. Réseau des interactions non-covalentes (lignes en pointillés) dans la structure **H2**

La structure **H2** forme une chaîne en zigzag unidimensionnelle parallèle à l'axe b. La connectivité du réseau supramoléculaire (Figure 27 et Tableau 3) est assurée par des interactions non covalentes, où les molécules de **H2** sont reliées *via* des liaisons hydrogène intermoléculaires C16–H16···O1ⁱ entre un atome O du groupe nitro en tant

qu'accepteur et un atome C16 du cycle benzène méthyl- substitué en tant que donneur (Figure 25).

Tableau 3. Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) dans H2

$D - H \cdots A$	$D - H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D - H \cdots A$
N2 – H2...O1	0.86	1.99	2.608(2)	128
N2 – H2...N3	0.86	2.62	2.921(2)	102
C16 – H16...O1ⁱ	0.93	2.54	3.397(3)	154
C36 – H36...N1	0.93	2.42	2.745(3)	100

Code de symétrie (i) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$.

Plusieurs tentatives de quantification des forces des donneurs et accepteurs dans les interactions C–H...O suggèrent que les atomes O du groupe nitro sont des accepteurs de liaisons hydrogène beaucoup plus faibles que les atomes O d'autres groupes.^{310, 311} Par contre, le groupe nitro peut générer des interactions avec des cycles aromatiques et les interactions nitro... π sont plus fortes que les interactions d'empilement π – π dans un dimère de benzène.³¹²

Les chaînes infinies unidimensionnelles de **H2** sont également stabilisées *via* une interaction *o*-nitro... π , avec une distance O2...Cg2 de 3,927 Å (Cg2 est le centroïde du cycle C21–C26). Les chaînes en zigzag adjacentes sont interconnectées le long de l'axe *a* par des interactions d'empilement π – π entre les centroïdes Cg1 et Cg3 (Cg1 est le centroïde du cycle C11–C16 et Cg3 est celui du cycle C31 – C36) avec des distances d'interaction dimère–dimère de 3,8073 (12) et 3,5105 (12) Å (Figure 28).

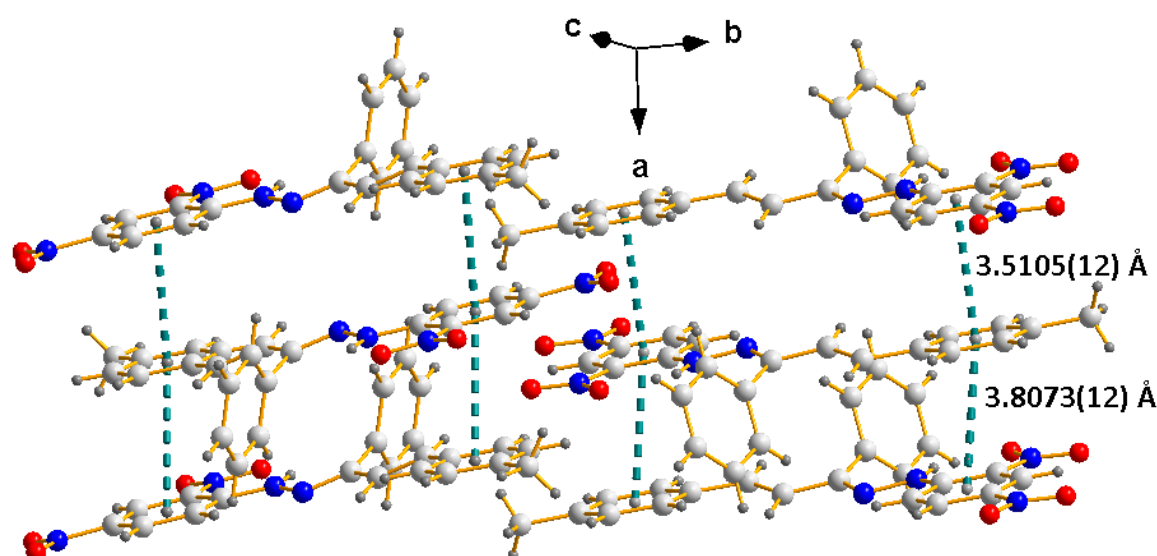


Figure 28. Partie de l'empilement moléculaire de H2 formées via les interactions π - π (lignes en pointillés)

Dans la molécule de **H4**, les cycles benzéniques ; chloro-substitué (C11–C16) et dinitro-substitué (C31–C36) sont essentiellement plans, avec des déviations r.m.s. de 0,0026 et 0,0068 Å, respectivement. Le système naphthyle non substitué est essentiellement plan avec une déviation r.m.s. de 0,026 Å pour les 10 atomes de carbone. Les groupes nitro *o*-O1/N3/O2 et *p*-O3/N4/O4 sont déviés, respectivement, de 3,08 (21) et 3,51 (19)°, hors du plan aromatique (C31–C36) auquel ils sont attachés.

Le cycle phényle (C31–C36) forme des angles dièdres de 0,99 (8)° et 80,76 (6)° avec les cycles aromatiques C11–C16 et naphthyle C21–C210, respectivement. Dans la structure moléculaire de **H4**, comme observé dans **H2**, les atomes O1 et N3 du groupe *o*-nitro sont impliqués dans deux liaisons hydrogène intramoléculaires avec le groupe N–H, formant respectivement des motifs cycliques S (6) et S (5).

Tableau 4. Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) dans H4

<i>D</i> – H... <i>A</i>	<i>D</i> – H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> – H... <i>A</i>
N2 — H2A...O1	0.86	1.99	2.609 (3)	128
N2 — H2A...N3	0.86	2.61	2.911 (3)	102
C36 — H36...N1	0.93	2.56	3.452 (4)	160
C23 — H23...O3 ⁱ	0.93	2.43	2.751 (3)	100

Code de symétrie (i) $x+1, -y+1/2, z+1/2$

Les molécules de **H4** sont également stabilisées *via* des interactions intermoléculaires *o*-nitro $\cdots\pi$, avec une distance O1...Cg2 (Cg2 est le centroïde du cycle C21–C25 / C210) de 3,874 (2) Å. Les liaisons hydrogène intermoléculaires C23–H23 \cdots O3 (ci-dessus le [tableau 4](#) pour plus de détails), impliquant le groupe *p*-nitro en tant qu'accepteur, sont responsables de l'extension du réseau supramoléculaire de **H4** ([Figure 29](#)). Les chaînes en zigzag sont empilées par des interactions π – π entre les centroïdes Cg1 et Cg4 (Cg1 est le centroïde du cycle C11–C16 et Cg4 est celui du cycle C31–C36), avec des distances d'interaction dimère–dimère de 3,79 (13) et 3,64 (13) Å ([Figure 30](#)).

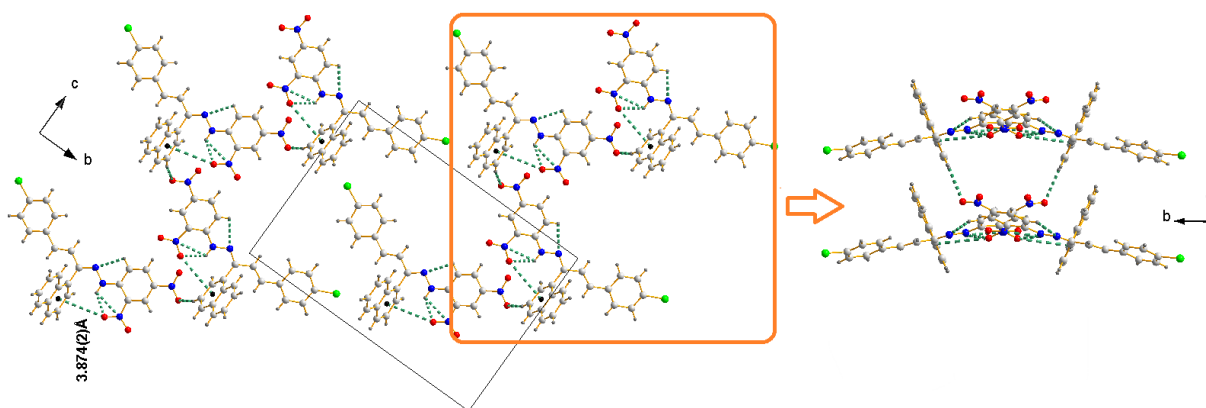


Figure 29. Réseau des interactions non-covalentes (lignes en pointillés) dans *H4*

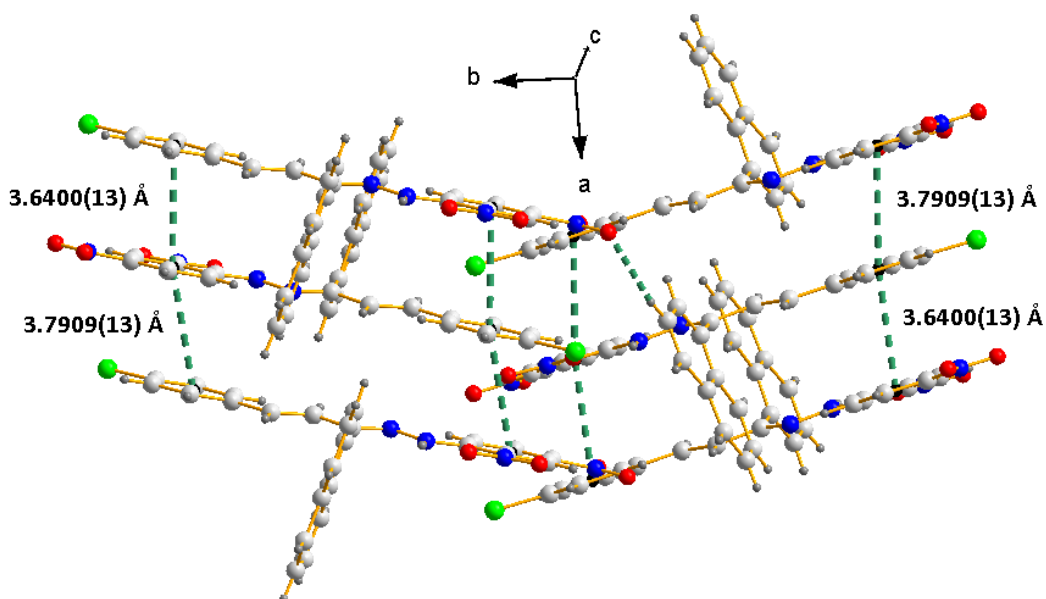


Figure 30. Empilement π – π dans le composé *H4*

I.2.7. La surface de *Hirshfeld*

I.2.7.a. Principe de la surface de *Hirshfeld* ³¹³⁻³¹⁵

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

En définissant $\rho_A(\mathbf{r})$ comme étant la densité électronique moyennée d'un noyau atomique A centré sur ce noyau, la surface de *Hirshfeld* résulte d'une fonction de distribution $\omega(\mathbf{r})$ définie par l'équation (1).

$$\omega(\mathbf{r}) = \frac{\rho_{\text{promolécule}}(\mathbf{r})}{\rho_{\text{procrystal}}(\mathbf{r})} = \frac{\sum \rho_A(\mathbf{r}) [A \in \text{molécule}]}{\sum \rho_A(\mathbf{r}) [A \in \text{cristal}]} \quad (1)$$

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

I.2.7.b. Propriétés de la surface de *Hirshfeld*

b. 1) Les distances d_e et d_i

Le terme d_e correspond à la distance séparant la surface de *Hirshfeld* et le noyau atomique le plus près situé à l'extérieur à cette surface.³¹⁵

Quant au terme d_i , il correspond à la distance séparant la surface de *Hirshfeld* du noyau atomique le plus près situé à l'intérieur de la surface.³¹⁵

b. 2) La distance d_{norm}

Une autre façon de figurer la surface de *Hirshfeld* est de générer une représentation qui implique des distances de contact normalisées en tenant compte du rayon de *van der Waals* des atomes impliqués dans l'analyse. Cette façon de dépendre la surface est nommée d_{norm} .³¹⁶

I.2.7.c. Analyse de la surface de *Hirshfeld*

Le programme Crystal Explorer²⁷⁵ permet l'analyse et l'identification d'une manière qualitative et quantitative des contacts intermoléculaires à travers la Surface de *Hirshfeld*.

Les Surfaces de *Hirshfeld* et les analyses du tracé des empreintes digitales 2D (en deux dimensions) associées ont été réalisées pour visualiser et explorer les liaisons hydrogène et les interactions non-covalentes qui assurent la cohésion du réseau cristallin des molécules étudiées **H2** et **H4** (Figure 31). La décomposition de la surface des contacts par paires spécifiques d'éléments chimiques fournit des informations intéressantes, tel que le pourcentage de surface impliquant un élément particulier. La figure 32 montre le diagramme du pourcentage de la contribution des différents contacts intermoléculaires à la surface totale de *Hirshfeld* dans les composés **H2** et **H4**.

La figure 31 b illustre les couples (d_i , d_e) de tous les contacts interatomiques. Les contacts H...H représentent les contributions les plus importantes dans la surface d'interaction, pour les deux composés. Les contacts O...H / H...O ont également une contribution relativement significative (> 20%) de la surface totale de *Hirshfeld*. Ils apparaissent sous forme de taches rouges près des atomes O du groupe nitro sur la figure 31 a. De plus, les contacts C...C représentent, respectivement ; 4,5 et 8,1% pour **H2** et **H4**. Il s'agit des interactions $\pi - \pi$ entre les cycles aromatiques et sont sous forme de triangles rouges sur les surfaces de *Hirshfeld* mappées avec un indice de forme (Figure 31 c). Bien que les contacts interatomiques N...H / H...N, C...H / H...C et O...N / N...O apportent chacun une faible contribution à la surface de *Hirshfeld* de **H2** et **H4**, néanmoins ; ils reflètent des interactions inter et intramoléculaires reconnaissables dans l'empilement cristallin.

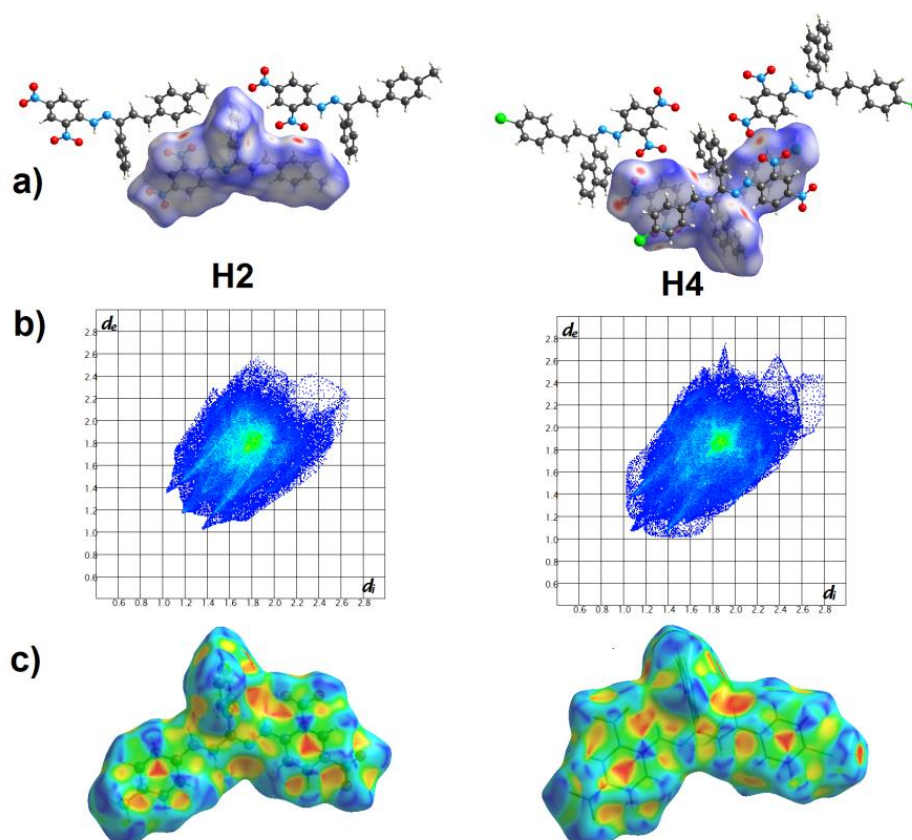


Figure 31. a) Surface tridimensionnelle de Hirshfeld en mode d_{norm} de H2 et H4 b) Les tracés des empreintes digitales bidimensionnelles de tous les contacts interatomiques c) Les surfaces de Hirshfeld tracées avec un indice de forme pour H2 et H4

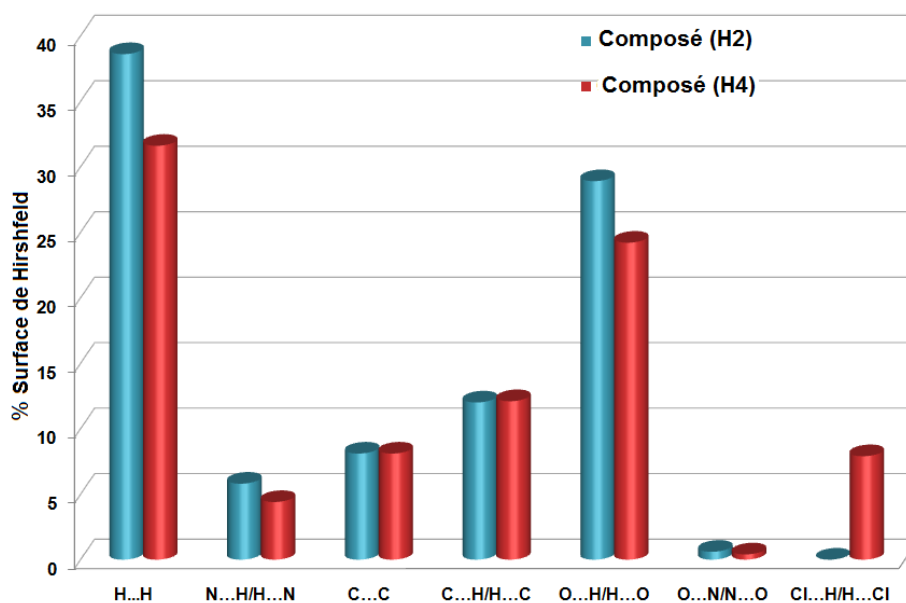


Figure 32. Diagramme des contributions en pourcentage des différents contacts interatomiques à la surface de Hirshfeld de H2 et H4

I.2.8. Diffraction des rayons X sur poudre

Pour vérifier la pureté de la phase des échantillons **H2** et **H4**, les diagrammes de diffraction sur poudre ont été enregistrés et étaient compatibles avec leurs modèles simulés correspondants obtenus à partir de la diffraction des rayons X sur monocristal (Figures 33 et 34) indiquant une phase pure pour ces échantillons. La recristallisation de **H2** et **H4** avec l'acétate d'éthyle n'avait donné que l'isomère (*E, Z*) à l'état solide.

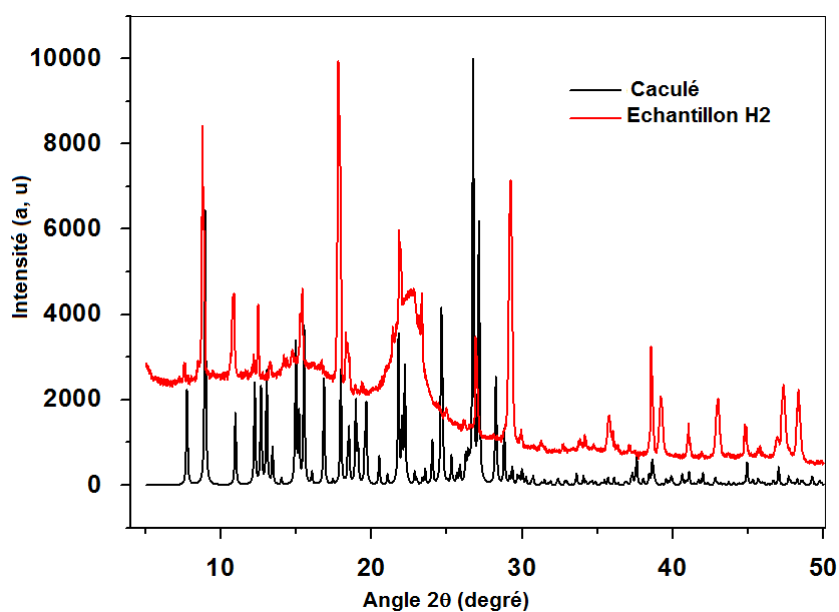


Figure 33. Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre de H2

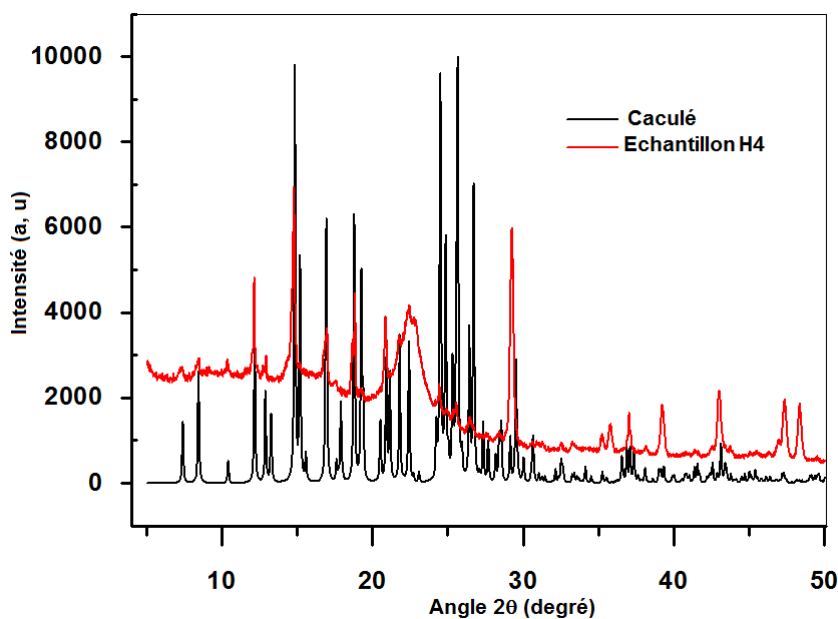


Figure 34. Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre de H4

I.3. SYNTHÈSE D'UNE PYRAZOLINE AVEC PASSAGE PAR UN INTERMÉDIAIRE HYDRAZONE

I.3.1. Intérêts et travaux antérieurs relatifs aux pyrazolines

De nombreux composés hétérocycliques, en raison de leur activité spécifique ; sont utilisés dans le traitement de plusieurs maladies infectieuses. Cette utilisation est attribuée à leur toxicité inhérente à divers agents pathogènes.³¹⁷ Parmi une large gamme de composés hétérocycliques explorés pour le développement de molécules pharmaceutiquement importantes, on cite les pyrazolines.

Les pyrazolines sont des composés hétérocycliques insaturés à 5 sommets, diazotés et non aromatiques. Ils sont considérés comme des vecteurs biologiques bioactifs et constituent une classe d'hétérocycles remarquables en raison de leur polyvalence synthétique et leur large spectre d'activités biologiques ; telles que les activités anticancéreuse, anti-oxydante, anti-bactérienne, antifongique, antidépressive, anti-inflammatoire, anticonvulsive, antiépileptique et l'activité analgésique.³¹⁸⁻³²¹

Les composés structurellement apparentés à la pyrazoline sont, sa forme oxydée ; le pyrazole, et réduite ; la pyrazolidine. On distingue trois types des pyrazolines : 1-pyrazoline, 2-pyrazoline et 3-pyrazoline (Figure 35). Les 2-pyrazolines sont fréquemment les plus connues dans ce groupe de composés.

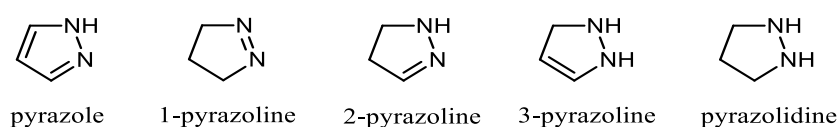


Figure 35. Structures des pyrazolines et leurs formes oxydées et réduites

À la fin du XIX^{ème} siècle, *Fischer* et *Knovenagel* ont décrit la réaction de l'acroléine avec la phénylhydrazine³²² pour fournir un composé de type 2-pyrazoline (Schéma 9). Leur expérience semble être le premier exemple de formation de pyrazoline par la réaction d'une cétone α , β -insaturée avec un dérivé d'hydrazine.

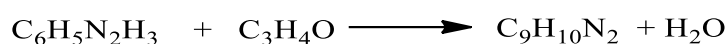


Schéma 9. Première réaction de synthèse des pyrazolines

Plus tard Auwers^{323, 324} a confirmé que le produit de cette réaction était la 1-phényl-2 pyrazoline (Figure 36).

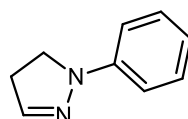


Figure 36. 1-phényl-2 pyrazoline

Quatre composés pyrazoliniques (Schéma 10), ont été préparés en 2013 par Loh et al.,³²⁵ en condensant des chalcones avec l'hydrate d'hydrazine en présence d'acides aliphatiques, nommément l'acide formique, l'acide acétique et l'acide propionique. Leurs structures ont été caractérisées par DRX.

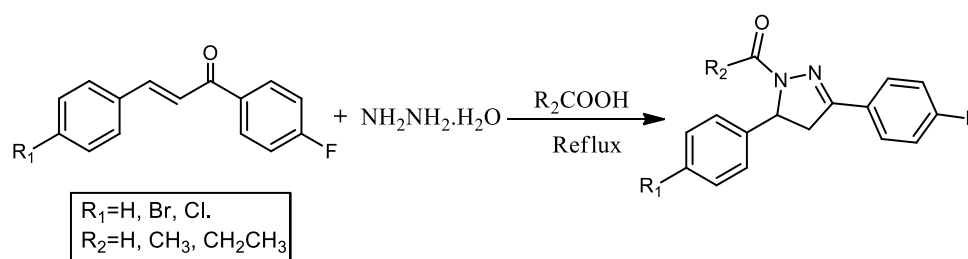


Schéma 10. Synthèse de pyrazolines à partir de chalcones

I.3.2. Synthèse de la pyrazoline P

La synthèse du dérivé 2-pyrazoline en passant par un intermédiaire hydrazone, a été réalisée suite à une réaction d'addition-cyclisation de l'hydrazine hydrate ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) sur l'ènone vinylique **C3**; la *p*-chlorobenzalacétophénone, donnant une nouvelle pyrazoline **P**; la 1-acétyl-5-(4-chlorophényl)-3-phényl-2-pyrazoline (Schéma 11), sous forme de cristaux jaune-pâle de point de fusion 216,8 °C. Son $R_f = 0.95$ dans le mélange (AcOEt : EtOH ; 1 : 1).

La prédiction de la structure du produit synthétisé a été faite suite aux analyses spectroscopiques préliminaires ; infrarouge et ultra violet-visible.

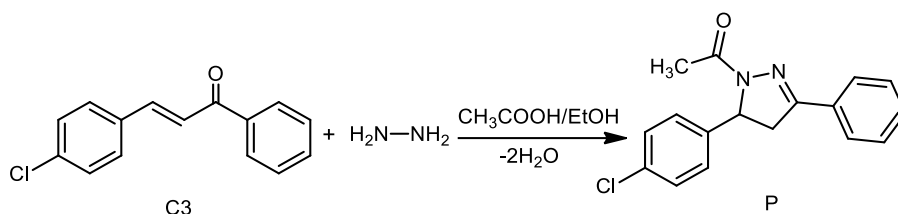


Schéma 11. Synthèse de la pyrazoline P

Le mécanisme de la conception du cycle 2-pyrazoline *N*-acétylé (Schéma 12), en milieu éthanol commence par la formation d'un intermédiaire hydrazone **16** ; la (3-(4-chlorophényl)-1-phénylallylidène) hydrazine, par addition de l'hydrazine sur le carbonyle de la chalcone **C3**, selon les étapes du mécanisme de synthèse des hydrazones, déjà mentionnées sur le schéma 7.

L'intermédiaire réactionnel **16** subit une cyclisation favorisée par le milieu protique. Cette étape conduit initialement à la formation d'un intermédiaire 3-pyrazoline **17** ; la 5-(4-chlorophényl)-3-phényl-3-pyrazoline, qui encourt ensuite une transposition sigmatropique [1,3], au cours de laquelle une migration d'une liaison (σ -H) allylique est accompagnée d'un réarrangement du système π ,³²⁶ pour conduire à la 2-pyrazoline correspondante **18** plus stable thermodynamiquement, qui se condense par chauffage avec l'acide acétique en donnant la pyrazoline **P**.

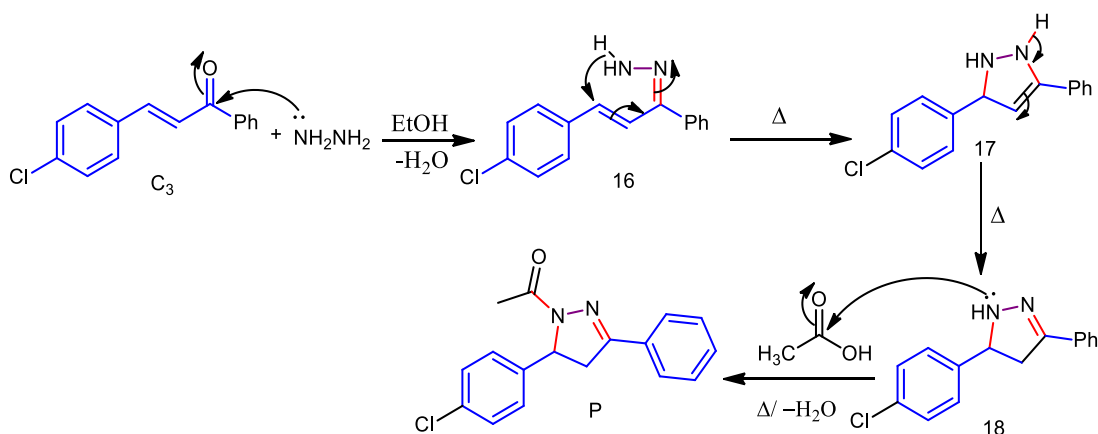


Schéma 12. Mécanisme 1 de formation de la pyrazoline P

Une autre possibilité du mécanisme de cette réaction peut, également ; être proposée (Schéma 13). On peut envisager, cependant ; la formation d'un sel acétate d'hydrazinium **19** suite à un équilibre acido- basique. Le chauffage de celui-ci conduit à sa déshydratation en donnant l'acétohydrazide **20**, qui se condense ultérieurement avec la chalcone **C3** via une addition nucléophile de l'azote terminale sur le carbonyle, en engendrant alors une hydrazide -hydrazone intermédiaire **21** ; le *N'*-(3-(4-chlorophényl)-1-phénylallylidène) acétohydrazide, susceptible de subir une cyclisation menant à une 3-pyrazoline **22** ; la 1-(5-(4-chlorophényl)-3-phényl-3-pyrazolin-1-yl)éthanone, qui s'isomérise spontanément par réarrangement sigmatropique [1,3]. Ce déplacement 1,3 de l'hydrogène conduit à l'isomère le plus stable thermodynamiquement, la 2-pyrazoline **P**.

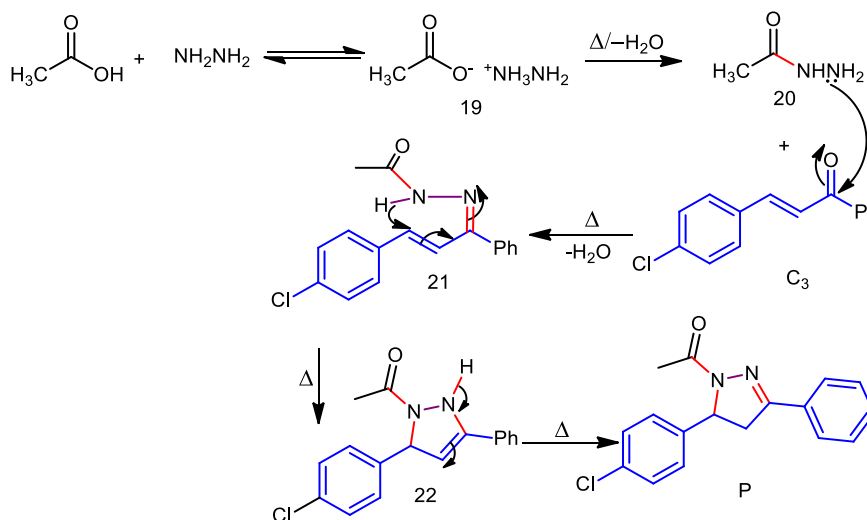


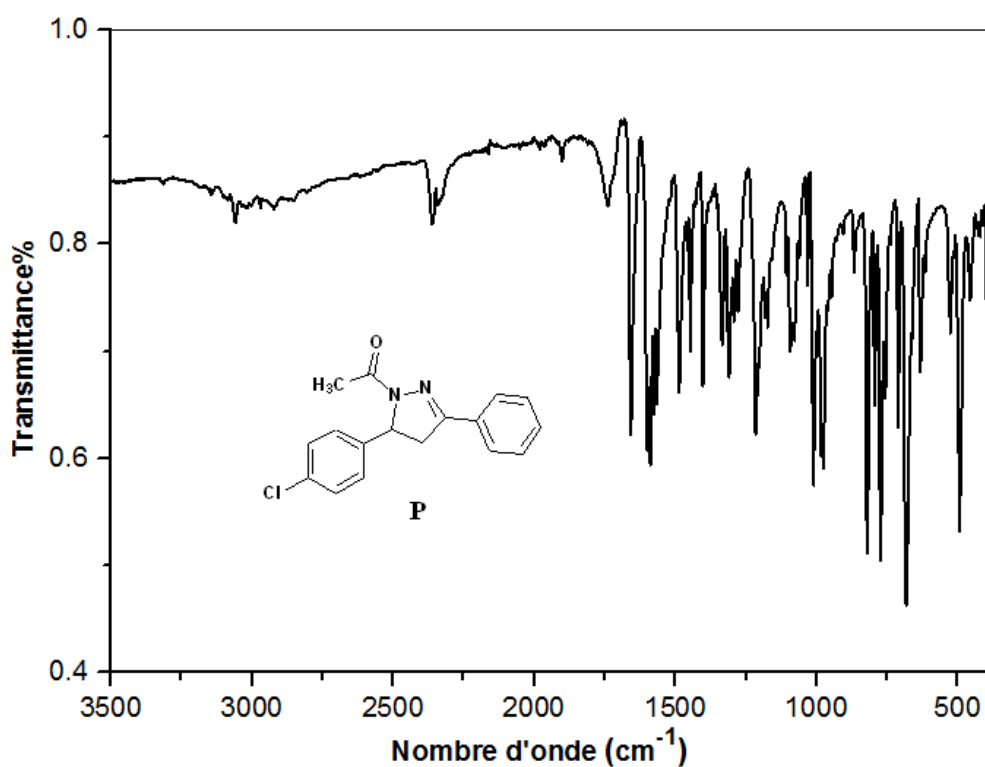
Schéma 13. Mécanisme 2 de formation de la pyrazoline P

I.3.3. Résultats des analyses spectroscopiques IR et UV-Visible de la pyrazoline P

I.3.3.a. Spectroscopie infrarouge

La pyrazoline synthétisée **P** présente en spectroscopie infrarouge (Figure 37) ; une bande intense et fine à $1656,9\text{ cm}^{-1}$ caractéristique à la vibration d'élongation du groupement carbonyle (C=O) de la fonction amide et une autre bande de fréquence $1605,3\text{ cm}^{-1}$ attribuée à (C=N) du noyau pyrazoline. La vibration d'élongation des (C=C aromatiques) apparaît entre $1586,5\text{-}1563,7\text{ cm}^{-1}$.

Le spectre IR a montré également les bandes suivantes : celle correspondant à la vibration d'élongation de la liaison ($=C-H$) dans l'intervalle $3094,2-3058,7\text{ cm}^{-1}$, et une autre vers $2925,2\text{ cm}^{-1}$ attribuée à $\nu(-C-H)$.



I.3.3.b. Spectroscopie UV-Visible

Le spectre UV-visible de la pyrazoline synthétisée **P** dans le dichlorométhane (Figure 38), montre la présence d'un maximum d'absorption à 249 nm relatif à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du système pi aromatique.

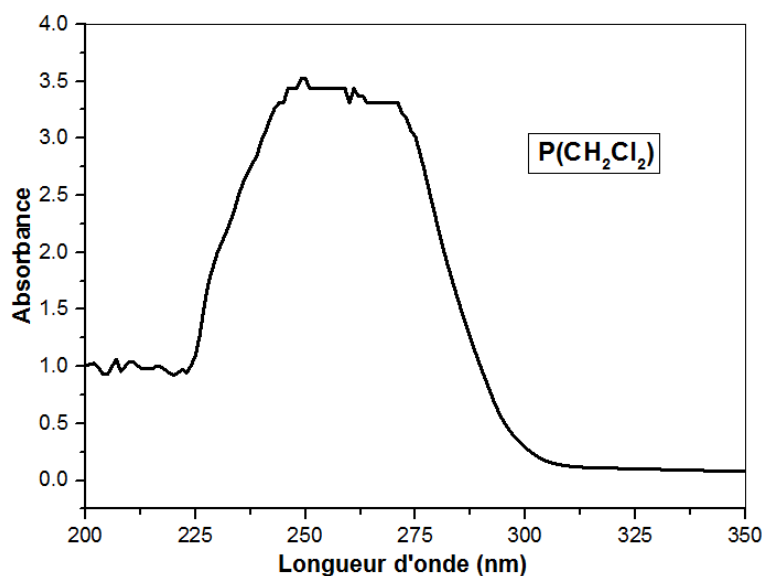


Figure 38. Spectre UV-Vis de la pyrazoline synthétisée P

I.4. SYNTHÈSE D'HYDRAZIDE-HYDRAZONE, DE BIS-AZINE ET D'AUTRES COMPOSÉS AZOTÉS

I.4.1. Intérêts et travaux antérieurs relatifs aux benzamides & hydrazides-hydrazones

Les benzamides font partie d'une classe importante de composés organiques dérivés de l'acide benzoïque. Ce sont des molécules biologiquement actives ; utilisées essentiellement comme inhibiteurs en médecine. En effet, une variété de dérivés de benzamide agissent, en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme HDAC "histone désacétylase"³²⁷ ou encore comme relaxants des muscles lisses³²⁸ et activateurs du canal potassique.³²⁹ Certains benzamides synthétiques sont des agents antihelminthiques,³³⁰ tandis que d'autres possèdent des activités antibactériennes et antifongiques.³³¹ Ainsi, les dérivés de benzamide pharmacologiquement actifs sont très importants en chimie médicale.³³²

Les non-biarylbenzamides sont utilisés comme ligands et conviennent à la catalyse asymétrique.³³³ Les composés thérapeutiquement actifs sont énumérés sous benzamides hétérocycliques et montrent une activité sur le système nerveux central. Ces derniers agissent comme antipsychotiques, antiémétiques et stimulants de la motricité gastrique.³³⁴⁻³³⁶

Alors que les hydrazides sont des composés de départ très utiles pour la construction de plusieurs hétérocycles fonctionnalisés, avec un large spectre d'activités biologiques, et par conséquent, ils ont été étudiés en détail pendant des décennies.^{337, 338} Ils sont considérés comme matières premières polyvalentes pour synthétiser des pyrroles,³³⁹ des pyrazoles,³⁴⁰ des 1,3-thiazoles,³⁴¹ des 1,3,4-oxadiazoles,³⁴² des 1,2,4-triazoles³⁴³...etc

Le traitement des esters avec l'hydrate d'hydrazine constitue la voie de synthèse la plus courante pour l'hydrazide.³⁴⁴ En 2018, il a été rapporté par *Salih & Azeez*³⁴⁵ ; que la synthèse du 4-chlorobenzohydrazide (Schéma 14) a été effectuée, en faisant réagir une solution éthanolique du 4-chlorobenzoate d'éthyle **23** ; avec l'hydrazine hydratée sous chauffage, pendant 2 h.

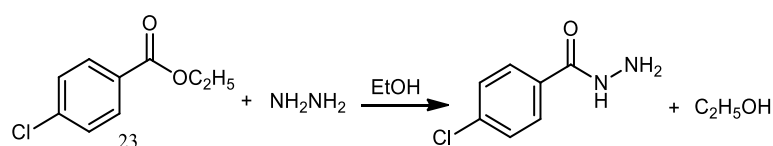


Schéma 14. Synthèse du *p*-chlorobenzohydrazide

D'autre part, les hydrazides-hydrazones sont des composés présents dans de nombreuses molécules bioactives. Ils ont récemment acquis une grande importance en raison de leurs diverses propriétés biologiques, notamment les activités antibactériennes, antifongiques, anticonvulsivantes, anti-inflammatoires, antipaludiques et antituberculeuses.³⁴⁶⁻³⁴⁸

Ils constituent une classe de composés organiques qui retient l'attention des chimistes du fait qu'ils contiennent un groupe hydrazone ($-NH-N=CR_1R_2$) lié au groupe carbonyle, responsable de leurs différentes applications pharmaceutiques.

Toutes ces activités et applications nous ont encouragés à mener les réactions suivantes.

I.4.2. Essai de synthèse de l'hydrazide-hydrazone Hd-H et préparation d'autres produits azotés intermédiaires

Dans le but d'obtenir une nouvelle molécule qui est à la fois un benzamide et une hydrazide-hydrazone **Hd-H** ; ayant un large spectre d'applications pharmaceutiques, on

rapporte ci-dessous deux méthodes proposées lors de l'essai de sa synthèse, accompagnées de leurs relatifs schémas réactionnels.

L'approche expérimentale de la première méthode a été menée par Dr. *Selatnia I.*, membre dans notre groupe de recherche ; sous la direction du Pr. *Sid A.*

I.4.2.a. Synthèse monotope séquentielle

Afin de minimiser le temps de manipulation et les risques de perte des produits lors des étapes intermédiaires, une synthèse monotope ou synthèse *one-pot*³⁴⁹ ; se déroulant en un seul pot, a été mise au point dans des conditions assez douces. Dans cette réaction, on fait intervenir le chlorure de 4-chlorobenzoyl et l'hydrate d'hydrazine en solution éthanolique, auxquelles on ajoute la 2-acétonaphtone avec des quantités équimolaires. Le schéma réactionnel 15 illustre la méthode proposée pour l'obtention du produit ciblé ; l'hydrazide-hydrazone **Hd-H**.

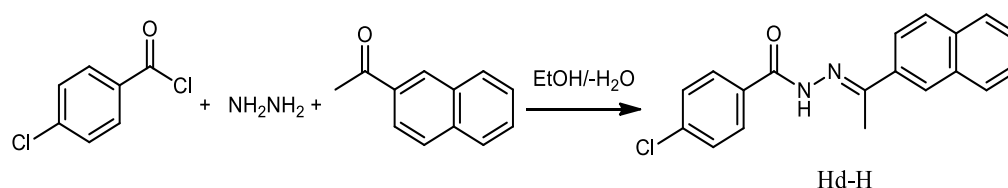


Schéma 15. Synthèse *one-pot* de l'hydrazide-hydrazone **Hd-H**

Il s'agit d'une réaction multicomposants (RMC),³⁵⁰ d'une synthèse monotope séquentielle ;³⁵¹ dans laquelle les réactifs sont ajoutés au fur et à mesure, sans séparation intermédiaire.

La recristallisation du produit obtenu par un mélange de solvants éthanol / eau, a donné un solide sous forme de poudre de couleur jaune pâle. Sa caractérisation a été faite par les analyses spectroscopiques RMN ¹H et de masse.

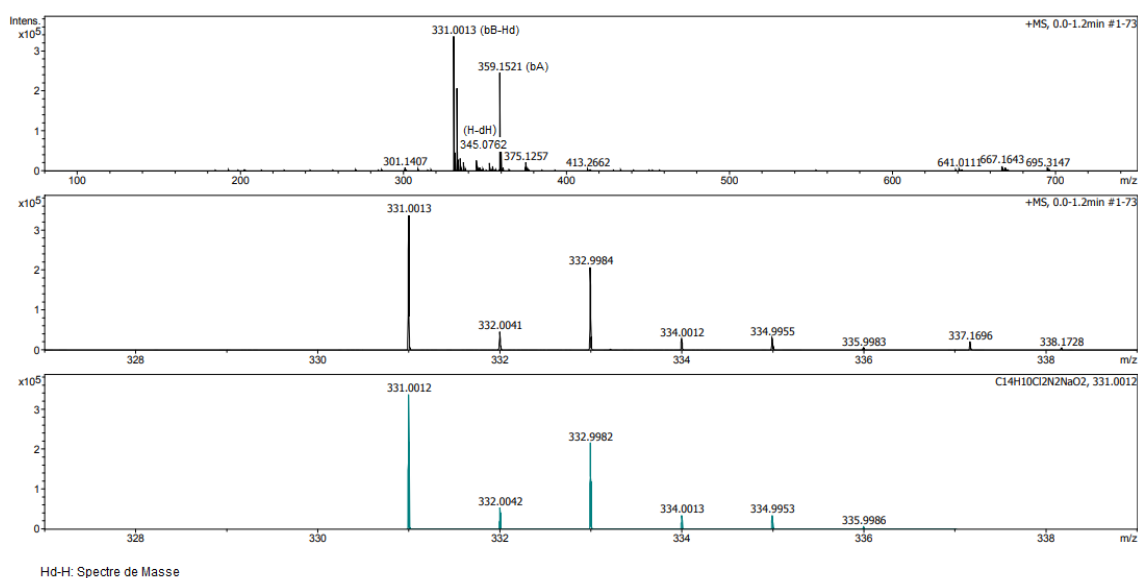


Figure 39. Spectre de masse du produit de la RMC dans $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9 :1)

Le spectre de masse ci-dessus (Figure 39) de ce produit de synthèse monotopé dans le système de solvants $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9 :1), révèle qu'il est constitué d'un mélange de trois produits dont l'hydrazide-hydrazone attendu **Hd-H** est l'un d'entre eux. Ce dernier est, toutefois ; présent avec une intensité relativement faible ne présentant que 3,33 % de la masse totale. Les deux autres correspondent aux structures symétriques **bB-Hd** et **bA** (Figure 40) ; majoritairement formées. Leurs pourcentages dans la masse totale sont respectivement ; 55 et 41,67 % (Tableau 5).

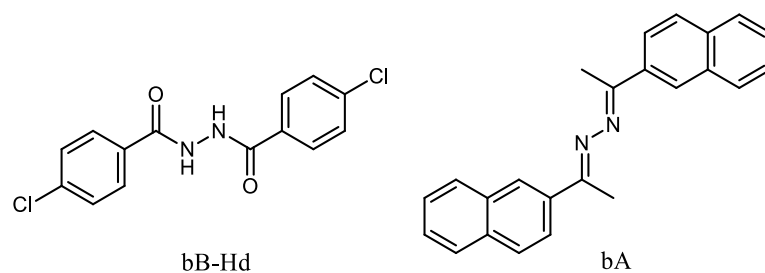


Figure 40. Structures symétriques

Tableau 5. Rapport de l'analyse spectrométrique de masse de la RMC

	Produits		
	Hd-H	bB-Hd	bA
$[M+Na]^+$	$C_{19}H_{15}N_2OCINa$	$C_{14}H_{10}N_2O_2Cl_2Na$	$C_{24}H_{20}N_2Na$
m/z Théorique	345.07651	331.00115	359.15187
m/z Trouvé	345.0762	331.0013	359.1521
Pourcentage %	3,33	55	41,67

Solvants : CH_3OH/CH_2Cl_2 (9 :1), $z=1$

Par ailleurs, le mécanisme séquentiel de la synthèse du produit minoritaire asymétrique **Hd-H** supposé avoir eu lieu; commence par la formation d'un monobenzohydrazide **mB-Hd** au cours de la première séquence, suite à une substitution nucléophile. La deuxième séquence génère la partie hydrazone du produit **Hd-H**, par le biais d'une condensation du groupement amine terminal du 4-chlorobenzohydrazide **mB-Hd** intermédiaire sur le carbonyle de la 2-acétonaphtone (Schéma 16).

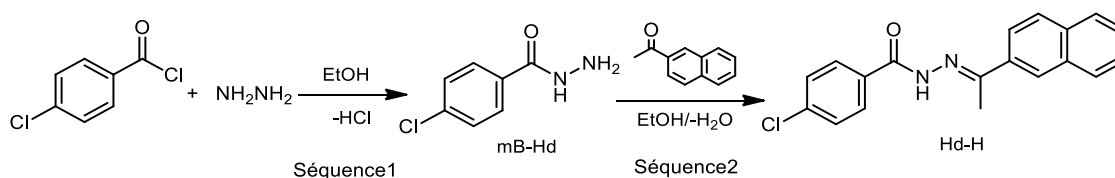


Schéma 16. Mécanisme séquentiel de formation de l'hydrazide-hydrazone Hd-H

Cependant, l'apparition de structures symétriques prédominantes (Figure 39); laisse supposer que ces résultats reposent sur une notion de contrôle thermodynamique. Tout en considérant la présence de réactions parallèles compétitives, et successives (Schéma 17), au cours desquelles se seraient produits le monobenzohydrazide **mB-Hd** ainsi qu'une hydrazone **H**; la (*E*)-(1-(naphthalèn-2-yl) éthylidène) hydrazine, dans la première étape.

Les produits symétriques **bA** et **bB-Hd** formés au cours de la seconde étape; sont éventuellement plus stables énergétiquement que **Hd-H**.

