

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE LARBI BEN MHIDI - OUM EL BOUAGHI**

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

**DEPARTEMENT DES SCIENCE DE LA MATIERE**

**N° d'ordre:**

**Série:**

**THESE**

**PRESENTEE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT ES SCIENCES**

**Option : Chimie des matériaux**

***Intitulé :***

**Synthèse, caractérisation, étude structurale et propriétés de nouveaux complexes organométalliques**

**Par**

**LAMRAOUI Hanane**

**Soutenue le : 18 /03 /2018 devant le Jury d'Examen composé de :**

Mr.Mehieddine. Mokhtari	Prof-Université de Oum El Bouaghi	Président
Mr. Ahcene. Bouchemma	Prof-Université de Oum El Bouaghi	Rapporteur
Mr. Lotfi. Benmekhbi	M.C-Université de Constantine 3	Examineur
Mme. Amel. Messai	M.C-Université de kenchla	Examinatrice

**2017/2018**

## *Dédicace*

*Je dédie cette thèse*

*À mes parents*

*À mon mari*

*À mes sœurs.*

*À mes enfants, Ichrak, Ibrahim khalile et la petite Anfele.*

## REMERCIEMENTS

*En premier lieu je remercie notre Dieu Allah le Tout Puissant, de m'avoir donné le savoir, et le courage pour réaliser ce travail.*

*Le présent travail a été réalisé à l'Université de Larbi Ben M'hidi à Oum El Bouaghi, Département des sciences de la matière, de chimie appliquée et technologie des matériaux, sous la direction de Mr. le professeur BOUCHEMMA Ahcene. Je tiens à lui exprimer mes sincères reconnaissances de m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour ses conseils.*

*J'adresse mes meilleurs remerciements au Monsieur MOKHTARI M..... Professeur à l'université d'Oum-El-Bouaghi, d'avoir accepté de présider mon jury de soutenance.*

*Je remercie Monsieur MEKHEBI Lotfi Maire de conférence classe « A » à l'Université de Constantine, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*J'exprime ma profonde reconnaissance et gratitude à Madame MESSAI Amel Maire de conférence classe « A » à l'Université de Khenchela qui m'a très obligeamment apportée son aide au cours de la publication des résultats obtenus à l'issue de cette étude .*

*Je voudrais remercier tous les membres du laboratoire LCMC à l'université de Constantine, spécialement Monsieur Madjid., pour son travail concernant les calculs et la réalisation des spectres RMN.*

*Je tiens à remercier également Monsieur BOUMAAZA Cherif Professeur à l'Université de Khenchela, pour la réalisation des spectres IR.*

*Pour finir, je remercie chaleureusement mes parents, mon mari, mes sœurs et tous mes amis pour leur soutien.*

---

# Sommaire

Introduction Générale .....	1
Références.....	5

## PARTIE I

### Chapitre 01 Recherche bibliographiques sur les triazacyclohexanes :

I.1. Définition .....	6
I.2. Synthèses des composés triazacyclohexanes.....	6
I.3. Propriétés des triazacyclohexanes .....	8
I.4. Classification des 1,3,5 triazacyclohexanes .....	9
I.4.1 Les triazacyclohexane symétrique .....	9
I.4.1.1 composés 1,3,5 triaryl- 1,3,5 –triazacyclohexanes .....	9
I.4.1.2. composés 1,3,5 trialkyl- 1,3,5 –triazacyclohexane.....	10
I.4.2 Les triazacyclohexane asymétrique .....	10
I.5. Les intérêts des triazacyclohexanes:.....	10
I.6. Etudes conformationnelles des composés 1,3,5-triazacyclohexanes .....	12
I.6.1. Effets conformationnels .....	12
I.6.2. Conformation des composés 1,3,5- triazacyclohexanes en solution :.....	13
I.6.3. Conformation des composés 1,3,5 –triazacyclohexanes par la méthode cristallographique ....	17
I.6.3.1. Conformation des composés : 1,3,5-tri(o-fluorophényl), 1,3,5-tri(p-fluorophényl) et 1,3,5-tri(o-fluorophényl) triazacyclohexane .....	18
I.6.3.2. Conformation des composés 1,3,5-tri(o-chlorophényl) ; 1,3,5-tri(p-chlorophényl) 1,3,5 triazacyclohexane .....	24
I.6.3.3. Conformation des composés 1,3,5-tri(p-tolylméthyle), 1,3,5-tri(p-tolyle) 1,3,5 triazacyclohexane.....	27
I.6.3.4. Conformation du composé 1,3,5-tri(cyclohexyle)-1,3,5 triazacyclohexane .....	30
I.6.3.5. Conformation des composés 1,3,5-tribenzyle ; 1,3,5-triacétoxy-1,3,5 triazacyclohexane ....	32
I.6.3.6. Conformation des composés 1,3,5-triphénylesulfonyl (12), 1,3,5-triméthylesulfonyl (13) ; 1,3,5 triacétyle (14) ; 1,3,5-trinitro- 1,3,5 triazacyclohexane (15) .....	32
I.6.3.7. La Conformation twist-bateau du composé 1,3,5-tri(4-nitrophenyle)-1,3,5-triazacyclohexane (16).....	33
Références.....	34