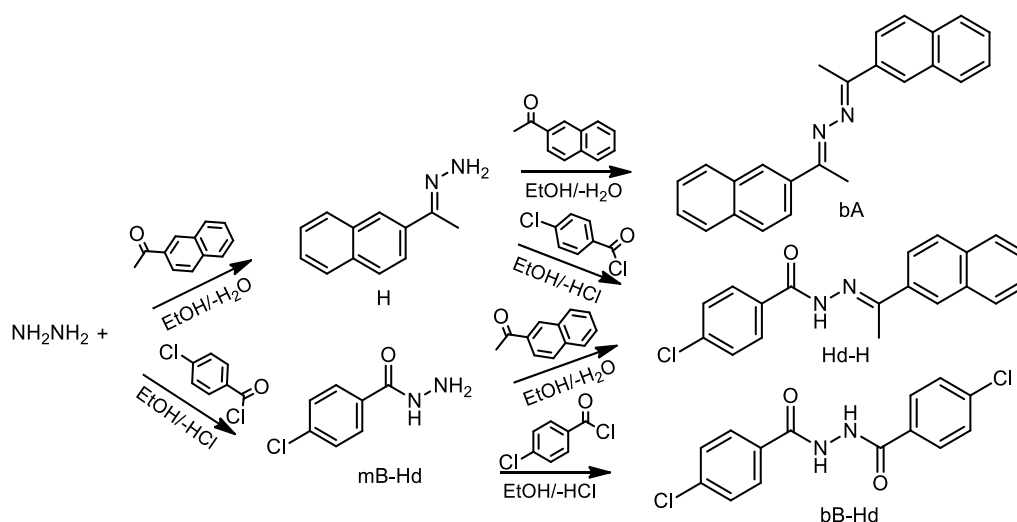


Schéma 17. Schéma réactionnel de la formation des composés symétriques *bA* et *bB-Hd* et asymétrique *Hd-H*

La séparation des trois constituants de ce produit peut être envisagée *via* une *HPLC*, vu que les résultats de la CCM avec les éluants et/ou mélange d'éluants usuels révèlent que leurs R_f sont très proches.

Du point de vue pratique, il est dommage que le protocole de synthèse de la structure mixte **Hd-H** ; comportant à la fois une partie hydrazide et une autre hydrazone en un seul pot n'ait réussi. Cette méthode se heurte, cependant ; à une contrainte de la présence de produits secondaires. Ainsi, l'obligation de réaliser une synthèse multi-étapes. La haute réactivité des sous-produits et/ou intermédiaires réactionnels formés lors de la réaction est certainement la principale cause de l'échec du protocole *one-pot*.

I.4.2.b. Synthèse multi-étapes

Une seconde méthode de synthèse a été développée suite aux résultats de la précédente. Notre stratégie, cette fois-ci repose sur la mise en place d'un processus en 2 étapes, tout en essayant d'optimiser la première étape d'acylation par l'emploi d'un catalyseur basique et en isolant par filtration l'intermédiaire benzamide qui en résulte, *via* deux protocoles distincts.

En effet, ces derniers diffèrent par la quantité d'hydrate d'hydrazine qui était 1 puis 2 éq ; intervenant dans la réaction avec le chlorure de parachlorobenzoyl au cours de la

première étape. Ça a conduit, cependant ; à la conception surprenante d'un bis-benzohyrazide **bB-Hd** en suivant le premier protocole et d'un mono-benzohyrazide **mB-Hd** suite au second protocole.

Il s'agit d'hydrazides et benzamides à la fois, sous forme de solides de couleur blanche avec des rendements modestes de 16,8% (**bB-Hd**) et 39,6% (**mB-Hd**).

Ceci nous a amené à poursuivre la deuxième étape du protocole 2, en faisant condenser le **mB-Hd** avec la 2-acétonaphtone pour aboutir à l'hydrazide-hydrazone **Hd-H** (Schéma 18) avec un rendement de 33,6 %.

La prédiction et/ou caractérisation des différentes structures des produits synthétisés a été faite par l'appui des résultats des analyses spectroscopiques ; infrarouge, ultra violet-visible et RMN ^1H et ^{13}C .

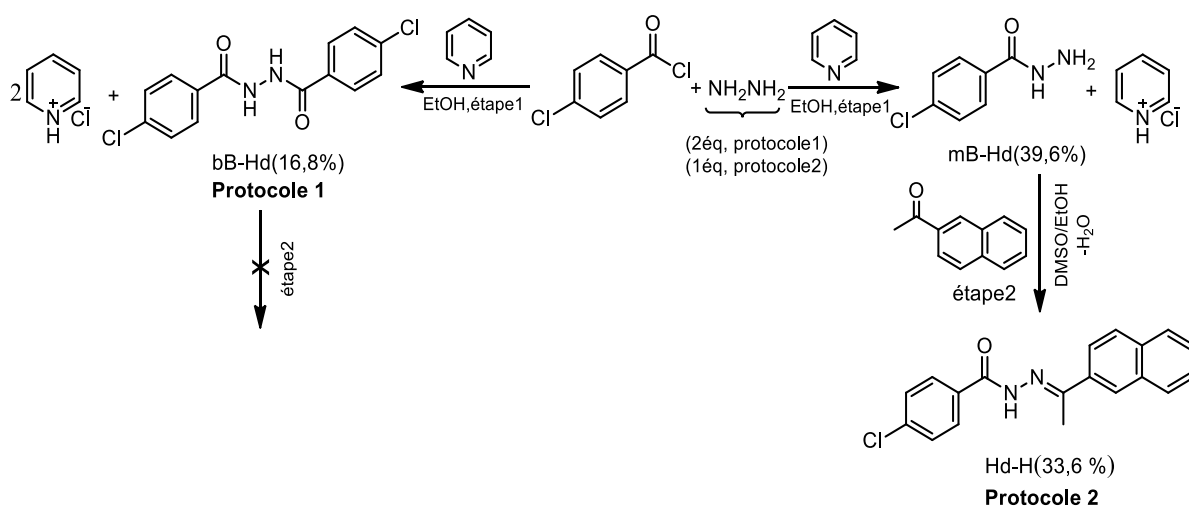


Schéma 18. Synthèse multi-étapes de l'hydrazide-hydrazone **Hd-H** et des intermédiaires benzohyrazides

La première étape du protocole 2 de l'acylation de l'hydrazine suit un mécanisme de type addition-fragmentation pour conduire à l'hydrazide **mB-Hd** (Schéma 19). Ça se déroule comme suit :

Dans un premier temps, le groupe amine de l'hydrazine **25** va agir comme nucléophile sur le carbone carbonyle pour substituer le chlore du composé acylé **24**, en donnant un intermédiaire instable tétraédrique alcoolate **26**, cette phase est ainsi qualifiée de cinétiquement déterminante. Ce dernier (**26**) subit une fragmentation quasiment

irréversible en se décomposant et en expulsant un nucléofuge ; ion chlorure (Cl^-) stable. Ensuite, le groupe amine de l'acylhydrazinium **27** se déprotone pour former la fonction hydrazide. D'où la nécessité d'introduire un catalyseur basique ; la pyridine (en s'inspirant de la réaction de *Schotten-Baumann*)³⁵², dans le mélange réactionnel pour absorber le proton acide libéré, qui si non irait protoner l'hydrazine et ralentirait et/ou stopperait la réaction. On obtient alors le produit **mB-Hd** ; le 4-chlorobenzohydrazide avec formation d'un sel de chlorure de pyridinium **28**.

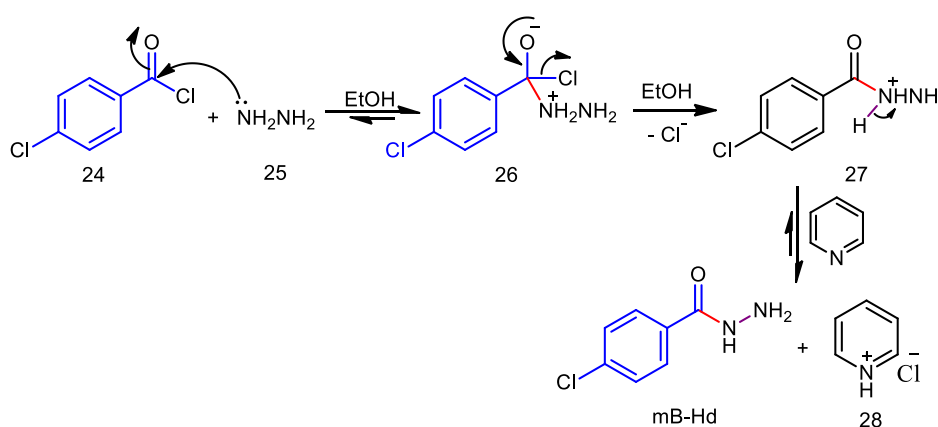


Schéma 19. Mécanisme de formation du mono-benzohydrazide *mB-Hd*

Dans la seconde étape du même protocole (**Schéma 18**), il s'agit d'une condensation du groupe amine terminal de **mB-Hd** avec le carbonyle de la 2-acétonaphtone suivant le mécanisme d'addition-élimination déjà vu sur le **schéma 7**. Le produit obtenu est l'hydrazide-hydrazone **Hd-H** ciblé ; le 4-chloro-*N'*-(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène) benzohydrazide. Le rendement qui était de 33,6 %, peut être expliqué par une éventuelle hydrolyse acide de l'hydrazide **mB-Hd** (favorisé à la fois par : la présence d'un milieu protique provenant de l'EtOH et éventuellement l'eau et le chauffage à reflux) et/ou par la faible nucléophilie de l'hydrazide dû à l'effet mésomère attracteur du groupement carbonyle.

Par ailleurs, le mécanisme de la réaction du protocole 1 (**Schéma 20**), commence par la formation du mono-benzohydrazide **mB-Hd**. Son groupement amine terminal va substituer le chlore du chlorure de *p*-chlorobenzoyl. Le mécanisme se poursuit de la même façon

décrite précédemment (Schéma 19). On obtient, alors le **bB-Hd** ; le 4-chloro-N'-(4-chlorobenzoyl) benzohydrazide.

L'utilisation de (2éq) de NH_2NH_2 avait pour raisons, d'une part ; d'améliorer le rendement de la formation du **mB-Hd** par déplacement de l'équilibre de la première étape cinétiquement déterminante (Schéma 19), *via* un contrôle cinétique. D'autre part, de préserver la double force nucléophile de ce réactif NH_2NH_2 qui pourrait éventuellement subir une protonation par le chlorure d'hydrogène libéré. Ceci a contribué avec l'action de la pyridine, à la double attaque Nu sur seulement (1éq) du chlorure de parachlorobenzoyl, en conduisant à un dimère **bB-Hd**. Ce qui explique le rendement assez bas de 16,8 %.

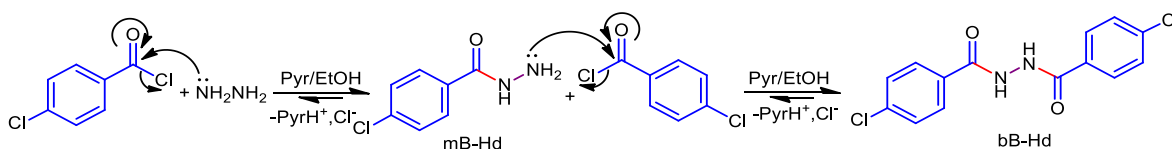


Schéma 20. Mécanisme de formation du bis-benzohydrazide *bB-Hd*

La présence de l'eau dans le milieu réactionnel semble avoir un effet sur ce rendement, suite à la réaction parasite de l'hydrolyse du chlorure de parachlorobenzoyl en donnant l'acide carboxylique correspondant.

I.4.3. Synthèse de la bis-azine **ba**

Les filtrats issus de la première étape de chaque protocole précédents 1 et 2 de la synthèse multi-étapes contiennent, *a priori* ; de l'hydrazine hydrate et du chlorure de parachlorobenzoyl restant avec des quantités différentes.

Ces filtrats ont été chacun aussitôt repris par un excès (8,6 et 5,7 mmol pour les protocoles 1 et 2, respectivement) de la 2-acétonaphtone (Schéma 21). En effet, un contrôle cinétique a été mis au point suite à l'augmentation de la concentration de ce dernier et/ou la diminution de celle du chlorure de 4-chlorobenzoyl ayant réagi au cours de la première étape. Ainsi, on aura à la fois évité d'éventuelles réactions parallèles parasites et comparé ce qu'il en suit avec les résultats de la méthode *one-pot*.

Cependant, la réaction s'est parfaitement déroulée conduisant à une bis-azine **bA** à l'état solide, après filtration et lavage à l'éthanol ; sous forme de cristaux brillants de couleur jaune avec des rendements de 91,9 et 38,5 % (protocole 1 et 2). Quelques mois après, il s'est formé en plus 37mg du **mB-Hd** sous forme d'aiguilles blanches, dans le filtrat du protocole 2.

Le rendement de formation de **bA** (38,5 %), à partir du filtrat du second protocole ; est lié à une quantité restante considérable du chlorure de 4-chlorobenzoyl qui a conséquemment généré une réaction parallèle mais, qui était heureusement cinétiquement plus lente.

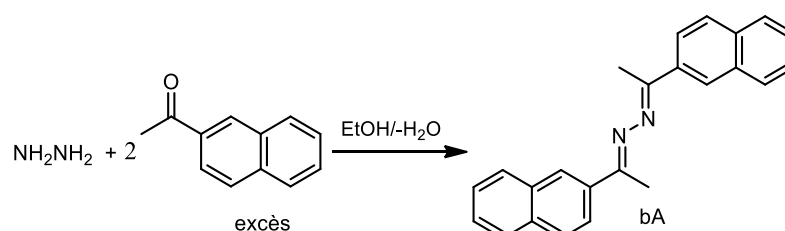


Schéma 21. Synthèse de la bis-azine **bA**

Des monocristaux de **bA** ont été obtenus "accidentellement", dans le CDCl_3 après stockage du tube de RMN au congélateur (à -35°C), pendant les vacances (2 mois).

La nouvelle structure (*E, E*) du dimère à lien hydrazone **bA** ; (1*E*, 2*E*)-1,2-bis(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène)hydrazine a été caractérisée par diffraction des rayons X sur monocristal (Figure 41). Elle a été faite également par IR, UV-Visible et RMN ^1H , ^{13}C ainsi qu'à deux dimensions.

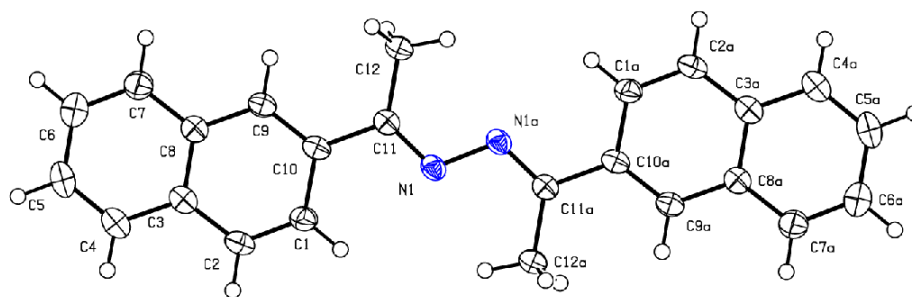


Figure 41. Présentation Ortep de la molécule **bA**

I.4.4. Hydrolyse de la bis-azine et synthèse de son dérivé hydrazone H12

Afin d'identifier la présence ou l'absence éventuelle d'un groupement carbonyle dans la molécule **bA** (avant d'avoir effectué les analyses spectroscopiques), une réaction avec la DNPH (solution de *Brady*) a été élaborée, selon le protocole de synthèse des 2,4-dinitrophénylhydrazones rapporté au chapitre suivant, dans une solution constituée d'EtOH et de DMSO.

L'obtention de l'hydrazone **H12** (Schéma 22) nous a été surprenante ; étant donné qu'il y a eu apparition d'un solide sous forme de cristaux brillants de couleur rouge avec un excellent rendement de 89,3%.

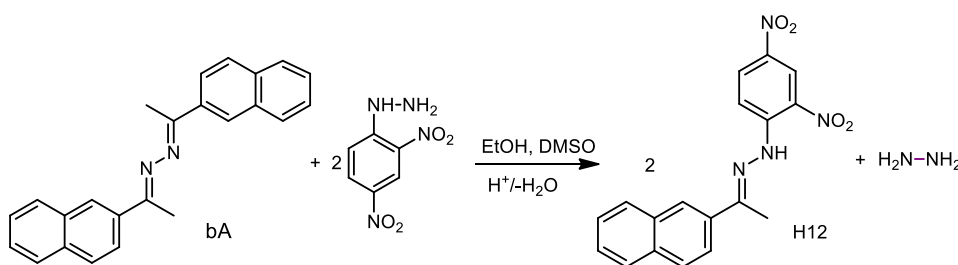
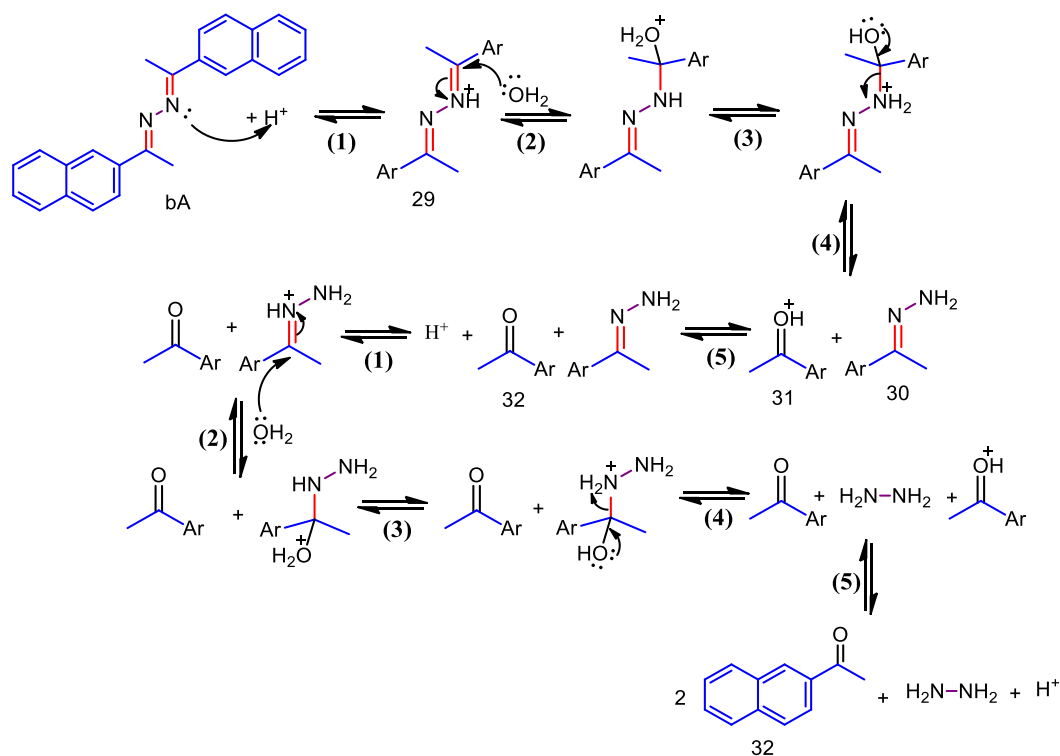


Schéma 22. Formation de l'hydrazone H12 à partir de bA

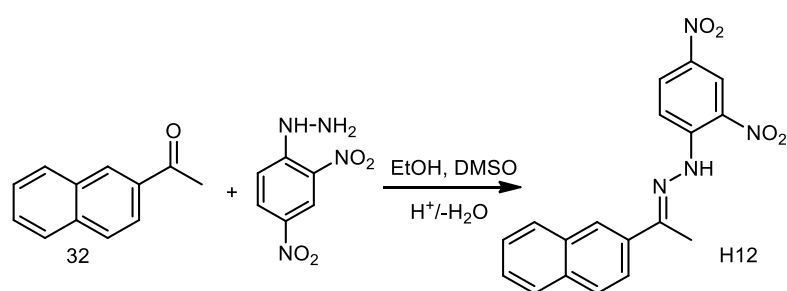
Ainsi, le test était positif ou plutôt faux-positif. Ceci pourrait s'expliquer par la formation d'un intermédiaire 2-acétonaphtone **32** par hydrolyse acide du motif bis-azine **bA**. Dont le mécanisme (Schéma 23) se déroule comme suit :

- 1) Protonation de l'azote azine de **bA** conduisant à un ion hydrazonium **29**.
- 2) Addition sous l'action de **H₂O**.
- 3) Transfert d'un proton.
- 4) Élimination de l'hydrazone **30** ; la (*E*)-(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène)hydrazine et apparition d'un ion oxonium **31**.
- 5) Déprotonation de cet ion pour donner la 2-acétonaphtone **32**.

Ces mêmes étapes se reproduisent dans l'hydrolyse acide de l'hydrazone **30** pour conduire à l'hydrazine **NH₂NH₂** avec une deuxième molécule de la 2-acétonaphtone **32**.

Schéma 23. Hydrolyse acide de la bis-azine *ba*

La condensation de la cétone **32** qui en résulte, avec la DNPH était la cause de l'obtention de la 2,4-dinitrophénylhydrazone **H12** (Schéma 24).

Schéma 24. Synthèse de l'hydrazone *H12* dérivant de *ba*

Ceci est en parfait accord avec les résultats qui ont été publiés en 2017 par *Yu et al.* En effet, une large gamme de diarylazines ortho-substituées ont été obtenues avec des rendements modérés à élevés à la température ambiante. Leur hydrolyse a pu libérer des

cétones ou des aldéhydes, donnant accès à des fragments très utiles pour de futures transformations chimiques.³⁵³

La caractérisation de la structure de l'hydrazone synthétisée **H12**, a été accomplie suite aux résultats des analyses spectroscopiques ; infrarouge, ultra violet-visible et RMN ^1H δ ^{13}C Dept-90.

I.4.5. Résultats des analyses spectroscopiques IR, UV-Vis, RMN du ^1H et ^{13}C

I.4.5.a. Spectroscopie infrarouge

L'hydrazide **mB-Hd** a été caractérisé par son spectre IR (Figure 42) ; qui indique la présence de deux bandes d'absorption ; la bande (I) amide et (II) amide à 1585,9 et 1560,6 cm^{-1} respectivement qui correspondent à la vibration d'élongation du carbonyle et de déformation de (N-H). Une troisième bande d'absorption apparaît vers 1455,4 cm^{-1} attribuée à la vibration d'élongation de la liaison (C-N), ce qui confirme la formation de la fonction amide. Alors que la vibration d'élongation de (N-H) se trouve à 3008,6 cm^{-1} .

Le groupe amine primaire (NH_2) de cet hydrazide présente une double bande vers 3179,3 & 3069,0 cm^{-1} .

Quant au spectre IR du bis-benzohydrazide (ou -benzoamide) **bB-Hd** (Figure 42), il présente deux bandes d'absorption à 3249.5 et 3139.12 cm^{-1} caractéristiques à la vibration d'élongation des deux groupes N-H. On y constate également une diminution de l'intensité des bandes (I) et (II) amide avec un effet bathochrome soit ; 1560,6 cm^{-1} (C=O) et 1495,7 cm^{-1} (N-H). Ceci est essentiellement dû à la conjugaison étendue sur la molécule, qui entraînerait un relâchement de la force des liaisons multiples en délocalisation.

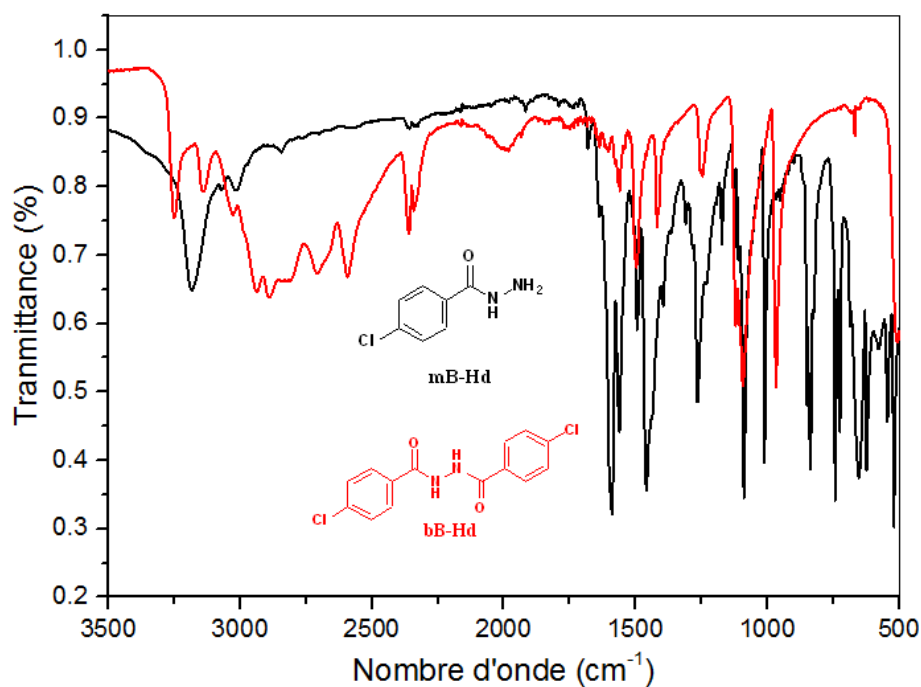


Figure 42. Spectre IR des hydrazides mB-Hd et bB-Hd

L'analyse des spectres infrarouges de la bis-azine **ba** et de son dérivé 2,4-dinitrophénylhydrazone **H12** (Figure 43) ; révèle un déplacement hypsochromique de la bande d'absorption correspondant au groupement imine (C=N) de 1599,9 cm⁻¹ pour **ba** vers les grandes fréquences ; soit 1739,7 cm⁻¹ pour **H12**, ceci est dû à une diminution de la conjugaison.

On repère également pour cette hydrazone (Figure 43); deux bandes d'absorption apparaissant vers 3304,6 et 1536,8 cm⁻¹, attribuées respectivement aux vibrations d'élongation et de déformation de la liaison (N-H). La vibration d'élongation symétrique assignable au groupement (NO₂) génère une bande d'absorption autour de 1365,8 cm⁻¹.

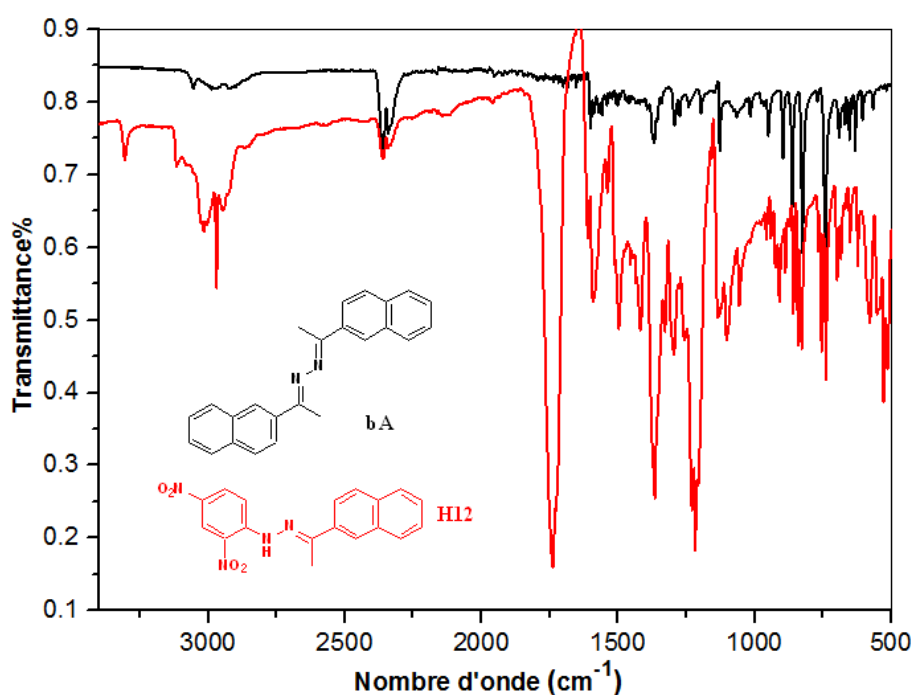


Figure 43. Spectres IR de la bis-azine **bA** et de son dérivé hydrazone **H12**

I.4.5.b. Spectroscopie UV-Visible

Le spectre d'absorption de l'échantillon bis-azine **bA** (Figure 44) ; met en évidence une large bande d'absorption dans l'UV, avec trois maximums d'absorption pour $\lambda = 236, 320$ et 356 nm caractéristiques à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du système fortement conjugué. On retrouve également, un épaulement dans l'UV proche vers 369 nm correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ des doublets libres des hétéroatomes pouvant participer à la délocalisation des électrons.

Quant au spectre d'absorption relatif au dérivé 2,4-dinitrophényl hydrazone **H12** (Figure 44) ; il exhibe un maximum d'absorption à 248 nm correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ attribuée au système pi en délocalisation. Ainsi qu'une bande de type $n \rightarrow \pi^*$ située dans la région de petites énergies à 385 nm due aux groupements nitro.

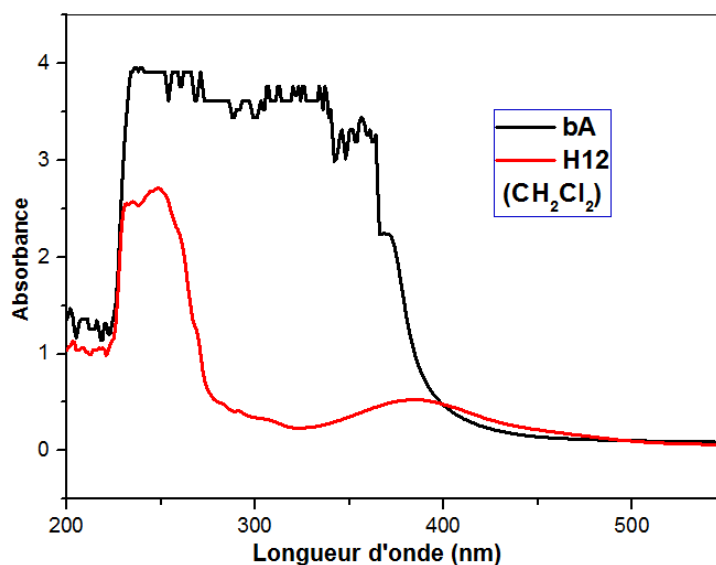


Figure 44. Spectres UV-Vis de la bis-azine bA et son dérivé hydrazone H12

I.4.5.c. Spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C

Le 4-chlorobenzohydrazide **mB-Hd** a été caractérisé par RMN du proton dans le DMSO-d_6 (Figure 45), à travers l'apparition de deux singulets ; l'un à un proton vers δ (10,63) ppm et l'autre à deux protons à δ (3,34) ppm, qui sont assignés à NH et NH_2 , respectivement. Les quatre protons appartenant au cycle aromatique *p*-disubstitué exhibent la même multiplicité avec, approximativement ; la même constante de couplage (d ; $J \approx 8,5$ Hz) vers 7,62 ppm et 7,94 ppm.

Sur le spectre RMN ^{13}C du même composé **mB-Hd** dans le DMSO-d_6 (Figure 46), le carbone de la fonction hydrazide résonne vers 164,84 ppm. Tandis que les carbones quaternaires et tertiaires hybridés sp^2 du noyau phényle résonnent à champ moyen entre 128,68 et 136,77 ppm.

Les corrélations de type $^1j_{\text{CH}}$ détectées sur le spectre HSQC (Figure 46), du *p*-chlorobenzohydrazide **mB-Hd** ; confirment que les protons en positions *ortho* sont plus déblindés que ceux en positions *mé*ta.

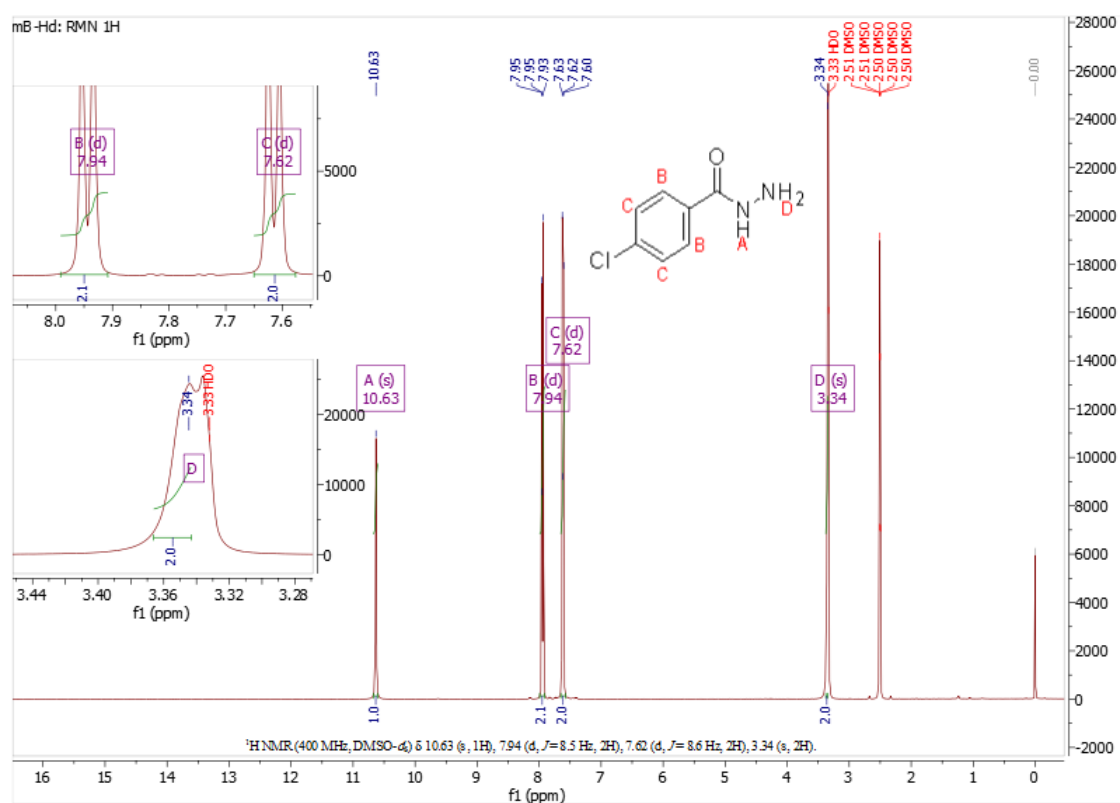


Figure 45. Spectre RMN ^1H de l'hydrazide mB-Hd dans le $\text{DMSO}-d_6$

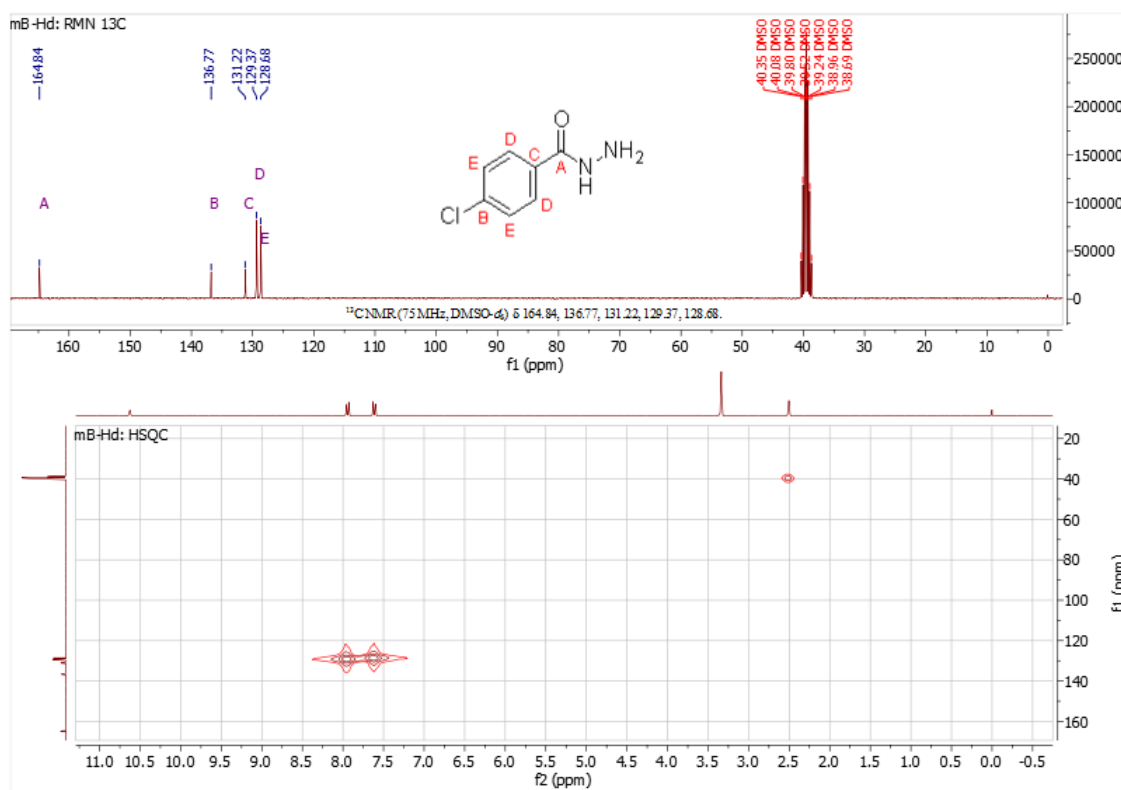


Figure 46. Spectres RMN ^{13}C et HSQC de l'hydrazide mB-Hd dans le $\text{DMSO}-d_6$

D'après le spectre HMBC de l'hydrazide **mB-Hd** dans le DMSO- d_6 (Figure 47), on constate que les trois carbones quaternaires de la molécule présentent des corrélations hétéronucléaires de types $^2j_{CH}$, $^3j_{CH}$ et $^4j_{CH}$ avec les protons aromatiques. Le carbone carbonyle exhibe, cependant ; le couplage le moins intense avec le proton en position *mé*ta.

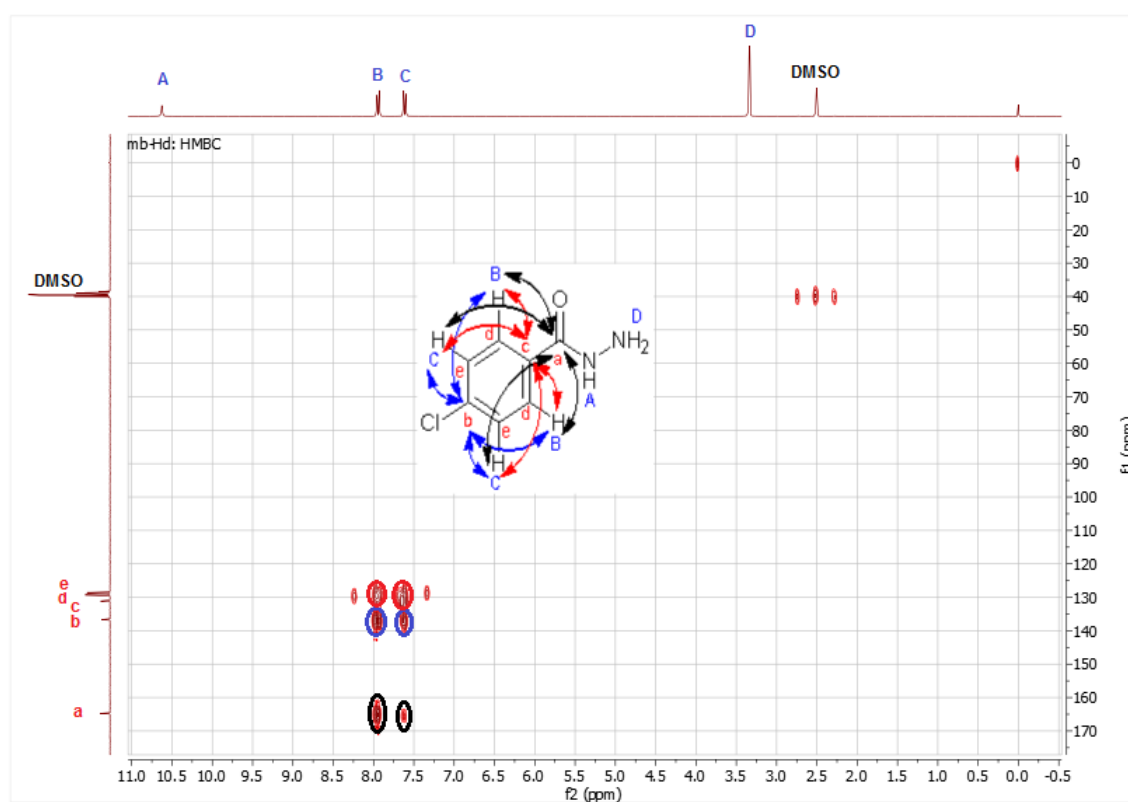


Figure 47. Spectre HMBC de l'hydrazide *mB-Hd* dans le DMSO- d_6

L'analyse du spectre RMN ^1H de la bis-azine synthétisée **bA** dans le CDCl_3 (Figure 48), montre la présence de trois multiplets dans l'intervalle $\delta \in [7,52 - 8,26]$ correspondant aux 14 protons appartenant aux deux bicycles naphthalènes symétriques. Par ailleurs, les protons des deux groupes méthyles symétriques résonnent à champ relativement fort vers 2,49 ppm ; sous forme de singlet d'intégration 6H.

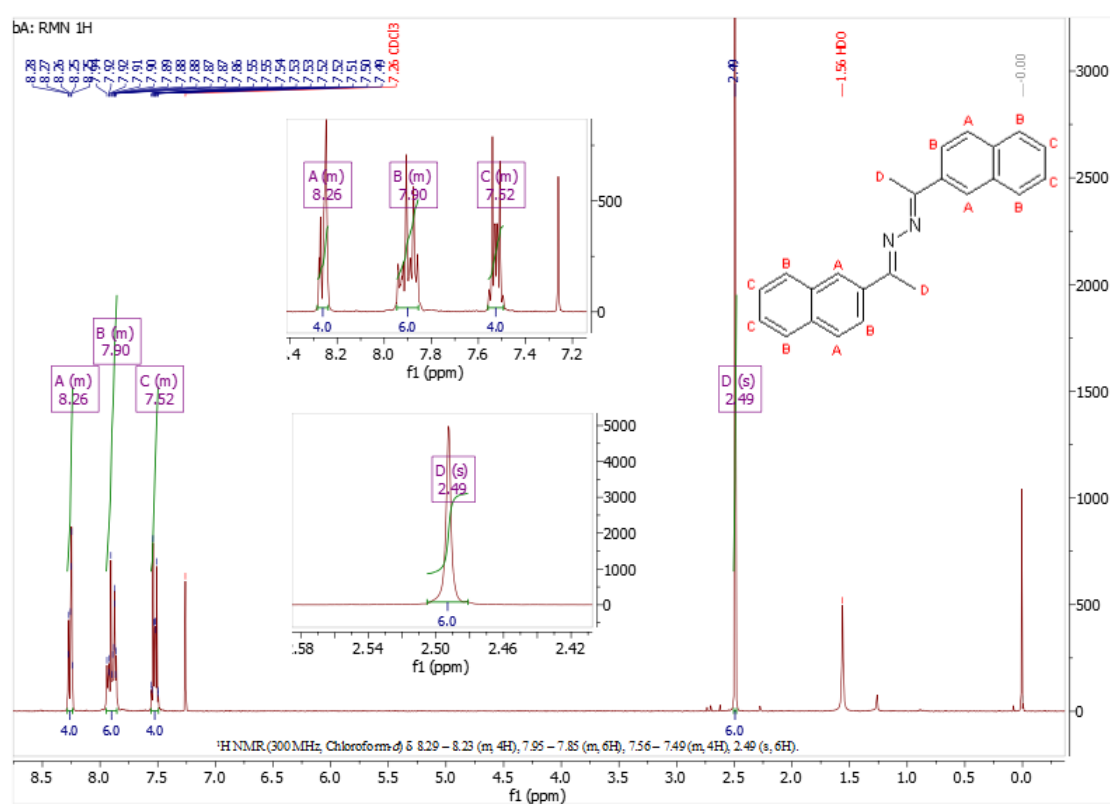


Figure 48. Spectre RMN ^1H de la bis-azine **bA** dans le CDCl_3

Le spectre RMN ^{13}C de la bis-azine **bA** dans le CDCl_3 (Figure 49) ; révèle que les carbones quaternaires donnent lieu des signaux compris entre 133,27 et 157,84 ppm. Cependant, les deux carbones des fonctions imines $\text{C}=\text{N}$ symétriques ; exhibent le même déplacement 157,84 ppm. Tandis que les carbones aromatiques tertiaires résonnent dans l'intervalle [124,19-128,84] ppm. Le déplacement δ (15,15 ppm) est assigné aux deux carbones primaires des groupes CH_3 symétriques.

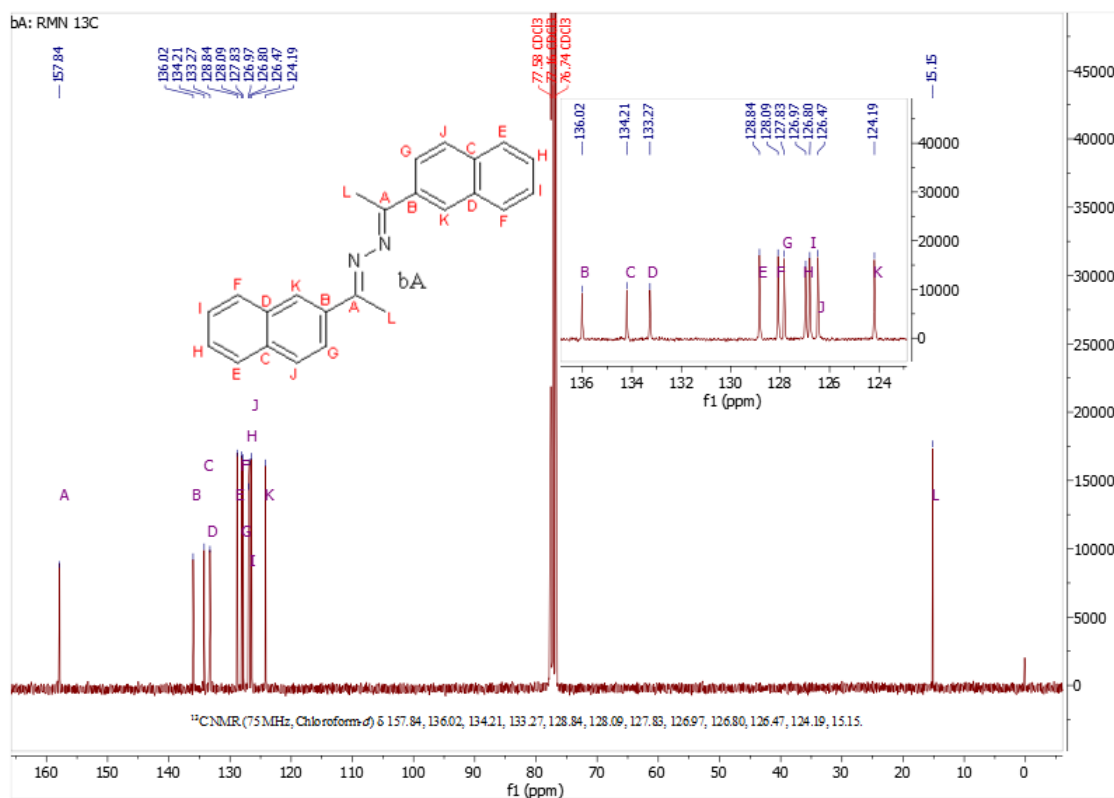


Figure 49. Spectre RMN ^{13}C de la bis-azine **bA** dans le CDCl_3

Le spectre HSQC de **bA** (Figure 50) ; a contribué à l'association des protons relatifs aux carbones tertiaires aromatiques ; résonnant dans l'intervalle [124,19-128,84] ppm. Il a également servi pour confirmer l'attribution des protons des deux groupements méthyle.

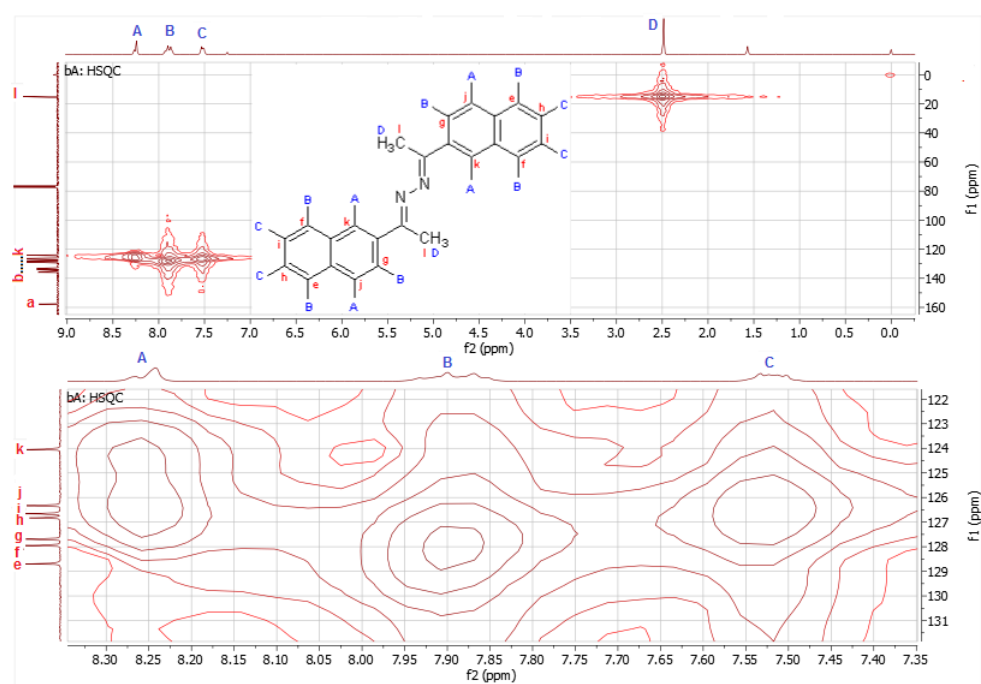


Figure 50. Spectre HSQC de la bis-azine *ba*

Le spectre COSY de *ba* (Figure 51) ; traduit les corrélations homonucléaires de type $^3j_{HH}$ et $^4j_{HH}$ entre les protons aromatiques de chaque bicyclic naphthalène.