### Chapitre 02 APERÇU SUR LES TECHNIQUES EXPERIMENTALES, LES METHODES THEORIQUE ET L'ACTIVITE ANTI MECROBIENNE

---

---

II.1. Technique de caractérisation .....	40
II.1.1 Introduction .....	41
II.1.2. Diffraction des rayons X sur monocristal, base théorique .....	43
a) Principe de diffraction X sur monocristal .....	31
b) Les étapes principales de la détermination structurale .....	43
1- Choix d'un cristal .....	43
1- Détermination de la symétrie .....	43
3- Mesure des intensités .....	43
4- Détermination de la structure .....	44
5- Affinement de la structure .....	45
II.1.3. Spectrométrie infrarouge à transformé de fourrier (FT- IR) .....	46
II.1.3.1. Principe générale .....	46
II.1.3.2. Régions du spectre de l'IR .....	47
II.1.3.3. Les différents types de vibration .....	47
II.1.3.4. Appareillage d'essais .....	48
II.1.4. Résonance magnétique nucléaire RMN .....	48
a) Principe .....	48
b) Appareillage d'essais .....	49
II.2. Méthodes du calcul théorique utilisé .....	50
II.2.1 Introduction .....	50
II.2.2 . L'équation de Schrödinger .....	50
II.2.2.1. Les méthodes quantique .....	51
a) La méthode de Huchel .....	51
b) Les méthodes de champ auto cohérent(SCF) .....	51
c) Les méthodes basées sur la DFT .....	51
II.2.2.2. La mécanique moléculaire: .....	51
II.2.2.3. dynamique moléculaire: .....	51
II.2.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	51
II.2.3.1. Notion de la densité électronique .....	52
II.2.3.2. Théorème de Hohenberg et kohn .....	52
II.2.3.3. Équation de Kohn et Sham .....	52
II.2.4. Bases utilisées dans le calcul moléculaire .....	53
II.2.4.1. Orbitales de type Slater (STO) .....	53
II.2.4.2. Orbitales de type Gaussiennes (GTO) .....	54
II.2.5. Les principales méthodes de la DFT .....	54

---

II.2.5.1. L'approximation de la densité locale (LDA).....	54
II.2.5.2. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	55
II.2.5.3.Fonctionnelles Hybrides .....	55
II.2.6.Programmes de calcul utilisé .....	56
II.3.Activité antimicrobienne .....	57
II.3.1.Introduction .....	57
II.3.2. Rappel bibliographie sur les bactéries.....	57
II.3.2.1.Définition d'une bactérie et ses utilisations par l'homme .....	57
II.3.2.2. Les bactéries à Gram positif et négatif.....	57
II.3.3. Exemple de classification des bactéries .....	58
II.3.4.Les bactéries étudiées .....	59
II.3.5.Généralités sur les souches fongiques .....	59
II.3.6. Type de champignons .....	60
II.3.7. Les champignons étudiés .....	60
II.3.8.Méthodes d'évaluation d'activité antimicrobienne .....	61
Références.....	62

## PARTIE II

**Chapitre I:** 1,3,5-bis(P-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triazacyclohexane, Synthèse, Étude Structurale, Activité Antimicrobienne et Calculs DFT.