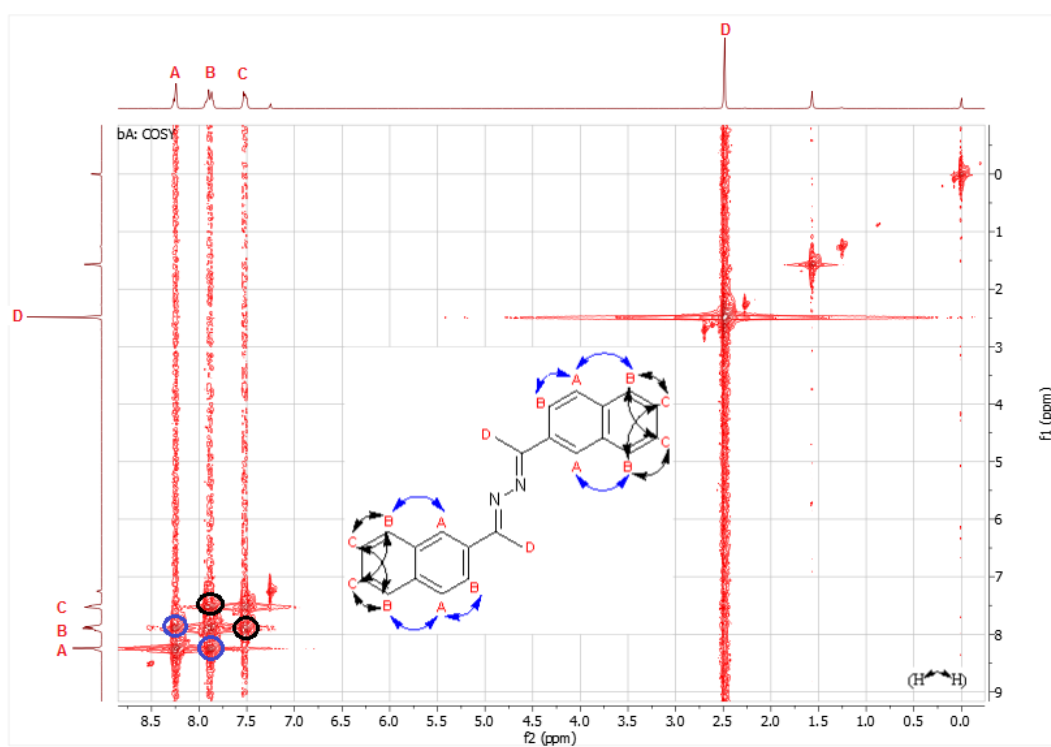


Figure 51. Spectre COSY de la bis-azine *ba*

La structure de l'hydrazone **H12** issu de la réaction de **bA** avec la DNPH, a été élucidée par l'analyse des données spectrales de résonance magnétique. Ainsi, le spectre RMN ^1H (Figure 52) ; a montré la présence de deux singulets à 11,46 ppm (1H) et 2,59 ppm (3H) correspondant, respectivement ; au proton du groupement hydrazone et à ceux appartenant à CH_3 .

Par ailleurs, après simulation du spectre ; les protons aromatiques apparaissent sous différentes formes de multiplicité suivant la substitution. En effet, dans la zone attendue on trouve les signaux ; 8,21 ppm (d ; $J \approx 9,6$ Hz ; 1H), 8,40 ppm (dd ; $J = 9,5$; 2,6 Hz ; 1H) et 9,19 ppm (d ; $J = 2,6$ Hz ; 1H) correspondant aux protons du fragment 2,4-dinitrophénylhydrazone. Tandis que les protons du bicyclic naphthalène résonnent dans l'intervalle [7,55-8,15] ppm sous forme de multiplets.

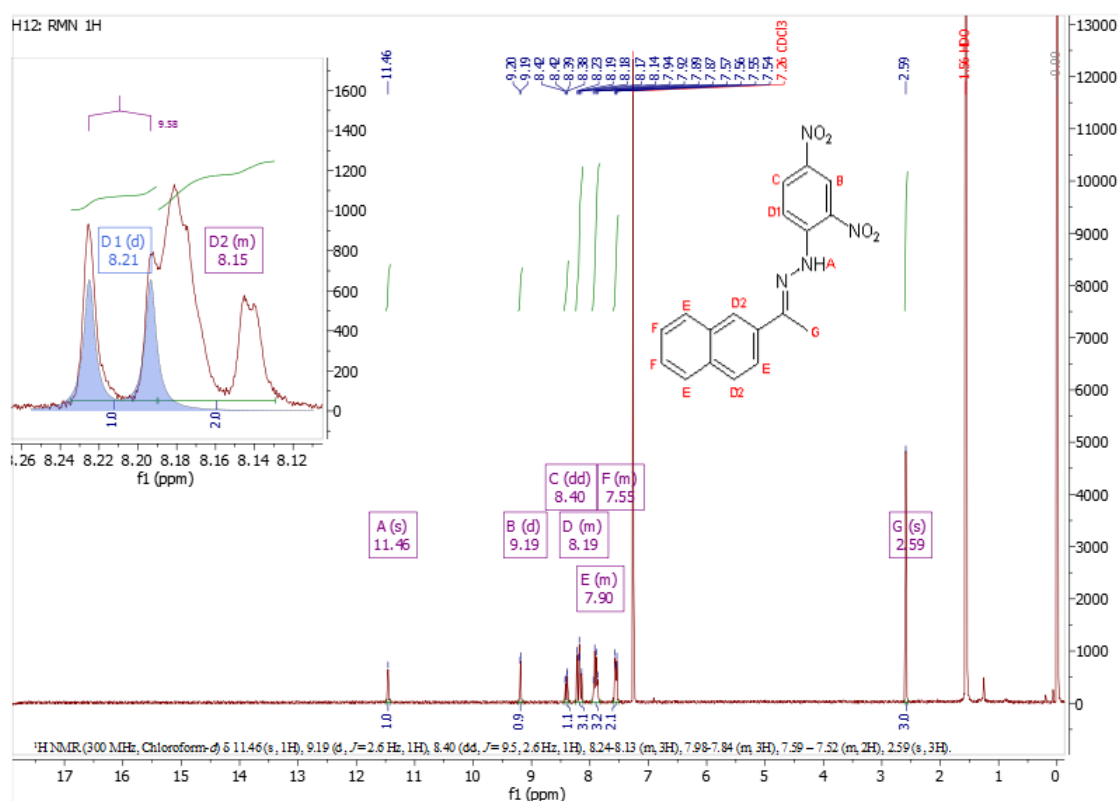


Figure 52. Spectre RMN ^1H de l'hydrazone H12 dans le CDCl_3

La mise en évidence des carbones tertiaires de **H12** a été faite suite à l'analyse du Dept-90 (Figure 53). En effet, le spectre montre la présence de signaux attribués aux carbones CH aromatiques du fragment 2,4-dinitrophénylhydrazone. Ces derniers exhibent les déplacements δ (130,17 ; 123,40 ; 116,87) ppm. Tandis que les protons CH du bicyclic naphthalène résonnent dans l'intervalle [123,58 ; 128,70] ppm ; de façon comparable avec ceux du composé **bA**.

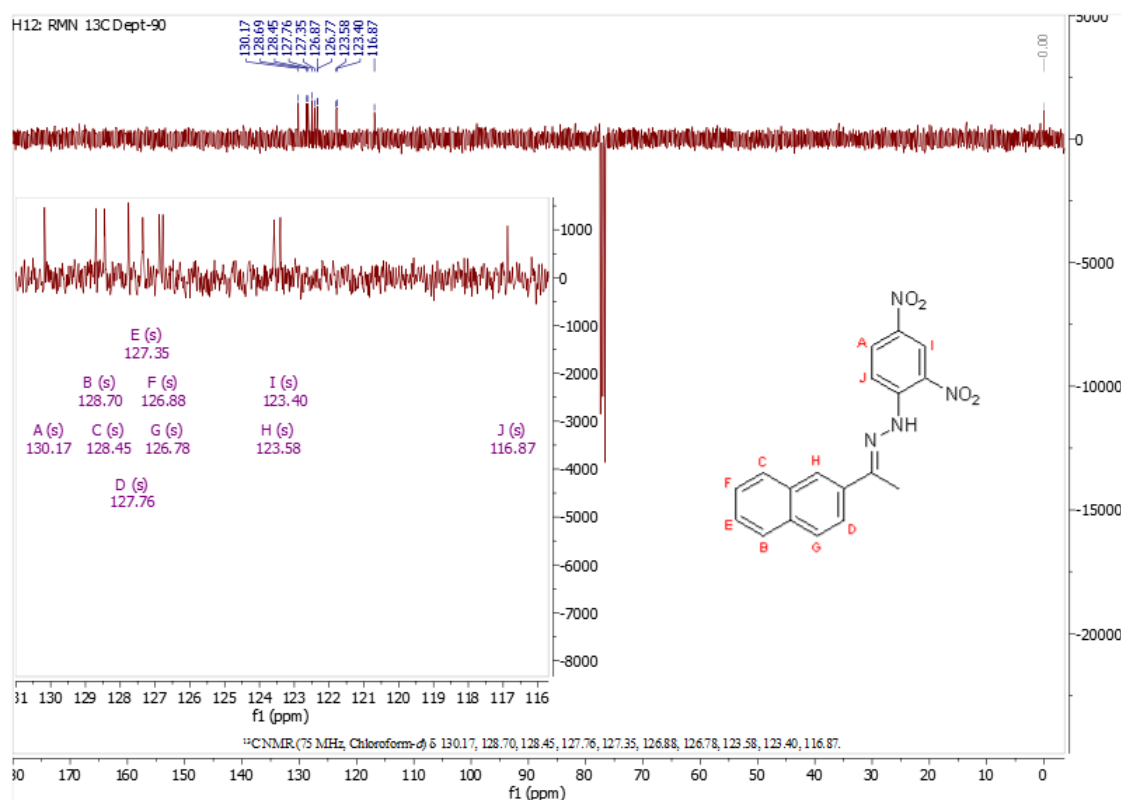


Figure 53. Dept-90 de l'hydrazone H12 dans le $CDCl_3$

I.5. VALORISATION DE QUELQUES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS

I.5.1. Évaluation de l'activité antibactérienne

I.5.1.a. Infections bactériennes :

Les antibiotiques comptent parmi les principales substances antimicrobiennes. Au sens strict, ce sont des produits élaborés par des micro-organismes, mais on inclut généralement parmi eux les dérivés semi-synthétiques et les produits entièrement synthétiques. Ces

derniers sont conçus soit pour détruire,³⁵⁴ soit pour bloquer la croissance des bactéries.³⁵⁵ Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second d'antibiotique bactériostatique.³⁵⁶

La thérapeutique des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques qui inhibent sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries, sans exercer habituellement d'effets toxiques pour les organismes supérieurs. Cette propriété les distingue des antiseptiques.³⁵⁷

I.5.1.b. Résultats et interprétation du test préliminaire antibactérien :

L'évaluation de l'activité antibactérienne a été effectuée sur quelques composés carbonylés synthétisés, à savoir **C2** et **C4** et leurs dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones respectives **H2** et **H4**. Ainsi que sur les hydrazones correspondant au camphre **H10**, et à la vanilline **H11** et enfin ; sur la bis-azine **bA**. Ce test a été réalisé *in vitro* à l'aide de la méthode de diffusion sur disque contre des souches bactériennes de référence ; des microorganismes Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*).

Les résultats (**Tableau 6**) révèlent des réponses variées en fonction de la souche et de la concentration des échantillons testés. Ils indiquent que tous les composés présentent une activité modérée sauf l'hydrazone **H11**.

On sait que de nombreuses chalcones présentent une activité antibactérienne remarquable, en raison de la présence du groupe carbonyle α , β -insaturé pouvant renforcer l'activité.³⁵⁸ Parmi les divers composés synthétisés, il s'est avéré que la chalcone **C2** ; ayant des fragments phényle et *para* méthylphényle s'est révélée être la plus efficace contre toutes les souches avec une zone d'inhibition de 12 mm.

La chalcone **C4** et les 2,4-dinitrophénylhydrazones **H2**, **H4** et **H10** n'ont donné aucune activité contre *S. aureus* et *P. Aeruginosa*, mais une activité significative a été démontrée contre *E. coli* ; avec 11 mm d'inhibition pour **H4**.

Cependant, cette hydrazone **H4** était plus active que **H2** contre *E. coli*. En étudiant l'effet des substituants sur l'activité, on peut remarquer une relation structure-activité intéressante. En effet, Il a été observé que le composé portant un substituant chloro très

électronégatif en position para du noyau phényle montre une bonne activité par rapport aux composés ayant des substituants moins électronégatifs en ces positions.³⁵⁹

Les bactéries à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) exhibent une sensibilité envers la bis-azine **bA** ayant une double fonction imine C=N, pour des zones d'inhibitions de diamètres respectifs de 9 et 10 mm.

On suppose que le mécanisme de l'action bactéricide est dû à la perturbation des interactions intermoléculaires. Cela peut entraîner la dissociation des bicouches lipidiques des membranes cellulaires de la bactérie, ce qui compromet les contrôles de perméabilité et induit des fuites du contenu cellulaire.³⁶⁰

Tous les composés synthétisés ont une activité antibactérienne significativement inférieure à celle de la gentamicine (témoin positif). La faible activité est due à la présence de substituant amine aromatique dans **H2** et **H4**,³⁵⁸ ou de groupes attracteurs d'électrons,³⁶¹ tels que les groupes NO₂.

Tableau 6. Méthode de diffusion sur disque - zones d'inhibition (mm) des composés synthétisés et de l'antibiotique gentamicine

Échantillons	Concentrations (mg/mL)	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
C2	0.5	9	8	7
	1	10	7	8
	2	9	-	8
	4	10	9	8
	8	12	-	8
C4	0.5	9	-	-
	1	8	-	-
	2	10	-	-
	4	10	-	-
	8	10	-	-
H2	0.5	7	-	-
	1	9	-	-
	2	9	-	-
	4	7	-	-
	8	8	-	-
H4	0.5	8	-	-
	1	7	-	-
	2	7	-	-
	4	9	-	-
	8	11	-	-
H10	0.5	10	-	-
	1	8	-	-
	2	6	-	-
	4	7	-	-
	8	9	-	-
H11	0.5-8	-	-	-
bA	0.5	7	10	-
	1	9	8	-
	2	8	7	-
	4	9	7	-
	8	8	8	-
Gentamicine	10µg/mL	34	30	24

Aucune activité antibactérienne est indiquée par «-»

I.5.2. Évaluation de l'activité anti-oxydante

I.5.2.a. Stress oxydatif

Dans l'ensemble de nos tissus sains, les défenses antioxydantes sont capables de faire face et détruire les radicaux et espèces réactives de l'oxygène (ROS, pour *reactive oxygen species*),³⁶² produits en excès. On dit que la balance oxydants /antioxydants est en équilibre.³⁶³ Mais dans certaines situations, en raison d'une surproduction radicalaire (tabac, alcool, pollution, ...) ou d'une diminution des capacités antioxydantes (insuffisance d'apports des micronutriments antioxydants, inactivation enzymatique), un déséquilibre entre la production des radicaux libres et le système de défense est à l'origine d'un état redox altéré de la cellule appelé stress oxydatif.³⁶⁴

Pour éliminer le stress oxydatif, il faut donc aider la cellule et l'organisme par l'apport d'antioxydants secondaires (vitamine C, caroténoïdes, polyphénols).³⁶⁵

De nombreux antioxydants synthétiques ont été développés au fil des années, en fonction de leurs mécanismes d'action. Un groupe de ces antioxydants inclut des molécules qui empêchent la production de ROS à travers le piégeage des radicaux libres;³⁶⁶ ou par inhibition des enzymes produisant des ROS.³⁶⁷ Un autre groupe important d'antioxydants synthétiques comprend des molécules qui miment les enzymes antioxydantes, en éliminant catalytiquement ces ROS.³⁶⁸

I.5.2.b. Piégeage par le radical DPPH

De nombreuses méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité anti-oxydante. La plupart d'entre elles sont basées sur la coloration ou décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel. Dans cette approche de détermination de cette activité ; qualifiée également d'anti-radicalaire, on s'intéresse au test chimique basé sur le piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) selon le mécanisme expliqué sur le [schéma 25](#).

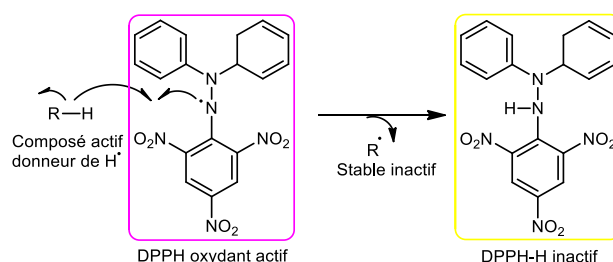


Schéma 25. Piégeage du radical libre DPPH*

Il s'agit d'une méthode courante pour évaluer la capacité de piégeage des radicaux libres par divers composés (agents réducteurs ou antioxydants).³⁶⁹

Le DPPH est un radical libre qui peut accepter un radical hydrogène pour devenir une molécule plus stable. En raison de son électron impair, la solution méthanolique de DPPH présente une forte bande d'absorption à 515 nm.³⁷⁰ Lorsque les électrons deviennent appariés, il en résulte une réduction du DPPH et un changement de couleur de la solution, en virant du violet au jaune. Ceci peut être estimé quantitativement en mesurant la diminution de l'absorbance à cette longueur d'onde. Ces absorbances servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir anti-radicalaire de l'échantillon.

I.5.2.c. Interprétation des résultats du test préliminaire antioxydant

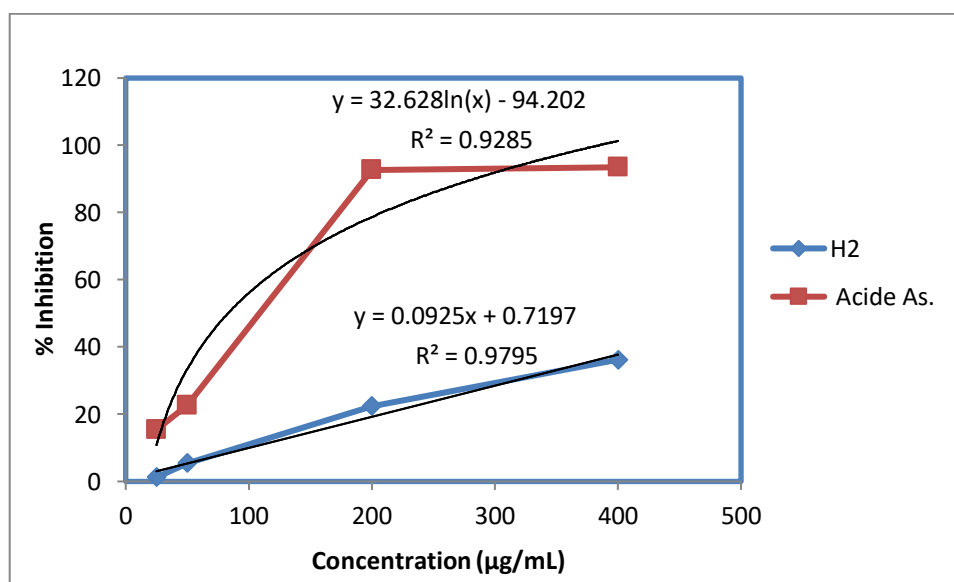
Le test de l'activité anti-radicalaire *in vitro* des composés synthétisés **C2** et **C4** et de leurs dérivés hydrazones **H2** et **H4**, a été réalisé en déterminant leur capacité de piéger le radical libre DPPH, en employant un spectrophotomètre de type Thermo Electron Corporation - Helios Delta.

Les résultats montrent que la 2,4-dinitrophénylhydrazone **H2** présente l'activité de piégeage des radicaux libres la plus élevée, de manière dépendante de la concentration (Tableau 7).

Tableau 7. *Activité antioxydante in vitro de H2 et le Standard après 60mn*

Composés	% d'Inhibition à différentes concentrations (µg/mL)				IC ₅₀ (µg/mL)
	25	50	200	400	
H2	1,23	5,44	22,46	36,23	535,66
Acide As. (Standard)	15,38	22,69	92,69	93,46	83,15

Des diagrammes de régression linéaire et logarithmique de **H2** et de la référence (acide ascorbique) ont été construits, afin de trouver l'équation du graphique et le coefficient de détermination (R^2) (Figure 54). Les valeurs de (R^2) indiquent une bonne correspondance entre la courbe et les données. Les concentrations effectives des échantillons nécessaires pour éliminer le radical DPPH à 50% (valeurs CI_{50}) ont été calculées à partir de l'équation de régression, entre le % d'inhibition et la concentration. Il existe une relation inverse entre ce pourcentage et les valeurs de CI_{50} .

**Figure 54.** *Activité antiradicalaire de l'hydrazone H2 et le Standard*

H2 exhibe une activité antioxydante modérée par donation d'hydrogène avec une $CI_{50} = 535,66 \mu\text{g/mL}$, après 60mn d'incubation dans l'obscurité, dans la gamme de

concentrations suivantes: 25, 50, 200 et 400 ($\mu\text{g}/\text{mL}$). Il était bien visible qu'il y a eu un changement de couleur du violet au jaune. Alors que le composé **H4** révèle une activité antioxydante très faible dans le même domaine de concentration, avec un pourcentage d'inhibition ne dépassant pas 9,14%. La faible activité peut être due à l'encombrement stérique du groupe naphthalényle. En revanche, les chalcones synthétisées **C2** et **C4** n'ont aucune activité antioxydante dans les mêmes conditions.

Les différentes activités de piégeage relatives peuvent être attribuées à l'atome d'hydrogène alpha du groupe hydrazone, qui est 10 fois plus acide que les cétones.^{371, 372} La différence de solubilité de ces composés peut également affecter la capacité de chaque composé à réagir et à neutraliser les différents radicaux.

L'acide ascorbique (standard), a présenté une $\text{CI}_{50} = 83,15 \mu\text{g} / \text{mL}$ après 60 mn.

Un deuxième essai du test antioxydant a été effectué dans la gamme de concentrations; 25, 50, 100, 200, 300 et 400 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) sur la chalcone **C3** et son dérivé hydrazone **H3**, ainsi que sur l'énone **C9**, l'hydrazone **H11**, la pyrazoline **P** et la bis-azine **bA**, tout en utilisant l'acide ascorbique comme référence. Ce test a été reproduit en faisant varier certaines conditions et/ou paramètres opératoires, tels que la température ambiante, le nombre d'observations, le laboratoire ainsi que le type de spectrophotomètre monochromatique qui est cette fois-ci ; Spectronic Unicam.

Les résultats indiquent dans ce cas (Tableau 8) que ; parmi tous les autres composés testés, l'hydrazone base de Schiff **H11** présente la plus forte activité de piégeage des radicaux libres avec une $\text{CI}_{50} = 269,55 \mu\text{g}/\text{mL}$. Tandis que celle de l'acide ascorbique était de $85,4 \mu\text{g}/\text{mL}$ qui est très proche de la valeur trouvée dans le premier essai ($83,15 \mu\text{g}/\text{mL}$) après 60mn d'incubation dans l'obscurité, d'où une bonne reproductibilité du test.

La chalcone **C3** n'est quasiment pas active, son pourcentage d'inhibition ne dépasse pas 0.83 %, alors que son dérivé hydrazone **H3** possède un $\text{PI} = 16.52 \%$. Par ailleurs, contrairement à toutes les autres cétones insaturées testées, l'énone hydroxylée **C9** a montré une activité modérée de 13.83 % d'inhibition. Ceci est dû à la présence de groupements hydroxyles pouvant facilement perdre un atome H.

La pyrazoline **P** et la bis-azine **bA** ne possèdent pas d'activité significative. En effet, elles n'ont présentés que 0.68 et 1,69 % d'inhibition à des concentrations égales à 400 et

100µg/ml ; respectivement, ceci s'explique par l'absence de protons labiles dans leurs structures moléculaires.

Les résultats de l'activité antioxydante sont en bonne cohérence avec les structures prédites et/ou caractérisées des composés synthétisés.

Tableau 8. *Activité antioxydante in vitro de H11 et le Standard après 60mn*

Composés	% d'Inhibition à différentes concentrations (µg/mL)						IC ₅₀ (µg/mL)
	25	50	100	200	300	400	
H11	8,24	12,76	22,61	42,20	57,80	68,08	269,55
Acide As. (Standard)	14,01	25,35	46,98	89,18	96,98	96,45	85,49

Les valeurs de (R^2) des courbes de tendance logarithmique et linéaire (Figure 55), respectivement de la référence et de l'hydrazone **H11** sont beaucoup plus satisfaisantes que celles du test précédent. Ça indique une meilleure correspondance entre la courbe et les données expérimentales.

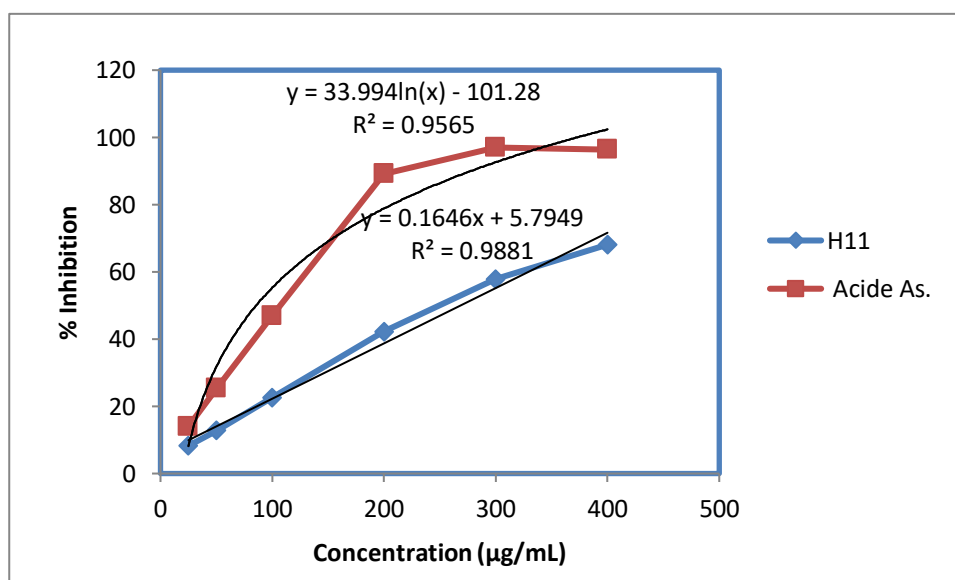


Figure 55. *Activité antiradicalaire de l'hydrazone base de Schiff H11 et le Standard*

Après cette approche d'étude de l'activité de réduction du DPPH, on compte entamer une étude théorique qui vise à trouver une Relation Quantitative Structure-Activité (QSAR). En effet, l'acide ascorbique (Figure 56) qui est un composé phénolique ; était plus actif que les composés anilines (hydrazones synthétisées) en raison des faibles énergies de dissociation des liaisons O–H inférieures à celles de N–H. Ainsi, les composés phénoliques sont relativement plus susceptibles à perdre un atome H que les anilines.³⁷³

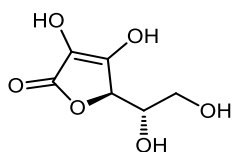


Figure. 56 Structure de l'acide ascorbique

CHAPITRE II

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

II.1. GÉNÉRALITÉS

II.1.1. Produits utilisés

II.1.1.a. Réactifs

- 1- et 2-Acétonaphone : irritant, toxique.
- 2,4-Dinitrophénylhydrazine : inflammable, irritant, toxique, narcotique.
- Acétone : inflammable, irritant, toxique, narcotique.
- Acétophénone : combustible, irritant, toxique, narcotique.
- Acide acétique : inflammable, corrosif
- Acide chlorhydrique : très corrosif, toxique.
- Acide formique : combustible, corrosif
- Acide sulfurique : irritant, corrosif, toxique.
- Benzaldéhyde et ses dérivés : irritants, toxiques.
- Camphre : inflammable, irritant.
- Chlorure de *p*-chlorobenzoyl : dangereux.
- Cyclohexanone : inflammable, irritant, toxique, narcotique.
- 3-Méthylcyclopentanone : inflammable.
- Hydrate d'hydrazine : inflammable, corrosif, toxique, cancérigène.
- Hydroxyde de sodium : irritant, corrosif.
- Menthone : irritant.
- Pyridine : inflammable, irritant, toxique, narcotique.
- Vanilline : antioxydant.

II.1.1.b. Solvants

- Acétate d'éthyle : inflammable, irritant, toxique, narcotique.
- Acétone : déjà citée en tant que réactif.

- Benzène de pétrole : inflammable, irritant, nocif, dangereux pour l'environnement.
- Chloroforme : irritant, cancérogène, toxique, narcotique.
- Chloroforme deutéré : irritant, cancérogène, nocif par ingestion.
- Dichlorométhane : toxique, cancérogène, mutagène.
- Diméthylsulfoxyde : combustible.
- Ethanol : inflammable.
- Méthanol : inflammable, toxique, cancérogène, mutagène.
- Toluène : inflammable, irritant, toxique, cancérogène, narcotique.

II.1.1.c. Produits pour les tests biologiques

- Diméthylsulfoxyde : Solvant de dilution.
- Gélose Mueller-Hinton : Milieu nutritif pour les souches bactériennes
- *Staphylococcus* (Cocci Gram positif), *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* (Bacilles Gram négatif).

II.1.2. Appareillages d'analyse physique et spectrométrie

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

Les spectres IRTF ont été réalisés avec un spectromètre FT-IR série VERTEX.

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre SHIMADZU UV / Vis / NIR.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été obtenus dans du CDCl_3 et/ou DMSO-d_6 sur un spectromètre Bruker BioSpin GmbH, et un Bruker Avance III utilisant le TMS comme standard interne.

L'acquisition du spectre de masse a été faite avec un spectromètre de masse Bruker MaXis 4G.

L'activité antioxydante a été accomplie avec deux spectrophotomètres monochromatiques de types Thermo Electron Corporation - Helios Delta- et Spectronic Unicam.

II.1.3. Détermination et affinement des structures cristallines

Les monocristaux des cinq composés 2,4-dinitrophénylhydrazones ; **H2**, **H4**, **H9**, **H10** et **bA** synthétisés ont été sélectionnés, en utilisant un microscope polarisant.

Les données cristallographiques, les conditions d'enregistrement ainsi que les résultats d'affinement des hydrazones **H2**, **H4** sont résumés dans le [tableau 9](#). Les atomes d'hydrogène ont été placés sur des positions idéales calculées avec des paramètres d'agitation thermique isotrope.

Les diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre de **H2**, **H4** ont été enregistrées avec un diffractomètre PANalytical X'Pert PRO MPD, en utilisant le rayonnement Cu $K\alpha$ et un monochromateur en graphite. La plage de balayage 2θ est comprise entre 5 et 80° avec un pas de 0,013°.

Quant à la collection des données liées aux monocristaux **H9**, **H10** et **bA**, elle a été faite sur un diffractomètre D8 VENTURE Bruker AXS, rayonnement Mo- $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) à $T = 150 (2) \text{ K}$. Les structures qui leurs sont liées ; ont été résolues par un algorithme à double espace en utilisant le programme SHELXT,³⁷⁴ puis affinées avec des méthodes des moindres carrés à matrice complète basées sur F2 (SHELXL).³⁷⁵

II.1.4. Calcul des surfaces de Hirshfeld

Le fichier au format CIF de la structure affinée a été utilisé pour calculer les surfaces moléculaires de *Hirshfeld* à l'aide d'une résolution de surface standard (élevée), avec des surfaces d_{norm} tridimensionnelles cartographiées avec une échelle de couleur comprise entre 0,42 (rouge) et 1,2 Å (bleu), et les tracés d'empreintes digitales 2D (bidimensionnels) affichés en mode standard de 0,4 à 3,0 Å. Les surfaces de *Hirshfeld*; les tracés d'empreinte digitales 2D et l'indice de forme associés ont été générés à l'aide du logiciel *Crystal Explorer*.²⁷⁵

Tableau 9. *Données cristallographiques et paramètres d'affinement*

	H2	H4
<i>Données cristallographiques</i>		
Formule chimique	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₄
Masse molaire	402.4	472.88
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> ₂ ₁ / <i>c</i>	Monoclinique, <i>P</i> ₂ ₁ / <i>c</i>
Température (K)	298	298
A, b, c (Å)	7.2520 (3), 19.7485 (10), 14.0347 (6)	7.3922 (4), 20.9233 (14), 14.7828 (9)
β (°)	95.058 (2)	100.571 (2)
V (Å ³)	2002.17 (16)	2247.6 (2)
Z	4	4
Type de radiation	Mo Kα	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0.09	0.21
Dimensions du cristal (mm)	0.12 0.05 0.04	0.13 0.05 0.03
<i>Collection des données</i>		
Diffractomètre	Bruker APEXII	
Correction d'absorption	Multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2002)	
T _{min} , T _{max}	0.986, 0.991	0.913, 0.981
Réflexions mesurées, indépendantes et observées avec [I > 2σ (I)]	13949, 3356, 2161	12563, 3780, 2340
R _{int}	0.047	0.038
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.588	0.588
<i>Affinement</i>		
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0.056, 0.17, 1.06	0.053, 0.167, 1.02
Nombre de réflexions	3356	3780
Nombre de paramètres	272	307
Traitement des atomes H	Paramètres des atomes H contraints	
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.23, -0.20	0.19, -0.28

Logiciels : APEX2,³⁷⁶ SHELXS97,³⁷⁷ SIR2002,³⁷⁸ SHELXL97,³⁷⁹ ORTEP-3 for Windows,³⁸⁰ DIAMOND³⁸¹ et WinGX³⁸⁰.

II.2. SYNTHÈSE DES CÉTONES α , β -INSATURÉES

II.2.1. Protocole de préparation des chalcones

La synthèse des chalcones **C1-C6** a été faite selon la méthode de *Sid et al.*, (2013).²⁷³ C'est le résultat d'un mélange équimolaire (10 mmol) de benzaldéhydes substitués et de méthylarylcétones énoles en solution éthanolique (50 ml). Dans lequel, on a ajouté progressivement 15 ml de solution d'hydroxyde de sodium (0,04 mol). Après agitation pendant 4-8 heures à la température ambiante, le mélange réactionnel a été neutralisé par une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N et refroidi dans un bain de glace. Le produit, aussitôt précipité, a été filtré et lavé avec l'eau distillée puis l'éthanol et recristallisé en se servant de l'acétate d'éthyle ou l'éthanol.

Si l'on n'obtenait pas de produit solide ; ça signifiait que la chalcone est à l'état huileux. Dans ce cas, on isole la phase organique en se servant d'une ampoule à décanter et on extrait la phase aqueuse avec deux à trois fois 20 mL de toluène. Les phases organiques (isolée et extraites) sont par la suite, réunies et lavées avec 20 mL d'eau distillée, puis séchées avec du sulfate de sodium anhydre Na_2SO_4 et filtrées à travers un papier filtre.

La chalcone **C1** a été obtenue à l'état huileux après évaporation du toluène sous pression réduite. L'avancement de la réaction a été suivi par CCM.

II.2.2. Protocole de préparation des dibenzylidènocétones

La synthèse des dibenzylidènocétones **C7-C9**, s'est faite selon le protocole précédemment proposé, mais en prenant (20 mmol ; 2éq) de benzaldéhyde ou de 2,4-dihydroxybenzaldéhyde avec (10 mmol ; 1éq) de la cétone convenable.³⁸²

Cependant, la cétone α , β -insaturée **C9** a été obtenue après 8 heures d'agitation dans un bain de glace, sous forme d'un solide collant de couleur marron, qui selon un test CCM était impur.

Pour parvenir à le purifier, le protocole suivant a été adopté :

Le produit a été dissout dans l'eau distillée. En se servant d'un papier pH, cette solution aqueuse a été neutralisée, en ajoutant graduellement une solution d'acide HCl diluée. Afin

de réaliser un relargage du produit recherché, on a saturé cette solution par l'addition de NaCl.

L'étape suivante étant l'extraction liquide-liquide de la phase aqueuse avec 3 fois 20 mL de toluène puis d'acétate d'éthyle, les phases organiques extraites ont été lavées chacune avec 20 mL d'eau distillée. Ensuite, séchées sur du sulfate de sodium anhydre Na_2SO_4 et filtrées à travers un papier filtre. L'évaporation du solvant a été accomplie sous pression réduite ; à une température comprise entre 90-100 °C.

L'énone **C9** a été isolée à partir de la phase de l'acétate d'éthyle sous forme d'un solide à consistance collante de couleur marron; alors que la phase du toluène ne contenait aucun produit.

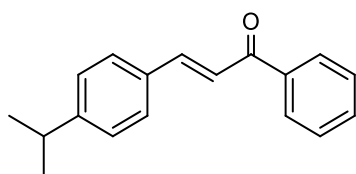
La pureté de cette cétone α , β -insaturée a été ; à nouveau, testée et confirmée cette fois-ci par chromatographie sur couche mince (CCM), révélant l'apparition d'une tache d'un $R_f = 0.86$, en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol (1 :1) comme éluant.

II.2.3. Structures et caractéristiques des cétones α , β -insaturées synthétisées

Ci-dessous les structures des cétones α , β -insaturées préparées, accompagnées de leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques UV-Visible et IR :

C1

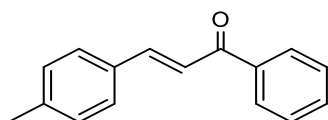
3-(4-isopropylphényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one



- **C₁₈H₁₈O**.
- Huile jaune.
- Rdt : **28 %**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3054,0-3027,1 (C-H sp^2) ; 2956,0 (C-H sp^3) ; 1657,6 (C=O) ; 1595,2 (C=C alcène) ; 1573,1-1510,7 (C=C aromatique).

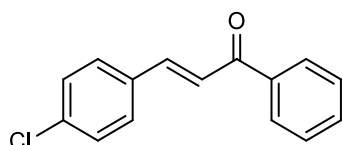
UV (λ_{max} , nm) : 234-306,5 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 346,5 ($n \rightarrow \pi^*$).

C2**1-phényl-3-(p-tolyl)prop-2-èn-1-one**

- **C₁₆H₁₄O**.
- Cristaux jaunes.
- Rdt : **91%**.
- P.f. : **111 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3050,0-3023,1 (C–H sp^2) ; 2920,0 (C–H sp^3) ; 1653,4 (C=O) ; 1592,0 (C=C alcène) ; 1567,1-1511,7 (C=C aromatique).

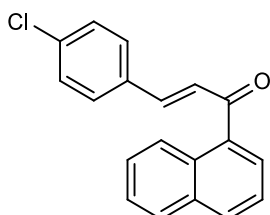
UV (λ_{max} , nm) : 234-306,5 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 357,5 ($n \rightarrow \pi^*$).

C3**3-(4-chlorophényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one**

- **C₁₅H₁₁OCl**.
- Cristaux jaunes.
- Rdt : **86 %**.
- P.f. : **102 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3085,5-3023,1 (C–H sp^2) ; 1657,6 (C=O) ; 1599,2 (C=C alcène) ; 1590,5-1559,6 (C=C aromatique).

UV (λ_{max} , nm) : 234-306,5 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 346 ($n \rightarrow \pi^*$).

C4**1-(naphthalèn-1-yl)-3-(p-chlorophényl)prop-2-èn-1-one**

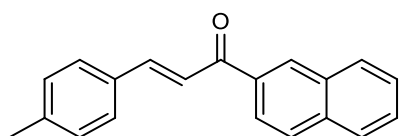
- **C₁₉H₁₃OCl**.
- Cristaux jaunes.
- Rdt : **41,4 %**.
- P.f. : **74-75 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3094,2-3048,6 (C–H sp^2) ; 1656,9 (C=O) ; 1586,1 (C=C alcène) ; 1564,8-1506,9 (C=C aromatique).

UV (λ_{max} , nm) : 243-306,5 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 384 ($n \rightarrow \pi^*$).

C5

1-(naphthalèn-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-èn-1-one



- $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}$.

- Cristaux jaunes

- Rdt : **41,3 %**.

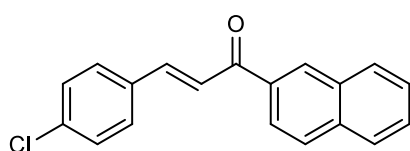
- P.f. : **151-152 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3054,0- 3023,1 (C–H sp^2) ; 2907,0 (C–H sp^3) ; 1661,6 (C=O) ; 1626,0 (C=C alcène) ; 1603,9-1563,7 (C=C aromatique).

UV (λ_{max} , nm) : 243($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 383 ($n \rightarrow \pi^*$).

C6

1-(naphthalèn-2-yl)-3-(p-chlorophényl)prop-2-èn-1-one



- $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{OCl}$.

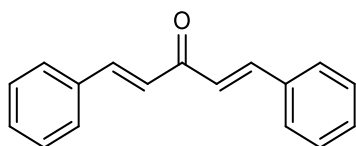
- Cristaux jaunes.

- Rdt : **34,2 %**.

- P.f. : **165-166 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3054,0-3023,1 (C–H sp^2) ; 1657,6 (C=O) ; 1626,0 (C=C alcène) ; 1603,9-1559,6 (C=C aromatique).

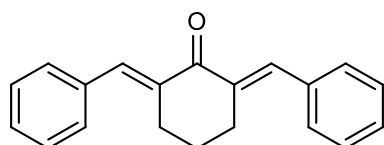
UV (λ_{max} , nm) : 234-306 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 370,5 ($n \rightarrow \pi^*$).

C7**1,5- diphenylpenta-1,4-diène-3-one**

- **C₁₇H₁₄O**.
- Cristaux jaunes.
- Rdt : **78,3 %**.
- P.f. : **107-109 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3054,0-3027,1 (C-H sp^2) ; 1648,2 (C=O) ; 1622,0 (C=C alcène) ; 1590,5-1573,1 (C=C aromatique).

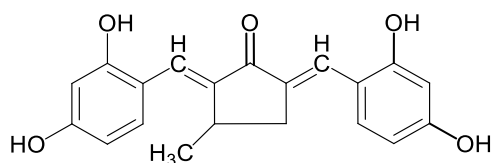
UV (λ_{max} , nm) : 234 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 353 ($n \rightarrow \pi^*$).

C8**2,6-dibenzylidènecyclohexanone**

- **C₂₀H₁₈O**.
- Aiguilles jaunes.
- Rdt : **90,6 %**.
- P.f. : **116 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3057,1-3022,2 (C-H sp^2) ; 2918,1 (C-H sp^3) ; 1660,6 (C=O) ; 1608,5 (C=C alcène) ; 1573,8-1528,6 (C=C aromatique).

UV (λ_{max} , nm) : 207,5 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 332 ($n \rightarrow \pi^*$).

C9**2,5-bis(2,4-dihydroxybenzylidène)-3-méthylcyclopentanone**

- **C₂₀H₁₈O₅**.
- Solide collant marron.
- Rdt : **77%**.

IR (ν en cm^{-1}) : 3306,6- 3117,9 (O–H) ; 2960,9-2916,5 (C–H sp^3) ; 1709,1(C=O) ; 1625,9 (C=C alcène) ; 1507,8-1446,4 (C=C aromatique).

UV (λ_{max} , nm) : 275 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 296,5 ($n \rightarrow \pi^*$).

II.3. SYNTHÈSE DES 2,4- DINITROPHÉNYLHYDRAZONES

II.3.1. Protocole de préparation des 2,4-dinitrophénylhydrazones

Le mode opératoire décrit par la référence,³⁸³ a été suivi pour la synthèse des dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones **H1-H11**.

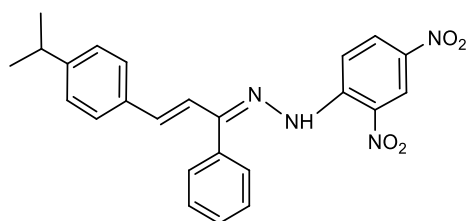
A une solution acide de DNPH sous agitation (préparée en incorporant avec précaution quelques gouttes d'acide sulfurique concentré à une suspension de 2,4-dinitrophénylhydrazine dans 10 mL de méthanol) ; a été ajoutée progressivement une solution méthanolique du composé carbonylé.

Un mélange équimolaire (0,7 mmol) de ce dernier et de la DNPH a été maintenu sous chauffage à reflux (70-80 °C) pendant 7-10 heures. La progression de la réaction a été suivie par CCM jusqu'à disparition des réactifs.

L'hydrazone aussitôt précipitée, est isolée par filtration ; après avoir laissé refroidir le mélange réactionnel à la température ambiante, lavée avec l'éthanol et purifiée par recristallisation en utilisant l'acétate d'éthyle ou l'éthanol.

II.3.2. Structures et caractéristiques des 2,4-dinitrophénylhydrazones synthétisées

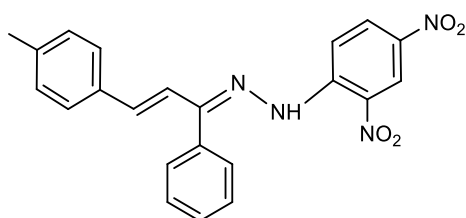
Voici les structures des dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones synthétisées, accompagnées de leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques, à savoir infrarouge, UV-Visible et RMN ^{13}C & ^1H :

H1**1-(2, 4-dinitrophényl)-2-(3-(4-isopropylphényl)-1-phénylallylidène) hydrazine**

- **C₂₄H₂₂N₄O₄**.
- Cristaux rouges.
- Rdt : **50 %**.
- P.f. : **210,6 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3280,7 (N–H) ; 3111,7 (C–H sp^2) ; 2969,5 (C–H sp^3) ; 1612,6 (C=N) ; 1586,5 (C=C alcène) ; 1541,5-1506,0 (C=C aromatique) ; 1457,0 (N–H) ; 1368,5 (N–O).

UV (λ_{max} , nm) : 235 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 381 ($n \rightarrow \pi^*$).

H2**(Z)-1-(2,4-dinitrophényl)-2-[(E)-1-phényl-3-(p-tolyl)allylidène] hydrazine**

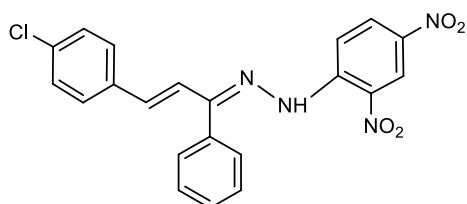
- **C₂₂H₁₈N₄O₄**.
- Cristaux rouge-orange.
- Rdt : **92 %**.
- P.f. : **179 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3274,8 (N–H) ; 3094,8-3027,1 (C–H sp^2) ; 2914,7 (C–H sp^3) ; 1610,8 (C=N) ; 1587,0 (C=C alcène) ; 1517,6-1492,2 (C=C aromatique) ; 1443,6 (N–H) ; 1364,4 (N–O).

UV (λ_{max} , nm) : 233 ; 265 ; 305 ($\pi \rightarrow \pi^*$), 400 ($n \rightarrow \pi^*$).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : δ 11,11 (s; 1H) ; 9,06 (d; $J = 2,6$ Hz; 1H) ; 8,34 (dd; $J = 9,6$; 2,6 Hz; 1H) ; 8,11 (d; $J = 9,6$ Hz; 1H) ; 7,70-7,63 (m; 3H) ; 7,38-7,31 (m; 4H) ; 7,21-7,13 (m; 3H) ; 6,53 (d; $J = 16,2$ Hz; 1H) ; 2,36 (s; 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃, δ ppm) : δ 154,57 ; 144,89 ; 143,02 ; 140,79 ; 139,29 ; 136,64 ; 132,36 ; 130,34 ; 130,19 ; 130,03 ; 129,74 ; 128,96 ; 128,75 ; 127,67 ; 123,68 ; 116,91 ; 115,60 ; 21,63.

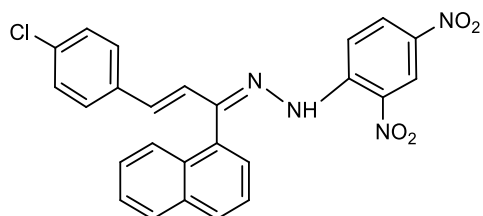
H3**1-[3-(4-chlorophényl)-1-phénylallylidène]-2-(2, 4-dinitrophényl) hydrazine**- $C_{21}H_{15} Cl N_4O_4$.

- Cristaux grenat.

- Rdt : **22 %**.- P.f. : **266 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3267,3 (N–H) ; 3094,2-3027,1 (C–H sp^2) ; 1608,6 (C=N) ; 1586,5 (C=C alcène) ; 1514,7-1492,6 (C=C aromatique) ; 1443,6 (N–H) ; 1363,8 (N–O).

UV (λ_{max} , nm) : 235 ; 310,5 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 403,5 ($n \rightarrow \pi^*$).

H4**(Z)-1-[(E)-3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-1-yl)allylidène]-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine**- $C_{25}H_{17} Cl N_4O_4$.

- Cristaux orange.

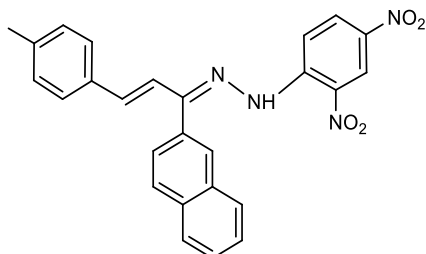
- Rdt : **57,9 %**.- P.f. : **265 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3267,2 (N–H) ; 3097,0-3005,0 (C–H sp^2) ; 1611,8 (C=N) ; 1590,1 (C=C alcène) ; 1515,5-1505,9 (C=C aromatique) ; 1488,6 (N–H) ; 1362,1 (N–O).

UV (λ_{max} , nm) : 229 ; 271 ; 305 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 399 ($n \rightarrow \pi^*$).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, J Hz): δ 10,81 (s ; 1H) ; 8,97 (d ; $J = 2,5$ Hz ; 1H) ; 8,35 (ddd ; $J = 9,6 ; 2,6 ; 0,8$ Hz ; 1H) ; 8,18-8,10 (m ; 2H) ; 8,03 (dd ; $J = 7,9 ; 1,3$ Hz ; 1H) ; 7,72 (dd ; $J = 8,3 ; 7,0$ Hz ; 1H) ; 7,63-7,55 (m ; 2H) ; 7,52-7,41 (m ; 3H) ; 7,36-7,27 (m ; 4H) ; 6,42 (d ; $J = 16,3$ Hz ; 1H).

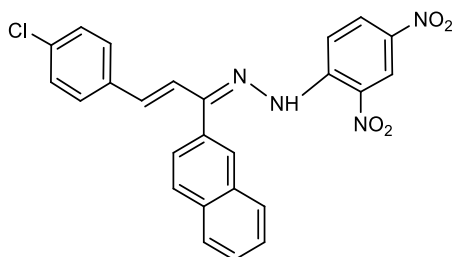
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : δ 156,51 ; 144,07 ; 138,39 ; 137,67 ; 135,05 ; 134,55 ; 134,25 ; 131,10 ; 130,05 ; 129,87 ; 129,75 ; 129,31 ; 129,19 ; 128,59 ; 128,53 ; 127,97 ; 127,32 ; 127,04 ; 126,02 ; 124,49 ; 123,48 ; 116,58.