I.1.INTRODUCTION .....	66
I.2.Synthese du 1,3,5-tri(4-méthoxyphényl)1,3,5-triazinane .....	66
I.3.CARACTERISATION PAR SPECTROSCOPIQUE IR .....	67
I.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN .....	68
I.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE .....	70
I.5.1.Enregistrement des intensités .....	70
I.5.2.Résolution et Affinement .....	71
I.6. description de la structure .....	72
I.7. CONFORMATION MOLECULAIRE DU 1,3,5—tri(p-méthoxyphényl)-1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE .....	76
I.8.Etude de l'activité antibactérienne .....	78
I.8.1. Test d'évaluation antibactérienne : .....	78
I.8.1.1 Préparation des suspensions de micro-organismes et ensemencement .....	78
I.8.1.2 Méthode des cylindres d'agar .....	78
I.8.1.3.Lecture .....	79

---

I.8.2. Test d'évaluation antifongique	79
I.9. CONFORMATION MOLECULAIRE CALCULEE.	80
I.9.1 Méthodes de calcul utilisées	80
I.9.2. Analyse vibrationnelle	80
I.9.3. Paramètres Géométrique Optimisé	80
Conclusion.	82
I. Références	83
<b>Chapitre II: 1,3-bis(P-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triazacyclohexane, Synthèse, Étude Structurale, Activité Antimicrobienne et Calculs DFT.</b>	
II.1. INTRODUCTION	85
II.2. SYNTHÈSE DU 1,3,5-tri(4-méthoxyphényl)1,3,5-triazinane	85
II.3. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE IR	86
II.3.1. Modes de vibration du cycle phényle et du cyclohexyle	86
II.3.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane	87
II.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN	87
II.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE	88
II.5.1. Enregistrement des intensités	88
II.5.2. Résolution et Affinement	90
II.6. description de la structure	90
II.7. CONFORMATION MOLECULAIRE DU 1,3,5—tri(p-méthoxyphényl)-1,3,5- TRIAZACYCLOHEXANE	94
II.7.1. Conformation moléculaire expérimentale	94
II.8.1. Evaluation de l'activité antibactérienne :	96
II.9. Conformation moléculaire calculée	96
II.9.1. Méthode de calcul utilisées	97
II.9.2. Paramètre Géométrique Optimisés	97
II.9.3. Étude des propriétés vibrationnelle.	98
II.9.1. Modes de vibration du cycle phényle et du cyclohexyle	98
II.9.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane	98
II.10. Étude des propriétés électroniques	99
Conclusion	100
Références	101

---

---

**Chapitre III:** 1,3,5-bis(4-Chlorophényl)-5-butyl-1,3,5-triazacyclohexane, Synthèse, Étude Structurale, Activité Antimicrobienne et Calculs DFT.

III.1.INTRODUCTION . . . . .	102
III.2.SYNTHESE DU 1,3-tri(4-Chlorophényl)-5-1,3,5-triazinane . . . . .	102
III.3.CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIQUE IR . . . . .	103
III.3.1. Modes de vibration du cycle phényle et du butyl . . . . .	103
III.3.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane . . . . .	104
III.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN <sup>H</sup> . . . . .	104
III.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE . . . . .	105
III.5.1.Enregistrement des intensités . . . . .	105
III.5.2.Résolution et Affinement . . . . .	106
III.6. description de la structure . . . . .	107
III.7. CONFORMATION MOLECULAIRE EXPERIMENTALE DU 1,3-tri(4-Chlorophényl)-5-butyl-1,3,5-TRIAZACYCLOHEXANE . . . . .	109
III.8.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne : . . . . .	112
III.9. Conformation moléculaire calculée . . . . .	114
III.9.1.Méthode de calcul utilisées . . . . .	114
III.9.2.Paramètre Géométrique Optimisés . . . . .	114
III.9.3.Etude des propriétés vibrationnelle. . . . .	115
III.9.1. Modes de vibration du cycle phényle et du butyl . . . . .	115
III.9.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane . . . . .	116
III.10. Etude des propriétés électroniques . . . . .	116
Conclusion . . . . .	117
Références . . . . .	118

**Chapitre IV:** 1,3,5-bis(4-Chlorophényl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane, Synthèse, Étude Structurale, Activité Antimicrobienne et Calculs DFT.