H5**1-(2, 4-dinitrophényl)-2-(1-(naphthalèn-2-yl)-3-(*p*-tolyl)allylidène) hydrazine**

- $C_{26}H_{20}N_4O_4$.
- Cristaux orange foncé.
- Rdt : **81,8 %**.
- P.f. : **250 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3280,7 (N–H) ; 3116,3-3023,1 (C–H sp^2) ; 2969,5 (C–H sp^3) ; 1612,6 (C=N) ; 1586,5 (C=C alcène) ; 1514,7-1502,0 (C=C aromatique) ; 1426,2 (N–H) ; 1363,8 (N–O).

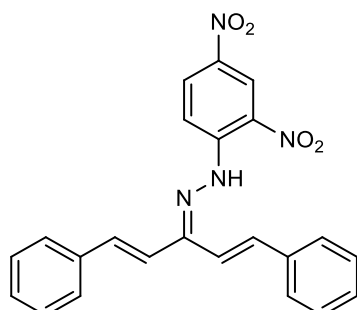
UV (λ_{max} , nm) : 235 ; 253 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 399 ($n \rightarrow \pi^*$).

H6**1-[3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-2-yl) allylidène]-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine**

- $C_{25}H_{17}ClN_4O_4$.
- Cristaux orange.
- Rdt : **63,9 %**.
- P.f. : **244 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3276,6 (N–H) ; 3116,3-3009,7 (C–H sp^2) ; 1612,6 (C=N) ; 1586,5 (C=C alcène) ; 1524,1-1497,3 (C=C aromatique) ; 1421,5 (N–H) ; 1359,1 (N–O).

UV (λ_{max} , nm) : 236 ; 244 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 398 ($n \rightarrow \pi^*$).

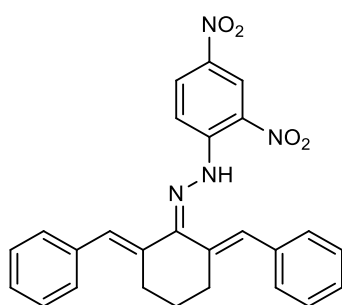
H7**1-(2, 4-dinitrophényl)-2-(1,5-diphénylpenta-1,4-dièn-3-ylidène)hydrazine**

- $C_{23}H_{18}N_4O_4$.
- Cristaux rouge-brique.
- Rdt : **71,7 %**.
- P.f. : **172 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3288,9 (N-H) ; 3111,7 (C-H sp^2) ; 1624,0 (C=N) ; 1581,5 (C=C alcène) ; 1512,8-1468,6 (C=C aromatique) ; 1419,0 (N-H) ; 1384,3 (N-O).

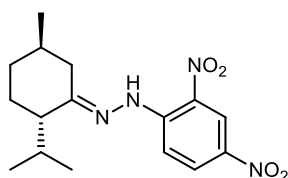
UV (λ_{max} , nm) : 247 ; 256 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 400 ($n \rightarrow \pi^*$).

1H NMR (500 MHz, *Chloroform-d*): δ 11,73 (s ; 1H) ; 9,15 (d ; $J = 2,6$ Hz ; 1H) ; 8,36 (ddd ; $J = 9,5 ; 2,6 ; 0,8$ Hz ; 1H) ; 8,12 (d ; $J = 9,6$ Hz ; 1H) ; 7,64-7,61 (m ; 2H) ; 7,56-7,53 (m ; 2H) ; 7,49-7,33 (m ; 6H) ; 7,21-7,15 (m ; 2H) ; 7,12 (d ; $J = 16,3$ Hz ; 1H) ; 6,91 (d ; $J = 16,8$ Hz ; 1H).

H8**1-(2,6-dibenzylidèncyclohexylidène)-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine**

- $C_{26}H_{22}N_4O_4$.
- Cristaux orange.
- Rdt : **36,2 %**.
- P.f. : **109 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3417,6 (N-H) ; 3060,0-3014,0 (C-H sp^2) ; 2917,0 (C-H sp^3) ; 1658,7 (C=N) ; 1608,5 (C=C alcène) ; 1573,8-1485,1 (C=C aromatique) ; 1442,7 (N-H) ; 1321,4 (N-O).

H9**(E)- 1-(2,4-dinitrophényl)-2-((2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexylidène) hydrazine**

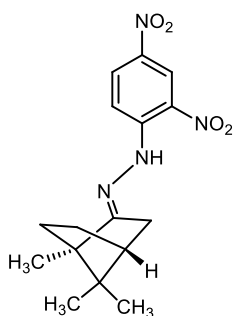
- $C_{16}H_{22}N_4O_4$.
- Cristaux orange.
- Rdt : **77,2 %**.
- P.f. : **176 °C**.

IR (cm^{-1}): 3303,5 (N–H) ; 3107,6-3080,8 (C–H sp^2) ; 2960,7 (C–H sp^3) ; 1612,6 (C=N) ; 1581,8-1506,0 (C=C aromatique) ; 1448,3 (N–H) ; 1363,8 (N–O).

UV (λ_{max} , nm) : 235 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 370 ($n \rightarrow \pi^*$).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, J Hz): δ 11,25 (s ; 1H) ; 9,12 (d ; $J = 2,6$ Hz ; 1H) ; 8,29 (ddd ; $J = 9,6 ; 2,6 ; 0,8$ Hz ; 1H) ; 7,93 (d ; $J = 9,6$ Hz ; 1H) ; 2,81-2,68 (m ; 1H) ; 2,44-2,30 (m ; 1H) ; 2,12-1,98 (m ; 2H) ; 1,97-1,89 (m ; 1H) ; 1,88-1,77 (m ; 2H) ; 1,51-1,37 (m ; 1H) ; 1,33-1,20 (m ; 1H) ; 1,08 (d ; $J = 6,1$ Hz ; 3H) ; 1,01 (dd ; $J = 6,8 ; 1,4$ Hz ; 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : δ 162,55 ; 145,83 ; 137,59 ; 130,18 ; 128,98 ; 123,78 ; 116,41 ; 51,19 ; 35,28 ; 33,73 ; 33,14 ; 27,73 ; 26,96 ; 21,92 ; 21,75 ; 19,13.

H10**(E)- 1-(2, 4-dinitrophényl)-2-((1R,4R)-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidène)hydrazine**

- $C_{16}H_{20}N_4O_4$.
- Aiguilles orange.
- Rdt : **34,6 %**.
- P.f. : **125,6-126,4 °C**.

IR (cm^{-1}): 3320,9 (N–H) ; 3107,6-3072,0 (C–H sp^2) ; 2925,2 (C–H sp^3) ; 1612,6 (C=N) ; 1532,8-1502,0 (C=C aromatique) ; 1457,0 (N–H) ; 1355,5 (N–O).

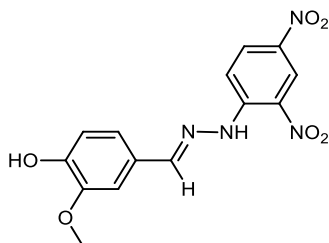
UV (λ_{max} , nm) : 236 ; 251 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 364 ($n \rightarrow \pi^*$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 10,78 (s; 1H); 9,12 (d; $J = 2,6$ Hz; 1H); 8,28 (ddd; $J = 9,5; 2,6; 0,8$ Hz; 1H); 7,97 (d; $J = 9,6$ Hz; 1H); 2,58 (ddd; $J = 16,8; 4,5; 2,5$ Hz; 1H); 2,17-2,11 (m; 1H); 2,07 (d; $J = 17,0$ Hz; 1H); 1,98-1,78 (m; 2H); 1,46 (ddd; $J = 12,8; 9,3; 3,7$ Hz; 1H); 1,35-1,24 (m; 1H); 1,12 (s; 3H); 0,99 (s; 3H); 0,81 (s; 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : δ 171,71; 145,35; 137,44; 130,01; 128,80; 123,76; 116,55; 53,55; 48,59; 44,19; 34,14; 32,76; 27,34; 19,71; 18,77; 11,25.

H11

(*E*)-4-((2-(2,4-dinitrophényl)hydrazono)méthyl)-2-méthoxyphénol



- $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$.
- Cristaux rouges.
- Rdt : **93,9 %**.
- P.f. : **272-273 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3388,0-3307,5 (O–H) ; 3272,0 (N–H) ; 3111,7-3076,1 (C–H sp^2) ; 2974,2 (C–H sp^3) ; 1590,5 (C=N) ; 1541,5-1488,6 (C=C aromatique) ; 1453,0 (N–H) ; 1385,9 (N–O) ; 1257,2 (C–O).

UV (λ_{max} , nm) : 236 ; 244 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 391 ($n \rightarrow \pi^*$).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm, J Hz): δ 11,57 (s ; 1H) ; 9,71 (s ; 1H) ; 8,85 (d ; $J = 2,6$ Hz ; 1H) ; 8,56 (s ; 1H) ; 8,34 (dd ; $J = 9,7 ; 2,7$ Hz ; 1H) ; 8,08 (d ; $J = 9,7$ Hz ; 1H) ; 7,39 (d ; $J = 1,9$ Hz ; 1H) ; 7,17 (dd ; $J = 8,2 ; 1,9$ Hz ; 1H) ; 6,87 (d ; $J = 8,1$ Hz ; 1H) ; 3,86 (s ; 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : δ 150,20 ; 149,62 ; 148,16 ; 144,68 ; 136,51 ; 129,65 ; 128,97 ; 125,25 ; 123,13 ; 122,62 ; 116,75 ; 115,62 ; 109,61 ; 55,68.

II.4. SYNTHÈSE D'UNE PYRAZOLINE EN PASSANT PAR UN INTERMÉDIAIRE HYDRAZONE

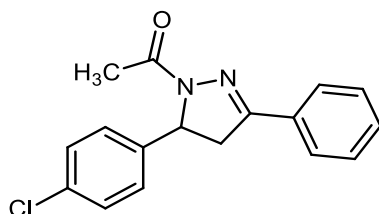
II.4.1. Protocole de préparation de la pyrazoline P

Selon la référence³⁸⁴ modifiée, un mélange constitué de (1,6 mmol) de la chalcone **C3**, (0,2 mol) d'hydrate d'hydrazine ($\text{NH}_2 \text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) diluée dans 15 mL d'éthanol, et 5 mL d'acide acétique, a été maintenu sous reflux pendant 12 heures. La progression de cette réaction a été établie par chromatographie sur couche mince. On obtient, après refroidissement à la température ambiante 0,1504 g d'un précipité jaune-pâle, qui a été filtré et lavé avec l'éthanol froid.

II.4.2. Structure et caractéristiques de la pyrazoline P

P

1-acétyl-5-(4-chlorophényl)-3-phényl-2-pyrazoline



- $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OCl}$.
- Cristaux jaune-pâle.
- Rdt : 25,6 %.
- P.f. : 216,8 °C.

IR (ν , cm^{-1}) : 3094,2-3058,7 (C-H sp^2) ; 2925,2 (C-H sp^3) ; 1656,9 (C=O) ; 1605,3 (C=N) ; 1586,5-1563,7 (C=C aromatique).

UV (λ_{max} , nm) : 249 (π - π^*).

II.5. SYNTHÈSE D'UNE HYDRAZIDE-HYDRAZONE, SYNTHÈSE D'UNE BIS-AZINE ET D'AUTRES COMPOSÉS AZOTÉS

II.5.1. Protocoles de préparation de l'hydrazide-hydrazone Hd-H

II.5.1.a. Synthèse monotope

A une solution éthanolique de chlorure de 4-chlorobenzoyl (3 mmol ; 1éq), (1.5 ml ; excès) d'hydrate d'hydrazine a été incorporée progressivement. Ce mélange est soumis à une agitation magnétique pendant 1 heure à 30 ° C. Au bout de ce temps, la solution devient blanchâtre. Ainsi, une solution éthanolique constituée de (3 mmol ; 1éq) de la 2-acétonaphtone a été ajoutée lentement tout en poursuivant l'agitation pendant 2 heures.

Un test CCM du mélange réactionnel limpide a confirmé la consommation des réactifs de départ. Au bout de deux jours un solide jaune apparaît. Après filtration, lavage à l'eau et recristallisation avec un mélange de solvants éthanol / eau, le composé **Hd-H** a été obtenu sous forme de poudre jaune pâle.

II.5.1.b. Synthèse multi-étapes

b. 1) Protocole 1

A un mélange non-équimolaire constitué d'une solution éthanolique de (17,2 mmol ; 2éq) d'hydrazine et (8,6 mmol ; 1éq) de pyridine, on incorpore graduellement une solution éthanolique de (8,6 mmol ; 1éq) de chlorure de para-chlorobenzoyl. Après 165 mn d'agitation continue à la température ambiante, on récupère un solide de couleur blanche après l'avoir filtré et lavé avec l'éthanol avec un rendement de 16,8 %. Il s'agit d'un bis-benzohydrazide **bB-Hd**.

La chromatographie CCM a été employée pour contrôler l'avancement de la réaction.

b. 2) Protocole 2

Le protocole 1 (ci-dessus) a été reproduit, mais cette fois-ci avec un mélange équimolaire constitué d'une solution éthanolique de (5,7 mmol) à la fois des réactifs (hydrazine et chlorure de para-chlorobenzoyl) et du catalyseur (pyridine). On isole ainsi,

un solide blanc après l'avoir filtré et lavé avec l'éthanol. C'est un monobenzohydrazide de couleur blanche **mB-Hd**. Le rendement est de 39,6 %.

La deuxième étape de ce protocole consiste à faire réagir le **mB-Hd** et la 2-acétonaphtone avec des quantités équimolaires (0.122 mmol), dans un solvant constitué de DMSO et d'éthanol. Ce mélange a été maintenu sous agitation à reflux, on constate ainsi la coloration de la solution en jaune claire. Au bout de six heures et demi, une CCM confirme la présence d'un nouveau produit. Le mélange réactionnel est alors laissé à la température ambiante près de sept mois pour obtenir l'hydrazide hydrazone **Hd-H** après filtration et lavage à l'éthanol, sous forme de cristaux de couleur jaune pâle. Le rendement est de 33,6 %.

II.5.2. Préparation de la bis-azine bA

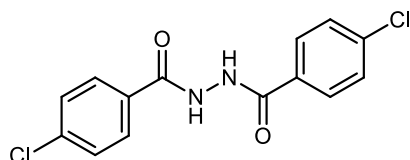
Les filtrats obtenus au cours des protocoles 1 et 2 précédents ; ont été chacun, aussitôt repris par un excès (8,6 et 5,7 mmol pour les protocoles 1 et 2, respectivement) d'une solution éthanolique de la 2-acétonaphtone. Le mélange réactionnel a été soumis à une agitation magnétique durant 4 heures, en commençant par 30 minutes de chauffage doux à 30°C; le temps nécessaire à la dissolution complète du substrat. Une bis-azine **bA** à l'état solide a été obtenue, après une filtration et lavage à l'éthanol ; sous forme de cristaux brillants de couleur jaune. Les rendements sont 91,9 et 38,5 % pour les réactions menées sur les filtrats issus du protocole 1 et 2, respectivement.

II.5.3. Préparation de l'hydrazone H12 à partir de la bis-azine bA

La réaction de **bA** avec la DNPH a été faite dans une solution d'éthanol et de diméthylsulfoxyde, selon le protocole de synthèse des hydrazones déjà cité, avec agitation sous reflux entre 90-100°C pendant 10 heures, pour conduire à la 2,4-dinitrophénylhydrazone **H12** sous forme de cristaux brillants de couleur rouge avec un rendement de 89,3 %. Leur recristallisation a été faite par l'éthanol.

L'avancement de cette réaction a été contrôlé par CCM.

II.5.4. Structures et caractéristiques des hydrazones et / ou hydrazides obtenus**bB-Hd****4-chloro-N'-(4-chlorobenzoyl)benzohydrazide**



- $C_{14}H_{10}N_2O_2Cl_2$.

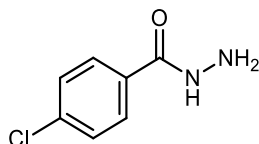
- Solide blanc.

- Rdt : **16,8 %**.

- P.f. : **91,5 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3249,5; 3139,1 (N-H) ; 3028,8 (C-H sp^2) ; 1560,6 (C=O) ; 1495,7 (N-H).

mB-Hd**4-chlorobenzohydrazide**



- $C_7H_7N_2OCl$.

- Aiguilles blanches.

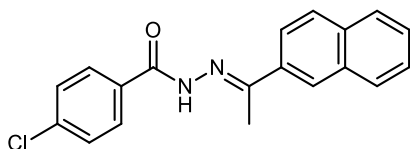
- Rdt : **39,6 %**.

- P.f. : **295,6-297 °C**.

IR (cm^{-1}) : 3179,3 & 3069,0 (NH₂) ; 3008,6 (N-H) ; 2973,6 (C-H sp^2) ; 1585,9 (C=O) ; 1560,6 (N-H) ; 1505,6-1490,5 (C=C aromatique) ; 1455,4 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): δ 10,63 (s ; 1H) ; 7,94 (d ; J = 8,5 Hz ; 2H) ; 7,62 (d ; J = 8,6 Hz ; 2H) ; 3,34 (s ; 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ 164,84 ; 136,77 ; 131,22 ; 129,37 ; 128,68.

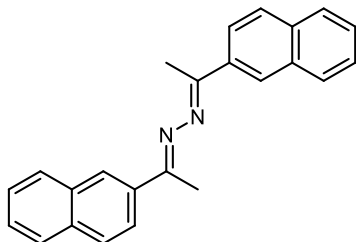
Hd-H**4-chloro-N'-(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène)benzohydrazide**

- $C_{19}H_{15}N_2OCl$.

- Plaquettes blanches jaunâtres.

- Rdt : **33,6 %**.

IR (cm^{-1}) : 3258,6 (N–H) ; 3008,2-3108,7 (C–H sp^2) ; 2988,2 (C–H sp^3) ; 1645,8 (C=O) ; 1602,2 (C=N) ; 1596,7-1565,6 (C=C aromatique) ; 1540,5 (N–H).

bA**(1E,2E)-1,2-bis(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène)hydrazine**

- $C_{24}H_{20}N_2$.

- Cristaux brillants jaunes.

- Rdt : **91,9 / 38,5 %**.

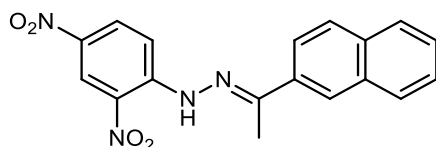
- P.f. : **202,8 °C**.

IR (ν , cm^{-1}) : 3054,6-2992,3 (C–H sp^2) ; 2919,8 (C–H sp^3) ; 1599,9 (C=N) ; 1585,3-1537,5 (C=C aromatique).

UV (λ_{max} , nm) : 236-356 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ; 369 nm ($n \rightarrow \pi^*$).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, J Hz): δ 8,29-8,23 (m ; 4H) ; 7,95-7,85 (m ; 6H), 7,56- 7,49 (m, 4H) ; 2,49 (s ; 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 157,84 ; 136,02 ; 134,21 ; 133,27 ; 128,84 ; 128,09 ; 127,83 ; 126,97 ; 126,80 ; 126,47 ; 124,19 ; 15,15.

H12**1-(2,4-dinitrophényl)-2-(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène)hydrazine**

- **C₁₈H₁₄N₄O₄**.
- Cristaux rouges.
- Rdt : **89,3 %**.
- P.f. : **254 °C**.

IR (cm⁻¹) : 3304,6 (N–H) ; 3118,8-3017,7 (C–H sp²) ; 2969,3 (C–H sp³) ; 1739,7 (C=N) ; 1611,6-1585,3 (C=C aromatique) ; 1536,8 (N–H) ; 1365,8 (N–O).

UV (λ_{max}, nm) : 248 (π→π*) ; 385 (n→π*).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): δ 11,46 (s ; 1H) ; 9,19 (d ; J = 2,6 Hz ; 1H) ; 8,40 (dd ; J = 9,5 ; 2,6 Hz ; 1H) ; 8,24-8,13 (m ; 3H) ; 7,98-7,84 (m ; 3H) ; 7,59 – 7,52 (m ; 2H) ; 2,59 (s ; 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 130,17 ; 128,70 ; 128,45 ; 127,76 ; 127,35 ; 126,88 ; 126,78 ; 123,58 ; 123,40 ; 116,87.

II.6. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES**II.6.1. Mode opératoire du test antibactérien**

L'activité antibactérienne des produits carbonylés et azotés synthétisés, a été réalisée à l'aide de la méthode de diffusion sur disque d'Agar, contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les concentrations des solutions préparées dans le DMSO étaient (0,5 ; 1 ; 2 ; 4 et 8 mg / mL), comme indiqué dans la référence³⁸⁵.

Les souches bactériennes sont ensemencées dans la gélose nutritive et incubées à 37°C pendant 24 h, afin d'optimiser leur croissance. Pour préparer l'inoculum, on racle à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et identiques de chacune des souches bactériennes à tester. On décharge l'anse dans 10 mL d'eau distillée stérile, La suspension

bactérienne est bien homogénéisée, son opacité doit être équivalente à celle de *Mc Farland*. L'inoculum peut être ajusté en ajoutant, soit de la culture s'il est trop faible, ou bien de l'eau physiologique stérile s'il est trop fort.

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage sur boîtes Petri, un écouvillon est trempé dans la suspension bactérienne, puis essoré en pressant fermement sur la paroi interne du tube. L'écouvillon est frotté sur la totalité de la surface gélosée (Müller-Hinton a été utilisé comme milieu de croissance pour les espèces bactériennes)³⁸⁶, de haut en bas en stries serrées. L'opération est répétée deux fois en tournant la boîte de 60° à chaque fois. L'ensemencement est fini en passant l'écouvillon une dernière fois sur toute la surface gélosée. L'écouvillon est rechargé à chaque fois qu'on ensemence plusieurs boîtes de Petri avec la même souche.

Les disques imprégnés de solutions des échantillons sont déposés délicatement sur la surface de la gélose inoculée à l'aide d'une pince stérile. De même, les antibiogrammes réalisés avec des disques contenant l'antibiotique gentamicine (témoin positif)³⁸⁷ prêts à l'emploi ont été utilisés pour la comparaison avec les résultats des produits testés. Finalement, les boîtes de Petri sont incubées pendant 16 heures à 37°C. La lecture des antibiogrammes a été faite par la mesure de la zone d'inhibition autour des disques et comparée au témoin positif pour ses activités antibactériennes.

La sensibilité des souches aux différents composés est classée comme suit selon le diamètre de la zone d'inhibition³⁸⁸:

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

II.6.2. Mode opératoire du test antioxydant

L'effet antioxydant de chaque solution des composés synthétisés dans le DMSO,³⁸⁹ a été mesuré selon la procédure décrite par les références;^{390, 391} qui consiste à déterminer la capacité d'inhibition des radicaux libres. Un volume de 50 µL de différentes concentrations de chaque composé est ajouté à 1,95 mL de la solution méthanolique de **DPPH** (0,025 g/L)

fraîchement préparée. En ce qui concerne le contrôle négatif, il a été préparé en parallèle en mélangeant 50 µL de méthanol à 1,95 mL d'une solution méthanolique de **DPPH**.

Après une incubation à l'obscurité pendant 60 minutes à la température ambiante, la lecture des absorbances est enregistrée à 515 nm pour des échantillons et à 517 nm pour d'autres selon le maximum d'absorption ; sur un spectrophotomètre UV-Vis, contre un blanc pour chaque concentration contenant 50 µL de chaque concentration du produit synthétisé et 1,95 mL de méthanol.

L'activité de piégeage des radicaux libres du **DPPH** a été calculée selon la formule (2) suivante:

$$\% \text{ d'Inhibition} = [(A_1 - A_2) / A_1] \times 100 \quad (2)$$

A₁: Absorbance du contrôle négatif (solution de DPPH sans l'échantillon).

A₂: Absorbance en présence de l'échantillon.

Le degré de décoloration indique l'efficacité de piégeage des radicaux libres du composé. L'acide ascorbique a été utilisé comme composé de référence pour le piégeage des radicaux libres.

L'activité est exprimée en concentration inhibitrice CI₅₀, qui représente la quantité d'antioxydant nécessaire pour diminuer de 50% la concentration initiale en DPPH.³⁹² Plus la CI₅₀ est basse, plus l'activité anti-oxydante est élevée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse nous a permis de mettre au point de nouveaux produits qui s'avèrent utiles tant qu'agents thérapeutiques et comme substrats en synthèse organique, à cause de la présence de la liaison N–N ainsi que du groupement imine C=N.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps, à la préparation de composés carbonylés α , β -insaturés, suite à une condensation aldolique de benzaldéhydes substitués avec des méthylarylcétones et/ou des cétones aliphatiques ; énoles dans des conditions basiques. On a obtenu, dès lors six chalcones **C1-C6** avec des rendements compris entre 28-91%. Tandis que pour les énones de type dibenzylidèncétones **C7-C9**, les rendements étaient très satisfaisants ; de 77 à 90,6%.

La mise en évidence des caractères nucléophile des énolates et électrophile des aldéhydes se traduit par les rendements des réactions en question.

Tous ces produits étaient à l'état solide, seule la chalcone **C1** ; la 3-(4-isopropylphényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one se présente sous une forme huileuse qui a été isolée par extraction liquide-liquide, ce qui explique sans doute le rendement assez bas qui était de 28%.

Ces énones se prêteront convenablement à la réaction d'addition-élimination en présence de la DNPH.

Qu'elles soient de types ;

1) Monomères [**H1-H12** : les 2,4-dinitrophénylhydrazones] ;

2) Intermédiaires réactionnels intervenant dans :

*La synthèse de la pyrazoline **P** [**16** : la (3-(4-chlorophényl)-1-phénylallylidène)hydrazine et/ou **21** : le *N'*-(3-(4-chlorophényl)-1-phénylallylidène)acétohydrazide],

*L'hydrolyse acide de l'azine **bA** [**30** : la (*E*)-(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène)hydrazine],

3) Combinée **Hd-H** et **21** [hydrazide-hydrazone]

4) ou Dimère **bA** [bis-azine]

Ces différentes structures des hydrazones ont été synthétisées selon des protocoles variés en faisant appel à l'une des trois sortes de réactions suivantes : substitution, addition et élimination et/ ou à la combinaison d'au moins deux d'entre elles.

La préparation de dérivés monomères 2,4-dinitrophénylhydrazones **H1-H12**, à l'état solide avec des rendements compris entre 22-92% a présenté l'avantage d'être particulièrement menée assez facilement, à cause de l'électrophilie du carbone carbonyle des cétones α , β -insaturées synthétisées et/ou des dérivés carbonyles d'origine commerciale et éventuellement de la nucléophilie de la DNPH en présence de H_2SO_4 . Cette réaction connue en synthèse organique se passe dans des conditions opératoires assez simples.

L'addition-cyclisation de l'hydrazine hydrate ($NH_2NH_2.H_2O$) sur l'énone vinylique **C3** ; la *p*-chlorobenzalacétophénone a conduit au dérivé 2-pyrazoline **P**; la 1-acétyl-5-(4-chlorophényl)-3-phényl-2-pyrazoline tout en passant par un intermédiaire hydrazone. Cette molécule nécessite toutefois une caractérisation avec la RMN du 1H et ^{13}C pour confirmer la structure prédite.

La synthèse de l'hydrazone combinée **Hd-H** via l'acylation de l'hydrazine par le chlorure de *p*-chlorobenzoyl, a été faite suite au déploiement de deux stratégies de synthèse distinctes ; la première est la dite "one-pot" ou "monotope séquentielle" suivant une RMC qui n'a pas été couronnée de succès vu l'obtention d'un mélange de trois produits (**bB-Hd**, **bA** et **Hd-H**) à cause de la haute réactivité des sous-produits et/ou intermédiaires réactionnels formés. Bien que ces produits peuvent, bien entendu être séparés en envisageant une *HPLC*.

La seconde méthode est la synthèse classique "multi-étapes" en employant la pyridine comme catalyseur, avec laquelle la séparation des trois produits précédents a pu être observée par l'intermédiaire deux protocoles distincts.

Le **bB-Hd** a été obtenu en suivant le premier protocole, tandis que le deuxième protocole a conduit à la conception de l'intermédiaire mono-benzohydrazide **mB-Hd**.

Il s'agit de mono- et bis- benzamides hydrazides à la fois, sous forme de solides de couleur blanche avec des rendements modestes de 16,8% (**bB-Hd**) et 39,6% (**mB-Hd**).

Néanmoins, la faiblesse des rendements obtenus est en partie due à la réaction parasite de l'hydrolyse du chlorure de parachlorobenzoyl et/ ou la protonation du réactif NH_2NH_2 par le chlorure d'hydrogène libéré malgré l'utilisation de la pyridine (base faible). Sachant que, les acides minéraux forts forment des sels stables avec la py en protonant l'azote (chlorure de pyridium **28**, dans notre cas). Ces sels sont très solubles dans l'eau et très hygroscopiques. La présence de groupe à effet donneur facilite la formation de sel en stabilisant la charge positive.³⁹³

On peut, ainsi optimiser le rendement de cette réaction en remplaçant la pyr par la diméthylaminopyridine (DMAP) ; qui s'est révélé être un catalyseur extrêmement efficace dans les réactions de formation d'un lien amide.³⁹⁴ En effet, la nucléophilie de la partie pyridine sera très nettement accentuée par l'effet mésomère donneur du groupe diméthylamino.

Cette méthodologie peut servir de charpente de base d'un bon nombre de produits biologiquement actifs. En effet, elle a été étendue à la synthèse d'hydrazides en couplant des dérivés d'hydrazine avec des acides aminés (c'est un projet qui a été abordé en fin de travail sur paillasse et qui est entrain de suivre son cours...et fait actuellement l'objet d'une étude plus approfondie par notre équipe)

La condensation de l'intermédiaire **mB-Hd** avec la 2-acétonaphtone produit l'hydrazide-hydrazone **Hd-H** ; le 4-chloro-*N'*-(1-(naphthalèn-2-yl)éthylidène) benzohydrazide. Le rendement de 33,6 % peut être expliqué par une éventuelle hydrolyse acide de l'hydrazide **mB-Hd** et/ou par la faible nucléophilie de l'hydrazide dû à l'effet mésomère attracteur du groupement carbonyle.

L'obtention du troisième produit **bA**, qui est un dimère à lien azine ; a eu lieu après avoir effectué un contrôle cinétique, en traitant les filtrats issus des protocoles cités précédemment avec un excès de la 2-acétonaphtone. Ainsi, la bis-azine a été isolée sous forme de cristaux brillants de couleur jaune avec un très bon rendement qui a atteint 91,9%.

Les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes usuelles spectroscopiques IR, UV-Visible, RMN (^1H et ^{13}C) et DRX sur monocristal et sur poudre.

La caractérisation structurale des deux hydrazones **H2** ((*Z*)-1-(2,4-dinitrophényl)-2-[(*E*)-1-phényl-3-(*p*- tolyl)allylidène] hydrazine) et **H4** ((*Z*)-1-[(*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-(naphthalèn-1-yl)allylidène]-2-(2,4-dinitrophényl) hydrazine) par les rayons X sur monocristal et sur poudre, était le support principal qui nous a permis de déterminer et discuter leur stéréochimie. En effet, les résultats montrent que ces dérivés hydrazones existent sous forme d'isomères géométriques (*Z*, *E*). Cette géométrie leur confère, sans doute ; la plus grande stabilité en éloignant le plus possible, les uns des autres, les doublets liants et non liants. La DRX sur monocristal a révélé également que les chaînes moléculaires en zigzag des structures (*Z*, *E*) sont empilées *via* des contacts non covalents sous forme d'interactions π - π .

L'analyse quantitative des interactions intermoléculaires dans les structures cristallines **H2** et **H4**, réalisée en appliquant la méthode de la surface de *Hirshfeld*, a montré que les contacts H...H représentent les contributions les plus importantes dans la surface d'interaction, pour les deux composés.

Trois autres structures, dont deux de type (*E*) attribuées à **H9** et **H10** ; les hydrazones qui dérivent respectivement de la menthone et du camphre, et une de configuration (*E*, *E*) correspondant à **bA**, ont été caractérisées *via* la DRX sur monocristal.

Afin de reconnaître et/ou de confirmer la nature électronique des transitions observées dans les spectres électroniques, on s'est engagé dans l'étude du phénomène de solvatochromisme des deux hydrazones **H2** et **H4** dans deux solvants organiques de polarités différentes, à savoir ; le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle. On constate cependant, que par augmentation de la polarité du solvant on aura :

- Un solvatochromisme négatif pour la transition $n \rightarrow \pi^*$;
- Un solvatochromisme positif pour la transition $\pi \rightarrow \pi^*$.

Pour justifier l'intérêt synthétique des produits obtenus, un criblage préliminaire *in-vitro* a été mis au point. Toutefois, parmi les divers composés synthétisés, la chalcone **C2** ayant des fragments phényle et para méthylphényle ; s'est révélée être la plus efficace contre toutes les souches bactériennes avec une zone d'inhibition de 12 mm. Une activité significative a été démontrée contre *E. coli*, avec 11 mm d'inhibition pour la 2, 4-dinitrophénylhydrazone **H4** ; portant un substituant chloro en position para du noyau

aromatique. Les bactéries à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) exhibent une sensibilité envers la biarylazine **bA**, pour des zones d'inhibitions de diamètres respectifs de 9 et 10 mm. Cela suggère que l'activité antibactérienne des composés est positivement liée à leurs structures. Ces résultats préliminaires mériteront d'être confortés en proposant d'autres protocoles (changement de souches bactériennes et/ou de gamme de concentrations...) ou encore par une étude exhaustive détaillée sur d'autres propriétés biologiques ciblées *via* un criblage orienté.

D'autre part, les résultats de l'activité antioxydante sont en bonne cohérence avec les structures prédites et/ou caractérisées des composés synthétisés. En effet, Les chalcones ont présenté de mauvaises propriétés antiradicalaires, cela peut être expliqué par l'absence de protons labiles. Seules les hydrazones ont manifesté une activité modérée par donation d'hydrogène. Cependant, l'hydrazone base de *Schiff* a présenté la plus forte activité de piégeage des radicaux libres avec une $CI_{50} = 269,55 \mu\text{g/mL}$. Après cette approche d'étude de l'activité de réduction du DPPH, on compte entamer une étude théorique qui vise à trouver une Relation Quantitative Structure-Activité (QSAR).

Sachant que la modélisation QSAR vise à construire des modèles statistiques prédictifs reliant la structure chimique de composés à leurs propriétés physico-chimiques³⁹⁵ ou biologiques³⁹⁶.

Globalement parlant, on peut confirmer humblement que notre objectif, qui était de synthétiser des molécules azotées, a été atteint de manière plus ou moins satisfaisante, tant du point de vue la diversité structurale que de leur caractérisation et de leur évaluation biologique. Cependant, plusieurs axes s'ouvrent et restent à envisager.

La synthèse de telles molécules hétéroatomiques ouvre l'opportunité vers leur exploitation tant qu'agents anticorrosifs³⁹⁷ par une éventuelle évaluation de l'activité inhibitrice de corrosion.

D'autant plus que les hydrazones sont considérés comme étant de bons agents chélatants qui peuvent former une variété de complexes avec différents métaux de transition.³⁹⁸ Elles peuvent, cependant présenter de véritables précurseurs dans les réactions de complexation avec des sels métalliques, dont les produits s'avèrent potentiellement utiles (des essais prometteurs ont été menés avec **H1**). Les complexes des

hydrazones ont attiré beaucoup d'attention en raison de leurs activités antifongiques,³⁹⁹ antibactériennes,^{400, 401} antioxydantes,⁴⁰¹ antimicrobiennes,⁴⁰² antituberculeuses⁴⁰³ et anticancéreuses⁴⁰⁴. De plus, certains des complexes d'hydrazone ont été utilisés dans le traitement des maladies de surcharge en fer.⁴⁰⁵ Ils possèdent, toutefois des applications potentielles comme catalyseurs.⁴⁰⁶ Une application, qui reflète l'importance des complexes d'hydrazone, est leur utilisation dans la détection et la détermination des métaux et de certains constituants organiques dans les formulations pharmaceutiques.⁴⁰⁵

Il serait donc judicieux en perspectives d'investir dans cet axe, qui pourrait conduire à la conception de composés encore plus performants et aptes à devenir, pourquoi pas des candidats médicaments...

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Raymond, K. W. (2013) *General organic and biological chemistry: an integrated approach*, John Wiley & Sons.
2. Rollas, S., and Küçükgülzel, S. G. (2007) Biological activities of hydrazone derivatives, *Molecules* 12, 1910-1939.
3. Singh, M., and Raghav, N. (2011) Biological activities of hydrazones: a review, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3, 26-32.
4. Ali, M. R., Marella, A., Alam, M. T., Naz, R., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., Saha, R., Tanwar, O., Alam, M. M., and Hooda, J. (2012) Review of biological activities of hydrazones, *Indonesian Journal of Pharmacy* 23, 193-202.
5. Belskaya, N. P., Dehaen, W., and Bakulev, V. A. (2010) Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions.
6. Lazny, R., and Nodzewska, A. (2010) N, N-dialkylhydrazones in organic synthesis. From simple N, N-dimethylhydrazones to supported chiral auxiliaries, *Chemical reviews* 110, 1386-1434.
7. Singh, U. (2000) *Aromatic rices*, Int. Rice Res. Inst.
8. Stellman, J. M. (1998) *Encyclopaedia of occupational health and safety*, Vol. 1, International Labour Organization.
9. Miller, D. J. (2000) Aldehydes, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
10. Gadamasetti, K., and Braish, T. (2007) *Process chemistry in the pharmaceutical industry, volume 2: challenges in an ever changing climate*, Vol. 2, CRC Press.
11. Opgrande, J. L., Dobratz, C., Brown, E., Liang, J., Conn, G. S., Shelton, F. J., and With, J. (2000) Benzaldehyde, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
12. Andersen, A. (2006) Final report on the safety assessment of benzaldehyde, *International journal of toxicology* 25, 11.
13. Robinson, J., and Harding, J. (2015) *The Oxford companion to wine*, American Chemical Society.
14. Sinha, A. K., Sharma, U. K., and Sharma, N. (2008) A comprehensive review on vanilla flavor: extraction, isolation and quantification of vanillin and others constituents, *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 59, 299-326.
15. Jenkins, A., and Erraguntla, N. (2014) Vanillin.
16. Morcia, C., Tumino, G., Ghizzoni, R., and Terzi, V. (2016) Carvone (*Mentha spicata* L.) oils, In *Essential oils in food preservation, flavor and safety*, pp 309-316, Elsevier.
17. Madsen, C., Würtzen, G., and Carstensen, J. (1986) Short-term toxicity study in rats dosed with menthone, *Toxicology letters* 32, 147-152.
18. Sun, Z., Wang, H., Wang, J., Zhou, L., and Yang, P. (2014) Chemical composition and anti-inflammatory, cytotoxic and antioxidant activities of essential oil from leaves of *Mentha piperita* grown in China, *PLoS one* 9, e114767.
19. Tissot, P. (1935) La culture du Camphrier et la production du camphre, *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée* 15, 340-350.
20. Reilly, J. A. (1991) Celluloid objects: their chemistry and preservation, *Journal of the American Institute for Conservation* 30, 145-162.
21. Greenway, P. (1941) Empire Production of Drugs: II—Camphor, *The East African Agricultural Journal* 7, 20-23.
22. Ben Brahim, N., Souihi, M., Bousnina, A., Touati, B., Hassen, I., Bou Hachem, S., and Gargouri, S. (2016) Identification de chymotype riche en substances naturelles bioactives

- chez *Lavandula dentata* L. de Tunisie, In *Annales de l'Inrat*, pp 1-3, National Institute of Agricultural Research of Tunisia.
23. Nchinech, N., Elgharbi, A., Aglili, F. Z., Kriouile, Y., Cherrah, Y., Mdaghri, A. A., and Serragui, S. (2019) Mésusage traditionnel du camphre: un danger oublié pour les enfants (à propos de 2 cas), *The Pan African Medical Journal* 32.
 24. Kłósek, M., Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., Korzonek-Szlacheta, I., and Król, W. (2017) Chalcones Target the Tumor Necrosis Factor–Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) Signaling Pathway for Cancer Chemoprevention, In *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging*, pp 233-244, Elsevier.
 25. Pouka, M. K., Ngene, J.-P., Ngoule, C. C., Ottou, P. M., Ndjib, R. C., Dibong, S. D., and Mpondo, E. M. (2015) Caractérisation des plantes médicinales à flavonoïdes des marchés de Douala (Cameroun), *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 9, 1494-1516.
 26. Artigot, M.-P. (2012) Etude du déterminisme génétique des différences de teneurs et de profils en isoflavones dans la graine de soja (*Glycine max* L. Merrill).
 27. Narender, T., and Reddy, K. P. (2007) A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate, *Tetrahedron letters* 48, 3177-3180.
 28. Kim, Y. H., Shin, E. K., Kim, D. H., Lee, H. H., Park, J. H. Y., and Kim, J.-K. (2010) Antiangiogenic effect of licochalcone A, *Biochemical pharmacology* 80, 1152-1159.
 29. Pasquale, G., Romanelli, G. P., Autino, J. C., García, J., Ortiz, E. V., and Duchowicz, P. R. (2012) Quantitative structure–activity relationships of mosquito larvicidal chalcone derivatives, *Journal of agricultural and food chemistry* 60, 692-697.
 30. Cui, Y., Ao, M., Hu, J., and Yu, L. (2008) Anti-inflammatory activity of licochalcone A isolated from *Glycyrrhiza inflata*, *Zeitschrift für Naturforschung C* 63, 361-365.
 31. Furusawa, J.-i., Funakoshi-Tago, M., Mashino, T., Tago, K., Inoue, H., Sonoda, Y., and Kasahara, T. (2009) *Glycyrrhiza inflata*-derived chalcones, Licochalcone A, Licochalcone B and Licochalcone D, inhibit phosphorylation of NF- κ B p65 in LPS signaling pathway, *International immunopharmacology* 9, 499-507.
 32. Cho, J. J., Chae, J.-I., Yoon, G., Kim, K. H., Cho, J. H., Cho, S.-S., Cho, Y. S., and Shim, J.-H. (2014) Licochalcone A, a natural chalconoid isolated from *Glycyrrhiza inflata* root, induces apoptosis via Sp1 and Sp1 regulatory proteins in oral squamous cell carcinoma, *International journal of oncology* 45, 667-674.
 33. <https://pnhut.com/search/glycyrrhiza-inflata>.
 34. Aublet, J. B. C. F. (1775) *Histoire des plantes de la Guiane française: rangées suivant la méthode sexuelle, avec plusieurs mémoires sur différens objets intéressans, relatifs à la culture & au commerce de la Guiane française*, Vol. 1.
 35. Sivakumar, P. M., Ganesan, S., Veluchamy, P., and Doble, M. (2010) Novel chalcones and 1, 3, 5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives as antibacterial agents, *Chemical biology & drug design* 76, 407-411.
 36. Insuasty, B., Montoya, A., Becerra, D., Quiroga, J., Abonia, R., Robledo, S., Vélez, I. D., Upegui, Y., Nogueras, M., and Cobo, J. (2013) Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl) amino] chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents, *European journal of medicinal chemistry* 67, 252-262.
 37. Panda, S., Chowdary, P. R., and Jayashree, B. (2009) Synthesis, antiinflammatory and antibacterial activity of novel indolyl-isoxazoles, *Indian journal of pharmaceutical sciences* 71, 684.
 38. Niu, C., Yin, L., Nie, L. F., Dou, J., Zhao, J. Y., Li, G., and Aisa, H. A. (2016) Synthesis and bioactivity of novel isoxazole chalcone derivatives on tyrosinase and melanin synthesis in

- murine B16 cells for the treatment of vitiligo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 24, 5440-5448.
39. Kalirajan, R., Sivakumar, S., Jubie, S., Gowramma, B., and Suresh, B. (2009) Synthesis and biological evaluation of some heterocyclic derivatives of chalcones, *International Journal of ChemTech Research* 1, 27-34.
 40. MT Albuquerque, H., MM Santos, C., AS Cavaleiro, J., and MS Silva, A. (2014) Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5-and 6-membered Nitrogen Heterocycles, *Current Organic Chemistry* 18, 2750-2775.
 41. Gutteridge, C. E., Thota, D. S., Curtis, S. M., Kozar, M. P., Li, Q., Xie, L., Zhang, J., Melendez, V., Asher, C. O., and Luong, T. T. (2011) In vitro biotransformation, in vivo efficacy and pharmacokinetics of antimalarial chalcones, *Pharmacology* 87, 96-104.
 42. Dable, M. T., Tano, K. D., Ouattara, M., Silue, K. D., Menan, E. I. H., and Yavo, W. (2019) Ex vivo efficacy of selective chalcone derivatives on reference strains and field isolates of *Plasmodium falciparum*, *Pathogens and Global Health* 113, 359-363.
 43. Aksöz, B. E., and Ertan, R. (2011) Chemical and structural properties of chalcones I, *FABAD J Pharm Sci* 36, 223-242.
 44. Batovska, D. I., and Todorova, I. T. (2010) Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones, *Current Clinical Pharmacology* 5, 1-29.
 45. Bhale, P. S., Chavan, H. V., Dongare, S. B., Shringare, S. N., Mule, Y. B., Nagane, S. S., and Bandgar, B. P. (2017) Synthesis of extended conjugated indolyl chalcones as potent anti-breast cancer, anti-inflammatory and antioxidant agents, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 27, 1502-1507.
 46. Reddy, M. V. B., Hung, H.-Y., Kuo, P.-C., Huang, G.-J., Chan, Y.-Y., Huang, S.-C., Wu, S.-J., Morris-Natschke, S. L., Lee, K.-H., and Wu, T.-S. (2017) Synthesis and biological evaluation of chalcone, dihydrochalcone, and 1, 3-diarylpropane analogs as anti-inflammatory agents, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 27, 1547-1550.
 47. Shancy, A. R., Gayathri, R., and Priya, V. V. (2019) In vitro anti-inflammatory activity of chalcones isolated from *Glycyrrhiza glabra* L, *Drug Invention Today* 11.
 48. Zainuri, D. A., Arshad, S., Khalib, N. C., Razak, I. A., Pillai, R. R., Sulaiman, S. F., Hashim, N. S., Ooi, K. L., Armaković, S., and Armaković, S. J. (2017) Synthesis, XRD crystal structure, spectroscopic characterization (FT-IR, ¹H and ¹³C NMR), DFT studies, chemical reactivity and bond dissociation energy studies using molecular dynamics simulations and evaluation of antimicrobial and antioxidant activities of a novel chalcone derivative, (E)-1-(4-bromophenyl)-3-(4-iodophenyl) prop-2-en-1-one, *Journal of Molecular Structure* 1128, 520-533.
 49. Desai, V., Desai, S., Gaonkar, S. N., Palyekar, U., Joshi, S. D., and Dixit, S. K. (2017) Novel quinoxalanyl chalcone hybrid scaffolds as enoyl ACP reductase inhibitors: Synthesis, molecular docking and biological evaluation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27, 2174-2180.
 50. Xu, M., Wu, P., Shen, F., Ji, J., and Rakesh, K. (2019) Chalcone derivatives and their antibacterial activities: current development, *Bioorganic chemistry* 91, 103133.
 51. Dan, W., and Dai, J. (2020) Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry, *European Journal of Medicinal Chemistry* 187, 111980.
 52. Arif, R., Rana, M., Yasmeen, S., Khan, M. S., Abid, M., and Khan, M. (2020) Facile synthesis of chalcone derivatives as antibacterial agents: Synthesis, DNA binding, molecular docking, DFT and antioxidant studies, *Journal of Molecular Structure* 1208, 127905.
 53. Amole, K. L., Bello, I. A., and Oyewale, A. O. (2019) Synthesis, Characterization and Antifungal Study of Five New Derivatives of E-1-(2-Hydroxyphenyl) chalcone, *Chemistry Africa* 2, 1-14.

54. Amole, K., Bello, I., and Oyewale, A. (2019) Synthesis, characterization and antifungal study of five new derivatives of E-1-(--hydroxyphenyl) chalcone. *Chem Afr* 2: 1–14.
55. Konduru, N. K., Dey, S., Sajid, M., Owais, M., and Ahmed, N. (2013) Synthesis and antibacterial and antifungal evaluation of some chalcone based sulfones and bisulfones, *European journal of medicinal chemistry* 59, 23-30.
56. Deng, J., Kelley, J. A., Barchi, J. J., Sanchez, T., Dayam, R., Pommier, Y., and Neamati, N. (2006) Mining the NCI antiviral compounds for HIV-1 integrase inhibitors, *Bioorganic & medicinal chemistry* 14, 3785-3792.
57. Hachemane, N., and Mezani, C. (2019) Synthèse des composés 4, 6-diaryl-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones, UMMTO.
58. Wang, J., Huang, L., Cheng, C., Li, G., Xie, J., Shen, M., Chen, Q., Li, W., He, W., and Qiu, P. (2019) Design, synthesis and biological evaluation of chalcone analogues with novel dual antioxidant mechanisms as potential anti-ischemic stroke agents, *Acta Pharmaceutica Sinica B* 9, 335-350.
59. Polo, E., Ibarra-Arellano, N., Prent-Peñaloza, L., Morales-Bayuelo, A., Henao, J., Galdámez, A., and Gutiérrez, M. (2019) Ultrasound-assisted synthesis of novel chalcone, heterochalcone and bis-chalcone derivatives and the evaluation of their antioxidant properties and as acetylcholinesterase inhibitors, *Bioorganic chemistry* 90, 103034.
60. Xue, Y., Liu, Y., Zhang, L., Wang, H., Luo, Q., Chen, R., Liu, Y., and Li, Y. (2019) Antioxidant and spectral properties of chalcones and analogous aurones: Theoretical insights, *International Journal of Quantum Chemistry* 119, e25808.
61. Aboul-Fadl, T., El-Shorbagi, A.-N., Hozien, Z. A., and Sarhan, A. (2000) Investigation of alkylating, antineoplastic and anti-HIV potentials of the chalcones: 2-(3-arylpropenoyl) benzimidazole and their corresponding N1-methyl derivatives, *Bollettino Chimico Farmaceutico* 139, 228-234.
62. Sikorski, J. A., Meng, C. Q., Weingarten, M. D., Worsencroft, K. J., and Ni, L. (2006) Chalcone derivatives and their use to treat diseases, Google Patents.
63. Rampa, A., Montanari, S., Pruccoli, L., Bartolini, M., Falchi, F., Feoli, A., Cavalli, A., Belluti, F., Gobbi, S., and Tarozzi, A. (2017) Chalcone-based carbamates for Alzheimer's disease treatment, *Future Medicinal Chemistry* 9, 749-764.
64. Farooq, S., and Ngaini, Z. (2019) Recent Synthetic Methodologies for Chalcone Synthesis (2013-2018), *Current Organocatalysis* 6, 184-192.
65. Ono, M., Watanabe, R., Kawashima, H., Cheng, Y., Kimura, H., Watanabe, H., Haratake, M., Saji, H., and Nakayama, M. (2009) Fluoro-pegylated chalcones as positron emission tomography probes for in vivo imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease, *Journal of medicinal chemistry* 52, 6394-6401.
66. Baek, S. C., Lee, J. P., Rangarajan, T., Singh, R. P., Singh, M., Mangiatordi, G. F., Nicolotti, O., Kim, H., and Mathew, B. (2019) Ethyl Acetohydroxamate Incorporated Chalcones: Unveiling a Novel Class of Chalcones for Multitarget Monoamine Oxidase-B Inhibitors Against Alzheimer's Disease, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 18, 643-654.
67. Cao, Z., Yang, J., Xu, R., Song, Q., Zhang, X., Liu, H., Qiang, X., Li, Y., Tan, Z., and Deng, Y. (2018) Design, synthesis and evaluation of 4'-OH-flurbiprofen-chalcone hybrids as potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment, *Bioorganic & medicinal chemistry* 26, 1102-1115.
68. Castaño, L. F., Cuartas, V., Bernal, A., Insuasty, A., Guzman, J., Vidal, O., Rubio, V., Puerto, G., Lukáč, P., and Vimberg, V. (2019) New chalcone-sulfonamide hybrids exhibiting anticancer and antituberculosis activity, *European journal of medicinal chemistry* 176, 50-60.