IV.1.INTRODUCTION . . . . .	119
IV.2.SYNTHESE DU 1,3-tri(4-Chlorophényl)-5-1,3,5-triazinane . . . . .	119
IV.3.CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIQUE IR . . . . .	119
IV.3.1. Modes de vibration du cycle phényle et du benzyle . . . . .	119
IV.3.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane . . . . .	120
IV.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN <sup>H</sup> . . . . .	121
IV.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE . . . . .	121

---

---

IV.5.1. Enregistrement des intensités . . . . .	121
IV.5.2. Résolution et Affinement de la structure . . . . .	122
IV.6. Description de la structure . . . . .	124
IV.7. Evaluation de l'activité antimicrobienne : . . . . .	127
IV.8. Conformation moléculaire calculée . . . . .	128
IV.8.1. Méthode de calcul utilisées . . . . .	128
IV.8.2. Paramètre Géométrique Optimisés . . . . .	128
IV.9. Etude des propriétés électroniques . . . . .	130
IV.10. RELATIONS STRUCTURE–ACTIVITE (SAR). . . . .	131
Conclusion . . . . .	131
Références . . . . .	132
Conclusion générale . . . . .	134
<b>Annexes</b>	
Annexe A1. . . . .	136
Annexe A2. . . . .	139
Annexe A3. . . . .	142
Annexe A4. . . . .	145

---

## LISTE DES ABREVIATION

### Unité :

°C	: Degré Celsius
g	: gramme
ml	: millilitre
mol, mmol	: mole, millimole
mg	: milligramme
k	: Kelvin
G	: Gauss
ppm	: Partie par million

### Autres :

TAC	: Triazacyclohexane
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
IR	: Infra rouge
DFT	: Density Functional Theory
HF	: Hartree-Fock
B3LYP	: Becke's Three Parameter - Lee, Yang and Parr
OA	: Orbitale Atomique
OM	: Orbitale Moléculaire
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital
DMSO	: diméthylsulfoxyde
STO	: Slater Type Orbitals
GTO	: Gaussian Type Orbitals

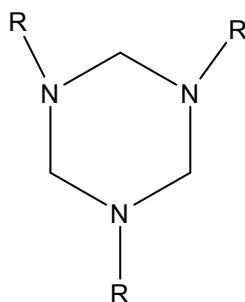
---

## Introduction générale

Les travaux présentés dans cette thèse sont issus de recherches effectuées au Laboratoire de chimie appliquée et technologie des matériaux. Ils concernent l'étude de composés faisant partie de la famille des hétérocycles à base d'amine.

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie, et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel dans le domaine des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des produits naturels, ...etc [1-4]. Parmi les hétérocycles, Les composés porteurs d'atomes d'azotes se retrouvent dans de nombreux produits naturels d'origine végétale (alcaloïdes,...), animale (aminoacides et, protéines, ...) ou produits obtenue par voie de synthèse.

Le présent travail est orienté à la synthèse des composés triazacyclohexanes ; qui sont synthétisé par réaction d'amine primaire avec le formaldéhyde. Le produit obtenu suivant une séquence réactionnelle, renferme une structure qui constitue une classe importante des hétérocycles [5-7](Schéma. I.1).



**Figure.I.1 : Forme des composés 1,3,5-trisubstitués-1,3,5-triazacyclohexane**

A cause de la diversité de leurs structures, les 1,3,5-triazacyclohexanes ont été utilisés dans des domaines aussi disparates que l'industrie chimique, l'écologie, biologie, ainsi qu'en chimie de coordination des hétéroatomes. Nous citons comme sites chélatants vis-à-vis de certains métaux cuivre, nickel, titane,...[8-14]..

L'évaluation de l'activité biologique des produits synthétisés est une bonne méthode pour découvrir des nouvelles substances bioactives, et la recherche de nouveaux composés biologiques actifs suscité un intérêt chez nombreux chercheurs de plus en plus croissant.

---

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [15, 16].

Les méthodes de simulation ont joué un rôle très important pour la détermination des différents propriétés; elles ont, en effet, donné une nouvelle dimension à l'investigation scientifique de nombreux phénomènes physiques et chimiques. Parmi ces méthodes la méthode DFT [17] qui est devenue aujourd'hui un outil de base pour le calcul des différentes propriétés des systèmes les plus complexes, parfois elles ont pu remplacer des expériences très coûteuses ou même irréalisables en laboratoire ou très dangereuse.

Pour mener notre étude, nous avons utilisé la méthode B3LYP [18] qui est l'une des méthodes les plus réussites de la chimie quantique. Le choix de cette méthode se trouve justifié par le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique, d'une part, et par le fait qu'elle est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes de corrélation comme CI (Configuration Interaction) ou MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2).

L'efficacité des méthodes théoriques utilisées dans les calculs peuvent être évaluée par comparaison des résultats obtenus avec les résultats expérimentaux [19].

Au cours de notre investigation dans ce travail de thèse nous nous sommes intéressés au synthèses des composés 1,3,5-triazacyclohexanes , leur caractérisation structurale par diffraction des rayons X sur monocristaux. Nous avons fait une évaluation de l'activité biologique envers des souches bactériennes humaines à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Bacillus subtilis* ), et des champignons (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Pencillium chrysogenum* et *Fuscirium meneliforme* ) et nous avons essayé au cours de cette évaluation d'établir une éventuelle relation structure-activité. De plus, nous avons effectués une étude théorique par la méthode DFT [17].

Ce manuscrit est organisé en deux parties principales :

- ❖ La première partie concerne une synthèse bibliographique, composée de deux chapitres:
  - **Le premier chapitre** est un rappel bibliographique sur les composés triazacyclohexanes (un bref rappel sur l'intérêt des dérivés de 1,3,5 TAC ainsi que leurs méthodes de préparation). Dans ce chapitre nous avons en particulier axé notre recherche sur la conformation moléculaire.
  - Le deuxième chapitre intitulé «Aperçu sur les techniques experimentales, les methodes theorique et l'activite anti mecrobienne » est consacré a la diffraction des rayons X sur

---

monocristaux, l'ensemble des concepts théoriques nécessaires à la compréhension de la méthode de calcul utilisée et basée sur la méthode *DFT* (*Density Functionnal Theory*) [20], et enfin quelques notions sur l'activité biologique.

❖ La deuxième partie de notre travail constitué de quatre chapitres, qui concernent une étude expérimentale détaillée des composés sujets de cette thèse.

-L'étude du composé (4-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC sera présentée dans le chapitre I, qui est intitulé «**1,3,5-tri(4 méthoxyphényl)1,3,5 triazacyclohexane Synthèse, Étude Structurale et Activité Antimicrobienne** » comprend :

-La synthèse, la caractérisation par diffraction des RX à température ambiante, ainsi que une étude détaillée par la spectroscopie RMN et IR

-Une étude conformationnel bien détaillée, comparée avec celle du composé 1,3,5-tri(2-méthoxyphényl)1,3,5 triazacyclohexane.

Aussi, une évaluation antibactérienne et antifongique, et une optimisation géométrique par DFT montre une bonne corrélation entre la structure expérimentale et la théorique

Le deuxième chapitre consacré au composé **1,3,5-bis(P-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triazacyclohexane**, les résultats de l'étude structurale, l'étude conformationnel ainsi que l'évaluation antimicrobienne a été présenté. De plus, les paramètres géométriques ont été optimisés par l'intermédiaire de calculs de DFT et comparés avec ceux obtenus à partir des données cristallographiques. De même, des spectres obtenus par calculs théoriques ont été comparés au spectre infrarouge enregistré.

Le chapitre III consacré au composé 1,3,5-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazacyclohexane comprend l'étude structurale, l'étude conformationnel, l'évaluation antimicrobienne et une étude théorique par la DFT.

Le chapitre IV présente une étude structurale, étude conformationnel, optimisation géométrique et un étude biologique du 1,3,5-bis(p-chlorophényl)-5-benzyle-1,3,5-triazacyclohexane.

Spécialement dans ce chapitre nous avons fait l'étude de la relation structure-activité pour tous les dérivés de 1,3,5-Triazacyclohexanes dont le but de montrer les motifs structuraux responsable de l'activité biologique.

Enfin nous clôturons par une conclusion générale en évoquant les principaux résultats obtenus et leur apport significatif sur ce vaste thème de recherche. Quelques perspectives de recherche sur la suite de ce travail seront données.

---

L'objectif recherché à travers ce travail est la synthèse et la caractérisation structurale par diffraction des RX d'hétérocycles 1,3,5-tri substituant-triazacyclohexane originaux, en vue d'étude ultérieure de leurs activité antimicrobienne.

Le second objectif de cette étude est essayer d'établir une éventuelle relation structure-activité dans des dérivés de 1,3,5-Triazinane dont le but de montrer les motifs structuraux dans l'activité biologique.