69. Gomes, M. N., Braga, R. C., Grzelak, E. M., Neves, B. J., Muratov, E., Ma, R., Klein, L. L., Cho, S., Oliveira, G. R., and Franzblau, S. G. (2017) QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity, *European journal of medicinal chemistry* 137, 126-138.
70. Nasir Abbas Bukhari, S., G Franzblau, S., Jantan, I., and Jasamai, M. (2013) Current prospects of synthetic curcumin analogs and chalcone derivatives against Mycobacterium tuberculosis, *Medicinal Chemistry* 9, 897-903.
71. Wong, N. C., Tucker, J. E., Hansen, H. C., Chiacchia, F. S., and McCaffrey, D. (2010) Stilbenes and chalcones for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, Google Patents.
72. Wong, N. C., Tucker, J. E., Hansen, H. C., Chiacchia, F. S., and McCaffrey, D. (2012) Stilbenes and chalcones for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, Google Patents.
73. Mahapatra, D. K., and Bharti, S. K. (2016) Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents, *Life sciences* 148, 154-172.
74. Rammohan, A., Reddy, J. S., Sravya, G., Rao, C. N., and Zyryanov, G. V. (2020) Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review, *Environmental Chemistry Letters*, 1-26.
75. Mahapatra, D. K., Bharti, S. K., and Asati, V. (2015) Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives, *European journal of medicinal chemistry* 98, 69-114.
76. Karthikeyan, C., SH Narayana Moorthy, N., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., and Trivedi, P. (2015) Advances in chalcones with anticancer activities, *Recent patents on anti-cancer drug discovery* 10, 97-115.
77. Chandrabose, K., Narayana, S., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., and Trivedi, P. (2015) Advances in chalcones with anticancer activities, *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery* 10, 97-115.
78. Moreau, R. J., and Sorensen, E. J. (2007) Classical carbonyl reactivity enables a short synthesis of the core structure of acutumine, *Tetrahedron* 63, 6446-6453.
79. Reetz, M. T., Steinbach, R., Westermann, J., Peter, R., and Wenderoth, B. (1985) Stereoselective addition of organotitanium reagents to carbonyl compounds, *Chemische Berichte* 118, 1441-1454.
80. Hosomi, A., Hayashida, H., Kohra, S., and Tominaga, Y. (1986) Pentaco-ordinate silicon compounds in synthesis: chemo- and stereo-selective reduction of carbonyl compounds using trialkoxy-substituted silanes and alkali metal alkoxides, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1411-1412.
81. Rossetti, G.-P., and Susz, B.-P. (1964) Etude des composés d'addition des acides de Lewis XXI. Constantes de Hammett et vibration carbonyle d'acétophénone para-substituées et de leurs composés d'addition avec ZnCl₂ et TiCl₄, *Helvetica Chimica Acta* 47, 299-308.
82. Musbah, I., Cicéron, D., Saboni, A., and Alexandrova, S. (2013) Retention of pesticides and metabolites by nanofiltration by effects of size and dipole moment, *Desalination* 313, 51-56.
83. Casiraghi, G., Zanardi, F., Appendino, G., and Rassu, G. (2000) The vinylogous aldol reaction: a valuable, yet understated carbon-carbon bond-forming maneuver, *Chemical reviews* 100, 1929-1972.
84. Evans, D. A., Allison, B. D., Yang, M. G., and Masse, C. E. (2001) The exceptional chelating ability of dimethylaluminum chloride and methylaluminum dichloride. The merged stereochemical impact of α - and β -stereocenters in chelate-controlled carbonyl addition reactions with enolsilane and hydride nucleophiles, *Journal of the American Chemical Society* 123, 10840-10852.

85. Tschinkl, M., Schier, A., Riede, J., and Gabbaï, F. P. (1999) Host– Guest Chemistry of 1, 2-Bis (chloromercurio) tetrafluorobenzene. Chelation of the Carbonyl Oxygen Atom of Acetone by a Bidentate Lewis Acid, *Organometallics* 18, 1747-1753.
86. Saied, O., Simard, M., and Wuest, J. D. (1998) A complex in which the carbonyl oxygen atom of a simple ketone accepts two intermolecular hydrogen bonds, *The Journal of Organic Chemistry* 63, 3756-3757.
87. West, C. T., Donnelly, S. J., Kooistra, D. A., and Doyle, M. P. (1973) Silane reductions in acidic media. II. Reductions of aryl aldehydes and ketones by trialkylsilanes in trifluoroacetic acid. Selective method for converting the carbonyl group to methylene, *The Journal of Organic Chemistry* 38, 2675-2681.
88. Artau, A., Ho, Y., Kenttämaa, H., and Squires, R. R. (1999) Diastereoselectivity in gas-phase hydride reduction reactions of ketones, *Journal of the American Chemical Society* 121, 7130-7137.
89. Caine, D. (2004) Reduction and Related Reactions of α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Metals in Liquid Ammonia, *Organic Reactions* 23, 1-258.
90. Uyanik, M., Akakura, M., and Ishihara, K. (2009) 2-Iodoxybenzenesulfonic acid as an extremely active catalyst for the selective oxidation of alcohols to aldehydes, ketones, carboxylic acids, and enones with oxone, *Journal of the American Chemical Society* 131, 251-262.
91. Houk, R. J., Anslyn, E. V., and Stanton, J. F. (2006) Carbonyl coordination chemistry from a new angle: a computational study of α -carbon acidity based on electrophile coordination geometry, *Organic letters* 8, 3461-3463.
92. Laidaoui, N. (2018) Chimie Organique.
93. Stanculescu, M. (1985) *La stéréochimie de l'addition nucléophile sur la fonction carbonyle: effet antipériplanaire*, University of Ottawa (Canada).
94. Bouteiller-Prati, J., Bouteiller, J.-C., and Aycard, J.-P. (1981) Interactions gauches et chemins réactionnels. Etudes conformationnelles d'hydroxyalkyl-4 cyclohexènes contraints, *Canadian Journal of Chemistry* 59, 859-864.
95. Soleimani, E. (2007) Trimethylsilyl cyanide (TMSCN), *Synlett* 2007, 1625-1626.
96. Bian, Z.-X., Zhao, H.-Y., and Li, B.-G. (2003) Synthesis of cyanohydrin trimethylsilyl ethers of acylferrocenes, *Polyhedron* 22, 1523-1528.
97. Gupta, N., Kad, G. L., and Singh, J. (2007) Acidic ionic liquid [bmim] HSO₄: an efficient catalyst for acetalization and thioacetalization of carbonyl compounds and their subsequent deprotection, *Catalysis Communications* 8, 1323-1328.
98. D'Vries, R. F., Iglesias, M., Snejko, N., Gutiérrez-Puebla, E., and Monge, M. A. (2012) Lanthanide metal–organic frameworks: searching for efficient solvent-free catalysts, *Inorganic chemistry* 51, 11349-11355.
99. Gorla, F., and Venanzi, L. M. (1990) Cationic palladium (II), platinum (II), and rhodium (II) complexes as acetalisation catalysts, *Helvetica chimica acta* 73, 690-697.
100. Kawabata, T., Mizugaki, T., Ebitani, K., and Kaneda, K. (2001) Highly efficient heterogeneous acetalization of carbonyl compounds catalyzed by a titanium cation-exchanged montmorillonite, *Tetrahedron Letters* 42, 8329-8332.
101. Ouellette, R. J., and Rawn, J. D. (2014) *Organic chemistry: structure, mechanism, and synthesis*, Elsevier.
102. Yus, M., and Ramón, D. J. (2005) Enantioselective addition of organozinc reagents to carbonyl compounds, *Pure and applied chemistry* 77, 2111-2119.
103. Kapoor, M., and Hwu, J. R. (2016) Na@ SiO₂-Mediated Addition of Organohalides to Carbonyl Compounds for the Formation of Alcohols and Epoxides, *Scientific reports* 6, 1-8.

104. Gnanaprakasam, B., Zhang, J., and Milstein, D. (2010) Direct synthesis of imines from alcohols and amines with liberation of H₂, *Angewandte Chemie International Edition* 49, 1468-1471.
105. Hussain, Z., Yousif, E., Ahmed, A., and Altaie, A. (2014) Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole, *Organic and medicinal chemistry letters* 4, 1.
106. Arulmurugan, S., Kavitha, H. P., and Venkatraman, B. (2010) Biological activities of Schiff base and its complexes: a review, *Rasayan J Chem* 3, 385-410.
107. Reeves, J. T., Visco, M. D., Marsini, M. A., Grinberg, N., Busacca, C. A., Mattson, A. E., and Senanayake, C. H. (2015) A general method for imine formation using B (OCH₂CF₃)₃, *Organic letters* 17, 2442-2445.
108. Zatsepin, T. S., Stetsenko, D. A., Gait, M. J., and Oretskaya, T. S. (2005) Use of carbonyl group addition– elimination reactions for synthesis of nucleic acid conjugates, *Bioconjugate chemistry* 16, 471-489.
109. Büldt, A., and Karst, U. (1997) 1-Methyl-1-(2, 4-dinitrophenyl) hydrazine as a new reagent for the HPLC determination of aldehydes, *Analytical chemistry* 69, 3617-3622.
110. Behforouz, M., Bolan, J. L., and Flynt, M. S. (1985) 2, 4-Dinitrophenylhydrazones: a modified method for the preparation of these derivatives and an explanation of previous conflicting results, *The Journal of Organic Chemistry* 50, 1186-1189.
111. Allen, C. F. (1930) The identification of carbonyl compounds by use of 2, 4-dinitrophenylhydrazine, *Journal of the American Chemical Society* 52, 2955-2959.
112. Brady, O. L. (1931) CIII.—The use of 2: 4-dinitrophenylhydrazine as a reagent for carbonyl compounds, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 756-759.
113. Uchiyama, S., Inaba, Y., and Kunugita, N. (2011) Derivatization of carbonyl compounds with 2, 4-dinitrophenylhydrazine and their subsequent determination by high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography B* 879, 1282-1289.
114. Lucas, D., Menez, J., Berthou, F., Pennec, Y., and Floch, H. (1986) Determination of free acetaldehyde in blood as the dinitrophenylhydrazone derivative by high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 382, 57-66.
115. Pilz, J., Meineke, I., and Gleiter, C. H. (2000) Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by high-performance liquid chromatography as the 2, 4-dinitrophenylhydrazine derivative, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 742, 315-325.
116. Kim, S.-S., Gallaher, D. D., and Csallany, A. S. (1999) Lipophilic aldehydes and related carbonyl compounds in rat and human urine, *Lipids* 34, 489-496.
117. Deng, Y., and Yu, P. H. (1999) Simultaneous determination of formaldehyde and methylglyoxal in urine: involvement of semicarbazide-sensitive amine oxidase-mediated deamination in diabetic complications, *Journal of chromatographic science* 37, 317-322.
118. 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.
119. 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.
120. Cordis, G. A., Bagchi, D., Maulik, N., and Das, D. K. (1994) High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous detection of malonaldehyde, acetaldehyde, formaldehyde, acetone and propionaldehyde to monitor the oxidative stress in heart, *Journal of Chromatography A* 661, 181-191.

121. Agency, U. E. P. (1999) Compendium Method TO-11A: Determination of formaldehyde in ambient air using adsorbent cartridge followed by high performance liquid chromatography (HPLC), US Environmental Protection Agency Cincinnati, OH.
122. TSAI, C.-F., SHIAU, H.-W., LEE, S.-C., and CHOU, S.-S. (2003) Determination of low-molecule-weight aldehydes in packed drinking water by high performance liquid chromatography, *Journal of Food and Drug Analysis* 11.
123. Herrington, J. S., and Hays, M. D. (2012) Concerns regarding 24-h sampling for formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein using 2, 4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)-coated solid sorbents, *Atmospheric Environment* 55, 179-184.
124. Cordis, G. A., Das, D. K., and Riedel, W. (1998) High-performance liquid chromatographic peak identification of 2, 4-dinitrophenylhydrazine derivatives of lipid peroxidation aldehydes by photodiode array detection, *Journal of Chromatography A* 798, 117-123.
125. Cecil, T. L., Brewer, T. M., Young, M., and Holman, M. R. (2017) Acrolein yields in mainstream smoke from commercial cigarette and little cigar tobacco products, *Nicotine & Tobacco Research* 19, 865-870.
126. Casier, B. (2019) Étude AIM et expérience pompe-sonde de la réaction de tautomérie céto-énolique dans l'acétylacétone.
127. Evans, D., and Takacs, J. (1980) Enantioselective alkylation of chiral enolates, *Tetrahedron Letters* 21, 4233-4236.
128. Doyle, A. G., and Jacobsen, E. N. (2005) Enantioselective alkylations of tributyltin enolates catalyzed by Cr (salen) Cl: Access to enantiomerically enriched all-carbon quaternary centers, *Journal of the American Chemical Society* 127, 62-63.
129. Halogenation, A., and Content, E. 18: Reactions of Enolate Ions and Enols.
130. Rappe, C. (1966) Halogenation of ketones, *Acta Chem. Scand* 20.
131. Bain, R. M., Pulliam, C. J., Raab, S. A., and Cooks, R. G. (2016) Chemical synthesis accelerated by paper spray: the Haloform reaction, *Journal of Chemical Education* 93, 340-344.
132. Budacu, C., Constantin, M., Chiscop, I., Stelea, C. G., and Dragomir, R. (2017) Chemical Reactions of Iodoform in the Study of Post-Extraction Alveolites, *REVISTA DE CHIMIE* 68, 2378-2381.
133. Pearson, A. J., Blystone, S. L., and Roden, B. A. (1987) Chiral recognition during the reaction between diene-Mo (CO) 2Cp cations and enolate nucleophiles bearing chiral auxiliaries, *Tetrahedron letters* 28, 2459-2462.
134. Pearson, A. J., Blystone, S. L., Nar, H., Pinkerton, A. A., Roden, B. A., and Yoon, J. (1989) A study of asymmetric induction during the addition of enolate nucleophiles, having sulfoximine chiral auxiliaries, to diene-molybdenum and dienyliron complexes, *Journal of the American Chemical Society* 111, 134-144.
135. Itoh, A., Ozawa, S., Oshima, K., and Nozaki, H. (1980) Aldol reaction of aluminium enolate resulting from 1, 4-addition of Me₂AlSP_h to α , β -unsaturated carbonyl compound. A 1-acylothenyl anion equivalent, *Tetrahedron Letters* 21, 361-364.
136. Evans, D. A., Siska, S. J., and Cee, V. J. (2003) Resurrecting the Cornforth Model for Carbonyl Addition: Studies on the Origin of 1, 2-Asymmetric Induction in Enolate Additions to Heteroatom-Substituted Aldehydes, *Angewandte Chemie* 115, 1803-1807.
137. Tripathi, A., Rode, C. V., Llop, J., Chavan, S. P., and Joshi, S. M. (2020) An enolate-mediated regioselective synthesis of 1, 2, 3-triazoles via azide-aldehydes or ketones [3+ 2]-cycloaddition reactions in aqueous phase, *Tetrahedron Letters*, 151662.
138. Nielsen, A. T., and Houlihan, W. J. (2004) The aldol condensation, *Organic reactions* 16, 1-438.
139. BABA HAMED, Y. Synthèse et réactivité des énaminolactones.

140. Lippert, S., Baumann, W., and Thomke, K. (1991) Secondary reactions of the base-catalyzed aldol condensation of acetone, *Journal of molecular catalysis* 69, 199-214.
141. Dabbagh, H., and Davis, B. H. (1988) Condensation of acetone using metal hydroxide and hydrous metal oxide catalysts, *Journal of molecular catalysis* 48, 117-122.
142. Petriguet, J., Roisnel, T., and Grée, R. (2007) Application of the intramolecular isomerisation–aldolisation from allylic alcohols and allylic silyl ethers to the synthesis of indanones and indenones, *Chemistry–A European Journal* 13, 7374-7384.
143. Shylesh, S., Bettinson, L. A., Aljahri, A., Head-Gordon, M., and Bell, A. T. (2020) Experimental and Computational Studies of Carbon–Carbon Bond Formation via Ketonization and Aldol Condensation over Site-Isolated Zirconium Catalysts, *ACS Catalysis* 10, 4566-4579.
144. Bellec, C. (2017) *Chimie organique: Cours & exercices corrigés-Licence & CAPES*, De Boeck Supérieur.
145. Dana, G., Gharbi-Benarous, J., and Thuan, S. L. T. (1980) Déshydratation des diols-1, 2 α , β -éthyléniques IV: rôle de la stéréomutation des carbocations allyliques α -hydroxylés sur l'orientation des réactions observées, *Canadian Journal of Chemistry* 58, 1451-1462.
146. Babak, N., Gella, I., Semenenko, A., Shishkina, S., Shishkin, O., Musatov, V., and Lipson, V. (2014) α , β -Unsaturated ketones based on allobetulone, *Russian Journal of Organic Chemistry* 50, 1048-1055.
147. Belazizia, I., Boudjamaa, B., and Mokhtari, M. (2015) Synthèse, activité et structure de la cinnamone et analogue.
148. Ouellette, R. J., and Rawn, J. D. (2015) *Organic chemistry study guide: Key concepts, problems, and solutions*, Elsevier.
149. De Santis, B., Iamiceli, A. L., Bettolo, R. M., Migneco, L. M., Scarpelli, R., Cerichelli, G., Fabrizi, G., and Lamba, D. (1998) On the Diastereoselectivity of the Aqueous-Acid-Catalyzed Intramolecular Aldol Condensation of 3-Oxocyclohexanecetaldehydes, *Helvetica chimica acta* 81, 2375-2387.
150. Hoang, L., Bahmanyar, S., Houk, K., and List, B. (2003) Kinetic and stereochemical evidence for the involvement of only one proline molecule in the transition states of proline-catalyzed intra-and intermolecular aldol reactions, *Journal of the American Chemical Society* 125, 16-17.
151. HAJOS, Z., and PARRISH, D. (1971) U. EDER, G. SAUER, R. WIECHERT*(SCHERING AG, BERLIN, GERMANY), *Angew. Chem. Int. Ed* 10, 496-497.
152. Mandal, S., Mandal, S., Ghosh, S. K., Ghosh, A., Saha, R., Banerjee, S., and Saha, B. (2016) Review of the aldol reaction, *Synthetic Communications* 46, 1327-1342.
153. Bahmanyar, S., and Houk, K. (2001) The origin of stereoselectivity in proline-catalyzed intramolecular aldol reactions, *Journal of the American Chemical Society* 123, 12911-12912.
154. Kotani, S., Aoki, S., Sugiura, M., Ogasawara, M., and Nakajima, M. (2014) Phosphine Oxide-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Aldol Reaction via Regioselective Enolization of Unsymmetrical Diketones with Tetrachlorosilane, *Organic letters* 16, 4802-4805.
155. Saito, S., Shiozawa, M., Ito, M., and Yamamoto, H. (1998) Conceptually new directed aldol condensation using aluminum tris (2, 6-diphenylphenoxide), *Journal of the American Chemical Society* 120, 813-814.
156. Pihko, P. M., and Erkkilä, A. (2003) Enantioselective synthesis of prelactone B using a proline-catalyzed crossed-aldol reaction, *Tetrahedron letters* 44, 7607-7609.
157. Tanabe, Y., Matsumoto, N., Higashi, T., Misaki, T., Itoh, T., Yamamoto, M., Mitarai, K., and Nishii, Y. (2002) Direct, practical, and powerful crossed aldol additions between ketones

- and ketones or aldehydes utilizing environmentally benign $\text{TiCl}_4\text{-Bu}_3\text{N}$ reagent, *Tetrahedron* **58**, 8269-8280.
158. Balija, A. M., and Reynolds, A. M. (2013) A Mixed-Aldol Condensation Reaction with Unknown Aldehydes and Ketones: Employing Modern Methods To Improve the Learning Process for Second-Year Undergraduate Organic Chemistry Students, *Journal of Chemical Education* **90**, 1100-1102.
159. Charvieux, A. (2019) Autotransfert d'hydrogène catalysé par du nickel hétérogène pour la formation de liaisons CC et CN, Université de Lyon.
160. Legros, C., De Pauw-Gillet, M.-C., Tam, K. C., Lecommandoux, S., and Taton, D. (2015) Aldehyde-functional copolymers based on poly (2-oxazoline) for post-polymerization modification, *European Polymer Journal* **62**, 322-330.
161. Wang, G.-W., Zhang, Z., and Dong, Y.-W. (2004) Environmentally friendly and efficient process for the preparation of β -hydroxyl ketones, *Organic process research & development* **8**, 18-21.
162. Carreira, E. M., Fettes, A., and Martl, C. (2004) Catalytic enantioselective aldol addition reactions, *Organic Reactions* **67**, 1-216.
163. Dalco, P. I. (2007) *Enantioselective organocatalysis: reactions and experimental procedures*, John Wiley & Sons.
164. Malkov, A. V., Kabeshov, M. A., Bella, M., Kysilka, O., Malyshev, D. A., Pluháčková, K., and Kočovský, P. (2007) Vicinal amino alcohols as organocatalysts in asymmetric cross-aldol reaction of ketones: application in the synthesis of convolutamydine A, *Organic letters* **9**, 5473-5476.
165. Bagul, C., Rao, G. K., Makani, V. K. K., Tamboli, J. R., Pal-Bhadra, M., and Kamal, A. (2017) Synthesis and biological evaluation of chalcone-linked pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines as potential anticancer agents, *MedChemComm* **8**, 1810-1816.
166. Dong, F., Jian, C., Zhenghao, F., Kai, G., and Zuliang, L. (2008) Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids, *Catalysis Communications* **9**, 1924-1927.
167. Cheng, M. S., Li, R. S., and Kenyon, G. (2000) A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations, *Chinese Chemical Letters* **11**, 851-854.
168. Qian, H., Liu, D., and Lv, C. (2011) Synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt reaction catalyzed by sulfonic acid-functional ionic liquids, *Industrial & engineering chemistry research* **50**, 1146-1149.
169. Jioui, I., Dânoun, K., Solhy, A., Jouiad, M., Zahouily, M., Essaid, B., Len, C., and Fihri, A. (2016) Modified fluorapatite as highly efficient catalyst for the synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **39**, 218-225.
170. Vieira, L. C., Paixão, M. W., and Corrêa, A. G. (2012) Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction, *Tetrahedron Letters* **53**, 2715-2718.
171. Xu, C., Chen, G., and Huang, X. (1995) Chalcones by the Wittig reaction of a stable ylide with aldehydes under microwave irradiation, *Organic preparations and procedures international* **27**, 559-561.
172. Nasir Abbas Bukhari, S., Jasamai, M., and Jantan, I. (2012) Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review), *Mini reviews in medicinal chemistry* **12**, 1394-1403.
173. Gomes, M. N., Muratov, E. N., Pereira, M., Peixoto, J. C., Rosseto, L. P., Cravo, P. V., Andrade, C. H., and Neves, B. J. (2017) Chalcone derivatives: promising starting points for drug design, *Molecules* **22**, 1210.
174. Makrandi, J., and Kumar, S. (2004) An efficient synthesis of 2'-Hydroxychalcones, *Asian Journal of Chemistry* **16**, 1189.

175. Li, J., Feng, J., Li, M., Wang, Q., Su, Y., and Jia, Z. (2013) Studies of manufacturing controlled-release graphene acid and catalyzing synthesis of chalcone with Claisen–Schmidt condensation reaction, *Solid state sciences* 21, 1-5.
176. K Sahu, N., S Balbhadra, S., Choudhary, J., and V Kohli, D. (2012) Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review, *Current medicinal chemistry* 19, 209-225.
177. Perozo-Rondón, E., Martín-Aranda, R. M., Casal, B., Durán-Valle, C. J., Lau, W. N., Zhang, X., and Yeung, K. L. (2006) Sonocatalysis in solvent free conditions: An efficient eco-friendly methodology to prepare chalcones using a new type of amino grafted zeolites, *Catalysis today* 114, 183-187.
178. Pirat, C., Dacquet, C., Leclerc, V., Hennuyer, N., Beucher-Gaudin, M., Zanirato, G., Geant, A., Staels, B., Ktorza, A., and Farce, A. (2017) Anti-diabetic activity of fused PPAR γ -SIRT1 ligands with limited body-weight gain by mimicking calorie restriction and decreasing SGK1 expression, *European Journal of Medicinal Chemistry* 137, 310-326.
179. Shorey, S., Choudhary, P. C., and INTODIA, K. (2013) Microwave irradiation synthesis of various substituted chalcones using various heterogeneous catalysts under solvent-free conditions and their biological studies, *Trans* 2, 343-348.
180. Nasir Abbas Bukhari, S., Jasamai, M., Jantan, I., and Ahmad, W. (2013) Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* 10, 73-83.
181. Sebti, S. d., Solhy, A., Smahi, A., Kossir, A., and Oumimoun, H. (2002) Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones, *Catalysis Communications* 3, 335-339.
182. Saravanamurugan, S., Palanichamy, M., Arabindoo, B., and Murugesan, V. (2005) Solvent free synthesis of chalcone and flavanone over zinc oxide supported metal oxide catalysts, *Catalysis Communications* 6, 399-403.
183. Jayapal, M., Prasad, K. S., and Sreedhar, N. (2010) Synthesis and characterization of 2, 5-dihydroxy substituted chalcones using $\text{SnCl}_2/\text{EtOH}$, *Int j pharma bio sci* 1, 361-366.
184. Cao, Y. Q., Dai, Z., Zhang, R., and Chen, B. H. (2005) Aldol condensations catalyzed by PEG400 and anhydrous K_2CO_3 without solvent, *Synthetic communications* 35, 1045-1049.
185. Patel, J., Malani, M., and Dholakiya, B. (2012) Silica sulfuric acid-catalyzed Claisen-Schmidt condensation of 1, 3, 4 trisubstituted pyrrole 2, 5 dione to chalcones, *Research on chemical intermediates* 38, 2371-2381.
186. Siddiqui, Z. N., and Musthafa, T. M. (2011) An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable Zn (l-proline) 2 catalyst in water, *Tetrahedron letters* 52, 4008-4013.
187. Sarda, S. R., Jadhav, W. N., Tekale, S. U., Jadhav, G. V., Patil, B. R., Suryawanshi, G. S., and Pawar, R. P. (2009) Phosphonium ionic liquid catalyzed an efficient synthesis of chalcones, *Letters in Organic Chemistry* 6, 481-484.
188. Basaif, S. A., Sobahi, T. R., Khalil, A. K., and Hassan, M. A. (2005) Stereoselective crossed-aldol condensation of hetarylmethyl ketones with aromatic aldehydes in water: Synthesis of (2E)-3-aryl-1-hetarylprop-2-en-1-ones, *Bulletin of the Korean Chemical Society* 26, 1677-1681.
189. PYYSAALO, H., NISKANEN, A., and von WRIGHT, A. (1978) Formation of toxic methylhydrazine during cooking of false morels, *Gyromitra esculenta*, *Journal of Food Safety* 1, 295-299.
190. Michelot, D. (1989) Poisoning by *Geromitra esculenta*, *Journal de toxicologie clinique et experimentale* 9, 83-99.
191. Andersson, C., Slanina, P., and Koponen, A. (1995) *Hydrazones in the false morel*, Nordic Council of Ministers.

192. Pyysalo, H., and Niskanen, A. (1977) Occurrence of N-methyl-N-formylhydrazones in fresh and processed false morel, *Gyromitra esculenta*, *Journal of agricultural and food chemistry* 25, 644-647.
193. Arshadi, M., Nilsson, C., and Magnusson, B. (2006) Gas chromatography–mass spectrometry determination of the pentafluorobenzoyl derivative of methylhydrazine in false morel (*Gyromitra esculenta*) as a monitor for the content of the toxin gyromitrin, *Journal of Chromatography A* 1125, 229-233.
194. Shimogawa, H., Kuribayashi, S., Teruya, T., Suenaga, K., and Kigoshi, H. (2006) Cinachyramine, the novel alkaloid possessing a hydrazone and two aminals from *Cinachyrella* sp, *Tetrahedron Letters* 47, 1409-1411.
195. Fries, E. M. (1849) *Summa vegetabilium Scandinaviae, Section Post. (Stockholm)*, 346
196. Wilson, H. V. P. (1925) Silicious and horny sponges collected by the U.S. Fisheries Steamer 'Albatross' during the Philippine Expedition, *Bulletin of the United States National Museum*.
197. 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.
198. 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.
199. Thomas, H., and Dambergis, C. (1930) Constituents of dictamnus albus, *Arch. Pharm. Chem* 268, 39-48.
200. Yu, S.-M., Ko, F.-N., Su, M.-J., Wu, T.-S., Wang, M.-L., Huang, T.-F., and Teng, C.-M. (1992) Vasorelaxing effect in rat thoracic aorta caused by fraxinellone and dictamine isolated from the Chinese herb *Dictamnus dasycarpus* Turcz: comparison with cromakalim and Ca²⁺ channel blockers, *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 345, 349-355.
201. Ekong, D., Fakunle, C., Fasina, A., and Okogun, J. (1969) The meliacins (limonoids). Nimbolin A and B, two new meliacin cinnamates from *Azadirachta indica* L. and *Melia azedarach* L, *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, 1166-1167.
202. (2019) POWO. "Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet; <http://www.plantsoftheworldonline.org/>".
203. (2019) <https://www.amazon.ca/-/fr/Plant-World-Seeds-Dictamnus-purpureus/dp/B00YL52XZK>.
204. Arunagiri, C., Anitha, A., Subashini, A., and Selvakumar, S. (2018) Synthesis, X-ray crystal structure, vibrational spectroscopy, DFT calculations, electronic properties and Hirshfeld analysis of (E)-4-Bromo-N'-(2, 4-dihydroxy-benzylidene) benzohydrazide, *Journal of Molecular Structure* 1163, 368-378.
205. Reddy, N. G., Krishna, P. M., Kumar, S. S., Patil, Y. P., and Nethaji, M. (2017) Structure and spectroscopic investigations of a bi-dentate N'-[(4-ethylphenyl) methylidene]-4-hydroxybenzohydrazide and its Co (II), Ni (II), Cu (II) and Cd (II) complexes: Insights relevant to biological properties, *Journal of Molecular Structure* 1137, 543-552.
206. 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.
207. Bramson, H. N., Corona, J., Davis, S. T., Dickerson, S. H., Edelstein, M., Frye, S. V., Gampe, R. T., Harris, P. A., Hassell, A., and Holmes, W. D. (2001) Oxindole-based inhibitors of cyclin-dependent kinase 2 (CDK2): design, synthesis, enzymatic activities, and X-ray crystallographic analysis, *Journal of medicinal chemistry* 44, 4339-4358.
208. Vogel, A. (1951) and 1957. *A Textbook of Practical Organic Chemistry*. and 3rd Ed., respectively, Longmans, Green & Co., London, New York & Toronto.

209. Torje, I. A., Valean, A.-M., and Cristea, C. (2012) Phenothiazinecarboxaldehyde-hydrazone derivatives synthesis, characterization and electronic properties, *Revue Roumaine Chimie* 57, 337-344.
210. Singh, A., Thakur, S., Pani, B., Chugh, B., Lgaz, H., Chung, I.-M., Chaubey, P., Pandey, A., and Singh, J. (2019) Solvent-free microwave assisted synthesis and corrosion inhibition study of a series of hydrazones derived from thiophene derivatives: experimental, surface and theoretical study, *Journal of Molecular Liquids* 283, 788-803.
211. 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.
212. Li, Z., Zhi, Y., Feng, X., Ding, X., Zou, Y., Liu, X., and Mu, Y. (2015) An azine-linked covalent organic framework: synthesis, characterization and efficient gas storage, *Chemistry—A European Journal* 21, 12079-12084.
213. 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.
214. Vilaivan, T., Bhanthumnavin, W., and Sritana-Anant, Y. (2005) Recent advances in catalytic asymmetric addition to imines and related C= N systems, *Current Organic Chemistry* 9, 1315-1392.
215. Borisov, A. V., Gorobets, N. Y., Yermolayev, S. A., Zhuravel', I. O., Kovalenko, S. M., and Desenko, S. M. (2007) One-pot microwave-assisted synthesis of a benzopyrano [2, 3-c] pyrazol-3 (2H)-one library, *Journal of combinatorial chemistry* 9, 909-911.
216. Phillips, R., and Adams, R. (1959) *Organic Reactions*. Vol. 10, John Wiley, New York.
217. Atlan, V., El Kaim, L., and Supiot, C. (2000) New versatile approach to α -hydrazonoesters and amino acid derivatives through a modified Japp-Klingemann reaction, *Chemical Communications*, 1385-1386.
218. Barak, D. S., Dighe, S. U., Avasthi, I., and Batra, S. (2018) Iodine-catalyzed diazenylation with arylhydrazine hydrochlorides in air, *The Journal of organic chemistry* 83, 3537-3546.
219. Ravi, M., Chauhan, P., Kant, R., Shukla, S. K., and Yadav, P. P. (2015) Transition-metal-free C-3 arylation of quinoline-4-ones with arylhydrazines, *The Journal of Organic Chemistry* 80, 5369-5376.
220. Choudhury, L. H., and Parvin, T. (2011) Recent advances in the chemistry of imine-based multicomponent reactions (MCRs), *Tetrahedron* 67, 8213.
221. Lee, M. S., Whang, D. R., Choi, H.-J., Yang, M. H., Kim, B.-G., Baek, J.-B., and Chang, D. W. (2017) A facile approach to tailoring electrocatalytic activities of imine-rich nitrogen-doped graphene for oxygen reduction reaction, *Carbon* 122, 515-523.
222. Neuvonen, H., Neuvonen, K., Koch, A., Kleinpeter, E., and Pasanen, P. (2002) Electron-withdrawing substituents decrease the electrophilicity of the carbonyl carbon. An investigation with the aid of ^{13}C NMR chemical shifts, $\nu(\text{CO})$ frequency values, charge densities, and isodesmic reactions to interpret substituent effects on reactivity, *The Journal of organic chemistry* 67, 6995-7003.
223. Hashimoto, T., Kimura, H., and Maruoka, K. (2010) Enantioselective Formal Alkenylations of Imines Catalyzed by Axially Chiral Dicarboxylic Acid Using Vinylogous Aza-Enamines, *Angewandte Chemie International Edition* 49, 6844-6847.
224. Matador, E., Iglesias-Sigüenza, J., Monge, D., Merino, P., Fernández, R., and Lassaletta, J. M. (2020) Enantio- and Diastereoselective Nucleophilic Addition of N-tert-Butylhydrazones to Isoquinolinium Ions through Anion-Binding Catalysis, *Angewandte Chemie*.
225. Michaut, V. (2003) Comportement nucléophile des N-arylhyazones: Réaction de Mannich et applications.

226. Hadrot, S. (2006) Développements méthodologiques dans la chimie des hydrazones et des isonitriles.
227. Brehme, R., Enders, D., Fernandez, R., and Lassaletta, J. M. (2007) Aldehyde N, N-Dialkylhydrazones as Neutral Acyl Anion Equivalents: Umpolung of the Imine Reactivity, *European Journal of Organic Chemistry* 2007, 5629-5660.
228. de Gracia Retamosa, M., Matador, E., Monge, D., Lassaletta, J. M., and Fernandez, R. (2016) Hydrazones as singular reagents in asymmetric organocatalysis, *Chem. Eur. J* 22, 13430-13445.
229. Wang, Y., Wang, Q., and Zhu, J. (2017) Organocatalytic Nucleophilic Addition of Hydrazones to Imines: Synthesis of Enantioenriched Vicinal Diamines, *Angewandte Chemie International Edition* 56, 5612-5615.
230. Ranasinghe Gamage, I. (2017) New Reactivity Involving N-Isothiocyanates: Aminothiocarbonylation and [3+ 2] Cycloadditions to Form Molecules Containing NNCS Motifs, Université d'Ottawa/University of Ottawa.
231. Fernandez, R., and Lassaletta, J. (2000) Formaldehyde N, N-dialkylhydrazones as C-1 building-blocks in asymmetric synthesis, *Synlett* 2000, 1228-1240.
232. Aggarwal, V. K., de Kimpe, N., Collier, S. J., Dabdoub, M., and Eberbach, W. (2014) *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 27: Heteroatom Analogues of Aldehydes and Ketones*, Georg Thieme Verlag.
233. Li, C.-C., Dai, X.-J., Wang, H., Zhu, D., Gao, J., and Li, C.-J. (2018) Iron-catalyzed nucleophilic addition reaction of organic carbanion equivalents via hydrazones, *Organic letters* 20, 3801-3805.
234. Akulov, A. A., Varaksin, M. V., Mampuy, P., Charushin, V. N., Chupakhin, O. N., and Maes, B. U. (2020) C (sp²)-H functionalization in non-aromatic azomethine-based heterocycles, *Organic & Biomolecular Chemistry*.
235. Matador, E., de Gracia Retamosa, M., Monge, D., Fernández, R., and Lassaletta, J. M. (2020) Formaldehyde tert-butyl hydrazone as a formyl anion equivalent: asymmetric addition to carbonyl compounds, *Chemical Communications* 56, 9256-9267.
236. Su, X., and Aprahamian, I. (2014) Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors, *Chemical Society Reviews* 43, 1963-1981.
237. Mokhnache, K., Hanane, K., Soltani, E.-K., Madoui, S., and Karbab, A. (2018) Hydrazones: origin, reactivity and biological activity.
238. Nicolle, S. M., and Moody, C. J. (2014) Potassium N-Iodo p-Toluenesulfonamide (TsNIK, Iodamine-T): A New Reagent for the Oxidation of Hydrazones to Diazo Compounds, *Chemistry—A European Journal* 20, 4420-4425.
239. Perdicchia, D., Licandro, E., Maiorana, S., Baldoli, C., and Giannini, C. (2003) A new 'one-pot' synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones, *Tetrahedron* 59, 7733-7742.
240. Kalia, J., and Raines, R. T. (2008) Hydrolytic stability of hydrazones and oximes, *Angewandte Chemie International Edition* 47, 7523-7526.
241. 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*.
242. Kölmel, D. K., and Kool, E. T. (2017) Oximes and hydrazones in bioconjugation: mechanism and catalysis, *Chemical reviews* 117, 10358-10376.
243. An, G., Seifert, C., and Li, G. (2015) N-Phosphonyl/phosphinyl imines and group-assisted purification (GAP) chemistry/technology, *Organic & biomolecular chemistry* 13, 1600-1617.
244. AbdelRaheem, S. K., Ali, I. H., Ebraheem, S. A., Chung, I.-M., and Mohamed, S. K. (2020) Exploring the corrosion inhibition effect of two hydrazone derivatives for mild steel

- corrosion in 1.0 M HCl solution via electrochemical and surface characterization studies, *Int. J. Electrochem. Sci* 15, 9354-9377.
245. Saouli, S., Selatnia, I., Zouchoune, B., Sid, A., Zendaoui, S. M., Bensouici, C., and Bendeif, E.-E. (2020) Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT studies and biological activities of new hydrazone derivative: 1-(2, 5-bis ((E)-4-isopropylbenzylidene) cyclopentylidene)-2-(2, 4-dinitrophenyl) hydrazine, *Journal of Molecular Structure*, 128203.
246. 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.
247. 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.
248. Wang, H., Lustig, W. P., and Li, J. (2018) Sensing and capture of toxic and hazardous gases and vapors by metal-organic frameworks, *Chemical Society Reviews* 47, 4729-4756.
249. Alberti, G., Zanoni, C., Magnaghi, L. R., and Biesuz, R. (2020) Disposable and Low-Cost Colorimetric Sensors for Environmental Analysis, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, 8331.
250. Elmi, I., Zampolli, S., Cozzani, E., Mancarella, F., and Cardinali, G. (2008) Development of ultra-low-power consumption MOX sensors with ppb-level VOC detection capabilities for emerging applications, *Sensors and Actuators B: Chemical* 135, 342-351.
251. Spinelle, L., Gerboles, M., Kok, G., Persijn, S., and Sauerwald, T. (2017) Review of portable and low-cost sensors for the ambient air monitoring of benzene and other volatile organic compounds, *Sensors* 17, 1520.
252. Khattab, T. A., Rehan, M., Aly, S. A., Hamouda, T., Haggag, K. M., and Klapötke, T. M. (2017) Fabrication of PAN-TCF-hydrazone nanofibers by solution blowing spinning technique: Naked-eye colorimetric sensor, *Journal of environmental chemical engineering* 5, 2515-2523.
253. Rollas, S., Gulerman, N., and Erdeniz, H. (2002) Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazolines, *Il Farmaco* 57, 171-174.
254. Vicini, P., Zani, F., Cozzini, P., and Doytchinova, I. (2002) Hydrazones of 1, 2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations, *European journal of medicinal chemistry* 37, 553-564.
255. Mamolo, M. G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L., and Banfi, E. (2001) Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1, 3, 4-thiadiazol-2-ylthio] acetic acid arylidene-hydrazide derivatives, *Il Farmaco* 56, 587-592.
256. Belskaya, N. P., Dehaen, W., and Bakulev, V. A. (2010) Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions, *Arkivoc* 1, 275-332.
257. Xavier, A., Thakur, M., and Marie, J. M. (2012) Synthesis and spectral characterisation of hydrazone based 14-membered octaaza macrocyclic Ni (II) complexes, *J Chem Pharm Res* 4, 986-990.
258. Singh, R., Jain, P., and Singh, R. (1982) Hydrazones as analytical reagents: a review, *Talanta* 29, 77-84.
259. D Özel, A., Durmuş, Z., Yılmaz, İ., Çukurovalı, A., and Kılıç, E. (2009) Electroreduction of some substituted hydrazones on platinum electrode in dimethylformamide.
260. Al-Hazmi, G. A., and El-Asmy, A. A. (2009) Synthesis, spectroscopy and thermal analysis of copper (II) hydrazone complexes, *Journal of Coordination Chemistry* 62, 337-345.

261. Hussein S Seleem, G. A. E.-I., Bashir A El-Shetary, Marwa A Mousa Seleem, H. S.; El-Inany, G. A.; El-Shetary, B. A.; Mousa, M. A. . (2011) The ligational behavior of a phenolic quinolyhydrazone towards copper(II)- ions, *Chemistry Central Journal* 5, 1-9.
262. Braun, R., Dittmar, W., and Gericke, D. (1978) Zur antileukämischen und immunsuppressiven Wirkung von Methylhydrazonen, *Naturwissenschaften* 65, 267-268.
263. Garg, B., Choudhury, M., and Dixit, R. (1989) Complexation behaviour of benzilmono (lepidyl) hydrazone (BLH) toward bivalent metal ions: A potentiometric study, In *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Chemical Sciences*, pp 361-369, Springer.
264. Kumara, T. H. S., Nagandrappa, G., Chandrika, N., Sowmya, H. B., Kaur, M., Jasinski, J. P., and Glidewell, C. (2016) Reactions between arylhydrazinium chlorides and 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes: molecular and supramolecular structures of a hydrazone, a 4, 9-dihydro-1H-pyrazolo [3, 4-b] quinoline and two 1H-pyrazolo [3, 4-b] quinolines, *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* 72, 670-678.
265. Rollas, S., and Küçükgülzel, S. (2007) Biological activities of hydrazone derivatives, *Molecules* 12, 1910-1939.
266. Noulisri, E., Richardson, D. R., Lerdwana, S., Fucharoen, S., Yamagishi, T., Kalinowski, D. S., and Pattanapanyasat, K. (2009) Antitumor activity and mechanism of action of the iron chelator, Dp44mT, against leukemic cells, *American journal of hematology* 84, 170-176.
267. Vicini, P., Incerti, M., Doytchinova, I. A., La Colla, P., Busonera, B., and Loddo, R. (2006) Synthesis and antiproliferative activity of benzo [d] isothiazole hydrazones, *European journal of medicinal chemistry* 41, 624-632.
268. Maheswari, R., and Manjula, J. (2016) Vibrational spectroscopic analysis and molecular docking studies of (E)-4-methoxy-N'-(4-methylbenzylidene) benzohydrazide by DFT, *Journal of Molecular Structure* 1115, 144-155.
269. Al Zoubi, W. (2013) Biological activities of Schiff bases and their complexes: a review of recent works, *International Journal of Organic Chemistry* 3, 73.
270. Gupta, K., and Sutar, A. K. (2008) Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes, *Coordination Chemistry Reviews* 252, 1420-1450.
271. Cozzi, P. G. (2004) Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects, *Chemical Society Reviews* 33, 410-421.
272. Antonijevic, M., and Petrovic, M. (2008) Copper corrosion inhibitors. A review, *Int. J. Electrochem. Sci* 3, 1-28.
273. Sid, A., Ziani, N., Demmen-Debbih, O., Mokhtari, M., and Lamara, K. (2013) Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 1-((5, 3-diaryl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl) propan-1-one, *European Journal of chemistry* 4, 268-271.
274. Kadam, S. S., Tambe, S., Grampurohit, N., and Gaikwad, D. (2012) Review article on chemical importance of Brady's reagent, *Int J Res Pharm Chem* 2, 1086-1092.
275. Wolff, S., Grimwood, D., McKinnon, J., Turner, M., Jayatilaka, D., and Spackman, M. (2012) Crystal explorer, The University of Western Australia Perth, Australia.
276. Nikolaevskii, A. N. K., O. P.; Khizhan, E. I.; Tikhonova, G. A.; Vinogradov, V. V.; Khizhan, A. I. . (2012) Antioxidant activity of hydrazones with sterically hindered phenol fragments, *Russian Journal of Physical Chemistry A* 86, 1816–1820.
277. Abdel-Fattah, M., Salem, E., and Mahmoud, M. (2000) Synthesis and antimicrobial activity of some 3-p-chlorophenoxymethyl-4-phenyl-1, 2, 4-triazol-5-yl-thio-acetyl hydrazine derivatives, *INDIAN JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY* 10, 121-128.
278. Ersan, S., Nacak, S., Berkem, R., and Ozden, T. (1997) Synthesis and antimicrobial activities of 2-[(alpha-methylbenzylidene)-hydrazino] benzoxazoles, *Arzneimittel-Forschung* 47, 963-965.

279. Yildir, I., Perçiner, H., Sahin, M. F., and Abbasoglu, U. (1995) Hydrazones of [(2-Benzothiazolylthio) acetyl] hydrazine: Synthesis and Antimicrobial Activity, *Archiv der Pharmazie* 328, 547-549.
280. Vittorio, F., Ronsisvalle, G., Marrazzo, A., and Blandino, G. (1995) Synthesis and antimicrobial evaluation of 4-phenyl-3-isoquinolinoyl-hydrazones, *Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)* 50, 265-272.
281. Dragana, D. (2014) Božić. M Marina. I Branka, C Ivana. Antibacterial activity of three newly-synthesized chalcones & synergism with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Indian J Med Res* 140, 130-137.
282. Venkatesh, T., Bodke, Y., Kenchappa, R., and Telkar, S. (2016) Synthesis, antimicrobial and antioxidant activity of chalcone derivatives containing thiobarbitone nucleus, *Medicinal Chemistry* 6, 440-448.
283. Mak, K. K., Chan, W.-F., Lung, K.-Y., Lam, W.-Y., Ng, W.-C., and Lee, S.-F. (2007) Probing the rate-determining step of the Claisen-Schmidt condensation by competition reactions, *Journal of chemical education* 84, 1819.
284. Martinkus, C., and Croteau, R. (1981) Metabolism of monoterpenes: evidence for compartmentation of l-menthone metabolism in peppermint (*Mentha piperita*) leaves, *Plant Physiology* 68, 99-106.
285. Kjonaas, R., Martinkus-Taylor, C., and Croteau, R. (1982) Metabolism of monoterpenes: conversion of l-menthone to l-menthol and d-neomenthol by stereospecific dehydrogenases from peppermint (*Mentha piperita*) leaves, *Plant physiology* 69, 1013-1017.
286. Grošelj, U., Rečnik, S., Svete, J., Meden, A., and Stanovnik, B. (2002) Stereoselective synthesis of (1R, 3R, 4R)-3-(1, 2, 4-triazolo [4, 3-x] azin-3-yl)-1, 7, 7-trimethylbicyclo [2.2.1] heptan-2-ones, *Tetrahedron: Asymmetry* 13, 821-833.
287. Gould, E. S. (1959) Mechanism and structure in organic chemistry.
288. Chaur, M. N., Collado, D., and Lehn, J. M. (2011) Configurational and constitutional information storage: multiple dynamics in systems based on pyridyl and acyl hydrazones, *Chemistry—A European Journal* 17, 248-258.
289. Tatum, L. A., Su, X., and Aprahamian, I. (2014) Simple hydrazone building blocks for complicated functional materials, *Accounts of chemical research* 47, 2141-2149.
290. Romero, E. L., D’Vries, R. F., Zuluaga, F., and Chaur, M. N. (2015) Multiple dynamics of hydrazone based compounds, *Journal of the Brazilian Chemical Society* 26, 1265-1273.
291. Seifert, E. (2014) OriginPro 9.1: Scientific Data Analysis and Graphing Software 瑕 Software Review, ACS Publications.
292. Enrique, S. (2018) MestReNova [software]. Version 12.0.2-20910, Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spain.
293. Braun, R. U., Ansorge, M., and Mueller, T. J. (2006) Coupling–Isomerization synthesis of chalcones, *Chemistry—A European Journal* 12, 9081-9094.
294. Aksöz, B. E., and Ertan, R. (2012) Spectral properties of chalcones II, *Fabad J Pharm Sci* 37, 205-216.
295. Hamidian, K., Irandoust, M., Rafiee, E., and Joshaghani, M. (2012) Synthesis, Characterization, and Tautomeric Properties of Some Azo-azomethine Compounds, *Zeitschrift für Naturforschung B* 67, 159-164.
296. Khanmohammadi, H., and Darvishpour, M. (2009) New azo ligands containing azomethine groups in the pyridazine-based chain: Synthesis and characterization, *Dyes and Pigments* 81, 167-173.
297. Issa, R. M., Khedr, A. M., and Rizk, H. (2008) ¹H NMR, IR and UV/VIS Spectroscopic Studies of Some Schiff Bases Derived from 2-Aminobenzothiazole and 2-Amino-3-Hydroxypyridine, *Journal of the Chinese Chemical Society* 55, 875-884.