---

## Références :

- [1] F. A. Carey, R. J. Sundberg, «Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms», Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia, 2007.
- [2] R. Bruckner, «Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms», Elsevier, 2002
- [3] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, 1989.
- [4] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 98 (1998) 863.
- [5]-C. Wellington and Tollens, *T. Chem. Ber.*, 18(1885) 3298 3311
- [6]-L. Henry, *Bull. Acad. Belg.*, 3 26(1893) 200.
- [7]-L. Henry, *Bull. Acad. Belg.*, 3 29(1895) 23.
- [8] M Chebbah , A Messai , D Bilge , A Bouchemma , C Parlak . *Journal of Molecular Structure* 1138 (2017) 64e70 2017
- [9] Y.-C. Liu, W.-Y. Yeh, G.-H. Lee, and S.-M. Peng, *J. Organomet. Chem.* 690(1), 163 (2005)
- [10] R. Köhn, D. Smith, F. Mahon, et al., *J. Organomet. Chem.* 683(1), 200 (2003)
- [11] Suman Khatua, Amit Majumdar *Journal of Molecular Structure* Volume 1120, Pages 267–273.15 September 2016,
- [12]- S Anand, SM Celin - *Chemical Rocket Propulsion*, 2017 – Springer page pp 835-860.
- [13]- Yang Zheng†§, Yongjian Chi†§, Ming Bao†, Lihua Qiu\*†, and Xinfang Xu\*†‡ *J. Org. Chem.*, 2017, 82 (4), pp 2129–2135
- [14]- Pei Liu,a Chenghao Zhu,a Guangyang Xua and Jiangtao Sun\*a *Organic & Biomolecular Chemistry* Issue 37, 2017
- [15] G. Grant W. Richards, "computational Chemistry" *Oxford chemistry Primers* Oxford, 1995.
- [16] N.H. de Leeuw D. Mkhonto, and C .R. A.Caltow, *J. Phys .chem. B.*, 2003, 107,1
- [17] R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* 1988, 27, 734
- [18] (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.
- (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 78
- [19] C.H. Wei, *Acta Crystallogr.*, C41, 1768 (1985).

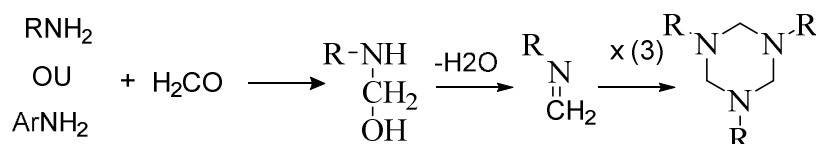
# *Partie I*

# *CHAPITRE I*

## **Recherche bibliographiques sur les triazacyclohexanes**

**I.1. DÉFINITION :**

C'est en 1884 que la première synthèse des composés triazacyclohexanes fut réalisée par *Wellington, Tollen et Henry* [1-3]. Les triazacyclohexanes sont définies comme étant le produit d'une réaction d'amine primaire avec le formaldéhyde. Le produit obtenu suivant une séquence réactionnelle, renferme une structure qui constitue une classe importante des hétérocycles (Schéma. I.1).



**Schéma. I.1.** Formation des 1, 3, 5-trisubstitués 1, 3, 5- triazacyclohexane.

Selon la nature des amines, pouvant être aussi bien aliphatique qu'aromatique, les triazacyclohexanes acquièrent des comportements divers sur le plan de leur stabilité, leur basicité et la diversité de leur domaine d'utilisation.

**I.2. LA SYNTHÈSE DES COMPOSÉS TRIAZACYCLOHEXANES**

Les composés 1, 3, 5 – trisubstitués 1, 3, 5 – triazacyclohexanes peuvent être obtenue par la condensation de formaldéhyde aqueux et d'une amine primaire aliphatique ou aromatique, parfois en présence de l'ion hydroxyde en donnant des aldimines qui se trimérisent rapidement. Alternativement ce condensation peut être élaborée dans les conditions anhydres en chauffant l'amine primaire avec le formaldéhyde dans un solvant inerte ou avec le diméthylsulfoxyde (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO en présence de pentoxyde phosphore (P<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) pour engendre le formaldéhyde. Autre stratégie de synthèse met en jeu l'addition d'ion d'un formaldéhyde à une solution d'amine primaire dans l'alcool.