298. Salga, M. S., Sada, I., and Mustapha, A. (2014) Influence of Steric Hindrance on the Antioxidant Activity of Some Schiff Base Ligands and Their Copper (II) Complexes, *Oriental Journal of Chemistry* 30, 1529-1534.
299. BOUCHOUL, A., BOUAOUD, S., RIHANE, C., BEGHIDJDA, A., and BENATHMANE, M. (2004) SYNTHÈSE ET COURBES SOLVATOCHROMIQUES D'AZO-COMPOSES A USAGE TINCTORIAL, *Sciences & Technologie. A, sciences exactes*, 97-102.
300. Loving, G. S., Sainlos, M., and Imperiali, B. (2010) Monitoring protein interactions and dynamics with solvatochromic fluorophores, *Trends in biotechnology* 28, 73-83.
301. Marini, A., Munoz-Losa, A., Biancardi, A., and Mennucci, B. (2010) What is solvatochromism?, *The Journal of Physical Chemistry B* 114, 17128-17135.
302. Alimmari, A., Božić, B., Mijin, D., Marinković, A., Valentić, N., and Ušćumlić, G. (2015) Synthesis, structure and solvatochromic properties of some novel 5-aryloxy-6-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-3-cyano-2-pyridone dyes: hydrazone-azo tautomeric analysis, *Arabian Journal of Chemistry* 8, 269-278.
303. Xavier, A. J., Thakur, M., and Marie, J. M. (2012) Synthesis and spectral characterisation of hydrazone based 14-membered octaaza macrocyclic Ni(II) complexes, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 4, 986-990.
304. Alsaygh, A., Al-Humaidi, J., and Al-Najjar, I. (2014) Synthesis of some new pyridine-2-yl-benzylidene-imines, *International Journal of Organic Chemistry* 4, 116.
305. Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A. G., and Taylor, R. (1987) Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* pp, S1-S19.
306. Treadwell, E. M. (2006) 4'-Methylchalcone, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 62, o5899-o5900.
307. Dutkiewicz, G., Samshuddin, S., Narayana, B., Yathirajan, H., and Kubicki, M. (2009) (E)-3-(4-Chlorophenyl)-1-(1-naphthyl) prop-2-en-1-one, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 65, o3255-o3256.
308. Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., and Ward, S. C. (2016) The Cambridge structural database, *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials* 72, 171-179.
309. Kant, R., Gupta, V. K., Kapoor, K., Sapnakumari, M., Sarojini, B., and Narayana, B. (2012) (1Z)-1-[(2E)-3-(4-Bromophenyl)-1-(4-fluorophenyl) prop-2-en-1-ylidene]-2-(2, 4-dinitrophenyl) hydrazine, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 68, o2193-o2193.
310. Steiner, T. (1994) Effect of acceptor strength on C-H... O hydrogen bond lengths as revealed by and quantified from crystallographic data, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 2341-2342.
311. Robinson, J. M., Philp, D., Harris, K. D., and Kariuki, B. M. (2000) Weak interactions in crystal engineering—understanding the recognition properties of the nitro group, *New Journal of Chemistry* 24, 799-806.
312. Trzesowska-Kruszyska, A. (2015) Solid-state studies of phthalazinylhydrazones and triazolophthalazines: the role of the nitro group, *CrystEngComm* 17, 7702-7716.
313. Hirshfeld, F. L. (1977) Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, *Theoretica chimica acta* 44, 129-138.
314. McKinnon, J. J., Spackman, M. A., and Mitchell, A. S. (2004) Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals, *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* 60, 627-668.
315. Spackman, M. A., and Jayatilaka, D. (2009) Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11, 19-32.

316. McKinnon, J. J., Jayatilaka, D., and Spackman, M. A. (2007) Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces, *Chemical Communications*, 3814-3816.
317. Chandrashekhar, K. B., and Reddy, V. K. (2013) Synthesis, Characterisation and Antimicrobial Screening on New 1, 5-Disubstituted Pyrazoline Derivatives Bearing P-Methoxy-M-Chloro Phenyl Moiety, *International Journal of Scientific and Research Publications* 3.
318. Marella, A., Ali, R., Alam, T., Saha, R., Tanwar, O., Akhter, M., Shaquiquzaman, M., and Mumtaz Alam, M. (2013) Pyrazolines: a biological review, *Mini reviews in medicinal chemistry* 13, 921-931.
319. Sharma, S., Kaur, S., Bansal, T., and Gaba, J. (2014) Review on synthesis of bioactive pyrazoline derivatives, *Chem Sci Trans* 3, 861-875.
320. Küçükgülzel, Ş. G., and Şenkardeş, S. (2015) Recent advances in bioactive pyrazoles, *European journal of medicinal chemistry* 97, 786-815.
321. Babu, V. H., Sridevi, C., Joseph, A., and Srinivasan, K. (2007) Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazolines, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 69, 470.
322. Fischer, E., and Knoevenagel, O. (1887) 2) Ueber die Verbindungen des Phenylhydrazins mit Acrolein, Mesityloxyd und Allylbromid, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 239, 194-206.
323. Auwers, K. v., and Müller, K. (1908) Zur Umwandlung von Phenylhydrazonen ungesättigter Aldehyde und Ketone in Pyrazoline, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 41, 4230-4233.
324. Auwers, K., and Kreuder, A. (1925) Ueber den Einfluß der Konstitution auf die Umwandlung von Phenyl-hydrazonen ungesättigter Verbindungen in Pyrazoline (II.), *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* 58, 1974-1986.
325. Loh, W.-S., Quah, C., Chia, T., Fun, H.-K., Sapnakumari, M., Narayana, B., and Sarojini, B. (2013) Synthesis and crystal structures of N-substituted pyrazolines, *Molecules* 18, 2386-2396.
326. Drouin, J. (2005) *Introduction à la chimie organique: les molécules organiques dans votre environnement: usages, toxicité, synthèse et réactivité*, Librairie du Cèdre.
327. Chen, Y., He, R., Chen, Y., D'Annibale, M. A., Langley, B., and Kozikowski, A. P. (2009) Studies of benzamide- and thiol-based histone deacetylase inhibitors in models of oxidative-stress-induced neuronal death: identification of some HDAC3-selective inhibitors, *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery* 4, 842-852.
328. Jambhorkar, V. S., Sarkate, A. P., Rajhans, A. P., Karnik, K. S., Ansari, S. H., Chavan, S. U., More, Y. W., and Pansare, D. N. (2019) A CONVENIENT CATALYST-FREE SYNTHESIS OF SOME SUBSTITUTED PYRIDINE BENZAMIDES FROM ARYL ALDEHYDES, *European Chemical Bulletin* 8, 227-230.
329. Amato, G., Roeloffs, R., Rigdon, G. C., Antonio, B., Mersch, T., McNaughton-Smith, G., Wickenden, A. D., Fritch, P., and Suto, M. J. (2011) N-pyridyl and pyrimidine benzamides as KCNQ2/Q3 potassium channel openers for the treatment of epilepsy, *ACS medicinal chemistry letters* 2, 481-484.
330. Kumar, A., Narasimhan, B., and Kumar, D. (2007) Synthesis, antimicrobial, and QSAR studies of substituted benzamides, *Bioorganic & medicinal chemistry* 15, 4113-4124.
331. Akı-Şener, E., Bingöl, K. K., Temiz-Arpacı, Ö., Yalçın, İ., and Altanlar, N. (2002) Synthesis and microbiological activity of some N-(2-hydroxy-4-substitutedphenyl) benzamides, phenylacetamides and furamides as the possible metabolites of antimicrobial active benzoxazoles, *Il Farmaco* 57, 451-456.
332. Raffa, D., Maggio, B., Plescia, F., Cascioferro, S., Plescia, S., Raimondi, M. V., Daidone, G., Tolomeo, M., Grimaudo, S., and Di Cristina, A. (2011) Synthesis, antiproliferative activity,

- and mechanism of action of a series of 2-[[2E]-3-phenylprop-2-enoyl] amino benzamides, *European journal of medicinal chemistry* 46, 2786-2796.
333. Huelgas, G., Bernès, S., Sánchez, M., Quintero, L., Juaristi, E., de Parrodi, C. A., and Walsh, P. J. (2007) Synthesis and dynamics of atropisomeric (S)-N-(α -phenylethyl) benzamides, *Tetrahedron* 63, 12655-12664.
334. De Oliveira, E. O., Brandt, C. A., Da Silveira, M. A., and Glennon, R. A. (2007) Synthesis of pyrrolidine-substituted benzamides via iodocyclization of β -enaminoesters, *Tetrahedron letters* 48, 6393-6396.
335. Abbasi, M., Aziz-ur-Rehman, M. I., Siddiqui, S., and Ashraf, M. (2014) Synthesis and Pharmacological Activities of N-(3-hydroxyphenyl) benzamide and its 3-O-Derivatives, *Pak. J. Chem* 4, 26.
336. Rana, A., Siddiqui, N., Khan, S. A., Haque, S. E., and Bhat, M. A. (2008) N-[[6-substituted-1, 3-benzothiazole-2-yl] amino] carbonothioyl]-2/4-substituted benzamides: synthesis and pharmacological evaluation, *European journal of medicinal chemistry* 43, 1114-1122.
337. Fang, G. M., Li, Y. M., Shen, F., Huang, Y. C., Li, J. B., Lin, Y., Cui, H. K., and Liu, L. (2011) Protein chemical synthesis by ligation of peptide hydrazides, *Angewandte Chemie International Edition* 50, 7645-7649.
338. Hassan, A. A., and Shawky, A. M. (2010) Chemistry and heterocyclization of carbohydrazides, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 47, 745-763.
339. Attanasi, O. A., Filippone, P., Perrulli, F. R., and Santeusano, S. (2001) Regioselective role of the hydrazide moiety in the formation of complex pyrrole-pyrazole systems, *Tetrahedron* 57, 1387-1394.
340. Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma, G. E.-D. A., and Hassan, A. A. (2009) Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities, *European journal of medicinal chemistry* 44, 3480-3487.
341. Mamolo, M. G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L., Banfi, E., and Scialino, G. (2003) Synthesis and antimycobacterial activity of (3, 4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidene)-hydrazide derivatives, *Il Farmaco* 58, 631-637.
342. Jha, K. K., Samad, A., Kumar, Y., Shaharyar, M., Khosa, R. L., Jain, J., Kumar, V., and Singh, P. (2010) Design, synthesis and biological evaluation of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives, *European journal of medicinal chemistry* 45, 4963-4967.
343. Yeung, K.-S., Farkas, M. E., Kadow, J. F., and Meanwell, N. A. (2005) A base-catalyzed, direct synthesis of 3, 5-disubstituted 1, 2, 4-triazoles from nitriles and hydrazides, *Tetrahedron letters* 46, 3429-3432.
344. Abdel-Aziz, H., Elsaman, T., Attia, M., and Alanazi, A. (2013) The reaction of ethyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate with hydrazine hydrate, *Molecules* 18, 2084-2095.
345. Salih, K. M., and Azeez, H. J. (2018) Synthesis and Spectral Characterization of a New Series of N-4-Chlorobenzamide-5-phenylthiazolidin-3-one, *Rafidain journal of science* 27, 15-28.
346. Melnyk, P., Leroux, V., Sergheraert, C., and Grellier, P. (2006) Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 16, 31-35.
347. Ajani, O. O., Obafemi, C. A., Nwinyi, O. C., and Akinpelu, D. A. (2010) Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives, *Bioorganic & medicinal chemistry* 18, 214-221.
348. Popiołek, Ł. (2017) Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010, *Medicinal Chemistry Research* 26, 287-301.
349. Cameron, M., Hoerrner, R. S., McNamara, J. M., Figus, M., and Thomas, S. (2006) One-pot preparation of 7-hydroxyquinoline, *Organic process research & development* 10, 149-152.

350. Dömling, A., and Ugi, I. (2000) Multicomponent reactions with isocyanides, *Angewandte Chemie International Edition* 39, 3168-3210.
351. Fan, X. S., Zhang, J., Li, B., and Zhang, X. Y. (2015) One-pot Sequential Reactions Featuring a Copper-catalyzed Amination Leading to Pyrido [2', 1': 2, 3] imidazo [4, 5-c] quinolines and Dihydropyrido [2', 1': 2, 3] imidazo [4, 5-c] quinolines, *Chemistry—An Asian Journal* 10, 1281-1285.
352. Ghosh, S., and Das, J. (2010) Benzoylation of amines sans alkali: a green protocol in neat phase, *Organic Chemistry International* 2010.
353. Yu, Y., Kuai, C., Chauvin, R., Tian, N., Ma, S., and Cui, X. (2017) Rh-Catalyzed Regioselective ortho-C–H Carbenoid Insertion of Diarylazines, *The Journal of organic chemistry* 82, 8611-8616.
354. Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., and Collins, J. J. (2010) How antibiotics kill bacteria: from targets to networks, *Nature Reviews Microbiology* 8, 423.
355. Shockman, G. D., and Lampen, J. O. (1962) Inhibition by antibiotics of the growth of bacterial and yeast protoplasts, *Journal of bacteriology* 84, 508-512.
356. Nemeth, J., Oesch, G., and Kuster, S. P. (2015) Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70, 382-395.
357. Bergogne-Bérézin, E., and Dellamonica, P. (1999) *Antibiothérapie en pratique clinique*, (DEPRECIATED).
358. Shakhathreh, Y., Baum, M., Haddad, N., Alrababah, M., and Ceccarelli, S. (2016) Assessment of genetic diversity among Jordanian wild barley (*Hordeum spontaneum*) genotypes revealed by SSR markers, *Genetic resources and crop evolution* 63, 813-822.
359. Khan, S. A., Mullick, P., Pandit, S., and Kaushik, D. (2009) Synthesis of hydrazones derivatives of quinoxalinone-prospective antimicrobial and antiinflammatory agents, *Acta poloniae pharmaceutica* 66, 169-172.
360. Louati, Y., and Shaarawy, T. (2012) Controversy: Is Benzalkonium Chloride Necessary in Antiglaucoma Drops?, *Journal of current glaucoma practice* 6, 104.
361. Kumbhar, D., Waghmare, B., Pathade, G., and Pardeshi, S. (2014) Synthesis and evaluation of chalcones as an anti-bacterial and anti-fungal agents, *Der Pharmacia Lett* 6, 224-229.
362. Desmier, T. (2016) *Les antioxydants de nos jours: définition et applications*, éditeur inconnu.
363. Kisaoglu, A., Borekci, B., Yapca, O. E., Bilen, H., and Suleyman, H. (2013) Tissue damage and oxidant/antioxidant balance, *The Eurasian journal of medicine* 45, 47.
364. Sohal, R. S., Mockett, R. J., and Orr, W. C. (2002) Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, *Free Radical Biology and Medicine* 33, 575-586.
365. Defraigne, J.-O., and Pincemail, J. (2008) Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités, *Revue médicale de Liège* 63, 10-19.
366. Fox, R. B. (1984) Prevention of granulocyte-mediated oxidant lung injury in rats by a hydroxyl radical scavenger, dimethylthiourea, *The Journal of clinical investigation* 74, 1456-1464.
367. Kunwar, A., and Priyadarsini, K. (2011) Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health, *J Med Allied Sci* 1, 53-60.
368. Vajragupta, O., Boonchoong, P., Watanabe, H., Tohda, M., Kummasud, N., and Sumanont, Y. (2003) Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity, *Free Radical Biology and Medicine* 35, 1632-1644.
369. Asouri, M., Ataee, R., Ahmadi, A. A., Amini, A., and Moshaei, M. R. (2013) Antioxidant and free radical scavenging activities of curcumin, *Asian J Chem* 25, 7593-7595.

370. Venkatachalam, H., Nayak, Y., and Jayashree, B. (2012) Evaluation of the antioxidant activity of novel synthetic chalcones and flavonols, *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 3, 216.
371. Uppal, G., Bala, S., Kamboj, S., and Saini, M. (2011) Therapeutic review exploring antimicrobial potential of hydrazones as promising lead, *Der Pharma Chem* 3, e268.
372. Singh, N., Ranjana, R., Kumari, M., and Kumar, B. (2016) A review on biological activities of hydrazone derivatives, *Int. J. Pharm. Clin. Res* 8, 162-166.
373. Bendary, E., Francis, R., Ali, H., Sarwat, M., and El Hady, S. (2013) Antioxidant and structure–activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds, *Annals of Agricultural Sciences* 58, 173-181.
374. Sheldrick, G. M. (2015) SHELXT—Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances* 71, 3-8.
375. Sheldrick, G. M. (2015) Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* 71, 3-8.
376. APEX, B. (2010) SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc, Madison.
377. includes SHELXS97, S. (2008) SHELXL97: Sheldrick, G. M, *Acta Cryst. A* 64, 112.
378. Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., and Spagna, R. (2005) SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement, *Journal of Applied Crystallography* 38, 381-388.
379. Sheldrick, G. M. (2008) A short history of SHELX, *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography* 64, 112-122.
380. Farrugia, L. J. (2012) WinGX and ORTEP for Windows: an update, *Journal of Applied Crystallography* 45, 849-854.
381. Brandenburg, K., and Berndt, M. (2001) DIAMOND. Crystal Impact, Bonn, Germany.
382. Ziani, N., Lamara, K., Sid, A., Willem, Q., Dassonneville, B., and Demonceau, A. (2013) Synthesis of pyrazoline derivatives from the 1, 3-dipolar cycloadditions using α , β -unsaturated cyclohexanone derivatives, *European Journal of Chemistry* 4, 176-179.
383. Fadare, O. A., Akinpelu, D. A., Ejemubu, H., and Obafemi, C. A. (2014) 1-Indanone chalcones and their 2, 4-Dinitrophenylhydrazone derivatives: Synthesis, physicochemical properties and in vitro antibacterial activity, *African Journal of Pure and Applied Chemistry* 8, 68-77.
384. Sid, A., Lamara, K., Mokhtari, M., Ziani, N., and Mosset, P. (2011) Synthesis and characterization of 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines, *European journal of chemistry* 2, 311-313.
385. Moussaoui, F., Zellagui, A., Segueni, N., Touil, A., and Rhouati, S. (2010) Flavonoid constituents from Algerian *Launaea resedifolia* (OK) and their antimicrobial activity, *Records of Natural Products* 4.
386. Aouni, M., Pelen, F., and Soulimani, R. (2013) Étude de l'activité antimicrobienne d'un mélange de 41 huiles essentielles et domaines d'application, *Phytothérapie* 11, 225-236.
387. Hosseinzadeh, H., Fazly Bazzaz, B., and Haghi, M. M. (2007) Antibacterial activity of total extracts and essential oil of *Nigella sativa* L. seeds in mice, *Pharmacologyonline* 2, 429-435.
388. Ponce, A., Fritz, R., Del Valle, C., and Roura, S. (2003) Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard, *LWT-Food Science and Technology* 36, 679-684.
389. Constantin, S., Lupascu, F. G., Apotrosoaei, M., Vasincu, I. M., Lupascu, D., Buron, F., Routier, S., and Profire, L. (2017) Synthesis and biological evaluation of the new 1, 3-dimethylxanthine derivatives with thiazolidine-4-one scaffold, *Chemistry Central Journal* 11, 12.

390. Sánchez-Moreno, C., Larrauri, J. A., and Saura-Calixto, F. (1998) A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols, *Journal of the Science of Food and Agriculture* 76, 270-276.
391. Bentabet, N., Boucherit-Otmani, Z., and Boucherit, K. (2014) Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de Béchar en Algérie, *Phytothérapie* 12, 364-371.
392. Boligon, A. A., Machado, M. M., and Athayde, M. L. (2014) Technical evaluation of antioxidant activity, *Med chem* 4, 517-522.
393. Milcent, R., and Chau, F. (2012) *Chimie organique hétérocyclique (Structures fondamentales)*, EDP Sciences.
394. Due-Hansen, M. E., Pandey, S. K., Christiansen, E., Andersen, R., Hansen, S. V., and Ulven, T. (2016) A protocol for amide bond formation with electron deficient amines and sterically hindered substrates, *Organic & biomolecular chemistry* 14, 430-433.
395. Blaauboer, B. (2003) The integration of data on physico-chemical properties, in vitro-derived toxicity data and physiologically based kinetic and dynamic as modelling a tool in hazard and risk assessment. A commentary, *Toxicology letters* 138, 161-171.
396. Fourches, D., Pu, D., and Tropsha, A. (2011) Exploring quantitative nanostructure-activity relationships (QNAR) modeling as a tool for predicting biological effects of manufactured nanoparticles, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 14, 217-225.
397. Chaitra, T. K., Mohana, K. N., Gurudatt, D. M., and Tandon, H. C. (2016) Inhibition activity of new thiazole hydrazones towards mild steel corrosion in acid media by thermodynamic, electrochemical and quantum chemical methods, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* 67, 521-531.
398. Cornelissen, J. P., Van Diemen, J. H., Groeneveld, L. R., Haasnoot, J. G., Spek, A. L., and Reedijk, J. (1992) Synthesis and properties of isostructural transition-metal (copper, nickel, cobalt, and iron) compounds with 7, 7', 8, 8'-tetracyanoquinodimethanide (1-) in an unusual monodentate coordination mode: crystal structure of bis (3, 5-bis (pyridin-2-yl)-4-amino-1, 2, 4-triazole) bis (7, 7', 8, 8'-tetracyanoquinodimethanido) copper (II), *Inorganic Chemistry* 31, 198-202.
399. Rocha, C. S., Bomfim Filho, L. F., de Souza, A. E., Diniz, R., Denadai, Â. M., Beraldo, H., and Teixeira, L. R. (2019) Structural studies and investigation on the antifungal activity of silver (I) complexes with 5-nitrofurane-derived hydrazones, *Polyhedron* 170, 723-730.
400. Kasimbi, D., Reddy, K. H., and Devanna, N. (2020) Synthesis, spectral studies and antibacterial activity of iron (III) complexes with hydrazone functionalized ligands: X-Ray structure determination of a novel five coordinate complex containing labile ligands.
401. Aly, S., and Fathalla, S. (2020) Preparation, characterization of some transition metal complexes of hydrazone derivatives and their antibacterial and antioxidant activities, *Arabian Journal of Chemistry* 13, 3735-3750.
402. Babahan, I., Coban, E. P., and Biyik, H. (2013) Synthesis, characterisation and antimicrobial activities of vic-dioxime derivatives containing heteroaromatic hydrazone groups and their metal complexes, *Maejo International Journal of Science and Technology* 7, 26-41.
403. Mandewale, M. C., Thorat, B., Nivid, Y., Jadhav, R., Nagarsekar, A., and Yamgar, R. (2018) Synthesis, structural studies and antituberculosis evaluation of new hydrazone derivatives of quinoline and their Zn (II) complexes, *Journal of Saudi Chemical Society* 22, 218-228.
404. Mo, Q., Deng, J., Liu, Y., Huang, G., Li, Z., Yu, P., Gou, Y., and Yang, F. (2018) Mixed-ligand Cu (II) hydrazone complexes designed to enhance anticancer activity, *European Journal of Medicinal Chemistry* 156, 368-380.
405. Shakdofa, M., Shtaiwi, M., and Morsy, M. (2014) N. and Abdel-Rassel, TMA: Metal complexes. Bioactivity. Drug products, *Transition metals, Main Group Chemistry* 13, 187-218.

406. Asif, M., and Husain, A. (2013) Analgesic, anti-Inflammatory, and antiplatelet profile of hydrazones containing synthetic molecules, *J. Appl. Chem* 2013, 1-7.

ANNEXE



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

Ouafa Dammene Debbih, Assia Sid, Rafika Bouchene, Sofiane Bouacida, Wissam Mazouz and Nouredine Gherraf

Acta Cryst. (2018). **C74**, 703–714



IUCr Journals

CRYSTALLOGRAPHY JOURNALS ONLINE

Copyright © International Union of Crystallography

Author(s) of this paper may load this reprint on their own web site or institutional repository provided that this cover page is retained. Republication of this article or its storage in electronic databases other than as specified above is not permitted without prior permission in writing from the IUCr.

For further information see <http://journals.iucr.org/services/authorrights.html>



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

Ouafa Dammene Debbih,^a Assia Sid,^b Rafika Bouchene,^{c*} Sofiane Bouacida,^{c,d,*} Wissam Mazouz^e and Nouredine Gherraf^f

Received 24 March 2018

Accepted 3 May 2018

Edited by P. Fanwick, Purdue University, USA

Keywords: chalcone; hydrazone; spectral methods; crystal structure; Hirshfeld surface; biological activity.

CCDC references: 1841261; 1841260

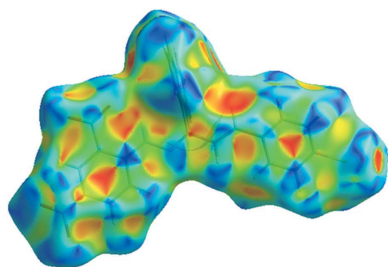
Supporting information: this article has supporting information at journals.iucr.org/c

^aLaboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux, Université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi 04000, Algeria, ^bLaboratoire des Sciences Analytiques, Matériaux et Environnement, Université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi 04000, Algeria, ^cDépartement des Sciences de la Matière, Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi 04000, Algeria, ^dUnité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, CHEMS, Université des frères Mentouri, Constantine 1, 25000, Algeria, ^eLaboratoire de Biosurveillance et Environnement, Département de Biologie, Université Badji Mokhtar, Annaba 023000, Algeria, and ^fLaboratoire des Ressources Naturelles et Aménagement des Milieux Sensibles, Université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi 04000, Algeria. *Correspondence e-mail: wbouchene@yahoo.fr, bouacida_sofiane@yahoo.fr

Two chalcones were synthesized by the aldolic condensation of enolizable aromatic ketones with substituted benzaldehydes under Claisen–Schmidt reaction conditions and then treated with 2,4-dinitrophenylhydrazine to yield their corresponding hydrazones. The two (*E,Z*)-2,4-dinitrophenylhydrazone structures, namely (*Z*)-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-[(*E*)-3-(4-methylphenyl)-1-phenylallylidene]hydrazine, C₂₂H₁₈N₄O₄, (**H1**), and (*Z*)-1-[(*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-(naphthalen-1-yl)allylidene]-2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazine, C₂₅H₁₇ClN₄O₄, (**H2**), were isolated by recrystallization and characterized by FT–IR, UV–Vis, single-crystal and powder X-ray diffraction methods. The UV–Vis spectra of the hydrazones have been studied in two organic solvents of different polarity. It was found that (**H2**) has a molar extinction coefficient larger than 40000. Single-crystal X-ray diffraction analysis reveals that the molecular zigzag chains of (**H1**) and (**H2**) are interconnected through noncovalent contacts. A quantitative analysis of the intermolecular interactions in the crystal structures has been performed using Hirshfeld surface analysis. All the synthesized chalcones and hydrazones were evaluated for their antibacterial and antioxidant activities. Results indicate that the studied compounds show significant activity against Gram negative *Escherichia coli* strain and the chalcone 3-(4-methylphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one, (**C1**), was the most effective. In addition, only hydrazone (**H1**) displayed a moderate DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl hydrazyl) scavenging efficiency.

1. Introduction

Hydrazones and their derivatives constitute a versatile class of compounds in organic chemistry. Their structure is R₁R₂C=NNR₃R₄ (Belskaya *et al.*, 2010). Hydrazones contain two connected N atoms of different nature and a C=N double bond that is conjugated with a lone pair of the terminal N atom. These structural fragments are mainly responsible for the physical and chemical properties of hydrazones (John Maria Xavier *et al.*, 2012). Both N atoms of the hydrazine group are nucleophilic, although the amino-type N atom is more reactive. The C atom of the hydrazone group has both nucleophilic and electrophilic character (Kim & Yoon, 2004; Brehme *et al.*, 2007). Hydrazones find numerous applications in the treatment of several diseases, such as tuberculosis,



© 2018 International Union of Crystallography

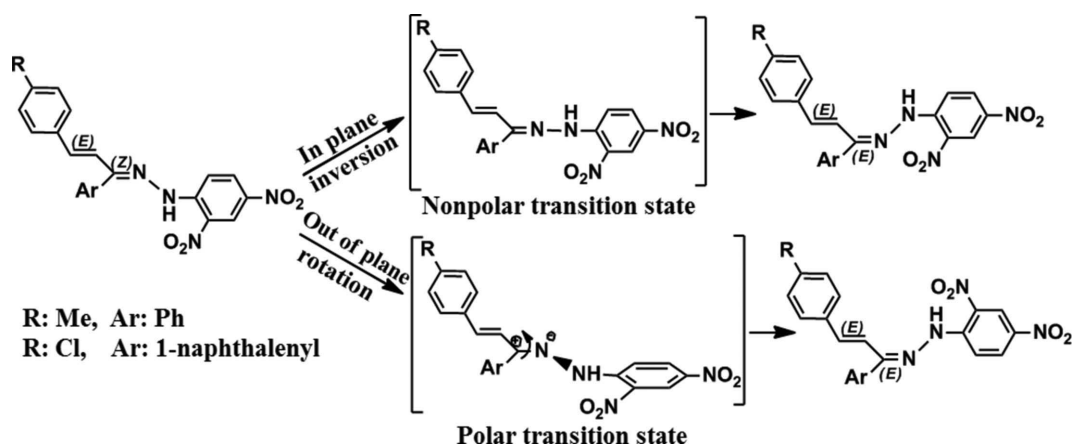


Figure 1
The $E \leftrightarrow Z$ isomerization mechanism in 2,4-dinitrophenylhydrazones.

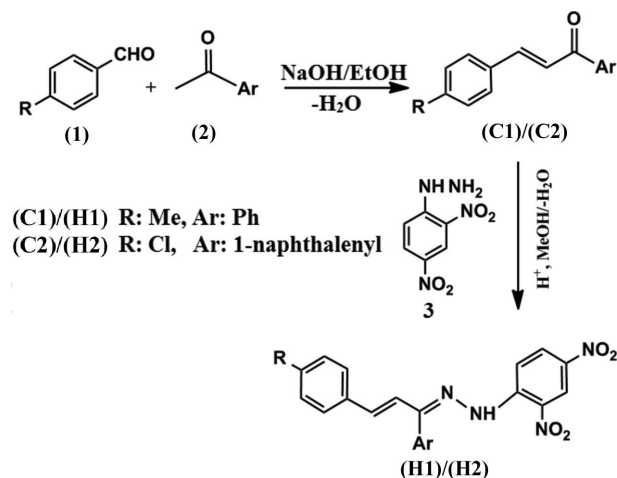
leprosy and mental disorders (Singh, 1982; Özel *et al.*, 2009). They act as herbicides, insecticides and plant-growth regulators (Al-Hazmi & El-Asmy, 2009; Seleem *et al.*, 2011). They also show spasmolytic activity, hypotensive action and activity against leukaemia, sarcomas and other malignant neoplasms (Braun *et al.*, 1978; Garg *et al.*, 1989). Hydrazone derivatives exhibit a wide range of biological properties (Kumara *et al.*, 2016), such as anti-inflammatory, analgesic, anticonvulsant, antituberculous, antitumour and anti-HIV activities (Rollas & Küçükgülzel, 2007; Noulstri *et al.*, 2009; Vicini *et al.*, 2006). These applications have been the basis for the synthesis of new hydrazones and prompted us to undertake the present investigation. Initially, we employed aldolic condensation, *via* a Claisen–Schmidt reaction (Sid *et al.*, 2013), in which substituted benzaldehydes were used to react with enolizable methyl aryl ketones under basic conditions to obtain α,β -unsaturated carbonyl compounds. Then, the reactivity of the carbonyl group allowed us to carry on addition reactions with 2,4-dinitrophenylhydrazine (Brady's reagent) (Sachin *et al.*, 2012) to obtain their hydrazone derivatives. In arylhydrazone compounds, the presence of an amino group similar in its properties to aromatic amines but having a more labile bond and lower toxicity makes them promising antioxidants (Nikolaevskii *et al.*, 2012). It is well known that the hydrazone group plays an important role in antimicrobial activity (Vicini *et al.*, 2002; Abdel-Fattah *et al.*, 2000; Ersan *et al.*, 1997; Yildir *et al.*, 1995; Vittorio *et al.*, 1995) and chalcones belong to a group of naturally occurring flavonoids, usually found in various plant species and having potent antibacterial, antiviral, antifungal (Dragana *et al.*, 2014) and antioxidant activities (Venkatesh *et al.*, 2016). In the present work, we have attempted to screen the synthesized compounds for their antibacterial and antioxidant activities.

2. Experimental

2.1. General procedures and materials

All chemicals were purchased from Sigma–Aldrich and Carlo Erba and were used without further purification.

Melting points were taken using a Kofler bench and confirmed with a digital Barnstead Electrothermal BI 9100 apparatus. FT–IR spectra were carried out with a Bruker-RAM II FT–IR spectrometer. UV–Vis spectra were recorded on a Shimadzu UV 16A. ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained in CDCl_3 on an Avance Bruker spectrometer (400 MHz for ^1H and 75 MHz for ^{13}C) using tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Single crystals of both studied compounds were selected using a polarizing microscope. In each case, the crystal was coated with Paratone oil and mounted on a loop for data collection. X-ray data were collected with a graphite-monochromated Mo $K\alpha$ radiation source (0.71073 Å) at 298 K. Antioxidant activity was established with a thermo Electron Corporation spectrophotometer type Helios Delta.



Scheme 1

2.2. Synthesis and crystallization

2.2.1. Synthesis of chalcones. Chalcones (**C1**) [systematic name: 3-(4-methylphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one] and (**C2**) [systematic name: 3-(4-chlorophenyl)-1-(naphthalen-1-yl)prop-2-en-1-one] (Scheme 1) were prepared by classical base-catalyzed Claisen–Schmidt condensation according to the literature procedures of Sid *et al.* (2011, 2015) by reacting an equimolar mixture of substituted benzaldehyde (**1**) and

Table 1
Experimental details.

	(H1)	(H2)
Crystal data		
Chemical formula	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₄
<i>M_r</i>	402.4	472.88
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Temperature (K)	298	298
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	7.2520 (3), 19.7485 (10), 14.0347 (6)	7.3922 (4), 20.9233 (14), 14.7828 (9)
β (°)	95.058 (2)	100.571 (2)
<i>V</i> (Å ³)	2002.17 (16)	2247.6 (2)
<i>Z</i>	4	4
Radiation type	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α
μ (mm ⁻¹)	0.09	0.21
Crystal size (mm)	0.12 × 0.05 × 0.04	0.13 × 0.05 × 0.03
Data collection		
Diffractometer		Bruker APEXII
Absorption correction		Multi-scan (<i>SADABS</i> ; Sheldrick, 2002)
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0.986, 0.991	0.913, 0.981
No. of measured, independent and observed [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] reflections	13949, 3356, 2161	12563, 3780, 2340
<i>R</i> _{int}	0.047	0.038
(<i>sin</i> θ / λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.588	0.588
Refinement		
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.056, 0.17, 1.06	0.053, 0.167, 1.02
No. of reflections	3356	3780
No. of parameters	272	307
H-atom treatment		H-atom parameters constrained
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	0.23, -0.20	0.19, -0.28

Computer programs: *APEX2* (Bruker, 2011), *SHELXS97* (Sheldrick, 2008), *SIR2002* (Burla *et al.*, 2005), *SHELXL97* (Sheldrick, 2008), *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012), *DIAMOND* (Brandenburg & Berndt, 2001), *WinGX* (Farrugia, 2012) and *CRYSCAL* (T. Roisnel, local program).

enolizable methyl aryl ketone (**2**). (**C1**) was obtained as yellow crystals (yield 91%, m.p. 111°C) and (**C2**) was obtained as yellow crystals (yield 41.4%, m.p. 74–75°C).

2.2.2. Synthesis of 2,4-dinitrophenylhydrazones (H1) and (H2). A published method (Fadare *et al.*, 2014) was used for the synthesis of the studied 2,4-dinitrophenylhydrazone derivatives (**H1**) and (**H2**) (Scheme 1). To a stirred limpid acidic solution of 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNP), (**3**), prepared by the careful addition of a few drops of concentrated sulfuric acid to a suspension of DNP in methanol (10 ml), was added gradually a hot solution of the α,β -unsaturated ketone in methanol (15 ml). An equimolar (0.7 mmol) mixture of the chalcone and DNP was maintained under reflux (70–80°C) for 7–10 h. The reaction was followed by thin-layer chromatography (TLC) to monitor completeness and allowed to cool to 25°C. The precipitated dinitrophenylhydrazones were filtered off and washed with ethanol. Orange–red crystals suitable for single-crystal X-ray diffraction were grown by recrystallization from ethyl acetate by slow evaporation at ambient temperature. (**H1**) was obtained as orange–red crystals (yield 92%, m.p. 179°C) and (**H2**) was obtained as orange crystals (yield 57.9%, m.p. 265°C).

2.2.3. Analytical data for (H1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (*s*, 3H of methyl), 6.54 (*d*, 1H of CH ethylenic, *J* = 16.3 Hz), 7.14–7.22 (*m*, 4H aromatic), 7.34–7.37 (*m*, 3H aromatic), 7.63–7.67 (*m*, 2H aromatic), 8.13 (*d*, 1H of CH ethylenic, *J* = 7.9 Hz), 8.36 (*dd*, 2H of *o*- and *p*-substituted aromatic), 9.06 (*d*, 1H of *o*- and *p*-substituted aromatic, *J* = 2.6 Hz), 11.12 (*s*, 1H of NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ

21.3 (CH₃), 116.51 (CH and =CH), 123.4 (CH), 127.20 (3CH), 128.03 (3CH), 129.60 (2CH and 1C), 130.07 (2CH and 1C), 134.3 (1C), 137.6 (1C), 138.8 (1C), 138.9 (CH=), 145.2 (C–NH), 148.8 (C=N).

2.2.4. Analytical data for (H2). ¹H NMR data (400 MHz, CDCl₃): δ 6.4 (*d*, 1H of CH ethylenic, *J* = 16.3 Hz), 7.3 (*m*, 5H aromatic), 7.5 (*m*, 3H aromatic), 7.6 (*d*, 2H aromatic, *J* = 7.9 Hz), 7.7 (*dd*, 1H aromatic, *J* = 8.4, 7.0 Hz), 8.0 (*d*, 1H of CH ethylenic, *J* = 7.9 Hz), 8.1 (*m*, 1H aromatic), 8.3 (*m*, 1H aromatic), 9.0 (*d*, 1H of *o*- and *p*-substituted aromatic, *J* = 2.6 Hz), 10.8 (*s*, 1H of NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 116.43 (CH and =CH), 125.87 (2CH), 127.17 (1CH), 128.38 (1CH), 129.04 (3CH and 1C), 129.15 (2CH), 129.60 (2CH), 129.90 (1C), 130.95 (2C), 134.09 (1C), 134.40 (2CH), 134.90 (1C), 137.52 (CH= and C), 143.9 (C–NH), 156.4 (C=N).

2.3. Crystal structure determination and refinement

Single crystals of both studied compounds were selected using a polarizing microscope. Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 1. H atoms were placed in calculated positions and constrained to ride on their parent atoms, with relative isotropic displacement coefficients [*U*_{iso}(H) = 1.2*U*_{eq}(parent atom)]. Powder X-ray diffraction data were recorded with a PANalytical X'Pert PRO MPD diffractometer using Cu *K* α radiation and a graphite monochromator. The 2 θ scan range was 5–80° with a step size of 0.013°.

Table 2

Disc diffusion method zones of inhibition (mm) of the synthesized compounds and the antibiotic gentamicin.

No antibacterial activity is indicated by '–'.

Compounds	Concentrations (mg ml ⁻¹)	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
(C1)	0.5	9	7	8
	1	10	8	7
	2	9	8	–
	4	10	8	9
	8	12	8	–
(C2)	0.5	9	–	–
	1	8	–	–
	2	10	–	–
	4	10	–	–
	8	10	–	–
(H1)	0.5	7	–	–
	1	9	–	–
	2	9	–	–
	4	7	–	–
	8	8	–	–
(H2)	0.5	8	–	–
	1	7	–	–
	2	7	–	–
	4	9	–	–
	8	11	–	–
Gentamicin	10 µg ml ⁻¹	34	24	30

2.4. Hirshfeld surfaces calculations

The structure input file in CIF format was used to calculate the molecular Hirshfeld surfaces using a standard (high) surface resolution with the 3D (three-dimensional) d_{norm} surfaces mapped over a fixed colour scale of 0.42 (red) to 1.2 Å (blue), and the 2D fingerprint plots displayed using the standard 0.4–3.0 Å. The Hirshfeld surfaces, the associated 2D (two-dimensional) fingerprint plots and the shape index were generated using *Crystal Explorer* software (Wolff *et al.*, 2007).

2.5. Antibacterial and antioxidant activities

The antibacterial activities of chalcones (C1) and (C2) and their corresponding 2,4-dinitrophenylhydrazones (H1) and (H2) were evaluated using the Agar disc diffusion method, against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Solution concentrations were 0.5, 1, 2, 4 and 8 mg ml⁻¹, as reported in Moussaoui *et al.* (2010), DMSO was used as solvent and Müller–Hinton was used as the growth medium for the bacterial species. Results were obtained after 16 h of incubation at 37 and 25°C for antibacterial tests. The zones of inhibition were measured in mm and compared with the antibiotic gentamicin for antibacterial activities. The sensitivity of the strains to the different compounds was classified according to the diameter of the zone of inhibition as follows (Ponce *et al.*, 2003): less than 8 mm: not sensitive; from 9 to 14 mm: sensitive; from 15 to 19 mm: very sensitive; more than 20 mm: extremely sensitive.

In addition, the *in vitro* antiradical efficiencies of (C1) and (C2) and the newly synthesized (H1) and (H2) were determined by their ability to scavenge the standard 2,2-diphenyl-1-picryl hydrazyl (DPPH) free radical. The results of this assay are presented in Table 2. The effect of each DMSO solution

(Constantin *et al.*, 2015) of the synthesized compounds was measured by the standard procedure (Sanchez-Moreno *et al.*, 1998; Bentabet *et al.*, 2014). The method employed was determination of the free-radical inhibitory ability. A volume of 50 µl of different concentrations of each compound was added to 1.95 ml of the freshly prepared methanolic solution DPPH (0.025 g l⁻¹). With regard to the negative control, the latter was prepared in parallel by mixing 50 µl of methanol with 1.95 ml of the methanolic DPPH solution. After incubation in the dark for 60 min at room temperature, the absorbances were recorded at 515 nm on a UV–Vis spectrophotometer, against a blank for each concentration containing 50 µl of each compound concentration and 1.95 ml of methanol. The DPPH free-radical scavenging activity was calculated according to the following formula: %Inhibition = [(A1 – A2)/A1] × 100, where A1 is the absorbance of the control (DPPH solution without compound) and A2 the absorbance in the presence of the test compound. The degree of discolouration indicates the free-radical scavenging efficiency of the compound. Ascorbic acid was used as the free-radical scavenger reference compound. The activity is expressed as inhibitory concentration IC₅₀, that is the amount of antioxidant necessary to decrease by 50% the initial DPPH concentration (Boligon *et al.*, 2014). A lower IC₅₀ value indicates higher antioxidant activity.

3. Results and discussion

3.1. Stability and stereochemistry

In the present work, two chalcones were obtained by the mixed aldolic condensation of substituted benzaldehydes with enolizable methyl aryl ketones playing the role of the nucleophile in basic medium. Dehydration of the hydroxyketone to form a stable conjugated unsaturated carbonyl compound occurs spontaneously. The second step was the addition–elimination reaction on a carbonyl group of aromatic enones *via* DNP. The reaction proceeds *via* an initial nucleophilic addition to the carbonyl C atom by the terminal N atom of the hydrazine component (Gould, 1959; Suresha Kumara *et al.*, 2016). Moreover, the dehydration is very favourable because of conjugation in the resulting 2,4-dinitrophenylhydrazones, which explains the good yields. The stereochemistry of these latter compounds was determined by single-crystal X-ray diffraction. It shows that (H1) and (H2) exist as the (Z,E) geometric isomer. The finding that they adopt the Z geometric configuration around C=N is surprising considering that hydrazones are capable of undergoing reversible changes of configuration, *i.e.* E ↔ Z isomerization (Chaur *et al.*, 2011; Su & Aprahamian, 2014; Tatum *et al.*, 2014). This E/Z isomerization (Fig. 1) could occur by either of two different mechanisms: rotation or inversion (Romero *et al.*, 2015). This hydrazone Z isomer isolated employing ethyl acetate is further due to a thermodynamic stabilization supported by the participation of the N(=C) atom as acceptor of an intramolecular C–H⋯N hydrogen bond with an aromatic (dinitrophenyl) C atom and the N–H

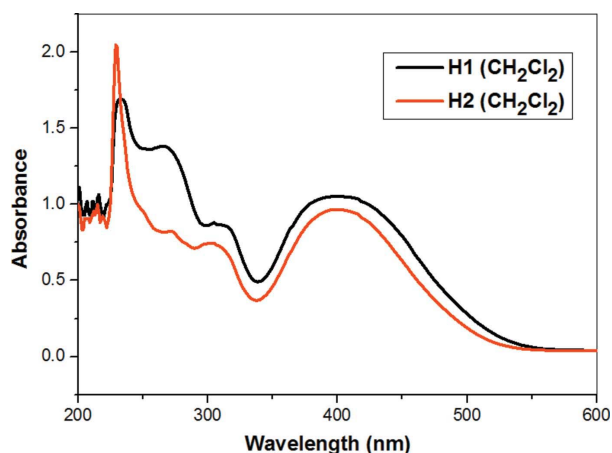


Figure 2
UV-Vis spectra of hydrazones (**H1**) and (**H2**) in dichloromethane ($0.5 \times 10^{-4} M$).

group as a donor of bifurcated intramolecular N–H···N and N–H···O hydrogen bonds with the *o*-nitro group, according to the noncovalent interactions information discussed in the X-ray crystallography section (§3.3).

3.2. IR, UV-Vis, 1H and ^{13}C NMR spectroscopic analysis

In the IR spectra of chalcones (**C1**) and (**C2**) (see supporting information), the strong bands at 1653 and 1657 cm^{-1} are the stretching vibrations of carbonyl enone $=C-C=O$ (Braun *et al.*, 2006; Aksöz & Ertan, 2012). The

$C=C$ alkene band was in the range 1586–1592 cm^{-1} . The analysis of the IR spectra of hydrazone derivatives (**H1**) and (**H2**) (see supporting information) reveals the disappearance of the $C=O$ functional group and the appearance of the stretching vibration at 1611 and 1612 cm^{-1} characteristic of the imine $C=N$ group for (**H1**) and (**H2**), respectively. Compound (**H1**) has the lowest $C=N$ stretching frequency, which means it has the strongest hydrogen bonding (Hamidian *et al.*, 2012). This is consistent with the absorption band between 3267 and 3275 cm^{-1} attributed to the vibration of the N–H bond. There is also absorption around 1362 and 1364 cm^{-1} due to the symmetrical stretching vibration assignable to the NO_2 group. In the electronic absorption spectra of synthesized 2,4-dinitrophenylhydrazones (**H1**) and (**H2**) in CH_2Cl_2 (Fig. 2), four main bands are to be expected. Bands A at 233–229 nm and B at 265–271 nm of (**H1**) and (**H2**), respectively, characteristic for $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions of the aromatic rings (Khanmohammadi & Darvishpour, 2009). The third band, C, at 305 nm for each compound is assigned to the $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions of $C=N$ (Issa *et al.*, 2008). In addition, the last band, D, at 400–399 nm involves $n \rightarrow \pi^*$ electronic transitions due to nitrogen groups (Salga *et al.*, 2014).

The electronic absorption spectra of the synthesized 2,4-dinitrophenylhydrazones (**H1**) and (**H2**) were recorded in two organic solvents of different polarities, *viz.* dichloromethane and ethyl acetate, at concentration in the range of $0.5 \times 10^{-4} M$ (Fig. 3). The results (Table 3) indicate that, in the ultraviolet region, the sharp absorption bands of both hydrazones are solvent dependent. They exhibit positive solvato-

Table 3
UV-Vis spectral data of 2,4-dinitrophenylhydrazones (**H1**) and (**H2**) in organic solvents of varying polarities.

Compound	Solvent	Band A		Band B		Band C		Band D	
		λ_{max}	ϵ_{max}	λ_{max}	ϵ_{max}	λ_{max}	ϵ_{max}	λ_{max}	ϵ_{max}
(H1)	CH_2Cl_2	233	3.380	265	2.762	305	1.758	400	2.104
	AcOEt	256	2.586	273*	–	305	1.390	394	2.062
(H2)	CH_2Cl_2	229	4.090	271	1.646	305	1.490	399	1.932
	AcOEt	255	2.454	268*	–	296	1.692	392	1.916

Notes: λ_{max} (nm) and ϵ_{max} ($10^4 l mol^{-1} cm^{-1}$); (*) shoulder.

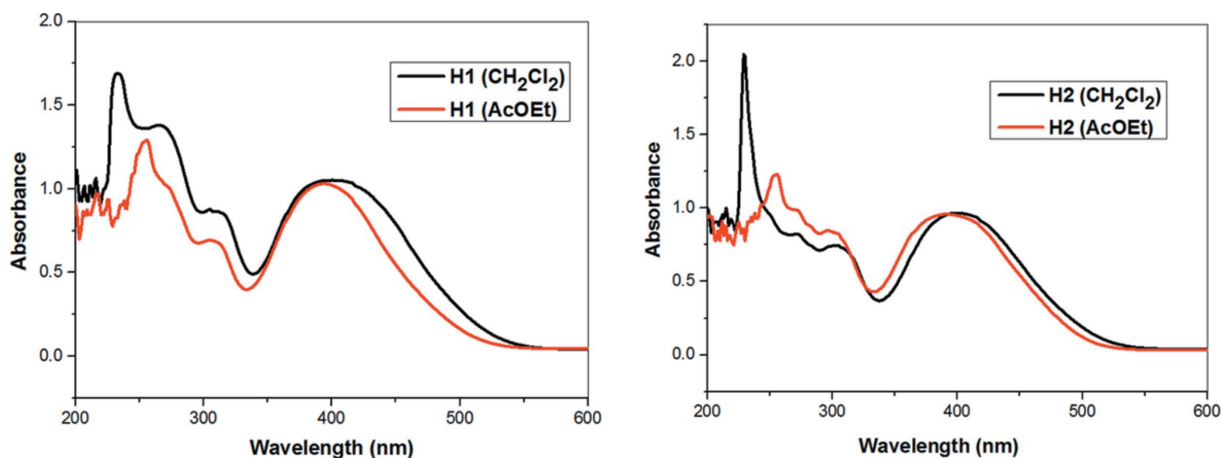


Figure 3
UV-Vis spectra of hydrazones (**H1**) (left) and (**H2**) (right) in two solvents ($0.5 \times 10^{-4} M$).

chromism and shift toward higher wavelengths with increasing solvent polarity. This reflects an increased solvent stabilization of the excited state in polar solvents and confirms an intermolecular CT (charge transfer) transition. By contrast, the absorption bands of the studied hydrazones, corresponding to the lowest transition, assigned to the partly forbidden $n \rightarrow \pi^*$ transitions, show a blue shift depending upon solvent polarity. Their absorption bands move toward higher energies as the polarity of the solvent decreases. The shoulders of band B in ethyl acetate are assigned to $\pi \rightarrow \pi^*$ of the aromatic ring (Xavier *et al.*, 2012). On the other hand, the reported hydrazones exhibit high absorption coefficients in CH_2Cl_2 , *i.e.* 3.380×10^4 and $4.090 \times 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ attributed to (**H1**) and (**H2**), respectively, which is common for highly-conjugated aromatic systems (Romero *et al.*, 2015).

The ^1H NMR spectra of (**H1**) and (**H2**) in CDCl_3 solution show that the $=\text{CH}$ group appears as a doublet peak at 6.54 ppm for (**H1**) and at 6.40 ppm for (**H2**). The NH group appears at 11.12 and 10.80 ppm (single peak) for (**H1**) and (**H2**), respectively. The Ph– CH_3 group resonates at 2.37 ppm (single peak) for (**H1**). The ^{13}C NMR spectra of the synthesized hydrazones indicate that the quaternary carbon imine groups $\text{C}=\text{N}$ are readily identified since they are less intense compared with other signals as a result of long relaxation times of the quaternary carbons (Alsaygh *et al.*, 2014). The ^{13}C spectra in CDCl_3 of (**H1**) and (**H2**) manifest signals at δ 148.8–156.4 ppm, respectively, as a single peak for the $\text{C}=\text{N}$ group.

3.3. Crystal structure analysis

Displacement ellipsoid plots of compounds (**H1**) and (**H2**), with the atomic labelling schemes, are shown in Figs. 4 and 5, respectively.

Both asymmetric units contain one molecule. From the bond-length data, it can be seen that the C1–N1 bond lengths of 1.299 (3) Å in (**H1**) and 1.297 (3) Å in compound (**H2**) are shorter than that of N2–C31 [1.354 (2) and 1.352 (3) Å in (**H1**) and (**H2**), respectively], which indicates that C1–N1 shows double-bond character. The C1=N1 double-bond distances are slightly longer than the typical $\text{C}=\text{N}$ bond length (Allen *et al.*, 1987). Likewise, the relatively short C1–C2 distance alongside the relatively long C2–C3 distances is consistent with a delocalized π -bonding system. The effect of conjugation on geometrical parameters was also observed in the structures of starting chalcones (**C1**) and (**C2**) (Treadwell, 2006; Dutkiewicz *et al.*, 2009). In the synthesized hydrazones, the C2–C1–N1–N2 and C1–C2–C3–C11 torsion angles [–177.78 (15) and –174.50 (17)°, respectively, in (**H1**), and 179.6 (2) and –177.6 (2)° in (**H2**)] show evidence of the predominant (*E,Z*) geometrical isomer about the $\text{C}=\text{C}$ bond of the ethylene bridge and about the $\text{C}=\text{N}$ bond of the hydrazone moiety. A search for similar structures in the Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.38; ConQuest Version 1.19; Groom *et al.*, 2016) revealed only one structure (Kant *et al.*, 2012; CSD refcode XEBLEX), namely (1*Z*)-1-[(2*E*)-3-(4-bromophenyl)-1-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ylidene]-2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazine. The corresponding geo-

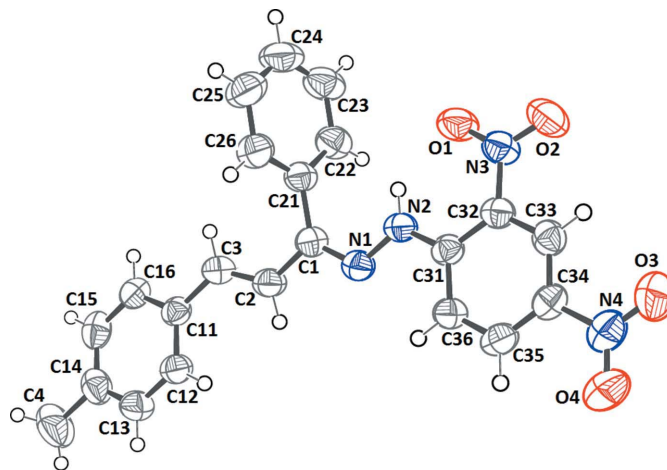


Figure 4

The asymmetric unit of (**H1**), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

metrical parameters describing the α,β -unsaturated hydrazone moiety are in agreement with those of the two products reported.

All of the rings in the molecule of (**H1**) are essentially planar, with r.m.s. deviations of 0.0046, 0.0041 and 0.0029 Å for the methylphenyl, nonsubstituted and dinitro-substituted ring, respectively. The *o*-O1/N3/O2 and *p*-O3/N4/O4 nitro groups form dihedral angles of 2.18 (2) and 2.67 (17)°, respectively, with the C31–C36 ring. The O and N atoms of the *o*-nitro group are involved as acceptors in two intramolecular contacts with the N–H group, forming *S*(6) and *S*(5) ring motifs (Fig. 6). The dinitro-substituted ring forms dihedral angles of 2.84 (5) and 73.68 (7)° with the methyl-substituted (C11–C16) and nonsubstituted (C21–C26) benzene rings, respectively. The methyl rings are twisted with respect to the nonsubstituted benzene rings, with a dihedral angle of 74.44 (7)°.

(**H1**) forms a one-dimensional zigzag chain parallel to the *b* axis. The supramolecular network connectivity (Fig. 6 and Table 4) is ensured by noncovalent interactions, where mol-

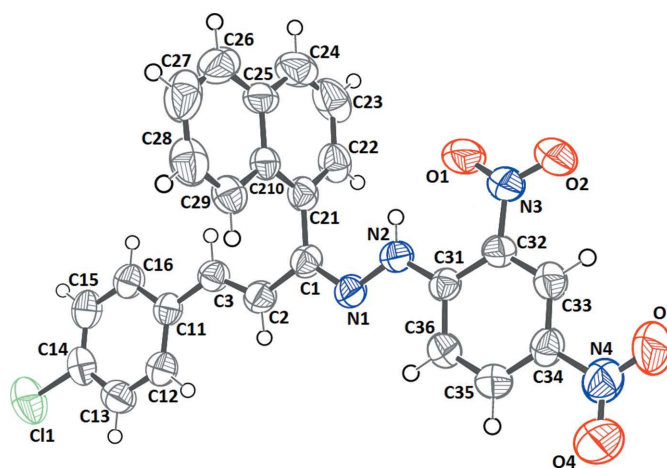


Figure 5

The molecular structure of (**H2**), showing the atom-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

ecules of (**H1**) are connected *via* intermolecular C16—H16···O1¹ hydrogen bonds between an O atom of the *o*-nitro group as acceptor and atom C16 of the methyl-substituted benzene ring as donor (Fig. 4). Several attempts to quantify donor and acceptor forces in C—H···O interactions suggested that nitro O atoms are much poorer hydrogen-bond acceptors than O atoms of other groups (Steiner, 1994; Robinson *et al.*, 2000). The nitro group can also form bonding interactions with aromatic rings; the nitro··· π interactions are stronger than the π — π stacking interactions in a benzene dimer (Trzesowska-Kruszynska, 2015). Infinite one-dimensional chains of (**H1**) are also stabilized *via* an *o*-nitro··· π interaction, with an O2···Cg2 (Cg2 is the centroid of the C21—C26 ring) distance of 3.927 Å. Adjacent zigzag chains are interconnected along the *a* axis through π — π stacking interactions between the centroids, *viz.* Cg1···Cg3 (Cg1 is the centroid of the C11—C16 ring and Cg3 that of the C31—C36 ring), with dimer-dimer

interaction distances of 3.8073 (12) and 3.5105 (12) Å (Fig. 7).

In the molecule of (**H2**), the chlorine-substituted (C11—C16) and dinitro-substituted (C31—C36) benzene rings are essentially planar, with r.m.s. deviations of 0.0026 and 0.0068 Å, respectively. The nonsubstituted naphthyl system is essentially planar, with an r.m.s. deviation for all 10 non-H atoms of 0.026 Å. The *o*-O1/N3/O2 and *p*-O3/N4/O4 nitro groups are twisted by 3.08 (21) and 3.51 (19)°, respectively, out of the benzene plane (C31—C36) to which they are attached. The dinitro-substituted ring forms dihedral angles of 0.99 (8) and 80.76 (6)° with the C11—C16 and naphthyl C21—C210 rings, respectively. In the molecular structure of (**H1**), the O1 and N3 atoms of the *o*-nitro group are implicated in two intramolecular hydrogen bonds with the N—H group, forming *S*(6) and *S*(5) ring motifs, respectively. The molecules of (**H2**) are also stabilized *via* intramolecular *o*-nitro··· π

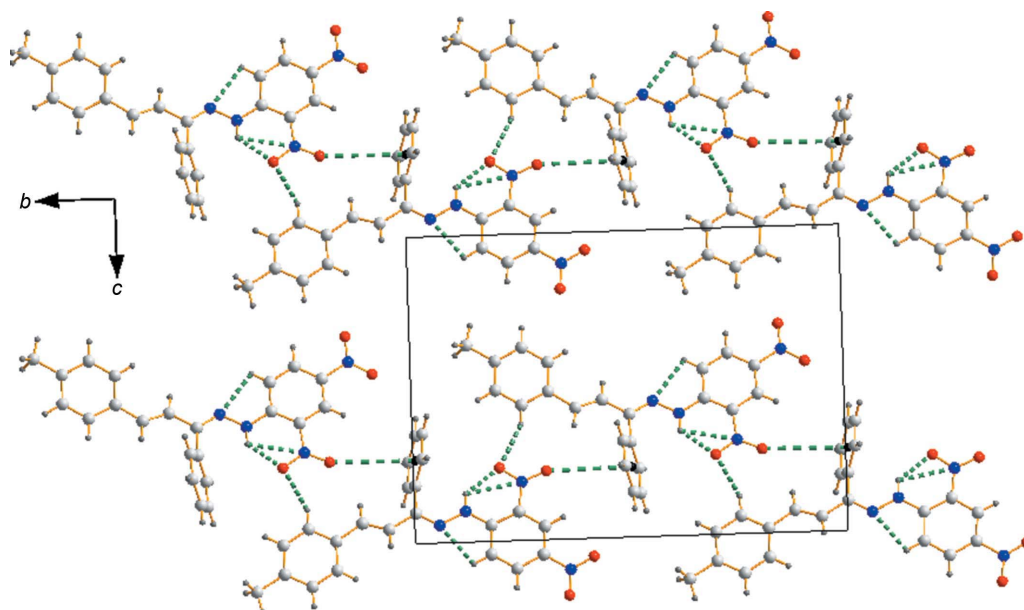


Figure 6
The one-dimensional chain structure of (**H1**) formed *via* hydrogen bonds (dashed lines).

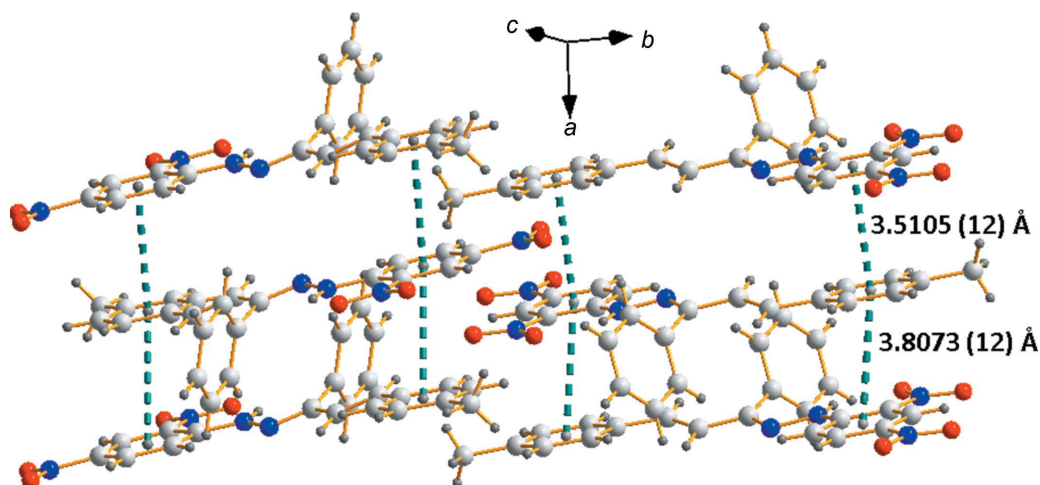


Figure 7
Part of the stack of (**H1**) molecules formed *via* π — π stacking interactions (dashed lines).

Table 4
 Hydrogen-bond geometry (Å, °) for **(H1)**.

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N2—H2···O1	0.86	1.99	2.608 (2)	128
N2—H2···N3	0.86	2.62	2.921 (2)	102
C16—H16···O1 ⁱ	0.93	2.54	3.397 (3)	154
C36—H36···N1	0.93	2.42	2.745 (3)	100

 Symmetry code: (i) $-x + 1, y - \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$.

Table 5
 Hydrogen-bond geometry (Å, °) for **(H2)**.

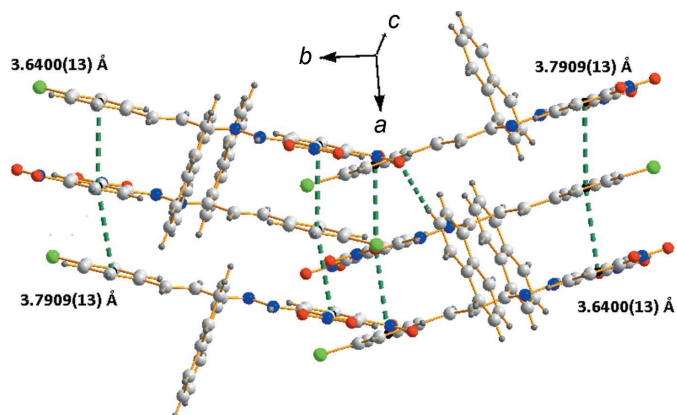
<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
N2—H2A···O1	0.86	1.99	2.609 (3)	128
N2—H2A···N3	0.86	2.61	2.911 (3)	102
C23—H23···O3 ⁱ	0.93	2.56	3.452 (4)	160
C36—H36···N1	0.93	2.43	2.751 (3)	100

 Symmetry code: (i) $x + 1, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$.

interactions, with an O1···Cg2 (Cg2 is the centroid of the C21–C25/C210 ring) distance of 3.874 (2) Å. Intermolecular C23–H23···O3ⁱ hydrogen bonds (see Table 5 for details), involving the *p*-nitro group as acceptor, are responsible of the extension of the supramolecular network of **(H2)** (Fig. 8). The zigzag chains are stacked by π – π interactions between the centroids, *viz.* Cg1···Cg4 (Cg1 is the centroid of the C11–C16 ring and Cg4 that of the C31–C36 ring), with dimer–dimer interaction distances of 3.79 (13) and 3.64 (13) Å (Fig. 9).

3.4. Hirshfeld analysis

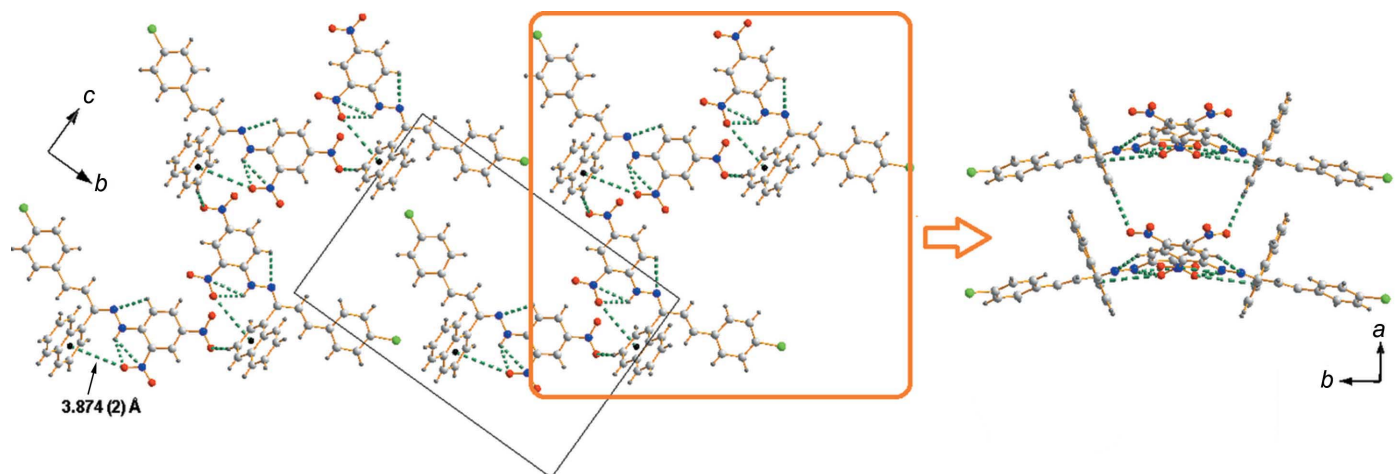
The program *Crystal Explorer* (Wolff *et al.*, 2007) enables the analysis and visualization of crystal contacts through the Hirshfeld surface. The Hirshfeld surfaces and the associated 2D (two-dimensional) fingerprint plot analysis were performed for visualizing, exploring and quantifying intermolecular interactions in the crystal lattice of the studied compounds (Fig. 10). The contact surface decomposition in these plots by specific pairs of chemical elements provides interesting information. It allows the calculation of derived


Figure 9
 The π – π stacking in **(H2)**.

properties, such as the percentage of surface that involves a particular element. Fig. 11 shows a diagram of the percentage contributions of different intermolecular contacts to the total Hirshfeld surface in each compound. In both compounds, the H···H contacts account for the most important contributions in the interaction surface. The O···H/H···O contacts also make a relatively significant contribution (>15%) to the total Hirshfeld surface. They are observed as red spots appearing near the nitro O atoms in Fig. 10(a). In addition, the C···C contacts account for 4.5 and 8.1% in **(H1)** and **(H2)**, respectively. They represent π – π interactions on the two sides of the aromatic rings and are viewed as red triangles on the Hirshfeld surfaces mapped with shape index (Fig. 10c). Though the interatomic N···H/H···N, C···H/H···C and O···N/N···O contacts each makes a small percentage contribution to the Hirshfeld surface of **(H1)** and **(H2)**, they reflect recognizable inter- and intramolecular interactions in the crystal.

3.5. Powder X-ray diffraction (PXRD)

To verify the phase purity of the samples of **(H1)** and **(H2)**, the PXRD patterns were recorded and were consistent with their corresponding simulated patterns obtained from single-


Figure 8
 The one-dimensional chain structure of **(H2)** formed *via* hydrogen bonds (dashed lines).

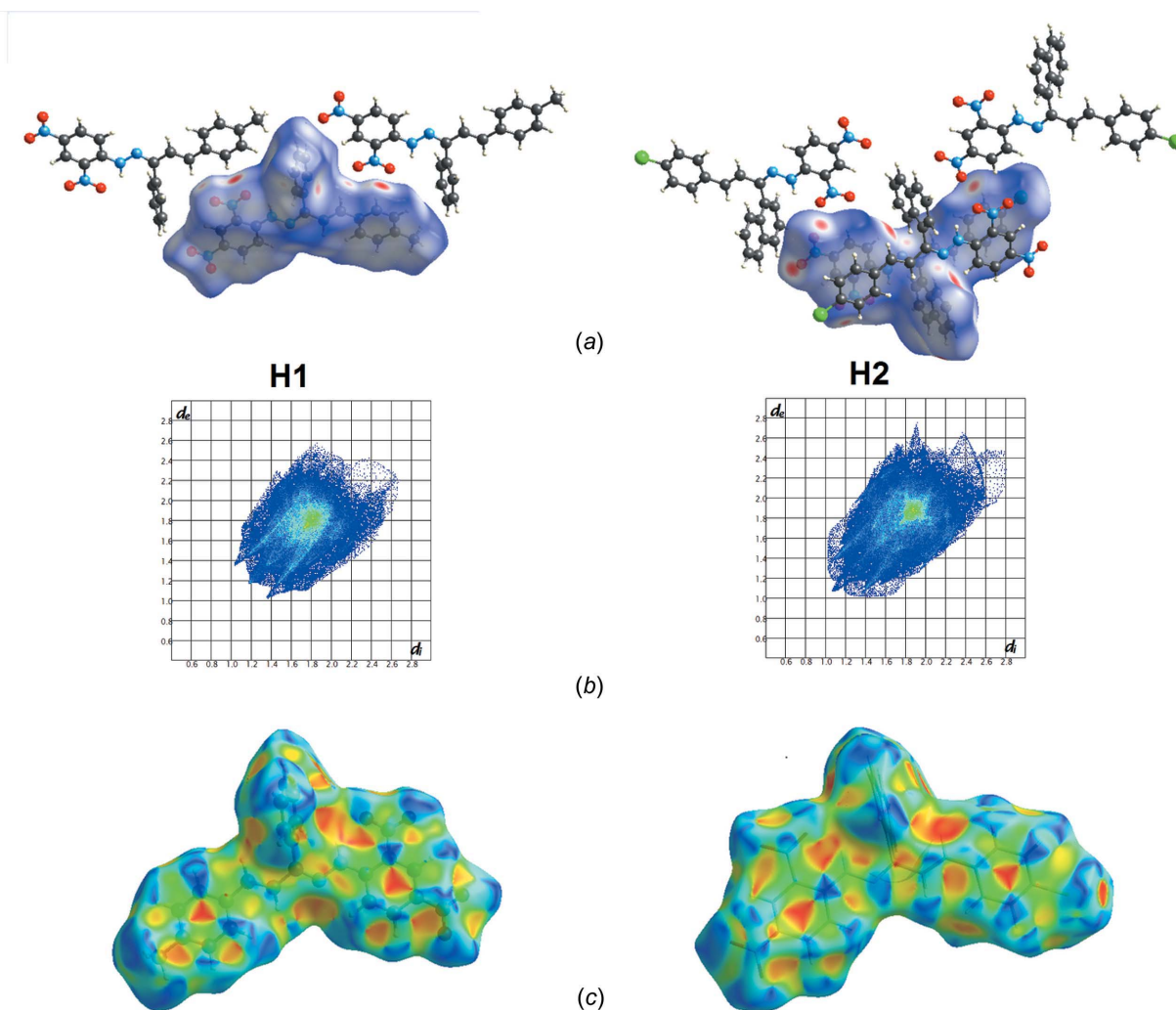


Figure 10
 (a) A view of the 3D Hirshfeld surface mapped over d_{norm} . (b) The 2D fingerprint plots. (c) Hirshfeld surfaces mapped with the shape index for (**H1**) and (**H2**).

crystal X-ray diffraction (Figs. 12 and 13), indicating a pure phase for the samples. Recrystallization of (**H1**) and (**H2**) from ethyl acetate had given only the (*E,Z*) isomer in the solid state.

3.6. Antibacterial and DPPH scavenging activities

As shown in Table 2, the synthesized chalcones and their hydrazone derivatives were tested *in vitro* for antibacterial activity against reference bacterial strains, Gram positive (*Staphylococcus aureus*) and Gram negative (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) microorganisms. The results reveal variable responses depending on the strain and the concentration of the tested compounds. They indicate that all compounds show only moderate activity. Many chalcones are known to exhibit reasonable antibacterial activity due to the presence of α,β -unsaturated carbonyl groups that can enhance activity (Shakhatreh *et al.*, 2016). Out of the various synthesized compounds, it is observed that chalcone (**C1**), with phenyl and *p*-methylphenyl moieties, proved to be the most

effective against all strains with a zone of inhibition of 12 mm. Synthesized chalcone (**C2**) and 2,4-dinitrophenylhydrazone derivatives (**H1**) and (**H2**) have no activity against *S. aureus* and *P. Aeruginosa*, but a significant activity was shown against *E. coli*, where hydrazone (**H2**) was more active than (**H1**). On studying the effect of the substituents on activity, an interesting structure–activity relationship can be seen. It has been observed that compounds bearing a highly electronegative chloro substituent at the *para* position of the phenyl ring show good activity compared to compounds bearing less electronegative substituents (Suroor *et al.*, 2009). The mechanism of bactericidal action is thought to be due to disruption of intermolecular interactions. This can cause dissociation of cellular membrane lipid bilayers, which compromises cellular permeability controls and induces leakage of cellular contents (Louati & Shaarawy, 2012). All synthesized compounds have significantly lower antibacterial activity than gentamicin (positive control). The low activity was due to the presence of aromatic amine substituents in (**H1**) and (**H2**) (Shakhatreh *et al.*, 2016) or electron-withdrawing groups (Kumbhar *et al.*,

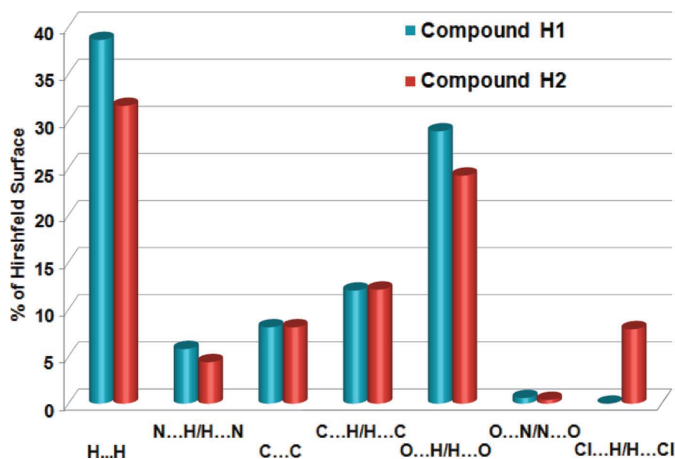


Figure 11
Diagram of the percentage contributions of different interatomic contacts to the Hirshfeld surface area in (**H1**) and (**H2**).

2014), which are in this case NO_2 groups. Determination of the scavenging activity with the DPPH stable radical is a common method for evaluating the free-radical scavenging ability of various compounds (Asouri *et al.*, 2013) (reducing agents or antioxidants). 1,1-Diphenyl-2-picryl hydrazyl (DPPH) is a free radical that can accept an electron or hydrogen radical to become a stable diamagnetic molecule. Due to its odd electron on the N atom, the methanolic solution of DPPH shows a strong absorption band at 515 nm (Venkatchalam *et al.*, 2012). When electrons become paired off, reduction of DPPH and bleaching of the solution are the result. This can be estimated quantitatively by measuring the decrease in absorbance at 515 nm.

A linear and logarithmic regression plots of (**H1**) and the reference (ascorbic acid), respectively, were constructed for the purpose of finding the equation of the graph and the coefficient of determination (R^2) (Fig. 14). The values of R^2 indicate a good correspondence between the curve and the data. The effective concentrations of samples required to scavenge the DPPH radical by 50% (IC_{50} values) were

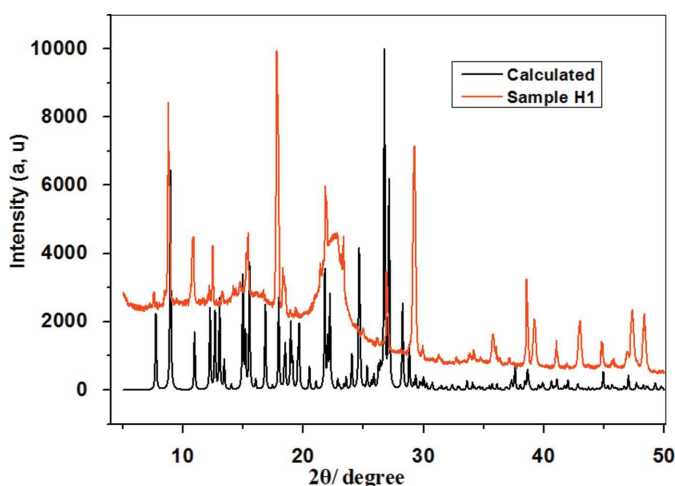


Figure 12
Powder X-ray diffraction (PXRD) diagram of (**H1**).

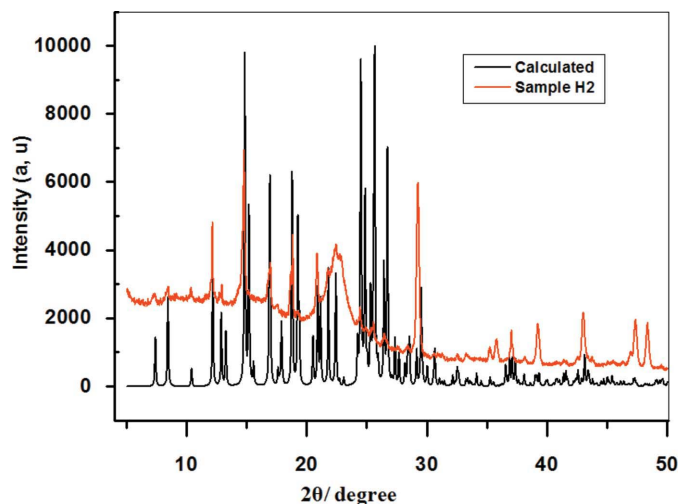


Figure 13
Powder X-ray diffraction (PXRD) diagram of (**H2**).

calculated from the regression equation between percent (%) inhibition and concentration. There is an inverse relationship between percentage scavenging potential of the sample and IC_{50} values. The antioxidant activity results show that 2,4-dinitrophenylhydrazone (**H1**) exhibits the more significant free-radical scavenging activity, in a concentration-dependent manner, as illustrated in Fig. 14, among all the synthesized compounds. It displayed a moderate antioxidant activity by hydrogen donation ($\text{IC}_{50} = 535.66 \mu\text{g ml}^{-1}$) after 60 min in the concentration ranges 25, 50, 200 and 400 $\mu\text{g ml}^{-1}$. It was visually noticeable that there was a change in colour from purple to yellow. Whereas (**H2**) has a very weak (insignificant) antioxidant activity in the same concentration range, with an inhibition percentage that does not exceed 9.14%. This low activity can be due to the steric crowding of the naphthyl group. By contrast, the synthesized chalcones had no antioxidant activity under the same conditions. The different relative scavenging activities may be attributed to the α -H atom of hydrazone, which is 10 times more acidic than ketones (Singh *et al.*, 2016; Uppal *et al.*, 2011). The solubility of these

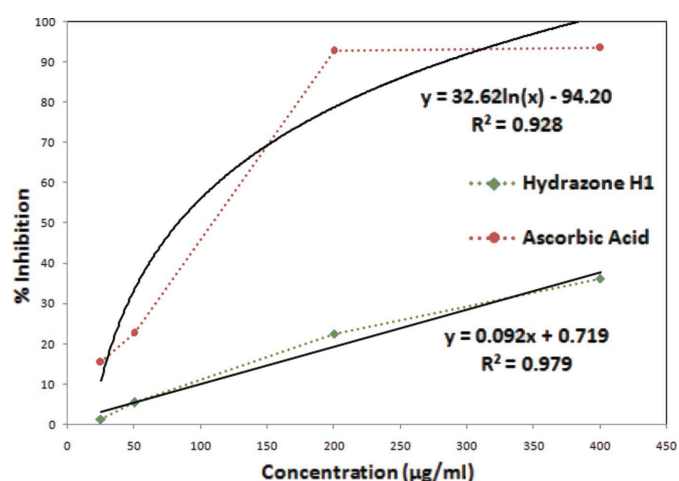


Figure 14
DPPH scavenging activity of (**H1**) and Std. Drug [OK?] after 60 mn.

compounds in different test systems may also affect the capacity of individual compounds to react and quench different radicals (Salga *et al.*, 2014). The ascorbic acid standard exhibited $IC_{50} = 83.15 \mu\text{g ml}^{-1}$ after 60 min. In the DPPH scavenging activity, for quantitative structure–activity relationship (QSAR) evaluation, phenolic compounds (ascorbic acid) were more active than aniline compounds (synthesized hydrazones) due to the lower bond-dissociation energies (BDE) of O–H with respect to that of N–H. Thus, the phenolic compounds showed a comparatively easier ability to lose a H atom than anilines (Bendary *et al.*, 2013).

Acknowledgements

The authors are grateful to Professor P. Mosset (Rennes University) for the RMN analysis and to Dr C. Trifa (Constantine University) for the powder X-ray spectral analysis. Professors M. Bouhenguel and H. Bouchemma, the ex-Director and Director, respectively, of the Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Larbi Ben M'Hidi University, Oum El Bouaghi, are also gratefully acknowledged for helpful advice.

Funding information

Funding for this research was provided by: Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique.

References

- Abdel-Fattah, M. E., Salem, E. E. & Mahmoud, M. A. (2000). *Indian J. Heterocycl. Chem.* **10**, 121–128.
- Aksöz, B. E. & Ertan, R. (2012). *Fabrad J. Pharm. Sci.* **37**, 205–216.
- Al-Hazmi, G. A. & El-Asmy, A. A. (2009). *J. Coord. Chem.* **62**, 337–345.
- Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A. G. & Taylor, R. (1987). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. S1–19.
- Alsaygh, A., Al-Humaidi, J. & Al-Najjar, I. (2014). *IJOCC*, **4**, 116–121.
- Asouri, M., Ataee, R., Ahmadi, A. A., Amini, A. & Moshaei, M. R. (2013). *Asian J. Chem.* **25**, 7593–7595.
- Belskaya, N. P., Dehaen, W. & Bakulev, V. A. (2010). *ARKIVOC*, pp. 275–332.
- Bendary, E., Francis, R. R., Ali, H. M. G., Sarwat, M. I. & El Hady, S. (2013). *Ann. Agric. Sci.* **58**, 173–181.
- Bentabet, N., Boucherit-Otmani, Z. & Boucherit, K. (2014). *Phytotherapie*, **12**, 364–371.
- Boligon, A. A., Machado, M. M. & Athayde, M. L. (2014). *Med. Chem.* **4**, 517–522.
- Brandenburg, K. & Berndt, M. (2001). *DIAMOND*. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.
- Braun, R. U., Ansorge, M. & Müller, T. J. J. (2006). *Chem. Eur. J.* **12**, 9081–9094.
- Braun, R., Dittmar, W. & Goricke, D. (1978). *Naturwissenschaften*, **65**, 267.
- Brehme, R., Enders, D., Fernandez, R. & Lassaletta, J. M. (2007). *Eur. J. Org. Chem.* pp. 5629–5660.
- Bruker (2011). *APEX2*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2005). *J. Appl. Cryst.* **38**, 381–388.
- Chaur, M. N., Collado, D. & Lehn, J. M. (2011). *Chem. Eur. J.* **17**, 248–258.
- Constantin, S., Pnzariu, A., Vasincu, I., Apotrosoaei, M., Confederat, L., Buron, F., Routier, S. & Profire, L. (2015). *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* **119**, 910–916.
- Dragana, D. B., Marina, M., Branka, I. & Ivana, C. (2014). *Indian J. Med. Res.* **140**, 130–137.
- Dutkiewicz, G., Samshuddin, S., Narayana, B., Yathirajan, H. S. & Kubicki, M. (2009). *Acta Cryst.* **E65**, o3255–o3256.
- Ersan, S., Nacak, S., Berkem, R. & zden, T. O. (1997). *Arzneim Forsch/Drug Res.* **47**, 963–965.
- Fadare, O. A., Akinpelu, D. A., Ejemubu, H. & Obafemi, C. A. (2014). *Afr. J. Pure Appl. Chem.* **8**(4), 68–77.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Garg, B. S., Choudhury, M. R. & Dixit, R. D. (1989). *Proc. Indian Acad. Sci.* **101**, 361–369.
- Gould, E. S. (1959). *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, pp. 218–458. New York: Holt, Rinehart & Winston.
- Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. (2016). *Acta Cryst.* **B72**, 171–179.
- Hamidian, K., Irandoust, M., Rafiee, E. & Joshaghani, M. (2012). *Z. Naturforsch. Teil B*, **67**, 159–164.
- Issa, R. M., Khedr, A. M. & Rizk, H. (2008). *J. Chin. Chem. Soc.* **55**, 875–884.
- Kant, R., Gupta, V. K., Kapoor, K., Sapnakumari, M., Sarojini, B. K. & Narayana, B. (2012). *Acta Cryst.* **E68**, o2193.
- Khanmohammadi, H. & Darvishpour, M. (2009). *Dyes Pigm.* **81**, 167–173.
- Kim, S. & Yoon, J. Y. (2004). *Sci. Synth.* **27**, 671–772.
- Kumara, T. H. S., Nagendrappa, G., Chandrika, N., Sowmya, H. B. V., Kaur, M., Jasinski, J. P. & Glidewell, C. (2016). *Acta Cryst.* **C72**, 670–678.
- Kumbhar, D. D., Waghmare, B. Y., Pathade, G. R. & Pardeshi, S. K. (2014). *Der Pharm. Lett.* **6**, 224–229.
- Louati, Y. & Shaarawy, T. (2012). *J. Curr. Glaucoma Pract.* **6**(3), 104–107.
- Moussaoui, F., Zellagui, A., Segueni, N., Touil, A. & Rhouati, S. (2010). *Rec. Nat. Prod.* **4**, 91–95.
- Nikolaevskii, A. N., Knigaa, O. P., Khizhana, E. I., Tikhonova, G. A., Vinogradova, V. V. & Khizhanb, A. I. (2012). *Russ. J. Phys. Chem. A*, **86**, 1816–1820.
- Noulsri, E., Richardson, R., Lerdwana, S., Fucharoen, S., Yamagishi, T., Kalinowski, D. S. & Pattanapanyasat, K. (2009). *Am. J. Hematol.* **84**, 170–176.
- Özel, A. D., Durmus, Z., Yilmaz, I., Çukurovali, A. & Kiliç, E. (2009). *Acta Chim. Slov.* **56**, 797–806.
- Ponce, A. G., Fritz, R., del Valle, C. E. & Roura, S. I. (2003). *Lebenson Wiss Technol.* **36**, 679–684.
- Robinson, J. M. A., Philp, D., Harris, K. D. M. & Kariuki, B. M. (2000). *New J. Chem.* **24**, 799–806.
- Rollas, S. & Küçükgülzel, S. G. (2007). *Molecules*, **12**, 1910–1939.
- Romero, E. L., D'Vries, R. F., Zuluaga, F. & Chaur, M. N. (2015). *J. Braz. Chem. Soc.* **26**, 1265–1273.
- Sachin, S. K., Tambe, S. T., Grampurohit, N. D. & Gaikwad, D. D. (2012). *IJRPC*, **2**, 1086–1092.
- Salga, M. S., Sada, I. & Mustapha, A. (2014). *Orient. J. Chem.* **30**, 1529–1534.
- Sanchez-Moreno, C., Larrauri, J. A. & Saura-Calixto, F. (1998). *J. Sci. Food Agric.* **76**, 270–276.
- Selem, H. S., El-Inany, G. A., El-Shetary, B. A. & Mousa, M. A. (2011). *Chem. Cent. J.* **5**, 1–9.
- Shakhatareh, Y., Baum, M., Haddad, N., Alrababah, M. & Ceccarelli, S. (2016). *Genet. Resour. Crop. Evol.* **63**, 813–822.
- Sheldrick, G. M. (2002). *SADABS*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Sid, A., Lamara, K., Mokhtari, M., Ziani, N. & Mosset, P. (2011). *Eur. J. Chem.* **2**, 311–313.

- Sid, A., Mahdi, F., Messai, A., Ziani, N. & Mokhtari, M. (2015). *J. Chem. Bio. Phy. Sci. Sect. A*, **5**, 1125–1130.
- Sid, A., Ziani, N., Demmen Debbih, O., Mokhtari, M. & Lamara, K. (2013). *Eur. J. Chem.* **4**, 268–271.
- Singh, R. B. (1982). *Talanta*, **29**, 77–84.
- Singh, N., Ranjana, R., Kumari, M. & kumar, B. (2016). *IJPCR*, **8**(3), 162–166.
- Steiner, T. (1994). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* pp. 2341–2342.
- Su, X. & Aprahamian, I. (2014). *Chem. Soc. Rev.* **43**, 1963–1981.
- Suroor, A. K., Mullick, P., Pandit, S. & Kaushik, D. (2009). *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* **66**, 169–172.
- Tatum, L., Su, X. & Aprahamian, I. (2014). *Acc. Chem. Res.* **47**, 2141–2149.
- Treadwell, E. M. (2006). *Acta Cryst.* **E62**, o5899–o5900.
- Trzesowska-Kruszynska, A. (2015). *CrystEngComm*, **17**, 7702–7716.
- Uppal, G., Bala, S., Kamboj, S. & Saini, M. (2011). *Der Pharma Chem.* **3**, 250–268.
- Venkatachalam, H., Yogendra, N. & Jayashree, B. S. (2012). *IJCEA*, **3**(3), 216–219.
- Venkatesh, T., Bodke, Y. D., Kenchappa, R. & Telkar, S. (2016). *Med. Chem. (Los Angeles)*, **6**, 440–448.
- Vicini, P. a., Zani, F. a., Cozzini, P. b. & Doytchinova, I. (2002). *Eur. J. Med. Chem.* **37**, 553–564.
- Vicini, P., Incerti, M., Doytchinova, I. A., Colla, P., Busonera, B. & Loddo, R. (2006). *Eur. J. Med. Chem.* **41**, 624–632.
- Vittorio, F., Ronsisvalle, G., Marrazzo, A. & Blandini, G. (1995). *Il Farmaco*, **50**, 265–272.
- Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. (2007). *Crystal Explorer*. Version 1.5. University of Western Australia, Perth, Australia.
- Xavier, A. J., Thakur, M. & Marie, J. M. (2012). *J. Chem. Pharm. Res.* **4**, 986–990.
- Yildir, I., Perçiner, H., Fethi Sahin, M. & Abbasoglu, U. (1995). *Arch. Pharm.* **328**, 547–549.

supporting information

Acta Cryst. (2018). C74, 703-714 [https://doi.org/10.1107/S2053229618006812]

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

Ouafa Dammene Debbih, Assia Sid, Rafika Bouchene, Sofiane Bouacida, Wissam Mazouz and Nouredine Gherraf

Computing details

For both structures, data collection: *APEX2* (Bruker, 2011); cell refinement: *APEX2* (Bruker, 2011); data reduction: *APEX2* (Bruker, 2011); program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008) and *SIR2002* program (Burla *et al.*, 2005); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012) and *DIAMOND* (Brandenburg & Berndt, 2001); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 2012) and *CRYSCAL* (T. Roisnel, local program).

(*Z*)-1-(2,4-Dinitrophenyl)-2-[(*E*)-3-(4-methylphenyl)-1-phenylallylidene]hydrazine (H1)

Crystal data

C₂₂H₁₈N₄O₄

M_r = 402.4

Monoclinic, *P*2₁/*c*

a = 7.2520 (3) Å

b = 19.7485 (10) Å

c = 14.0347 (6) Å

β = 95.058 (2)°

V = 2002.17 (16) Å³

Z = 4

F(000) = 840

D_x = 1.335 Mg m⁻³

Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å

Cell parameters from 3232 reflections

θ = 2.8–25.3°

μ = 0.09 mm⁻¹

T = 298 K

Needle, red

0.12 × 0.05 × 0.04 mm

Data collection

Bruker APEXII
diffractometer

Radiation source: Enraf Nonius FR590

Graphite monochromator

CCD rotation images, thick slices scans

Absorption correction: multi-scan
(SADABS; Sheldrick, 2002)

T_{min} = 0.986, *T_{max}* = 0.991

13949 measured reflections

3356 independent reflections

2161 reflections with *I* > 2σ(*I*)

R_{int} = 0.047

θ_{max} = 24.7°, θ_{min} = 3.2°

h = -8→8

k = -23→23

l = -16→16

Refinement

Refinement on *F*²

Least-squares matrix: full

R[*F*² > 2σ(*F*²)] = 0.056

wR(*F*²) = 0.17

S = 1.06

3356 reflections

272 parameters

0 restraints

Primary atom site location: structure-invariant
direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

H-atom parameters constrained

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1019P)^2]$$

$$\text{where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

$$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.23 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Extinction correction: SHELXL,

$$F_c^* = kF_c[1 + 0.001x F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$$

Extinction coefficient: 0.033 (9)

Special details

Geometry. All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

Room-temperature intensity data were collected on an APEXII Bruker AXS diffractometer with CCD area-detector, Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and graphite monochromator. The structure was solved by direct methods using SIR2002 program (Burla *et al.*, 2005) and refinement was done by full-matrix least-squares on F^2 using the SHELXL97 program suite (Sheldrick, 2008). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
N1	0.7474 (2)	0.55748 (9)	0.44218 (12)	0.0559 (5)
O1	0.5823 (2)	0.69958 (9)	0.26075 (11)	0.0747 (5)
N2	0.7007 (2)	0.61835 (8)	0.39937 (12)	0.0549 (5)
H2	0.6448	0.6194	0.3427	0.066*
O3	0.8710 (3)	0.91178 (10)	0.55819 (15)	0.0961 (6)
O2	0.6152 (3)	0.80743 (9)	0.27526 (12)	0.0894 (6)
N3	0.6308 (3)	0.74993 (10)	0.30838 (13)	0.0599 (5)
O4	0.9572 (3)	0.85232 (10)	0.68293 (14)	0.0939 (6)
N4	0.8909 (3)	0.85720 (11)	0.59987 (16)	0.0704 (6)
C32	0.7104 (3)	0.74143 (10)	0.40560 (14)	0.0487 (5)
C21	0.5486 (3)	0.50385 (10)	0.31135 (15)	0.0531 (6)
C22	0.3631 (3)	0.48739 (12)	0.31576 (19)	0.0694 (7)
H22	0.3202	0.4745	0.3736	0.083*
C3	0.6618 (3)	0.37896 (11)	0.42806 (15)	0.0532 (5)
H3	0.5863	0.3748	0.3713	0.064*
C2	0.7254 (3)	0.44062 (10)	0.45119 (15)	0.0563 (6)
H2A	0.8094	0.4438	0.505	0.068*
C35	0.8694 (3)	0.73313 (12)	0.59125 (15)	0.0578 (6)
H35	0.9225	0.7309	0.654	0.069*
C31	0.7433 (2)	0.67671 (10)	0.44692 (14)	0.0471 (5)
C16	0.6646 (3)	0.25440 (11)	0.44172 (17)	0.0579 (6)
H16	0.6151	0.2521	0.3784	0.069*
C26	0.6091 (3)	0.52153 (11)	0.22450 (16)	0.0642 (6)
H26	0.733	0.5324	0.2207	0.077*
C1	0.6773 (3)	0.50320 (10)	0.40117 (15)	0.0518 (5)

C33	0.7566 (3)	0.80030 (11)	0.45597 (15)	0.0534 (6)
H33	0.7338	0.8425	0.4278	0.064*
C11	0.7000 (3)	0.31720 (10)	0.48404 (15)	0.0496 (5)
C34	0.8363 (3)	0.79536 (11)	0.54776 (15)	0.0546 (6)
C36	0.8241 (3)	0.67514 (11)	0.54203 (15)	0.0545 (6)
H36	0.8471	0.6336	0.5719	0.065*
C23	0.2424 (4)	0.49022 (13)	0.2338 (2)	0.0859 (8)
H23	0.1178	0.4801	0.2368	0.103*
C12	0.7711 (3)	0.31786 (11)	0.57929 (16)	0.0569 (6)
H12	0.7952	0.3591	0.6098	0.068*
C13	0.8066 (3)	0.25878 (12)	0.62936 (17)	0.0654 (6)
H13	0.8532	0.2609	0.6932	0.078*
C24	0.3062 (5)	0.50800 (13)	0.1479 (2)	0.0894 (9)
H24	0.2248	0.5095	0.0929	0.107*
C15	0.7019 (3)	0.19520 (12)	0.4924 (2)	0.0671 (7)
H15	0.6778	0.1538	0.4622	0.081*
C14	0.7743 (3)	0.19615 (12)	0.58681 (19)	0.0672 (7)
C25	0.4882 (5)	0.52337 (13)	0.14312 (18)	0.0808 (8)
H25	0.531	0.5351	0.0848	0.097*
C4	0.8156 (5)	0.13102 (15)	0.6417 (2)	0.1044 (10)
H4A	0.8647	0.1415	0.7058	0.157*
H4B	0.9046	0.105	0.6106	0.157*
H4C	0.7036	0.1053	0.6436	0.157*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
N1	0.0604 (11)	0.0528 (11)	0.0529 (11)	0.0019 (8)	-0.0043 (8)	0.0035 (8)
O1	0.1048 (14)	0.0645 (11)	0.0511 (9)	0.0063 (9)	-0.0137 (9)	-0.0036 (8)
N2	0.0627 (11)	0.0516 (11)	0.0480 (10)	-0.0002 (8)	-0.0089 (8)	0.0007 (8)
O3	0.1284 (17)	0.0615 (12)	0.0962 (14)	-0.0124 (11)	-0.0018 (12)	-0.0074 (10)
O2	0.1351 (17)	0.0644 (12)	0.0651 (11)	0.0033 (10)	-0.0111 (11)	0.0146 (9)
N3	0.0699 (12)	0.0614 (13)	0.0480 (11)	0.0053 (9)	0.0028 (9)	0.0058 (9)
O4	0.1135 (15)	0.0896 (14)	0.0739 (13)	-0.0135 (11)	-0.0174 (11)	-0.0211 (10)
N4	0.0724 (13)	0.0689 (15)	0.0693 (15)	-0.0090 (11)	0.0030 (11)	-0.0129 (12)
C32	0.0450 (11)	0.0575 (13)	0.0436 (11)	0.0008 (9)	0.0037 (9)	0.0024 (9)
C21	0.0621 (14)	0.0443 (12)	0.0511 (13)	0.0056 (9)	-0.0045 (10)	-0.0027 (9)
C22	0.0680 (16)	0.0696 (16)	0.0687 (16)	-0.0014 (12)	-0.0045 (12)	0.0002 (12)
C3	0.0525 (12)	0.0594 (14)	0.0466 (12)	0.0052 (10)	-0.0015 (9)	-0.0015 (10)
C2	0.0606 (13)	0.0561 (14)	0.0500 (12)	0.0025 (10)	-0.0075 (10)	0.0019 (10)
C35	0.0508 (12)	0.0733 (15)	0.0480 (12)	-0.0068 (11)	-0.0027 (9)	-0.0044 (11)
C31	0.0420 (11)	0.0546 (13)	0.0448 (11)	-0.0013 (9)	0.0036 (9)	-0.0003 (9)
C16	0.0530 (13)	0.0592 (14)	0.0605 (13)	-0.0046 (10)	-0.0005 (10)	-0.0042 (11)
C26	0.0807 (16)	0.0583 (14)	0.0530 (14)	0.0071 (11)	0.0026 (12)	-0.0045 (11)
C1	0.0528 (13)	0.0533 (13)	0.0486 (12)	0.0016 (10)	0.0011 (9)	-0.0017 (10)
C33	0.0505 (12)	0.0545 (13)	0.0561 (14)	-0.0015 (9)	0.0091 (10)	0.0037 (10)
C11	0.0427 (11)	0.0522 (12)	0.0531 (12)	0.0006 (9)	0.0008 (9)	-0.0002 (9)
C34	0.0476 (12)	0.0596 (14)	0.0563 (13)	-0.0057 (10)	0.0036 (10)	-0.0068 (10)

C36	0.0526 (12)	0.0599 (13)	0.0498 (12)	-0.0025 (10)	-0.0029 (9)	0.0061 (10)
C23	0.0727 (17)	0.0791 (19)	0.100 (2)	-0.0018 (13)	-0.0257 (15)	-0.0052 (16)
C12	0.0590 (13)	0.0557 (13)	0.0543 (13)	-0.0002 (10)	-0.0045 (10)	-0.0003 (10)
C13	0.0598 (14)	0.0735 (17)	0.0610 (14)	0.0025 (11)	-0.0054 (11)	0.0118 (12)
C24	0.117 (3)	0.0716 (18)	0.071 (2)	0.0090 (16)	-0.0399 (17)	-0.0060 (14)
C15	0.0593 (14)	0.0513 (14)	0.0916 (19)	-0.0051 (10)	0.0109 (13)	-0.0032 (12)
C14	0.0570 (14)	0.0614 (16)	0.0840 (18)	0.0031 (11)	0.0100 (13)	0.0170 (13)
C25	0.117 (2)	0.0716 (17)	0.0512 (15)	0.0102 (16)	-0.0093 (14)	-0.0037 (12)
C4	0.114 (2)	0.0755 (19)	0.124 (3)	0.0091 (16)	0.013 (2)	0.0379 (18)

Geometric parameters (Å, °)

N1—C1	1.299 (3)	C31—C36	1.410 (3)
N1—N2	1.373 (2)	C16—C15	1.383 (3)
O1—N3	1.232 (2)	C16—C11	1.389 (3)
N2—C31	1.354 (2)	C16—H16	0.93
N2—H2	0.86	C26—C25	1.377 (4)
O3—N4	1.229 (3)	C26—H26	0.93
O2—N3	1.228 (2)	C33—C34	1.368 (3)
N3—C32	1.444 (3)	C33—H33	0.93
O4—N4	1.225 (3)	C11—C12	1.390 (3)
N4—C34	1.460 (3)	C36—H36	0.93
C32—C33	1.386 (3)	C23—C24	1.374 (4)
C32—C31	1.415 (3)	C23—H23	0.93
C21—C26	1.376 (3)	C12—C13	1.375 (3)
C21—C22	1.391 (3)	C12—H12	0.93
C21—C1	1.501 (3)	C13—C14	1.384 (3)
C22—C23	1.384 (4)	C13—H13	0.93
C22—H22	0.93	C24—C25	1.362 (4)
C3—C2	1.332 (3)	C24—H24	0.93
C3—C11	1.464 (3)	C15—C14	1.382 (4)
C3—H3	0.93	C15—H15	0.93
C2—C1	1.449 (3)	C14—C4	1.516 (3)
C2—H2A	0.93	C25—H25	0.93
C35—C36	1.363 (3)	C4—H4A	0.96
C35—C34	1.384 (3)	C4—H4B	0.96
C35—H35	0.93	C4—H4C	0.96
C1—N1—N2	117.18 (18)	C34—C33—C32	118.90 (19)
C31—N2—N1	119.54 (17)	C34—C33—H33	120.5
C31—N2—H2	120.2	C32—C33—H33	120.5
N1—N2—H2	120.2	C16—C11—C12	117.3 (2)
O2—N3—O1	121.91 (19)	C16—C11—C3	119.7 (2)
O2—N3—C32	118.74 (19)	C12—C11—C3	123.03 (19)
O1—N3—C32	119.34 (18)	C33—C34—C35	121.4 (2)
O4—N4—O3	122.8 (2)	C33—C34—N4	119.0 (2)
O4—N4—C34	118.5 (2)	C35—C34—N4	119.5 (2)
O3—N4—C34	118.7 (2)	C35—C36—C31	121.5 (2)

C33—C32—C31	121.61 (19)	C35—C36—H36	119.2
C33—C32—N3	116.29 (18)	C31—C36—H36	119.2
C31—C32—N3	122.09 (19)	C24—C23—C22	120.2 (3)
C26—C21—C22	118.9 (2)	C24—C23—H23	119.9
C26—C21—C1	121.53 (19)	C22—C23—H23	119.9
C22—C21—C1	119.53 (19)	C13—C12—C11	121.4 (2)
C23—C22—C21	119.8 (3)	C13—C12—H12	119.3
C23—C22—H22	120.1	C11—C12—H12	119.3
C21—C22—H22	120.1	C12—C13—C14	121.4 (2)
C2—C3—C11	125.8 (2)	C12—C13—H13	119.3
C2—C3—H3	117.1	C14—C13—H13	119.3
C11—C3—H3	117.1	C25—C24—C23	120.2 (3)
C3—C2—C1	126.7 (2)	C25—C24—H24	119.9
C3—C2—H2A	116.6	C23—C24—H24	119.9
C1—C2—H2A	116.6	C14—C15—C16	121.5 (2)
C36—C35—C34	119.9 (2)	C14—C15—H15	119.3
C36—C35—H35	120.1	C16—C15—H15	119.3
C34—C35—H35	120.1	C15—C14—C13	117.5 (2)
N2—C31—C36	120.38 (19)	C15—C14—C4	121.2 (3)
N2—C31—C32	122.96 (18)	C13—C14—C4	121.4 (3)
C36—C31—C32	116.66 (19)	C24—C25—C26	120.1 (3)
C15—C16—C11	121.0 (2)	C24—C25—H25	119.9
C15—C16—H16	119.5	C26—C25—H25	119.9
C11—C16—H16	119.5	C14—C4—H4A	109.5
C21—C26—C25	120.8 (2)	C14—C4—H4B	109.5
C21—C26—H26	119.6	H4A—C4—H4B	109.5
C25—C26—H26	119.6	C14—C4—H4C	109.5
N1—C1—C2	114.9 (2)	H4A—C4—H4C	109.5
N1—C1—C21	123.73 (18)	H4B—C4—H4C	109.5
C2—C1—C21	121.30 (18)		
C1—N1—N2—C31	168.76 (16)	C15—C16—C11—C3	179.04 (17)
O2—N3—C32—C33	2.7 (3)	C2—C3—C11—C16	-164.07 (19)
O1—N3—C32—C33	-178.09 (17)	C2—C3—C11—C12	16.0 (3)
O2—N3—C32—C31	-176.09 (18)	C32—C33—C34—C35	-0.8 (3)
O1—N3—C32—C31	3.2 (3)	C32—C33—C34—N4	177.95 (16)
C26—C21—C22—C23	-1.2 (3)	C36—C35—C34—C33	0.7 (3)
C1—C21—C22—C23	177.7 (2)	C36—C35—C34—N4	-177.99 (17)
C11—C3—C2—C1	-174.50 (18)	O4—N4—C34—C33	177.9 (2)
N1—N2—C31—C36	-4.1 (3)	O3—N4—C34—C33	-3.2 (3)
N1—N2—C31—C32	175.92 (16)	O4—N4—C34—C35	-3.3 (3)
C33—C32—C31—N2	-179.60 (16)	O3—N4—C34—C35	175.54 (18)
N3—C32—C31—N2	-0.9 (3)	C34—C35—C36—C31	-0.1 (3)
C33—C32—C31—C36	0.4 (3)	N2—C31—C36—C35	179.55 (17)
N3—C32—C31—C36	179.10 (17)	C32—C31—C36—C35	-0.5 (3)
C22—C21—C26—C25	0.4 (3)	C21—C22—C23—C24	1.2 (4)
C1—C21—C26—C25	-178.5 (2)	C16—C11—C12—C13	0.6 (3)
N2—N1—C1—C2	-177.78 (15)	C3—C11—C12—C13	-179.51 (18)

N2—N1—C1—C21	-0.6 (3)	C11—C12—C13—C14	0.5 (3)
C3—C2—C1—N1	174.99 (19)	C22—C23—C24—C25	-0.5 (4)
C3—C2—C1—C21	-2.3 (3)	C11—C16—C15—C14	0.4 (3)
C26—C21—C1—N1	69.3 (3)	C16—C15—C14—C13	0.6 (3)
C22—C21—C1—N1	-109.5 (2)	C16—C15—C14—C4	-179.7 (2)
C26—C21—C1—C2	-113.6 (2)	C12—C13—C14—C15	-1.1 (3)
C22—C21—C1—C2	67.5 (3)	C12—C13—C14—C4	179.3 (2)
C31—C32—C33—C34	0.2 (3)	C23—C24—C25—C26	-0.3 (4)
N3—C32—C33—C34	-178.57 (17)	C21—C26—C25—C24	0.4 (4)
C15—C16—C11—C12	-1.1 (3)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N2—H2...O1	0.86	1.99	2.608 (2)	128
N2—H2...N3	0.86	2.62	2.921 (2)	102
C16—H16...O1 ⁱ	0.93	2.54	3.397 (3)	154
C36—H36...N1	0.93	2.42	2.745 (3)	100

Symmetry code: (i) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$.

(Z)-1-[(*E*)-3-(4-Chlorophenyl)-1-(naphthalen-1-yl)allylidene]-2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazine (H2)

Crystal data

C₂₅H₁₇ClN₄O₄

M_r = 472.88

Monoclinic, *P*2₁/*c*

a = 7.3922 (4) Å

b = 20.9233 (14) Å

c = 14.7828 (9) Å

β = 100.571 (2)°

V = 2247.6 (2) Å³

Z = 4

F(000) = 976

D_x = 1.397 Mg m⁻³

Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å

Cell parameters from 2922 reflections

θ = 2.4–22.6°

μ = 0.21 mm⁻¹

T = 298 K

Needle, red

0.13 × 0.05 × 0.03 mm

Data collection

Bruker APEXII
diffractometer

Radiation source: Enraf Nonius FR590

Graphite monochromator

CCD rotation images, thick slices scans

Absorption correction: multi-scan
(SADABS; Sheldrick, 2002)

T_{min} = 0.913, *T_{max}* = 0.981

12563 measured reflections

3780 independent reflections

2340 reflections with *I* > 2σ(*I*)

R_{int} = 0.038

θ_{max} = 24.7°, θ_{min} = 2.8°

h = -7→8

k = -24→24

l = -17→17

Refinement

Refinement on *F*²

Least-squares matrix: full

R[*F*² > 2σ(*F*²)] = 0.053

wR(*F*²) = 0.167

S = 1.02

3780 reflections

307 parameters

0 restraints

Primary atom site location: structure-invariant
direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier
map

Hydrogen site location: inferred from
neighbouring sites

H-atom parameters constrained

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0932P)^2 + 0.1167P]$$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.19 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.28 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Special details

Geometry. All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

Room-temperature intensity data were collected on an APEXII Bruker AXS diffractometer with CCD area-detector, Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and graphite monochromator. The structure was solved by direct methods using SIR2002 program (Burla *et al.*, 2005) and refinement was done by full-matrix least-squares on F^2 using the SHELXL97 program suite (Sheldrick, 2008). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Cl1	0.93794 (14)	0.84936 (4)	0.40527 (7)	0.1075 (4)
N2	0.7184 (3)	0.37627 (9)	0.58667 (14)	0.0560 (6)
H2A	0.7441	0.3749	0.6458	0.067*
N1	0.7413 (3)	0.43191 (9)	0.54119 (14)	0.0552 (6)
O1	0.7676 (4)	0.29844 (11)	0.72685 (13)	0.0965 (8)
O3	0.4168 (4)	0.11197 (11)	0.42511 (17)	0.1062 (8)
C32	0.6412 (3)	0.26362 (11)	0.58022 (16)	0.0501 (6)
C3	0.8611 (3)	0.59650 (11)	0.58416 (17)	0.0534 (6)
H3	0.8831	0.5973	0.6481	0.064*
C30	0.6663 (3)	0.50137 (10)	0.73798 (16)	0.0497 (6)
C34	0.5100 (3)	0.21718 (11)	0.43665 (18)	0.0541 (6)
C2	0.8146 (4)	0.54067 (12)	0.54467 (18)	0.0574 (7)
H2	0.7970	0.5390	0.4808	0.069*
C33	0.5674 (3)	0.21077 (12)	0.52979 (18)	0.0542 (6)
H33	0.5571	0.1718	0.5586	0.065*
C11	0.8817 (3)	0.65724 (11)	0.53786 (17)	0.0500 (6)
C29	0.4982 (3)	0.52450 (12)	0.68715 (19)	0.0581 (7)
H29	0.4791	0.5246	0.6232	0.070*
O2	0.6936 (4)	0.20011 (11)	0.70958 (14)	0.1084 (9)
C22	0.9691 (4)	0.45568 (13)	0.7485 (2)	0.0687 (8)
H22	1.0642	0.4412	0.7205	0.082*
C25	0.6898 (4)	0.50055 (12)	0.83553 (17)	0.0607 (7)
N3	0.7035 (4)	0.25359 (12)	0.67784 (15)	0.0708 (7)
C36	0.5963 (3)	0.32661 (12)	0.44216 (17)	0.0561 (7)
H36	0.6073	0.3649	0.4117	0.067*
C31	0.6550 (3)	0.32353 (11)	0.53817 (16)	0.0460 (6)
C13	0.8484 (4)	0.72431 (14)	0.4028 (2)	0.0668 (8)
H13	0.8134	0.7293	0.3395	0.080*
C1	0.7887 (3)	0.48140 (11)	0.59293 (17)	0.0527 (6)

C21	0.8130 (3)	0.47949 (11)	0.69606 (17)	0.0536 (6)
C16	0.9550 (4)	0.70994 (12)	0.58946 (19)	0.0596 (7)
H16	0.9923	0.7055	0.6527	0.072*
C15	0.9739 (4)	0.76855 (13)	0.5493 (2)	0.0661 (8)
H15	1.0229	0.8031	0.5851	0.079*
C14	0.9198 (4)	0.77515 (12)	0.4565 (2)	0.0633 (7)
C26	0.5464 (6)	0.52525 (15)	0.8769 (2)	0.0852 (10)
H26	0.5604	0.5261	0.9407	0.102*
N4	0.4275 (4)	0.16207 (12)	0.3849 (2)	0.0766 (7)
C35	0.5235 (4)	0.27449 (12)	0.39261 (18)	0.0590 (7)
H35	0.4834	0.2777	0.3294	0.071*
O4	0.3693 (4)	0.16852 (11)	0.30282 (18)	0.1181 (10)
C12	0.8288 (4)	0.66594 (13)	0.44310 (18)	0.0596 (7)
H12	0.7794	0.6318	0.4065	0.072*
C28	0.3648 (4)	0.54648 (14)	0.7308 (3)	0.0786 (9)
H28	0.2545	0.5610	0.6963	0.094*
C23	0.9876 (5)	0.45285 (15)	0.8457 (3)	0.0900 (11)
H23	1.0936	0.4358	0.8812	0.108*
C27	0.3896 (6)	0.54761 (15)	0.8252 (3)	0.0947 (12)
H27	0.2974	0.5640	0.8538	0.114*
C24	0.8503 (6)	0.47504 (16)	0.8864 (2)	0.0831 (10)
H24	0.8638	0.4732	0.9502	0.100*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C11	0.1236 (8)	0.0636 (5)	0.1375 (9)	0.0011 (5)	0.0301 (7)	0.0296 (5)
N2	0.0744 (15)	0.0485 (12)	0.0461 (12)	-0.0070 (10)	0.0139 (11)	-0.0018 (10)
N1	0.0702 (14)	0.0454 (12)	0.0532 (13)	-0.0048 (10)	0.0196 (10)	-0.0006 (10)
O1	0.157 (2)	0.0730 (14)	0.0521 (12)	-0.0226 (14)	-0.0005 (13)	0.0004 (11)
O3	0.145 (2)	0.0547 (13)	0.1084 (18)	-0.0221 (13)	-0.0038 (16)	-0.0051 (13)
C32	0.0548 (15)	0.0514 (14)	0.0453 (14)	0.0031 (12)	0.0126 (11)	0.0016 (12)
C3	0.0550 (15)	0.0521 (15)	0.0524 (14)	-0.0035 (11)	0.0081 (12)	-0.0024 (12)
C30	0.0605 (16)	0.0364 (12)	0.0519 (15)	-0.0075 (11)	0.0098 (13)	0.0008 (11)
C34	0.0509 (15)	0.0486 (15)	0.0601 (16)	-0.0028 (11)	0.0036 (12)	-0.0081 (13)
C2	0.0687 (17)	0.0523 (15)	0.0538 (15)	-0.0033 (13)	0.0176 (13)	-0.0006 (12)
C33	0.0559 (16)	0.0452 (14)	0.0628 (17)	-0.0013 (12)	0.0142 (13)	0.0018 (12)
C11	0.0454 (14)	0.0477 (14)	0.0581 (16)	0.0004 (11)	0.0131 (12)	-0.0026 (12)
C29	0.0558 (16)	0.0532 (15)	0.0662 (17)	-0.0018 (13)	0.0138 (14)	0.0069 (13)
O2	0.192 (3)	0.0673 (14)	0.0635 (14)	-0.0162 (15)	0.0169 (14)	0.0134 (11)
C22	0.0606 (18)	0.0592 (16)	0.081 (2)	0.0042 (13)	-0.0019 (15)	0.0001 (15)
C25	0.090 (2)	0.0466 (14)	0.0440 (15)	-0.0155 (14)	0.0081 (15)	0.0001 (12)
N3	0.1024 (19)	0.0575 (14)	0.0529 (15)	-0.0068 (13)	0.0149 (13)	0.0038 (13)
C36	0.0624 (16)	0.0501 (14)	0.0563 (16)	0.0007 (12)	0.0120 (13)	0.0041 (13)
C31	0.0456 (14)	0.0461 (13)	0.0484 (14)	0.0008 (11)	0.0141 (11)	-0.0019 (11)
C13	0.0678 (18)	0.0711 (19)	0.0620 (17)	0.0052 (15)	0.0129 (14)	0.0098 (15)
C1	0.0554 (15)	0.0494 (14)	0.0542 (15)	-0.0046 (12)	0.0129 (12)	-0.0045 (12)
C21	0.0574 (16)	0.0420 (13)	0.0590 (16)	-0.0048 (12)	0.0048 (13)	-0.0013 (12)

C16	0.0577 (16)	0.0539 (16)	0.0669 (17)	-0.0036 (13)	0.0105 (13)	-0.0078 (14)
C15	0.0597 (17)	0.0495 (16)	0.089 (2)	-0.0074 (13)	0.0145 (16)	-0.0082 (15)
C14	0.0537 (17)	0.0504 (15)	0.087 (2)	0.0030 (12)	0.0171 (15)	0.0074 (15)
C26	0.135 (3)	0.0618 (19)	0.069 (2)	-0.023 (2)	0.046 (2)	-0.0049 (16)
N4	0.0838 (18)	0.0639 (17)	0.0758 (18)	-0.0057 (13)	-0.0023 (14)	-0.0106 (14)
C35	0.0656 (18)	0.0593 (17)	0.0498 (15)	0.0010 (13)	0.0044 (13)	0.0006 (13)
O4	0.166 (3)	0.0887 (17)	0.0804 (17)	-0.0266 (16)	-0.0271 (17)	-0.0136 (14)
C12	0.0607 (17)	0.0536 (15)	0.0645 (18)	-0.0025 (12)	0.0112 (14)	-0.0050 (13)
C28	0.074 (2)	0.0643 (18)	0.106 (3)	0.0043 (15)	0.0399 (19)	0.0164 (18)
C23	0.089 (3)	0.071 (2)	0.091 (3)	-0.0050 (18)	-0.034 (2)	0.0108 (19)
C27	0.112 (3)	0.0601 (19)	0.130 (4)	0.0017 (19)	0.071 (3)	0.002 (2)
C24	0.114 (3)	0.073 (2)	0.0547 (18)	-0.023 (2)	-0.005 (2)	0.0013 (16)

Geometric parameters (Å, °)

C11—C14	1.743 (3)	C22—C21	1.361 (4)
N2—C31	1.352 (3)	C22—C23	1.419 (5)
N2—N1	1.370 (3)	C22—H22	0.9300
N2—H2A	0.8600	C25—C24	1.390 (4)
N1—C1	1.297 (3)	C25—C26	1.415 (4)
O1—N3	1.226 (3)	C36—C35	1.368 (3)
O3—N4	1.215 (3)	C36—C31	1.407 (3)
C32—C33	1.388 (3)	C36—H36	0.9300
C32—C31	1.411 (3)	C13—C14	1.373 (4)
C32—N3	1.447 (3)	C13—C12	1.378 (4)
C3—C2	1.323 (3)	C13—H13	0.9300
C3—C11	1.465 (3)	C1—C21	1.503 (3)
C3—H3	0.9300	C16—C15	1.381 (4)
C30—C29	1.415 (3)	C16—H16	0.9300
C30—C21	1.420 (3)	C15—C14	1.364 (4)
C30—C25	1.421 (3)	C15—H15	0.9300
C34—C33	1.371 (3)	C26—C27	1.349 (5)
C34—C35	1.377 (3)	C26—H26	0.9300
C34—N4	1.455 (3)	N4—O4	1.218 (3)
C2—C1	1.461 (3)	C35—H35	0.9300
C2—H2	0.9300	C12—H12	0.9300
C33—H33	0.9300	C28—C27	1.374 (5)
C11—C16	1.393 (3)	C28—H28	0.9300
C11—C12	1.395 (3)	C23—C24	1.354 (5)
C29—C28	1.354 (4)	C23—H23	0.9300
C29—H29	0.9300	C27—H27	0.9300
O2—N3	1.221 (3)	C24—H24	0.9300
C31—N2—N1	119.68 (19)	C14—C13—C12	119.8 (3)
C31—N2—H2A	120.2	C14—C13—H13	120.1
N1—N2—H2A	120.2	C12—C13—H13	120.1
C1—N1—N2	115.7 (2)	N1—C1—C2	115.8 (2)
C33—C32—C31	121.6 (2)	N1—C1—C21	123.1 (2)

C33—C32—N3	116.2 (2)	C2—C1—C21	121.1 (2)
C31—C32—N3	122.2 (2)	C22—C21—C30	120.3 (2)
C2—C3—C11	126.9 (2)	C22—C21—C1	121.2 (2)
C2—C3—H3	116.5	C30—C21—C1	118.4 (2)
C11—C3—H3	116.5	C15—C16—C11	121.8 (3)
C29—C30—C21	123.1 (2)	C15—C16—H16	119.1
C29—C30—C25	118.4 (2)	C11—C16—H16	119.1
C21—C30—C25	118.6 (2)	C14—C15—C16	119.3 (3)
C33—C34—C35	121.6 (2)	C14—C15—H15	120.4
C33—C34—N4	118.3 (2)	C16—C15—H15	120.4
C35—C34—N4	120.1 (2)	C15—C14—C13	120.9 (3)
C3—C2—C1	125.5 (2)	C15—C14—C11	119.7 (2)
C3—C2—H2	117.2	C13—C14—C11	119.4 (2)
C1—C2—H2	117.2	C27—C26—C25	121.0 (3)
C34—C33—C32	118.7 (2)	C27—C26—H26	119.5
C34—C33—H33	120.6	C25—C26—H26	119.5
C32—C33—H33	120.6	O3—N4—O4	122.7 (3)
C16—C11—C12	117.1 (2)	O3—N4—C34	119.0 (3)
C16—C11—C3	119.6 (2)	O4—N4—C34	118.3 (3)
C12—C11—C3	123.2 (2)	C36—C35—C34	119.8 (2)
C28—C29—C30	120.6 (3)	C36—C35—H35	120.1
C28—C29—H29	119.7	C34—C35—H35	120.1
C30—C29—H29	119.7	C13—C12—C11	121.1 (2)
C21—C22—C23	120.4 (3)	C13—C12—H12	119.4
C21—C22—H22	119.8	C11—C12—H12	119.4
C23—C22—H22	119.8	C29—C28—C27	121.1 (3)
C24—C25—C26	122.6 (3)	C29—C28—H28	119.5
C24—C25—C30	119.2 (3)	C27—C28—H28	119.5
C26—C25—C30	118.2 (3)	C24—C23—C22	119.7 (3)
O2—N3—O1	121.2 (2)	C24—C23—H23	120.2
O2—N3—C32	119.1 (2)	C22—C23—H23	120.2
O1—N3—C32	119.7 (2)	C26—C27—C28	120.7 (3)
C35—C36—C31	121.4 (2)	C26—C27—H27	119.7
C35—C36—H36	119.3	C28—C27—H27	119.7
C31—C36—H36	119.3	C23—C24—C25	121.7 (3)
N2—C31—C36	120.7 (2)	C23—C24—H24	119.1
N2—C31—C32	122.5 (2)	C25—C24—H24	119.1
C36—C31—C32	116.8 (2)		
C31—N2—N1—C1	174.8 (2)	C25—C30—C21—C22	2.9 (3)
C11—C3—C2—C1	-177.6 (2)	C29—C30—C21—C1	0.4 (3)
C35—C34—C33—C32	-0.1 (4)	C25—C30—C21—C1	-179.1 (2)
N4—C34—C33—C32	-178.1 (2)	N1—C1—C21—C22	79.5 (3)
C31—C32—C33—C34	1.2 (4)	C2—C1—C21—C22	-101.7 (3)
N3—C32—C33—C34	-178.6 (2)	N1—C1—C21—C30	-98.5 (3)
C2—C3—C11—C16	-171.5 (3)	C2—C1—C21—C30	80.3 (3)
C2—C3—C11—C12	9.3 (4)	C12—C11—C16—C15	0.5 (4)
C21—C30—C29—C28	-178.1 (2)	C3—C11—C16—C15	-178.7 (2)

C25—C30—C29—C28	1.3 (4)	C11—C16—C15—C14	-0.2 (4)
C29—C30—C25—C24	176.8 (2)	C16—C15—C14—C13	-0.4 (4)
C21—C30—C25—C24	-3.7 (3)	C16—C15—C14—C11	178.5 (2)
C29—C30—C25—C26	-2.4 (3)	C12—C13—C14—C15	0.8 (4)
C21—C30—C25—C26	177.0 (2)	C12—C13—C14—C11	-178.17 (19)
C33—C32—N3—O2	2.2 (4)	C24—C25—C26—C27	-177.7 (3)
C31—C32—N3—O2	-177.6 (2)	C30—C25—C26—C27	1.6 (4)
C33—C32—N3—O1	-178.9 (3)	C33—C34—N4—O3	-2.0 (4)
C31—C32—N3—O1	1.4 (4)	C35—C34—N4—O3	-179.9 (3)
N1—N2—C31—C36	-5.9 (3)	C33—C34—N4—O4	176.9 (3)
N1—N2—C31—C32	175.2 (2)	C35—C34—N4—O4	-1.1 (4)
C35—C36—C31—N2	-176.8 (2)	C31—C36—C35—C34	-1.3 (4)
C35—C36—C31—C32	2.2 (4)	C33—C34—C35—C36	0.2 (4)
C33—C32—C31—N2	176.8 (2)	N4—C34—C35—C36	178.1 (2)
N3—C32—C31—N2	-3.4 (4)	C14—C13—C12—C11	-0.5 (4)
C33—C32—C31—C36	-2.2 (3)	C16—C11—C12—C13	-0.1 (4)
N3—C32—C31—C36	177.6 (2)	C3—C11—C12—C13	179.0 (2)
N2—N1—C1—C2	179.6 (2)	C30—C29—C28—C27	0.8 (4)
N2—N1—C1—C21	-1.5 (3)	C21—C22—C23—C24	-1.2 (4)
C3—C2—C1—N1	179.3 (3)	C25—C26—C27—C28	0.5 (5)
C3—C2—C1—C21	0.4 (4)	C29—C28—C27—C26	-1.7 (5)
C23—C22—C21—C30	-0.5 (4)	C22—C23—C24—C25	0.3 (5)
C23—C22—C21—C1	-178.5 (2)	C26—C25—C24—C23	-178.6 (3)
C29—C30—C21—C22	-177.7 (2)	C30—C25—C24—C23	2.2 (4)

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N2—H2 <i>A</i> ...O1	0.86	1.99	2.609 (3)	128
N2—H2 <i>A</i> ...N3	0.86	2.61	2.911 (3)	102
C23—H23...O3 ⁱ	0.93	2.56	3.452 (4)	160
C36—H36...N1	0.93	2.43	2.751 (3)	100

Symmetry code: (i) $x+1, -y+1/2, z+1/2$.

Characteristic IR absorption bands of chalcones (**C1**) and (**C2**), and hydrazone derivatives (**H1**) and (**H2**) (cm⁻¹)

IR	NH	C—H _{sp} ²	C—H _{sp} ³	C=O	C=N	C=C (alkene)	C=C (aromatic)	NO ₂
C1	-	3050.0	2920.0	1653.4	-	1592.0	1567.1– 1511.7	-
C2	-	3048.6	-	1656.9	-	1586.1	1564.8– 1506.9	-
H1	3274.8	3094.8	2914.7	-	1610.8	1587.0	1517.6– 1492.2	1364.4
H2	3267.2	3097.0	-	-	1611.8	1590.1	1515.5– 1505.9	1362.1

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Contexte : Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de la synthèse organique des composés biologiquement actifs et plus particulièrement la synthèse d'une nouvelle série d'hydrazones, qui font partie à la fois de deux familles de composés azotés ; imines et amines. En outre, ces hydrazones représentent une classe importante de composés organiques hétéroatomiques, de structure comportant le fragment $-C=NNH-$. Elles sont liées structurellement aux aldéhydes et aux cétones par le remplacement de l'oxygène par le groupe $=NNHR$.

Objectif : Maintes recherches menées sur ces molécules ont montré qu'ils présentent une grande diversité tant structurale que thérapeutique. Par ailleurs, la liaison N-N a été considérée comme étant le motif clé dans multiples agents bioactifs. On peut, cependant citer dissemblables aspects de propriétés biologiques, telles que l'activité antibactérienne, antifongique, antitumorale, anticonvulsivante, anti-inflammatoire, antiplaquettaire et antimicrobienne. Ainsi, c'est la majeure raison pour laquelle on a emboité le pas à la présente étude, ayant pour trajectoire : la synthèse de nouvelles hydrazones et dérivés azotés, la caractérisation de leurs structures et l'évaluation de leurs activités *via* un criblage préliminaire *in vitro*.

Méthodes : Au départ, on a préparé des énones α , β -insaturées selon la réaction de *Claisen-Schmidt*, par condensation aldolique mixte; entre des benzaldéhydes substitués et des méthylarylcétones et/ou des cétones aliphatiques énolisables dans des conditions basiques. Les cétones vinyliques ainsi obtenues constituent des précurseurs pour la synthèse des dérivés d'hydrazones, par l'intermédiaire de réactions d'addition-élimination avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine. Dans les mêmes conditions, la synthèse d'autres hydrazones a été effectuée suite à la condensation de la DNPH avec des composés carbonylés commerciaux de structures variées, dont deux cétones mono et bicyclique, et un aldéhyde aromatique avec lequel s'est formé une base de *Schiff*. Une voie alternative de synthèse d'hydrazone de type bis-azine a été effectuée en employant l'hydrazine hydrate. Cette dernière (NH_2NH_2) a également servi pour la synthèse d'une pyrazoline. Par ailleurs, la synthèse d'une hydrazide-hydrazone a été faite suite au déploiement de deux stratégies de synthèse distinctes ; *one-pot* et multi-étapes. D'autres réactions complémentaires ont été effectuées pour conduire à la préparation de mono et bis-benzohydrazides. La caractérisation de ces produits synthétisés a été accomplie par le biais de méthodes spectroscopiques IR, UV, RMN 1H et ^{13}C mono et bidimensionnelles ainsi que par diffraction des rayons X. Une analyse quantitative des interactions intermoléculaires dans les structures cristallines a été réalisée en appliquant la méthode de la surface de *Hirshfeld* à l'aide du logiciel CrystalExplorer 17.5. En vue de reconnaître et/ou de confirmer la nature électronique des transitions observées dans les spectres d'absorption électronique, on a eu recours à l'étude du phénomène de solvatochromisme suite auquel ; il a été démontré l'influence de deux solvants de polarités différentes sur les propriétés photophysiques de deux hydrazones. L'évaluation

et la comparaison des activités biologiques de quelques composés synthétisés ont été établi par des tests antibactériens *in vitro* suivant la méthode de diffusion sur disque contre les souches bactériennes de référence ; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*, ainsi que par des tests antioxydants *via* la méthode de piégeage du radical libre DPPH. Les manipulations ont été menées au niveau de : Laboratoire de Recherche de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux, Laboratoire de Recherche des Ressources Naturelles et Aménagement des Milieux Sensibles et les Laboratoires Pédagogiques de l'Université Larbi Ben M'hidi d'Oum El Bouaghi.

Résultats : Synthèse de composés carbonylés α , β -insaturés, dont six chalcones avec des rendements compris entre 28-91%. Tandis que pour les énones de type dibenzylidèneécétones, les rendements étaient de 77 à 90,6%. Préparation de dérivés 2,4-dinitrophénylhydrazones à l'état solide avec des rendements compris entre 22-92%, ainsi qu'une bis-azine, pyrazoline et d'autres composés azotés de types hydrazide et hydrazide-hydrazone. L'identification des composés synthétisés a été faite par les méthodes spectroscopiques usuelles. La caractérisation de 5 structures dont deux de stéréochimie (*E*, *Z*), deux autres (*E*) ainsi qu'une structure (*E*, *E*) par diffraction des rayons X sur monocristal et/ ou sur poudre. La DRX sur monocristal était le support principal qui nous a permis de déterminer et discuter la stabilité et la stéréochimie des structures (*E*, *Z*). Elle a pu démontrer également que leurs chaînes moléculaires en zigzag sont empilées *via* des contacts non covalents sous forme d'interactions π - π . Parmi les divers composés synthétisés, la chalcone ayant des fragments phényle et *para*-méthylphényle ; s'est révélée être la plus efficace contre toutes les souches bactériennes avec une zone d'inhibition de 12 mm. Une activité significative a été démontrée contre *E. coli* ; avec 11 mm d'inhibition pour la 2, 4-dinitrophénylhydrazone portant un substituant chloro en position *para* du noyau phényle et dérivant de la 1-acétonaphtone. Les bactéries à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) exhibent une sensibilité envers la biarylazine pour des zones d'inhibitions de diamètres respectifs de 9 et 10 mm. Les résultats de l'activité antioxydante sont en bonne cohérence avec les structures prédites et/ou caractérisées des composés synthétisés. En effet, seules les hydrazones manifestent une activité modérée par donation d'hydrogène. Cependant, l'hydrazone base de *Schiff* présente la plus forte activité de piégeage des radicaux libres avec une $CI_{50} = 269,55 \mu\text{g/mL}$.

Mots clés : Condensation aldolique mixte, Composés carbonylés, Énones α , β -insaturés, Hydrazines, Hydrazones, Pyrazoline, Hydrazides, Hydrazide-hydrazone, Bis-azine, Méthodes spectroscopiques, DRX, Surface de *Hirshfeld*, Activité biologique.

ABSTRACT

Background: This thesis work is a part of the organic synthesis of biologically active compounds and more particularly the synthesis of a new series of hydrazones, which belong to both families of nitrogen compounds; imines and amines. In addition, these hydrazones represent an important class of heteroatomic organic compounds, of structure comprising the fragment $-C=NNH-$. They are structurally linked to aldehydes and ketones by the replacement of oxygen by the group $=NNHR$.

Purpose: Many researches carried out on these molecules, have shown that they present a great diversity both structural and therapeutic. Furthermore, N–N bond has been considered to be the key motif in multiple bioactive agents. However, dissimilar aspects of biological properties can be cited, such as antibacterial, antifungal, antitumor, anticonvulsant, anti-inflammatory, antiplatelet and antimicrobial activities. Thus, this is the main reason to engage in this study, following the steps: synthesis of new hydrazones and nitrogen derivatives, characterization of their structures and evaluation of their activities *via in vitro* preliminary screening.

Methods: First, α , β -unsaturated enones were prepared according to *Claisen-Schmidt* reaction, by the Crossed aldol condensation; between substituted benzaldehydes and methylaryl ketones and / or aliphatic ketones enolisable in basic conditions. Thus, the vinyl ketones obtained constitute precursors for the synthesis of hydrazone derivatives, *via* addition-elimination reactions with 2,4-dinitrophenylhydrazine. Under the same conditions, the synthesis of other hydrazones was carried out following the condensation of DNPH with commercial carbonyl compounds of various structures, including two monocyclic and bicyclic ketones, and an aromatic aldehyde with which a *Schiff* base has been formed. An alternative way of synthesizing bis-azine hydrazone has been carried out using hydrazine hydrate. This latter (NH_2NH_2) was also used for the synthesis of a pyrazoline. Furthermore, the synthesis of a hydrazide-hydrazone was carried out following the deployment of two distinct synthesis strategies; one-pot and multi-stages. Other complementary reactions have been executed to lead to the preparation of mono and bis-benzohydrazides. The characterization of these synthesized products was accomplished by means of spectroscopic IR, UV, 1H and ^{13}C NMR mono and two-dimensional methods as well as by X-ray diffraction. A quantitative analysis of intermolecular interactions in crystal structures was performed by applying the *Hirshfeld* surface method using CrystalExplorer 17.5 software., In order to recognize and / or confirm the electronic nature of the observed transitions in the electron absorption spectra, a study of the solvatochromism phenomenon has been carried out following which; the influence of two solvents of different polarities on the photophysical properties of two hydrazones; has been demonstrated. The evaluation and comparison of the biological activities of some synthesized compounds were established by *in vitro* antibacterial tests according to the diffusion on disc method against the reference bacterial strains; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia*

coli, as well as by antioxidant tests *via* the DPPH free radical scavenging method. The manipulations were carried out at: Research Laboratory of Applied Chemistry and Materials Technology, Research Laboratory of Natural Resources and Management of Sensitive Environments and the Pedagogic Laboratories of Larbi Ben M'hidi University of Oum El Bouaghi.

Results: Synthesis of α , β -unsaturated carbonyl compounds, including six chalcones with yields between 28-91%. Whereas for the enones dibenzylideneacetone type, the yields were from 77 to 90.6%. Preparation of 2,4-dinitrophenylhydrazone derivatives in a solid state with yields between 22-92%, as well as a bis-azine, pyrazoline and other nitrogen compounds like hydrazide and hydrazide-hydrazone types. The identification of the synthesized compounds was done by the usual spectroscopic methods. The characterization of 5 structures including two (*E*, *Z*) configurations and two others (*E*) as well as one structure (*E*, *E*) by X-ray diffraction on single crystal and / or on powder. The single crystal DRX was the main support which allowed us to determine and discuss the stability and stereochemistry of the structures (*E*, *Z*). It was also able to demonstrate that their molecular zigzag chains are interconnected through non-covalent contacts in the form of π - π interactions. Among the various synthesized compounds, the chalcone having phenyl and *para*-methylphenyl fragments; has been shown to be the most effective against all bacterial strains with a 12 mm inhibition zone. Significant activity has been demonstrated against *E. coli*; with 11 mm inhibition for 2,4-dinitrophenylhydrazone carrying a chloro substituent in the *para* position of the phenyl ring and derived from 1-acetonaphthone. Gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) exhibit sensitivity to biarylazine for zones of inhibition with 9 and 10 mm diameters, respectively. The results of the antioxidant activity are in good coherence with the predicted and / or characterized structures of the synthesized compounds. In fact, only hydrazones show moderate activity by donation of hydrogen. However, *Schiff* hydrazone base has the highest free radical scavenging activity with an $IC_{50} = 269.55 \mu\text{g} / \text{mL}$.

Keywords: Mixed aldol condensation, Carbonyl compounds, α , β -Unsaturated enones, Hydrazines, Hydrazones, Pyrazoline, Hydrazides, Hydrazide-hydrazone, Bis-azine, Spectroscopic methods, DRX, *Hirshfeld* surface, Biological activity.

ملخص

خلفية: ينتمي هذا العمل إلى مجال التخليق العضوي للمركبات النشطة بيولوجيًا ، ويتضمن اصطناع سلسلة جديدة من الهيدرازونات ، والتي هي جزء من عائلتين من مركبات النيتروجين ؛ الأمينات والأيمينات. بالإضافة إلى ذلك، تمثل هذه الهيدرازونات فئة مهمة من المركبات العضوية غير المتجانسة، ذات بنية تشتمل على الجزء -C=NNH- وهي مرتبطة بنيويًا بالألدهيدات والكيوتونات عن طريق استبدال الأكسجين بالمجموعة =NNHR.

هدف: لقد أظهرت الكثير من الأبحاث التي أجريت على الهيدرازونات أنها تقدم تنوعًا كبيرًا من الناحية الهيكلية والعلاجية. علاوة على ذلك، تم اعتبار الرابطة N=N على أنها الجزء الفعال في العديد من الجزيئات النشطة بيولوجيًا. إذ يمكن ذكر جوانب مختلفة من خصائصها البيولوجية ، منها الفعل المضاد للجراثيم ، المضاد للفطريات، المضاد للأورام ، المضاد للاختلاج ، المضاد للالتهابات ، المضاد للصفائح والمضاد للميكروبات. وتعد هاته المزايا السبب الرئيسي لهذا البحث، الذي كان مساره كالاتي : تخليق هيدرازونات جديدة ومشتقات النيتروجين ، وتوصيف هيكلها وتقييم أنشطتها عبر فحص أنبوبي أولي.

طرق: في البداية ، تم تحضير إينونات α ، β - غير مشبعة وفقًا لتفاعل كليرن شميدت ، بواسطة التكاثر الألدولي المختلط ؛ بين بنزالدهيدات مستبدلة ومثيل أريل كيتونات و / أو كيتونات أليفاتية تملك بروتونات متحركة في شروط قاعدية. كيتونات إينيل التي تم الحصول عليها شكلت وسائط لتصنيع مشتقات الهيدرازون، عن طريق تفاعلات إضافة- حذف مع 2،4- ثنائي نيتروفينيل هيدرازين. في نفس الظروف ، تم تحضير هيدرازونات أخرى بعد تكثيف DNP مع مركبات كربونيل تجارية بصيغ مختلفة ، من بينها مركبين من الكيتونات أحادية وثنائية الحلقات، وألدهيدا عطريا الذي أدى إلى الحصول على قاعدة شيف. تم تنفيذ طريقة بديلة لتصنيع هيدرازون من نوع ثنائي الأزين وذلك باستعمال الهيدرازين. استخدم هذا الأخير (NH_2NH_2) أيضًا في التفاعل المؤدي إلى البيرازولين. من جهة أخرى، تم تحضير هيدرازيد-هيدرازون وفق طريقي اصطناع مختلفين: وعاء واحد ومتعدد المراحل. كما أجريت تفاعلات تكميلية أخرى أدت إلى الحصول على أحادي وثنائي بنزوهيدرازيد. تم التعرف على هذه المركبات بواسطة الطرق الطيفية UV, IR, الرنين المغناطيسي النووي ل ^1H و ^{13}C أحادي وثنائي البعد وكذلك حيود الأشعة السينية. وقد تم إجراء تحليل كمي للتداخلات بين الجزيئات في الهياكل البلورية من خلال تطبيق طريقة سطح هيرشفيلد باستخدام برنامج CrystalExplorer 17.5. من أجل التعرف على و/أو تأكيد الطبيعة الإلكترونية للانتقالات المرصودة في أطياف الامتصاص الإلكتروني، تم دراسة ظاهرة السولفاتوكروميسم التي أثبتت تأثير مذبذب مختلفي القطبية على الخصائص الضوئية الفيزيائية لمركبي هيدرازون. تم تقييم ومقارنة الأنشطة البيولوجية لبعض المركبات المصنوعة عن طريق الاختبارات الأنبوبية المضادة للبكتيريا، باستخدام طريقة الانتشار على القرص ضد السلالات البكتيرية المرجعية : *المكورات العنقودية الذهبية، الزائفة الزنجارية و الإشريكية القولونية*، وكذا اختبارات مضادة للأكسدة عن طريق تثبيط الجذور الحرة DPPH. تمت الأعمال التطبيقية على مستوى: مختبر البحث للكيمياء التطبيقية وتكنولوجيا المواد ، مختبر البحث للموارد الطبيعية وإدارة البيئات الحساسة وكذا المختبرات البيداغوجية بجامعة العربي بن مهيدي لأم البواقي.

نتائج: تخليق مركبات الكربونيل α ، β - غير المشبعة ، بما في ذلك ستة شالكونات بمرودود يتراوح بين 91-28% . بينما بالنسبة لأنواع ثنائي بنزليدين أسيتون ، فإن المرودود كان من 77 إلى 90.6%. تحضير مشتقات 2،4- ثنائي نيتروفينيل هيدرازون في الحالة الصلبة بمرودود يتراوح بين 92-22% ، إضافة إلى ثنائي أزين، بيرازولين ومركبات نيتروجينية أخرى من نوع هيدرازيد وهيدرازيد-هيدرازون. تم التعرف على المركبات المخلفة من خلال الطرق الطيفية المعتادة. كما حددت 5 بنيات منها ممتاكبين (Z ، E)، واثنين آخرين (E) بالإضافة إلى بنية من نوع (E ، E) بواسطة حيود الأشعة السينية أحادي البلورة و / أو على مسحوق. يعتبر التحليل DRX أحادي البلورة الدعم الرئيسي الذي سمح لنا بتحديد ومناقشة استقرار وكذا الكيمياء الفراغية الخاصة بالبنيتين (Z ، E). كما كان قادرًا على إثبات أن السلاسل الجزيئية المتعرجة لهاتين البنيتين مكدسة نتيجة اتصالات غير تساهمية على شكل تداخلات π - π . من بين المركبات المختلفة التي تم تصنيعها ، ثبت أن الشالكون الذي يحتوي على الأجزاء: فينيل وبارا-ميثيل فينيل ؛ يمثل الأكثر فاعلية ضد جميع السلالات البكتيرية بمنطقة تثبيط تعادل 12ملم. وقد تم

إظهار نشاط معتبر ضد الإشريكية القولونية؛ بتثبيط 11 مم بالنسبة لـ 2،4- ثنائي نيتروفينيل هيدرازون الحامل لمستبدل الكلورو في الموقع بارا من حلقة الفينيل والمشتق من 1- أسيتونافتون. تُظهر البكتيريا سالبة الجرام (الزائفة الزنجارية و الإشريكية القولونية) حساسية تجاه ثنائي أريل أزين بمناطق تثبيط ذات أقطار 9 و 10 مم ، على التوالي. تتوافق نتائج النشاط المضاد للأكسدة بشكل جيد مع البنية المتوقعة و/أو التي تم التعرف عليها بالنسبة للمركبات المحضرة. في الواقع ، أظهرت الهيدرازونات فقط نشاطاً مقبولاً عن طريق إعطاء هيدروجين. إذ أن الهيدرازون من نوع قاعدة شيف لديه أعلى نشاط مثبط للجذور الحرة بتركيز $IC_{50}=269.55$ ميكروغرام / مل.

كلمات مفتاحية : تكاثف ألدولي مختلط، مركبات كربونيل، كيتونات α ، β - غير مشبعة ، هيدرازينات ، هيدرازونات ، بيرازولين ، هيدرازيد ، هيدرازيد-هيدرازون ، ثنائي- أزين ، طرق طيفية ، DRX ، سطح هيرشفيلد ، نشاط بيولوجي.