Le mécanisme réactionnel est le suivant :

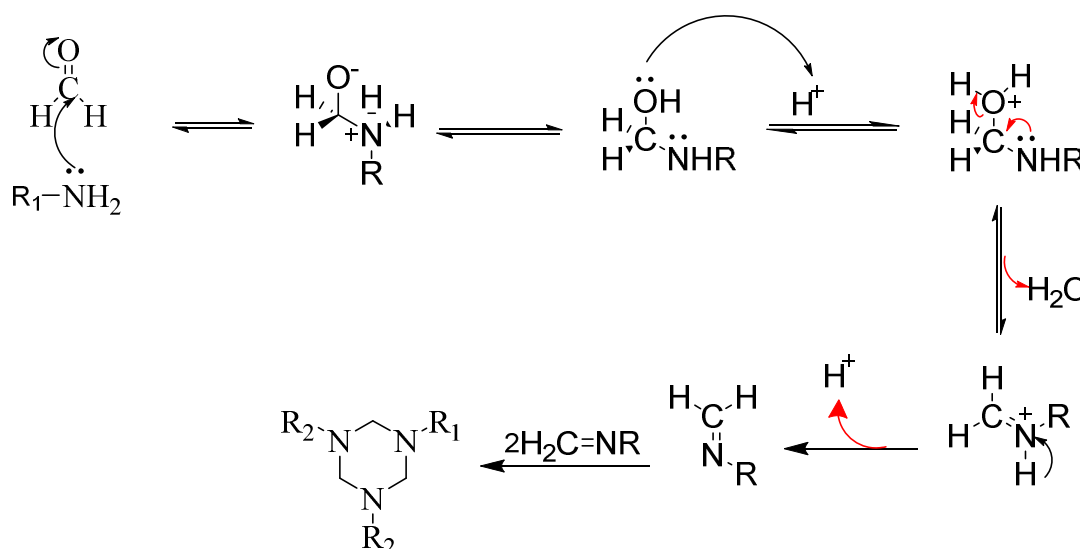
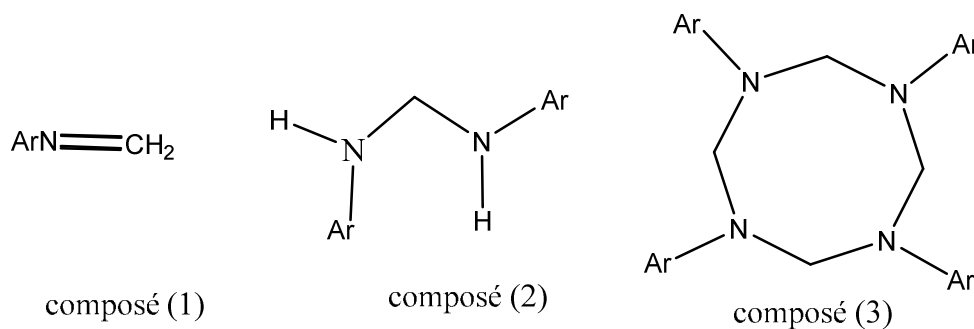


Schéma. I.2. Mécanisme réactionnel général de la synthèse de 1,3,5-triazacyclohexanes

Dans le cas de la condensation des amines aromatiques, l'intermédiaire N-méthyléaniline (composé 1) peut être caractérisé, si le substitué ortho du cycle phényle a une large taille ce qui empêche l'olgomérisation. En outre, la formation de bis (anilino) méthanes (composé 2) est favorisée si le cycle phényle est substitué par un fort électro-attracteur qui réduit la basicité de l'amine [4-5].

Les composés (1) et (2) ont été caractérisés pour 2-, 3- et 4- nitroaniline ; 2- et 4- alkoxy-carbonylaniline, et 4- cyanoaniline. Dans certains cas, un autre composé 4 : 4 cyclique (composé 3) a été isolé à l'état solide [5-6].



## I.3. PROPRIÉTÉS DES TRIAZACYCLOHEXANES

- Les triazinanes sont des amines cycliques qui possèdent des propriétés basiques. Les valeurs pKa correspondants aux composés d'ammonium des amines cycliques tertiaires sont comprises entre 10 -11.
- Les carbones cycliques du triazinane sont électrophiles en raison de retrait les électrons par les atomes d'azote adjacents ; La protonation de l'atome d'azote améliorer les propriétés électrophiles des carbones cycliques, et met les TAC plus réactif vis-à-vis de l'attaque nucléophile par H<sub>2</sub>S (Schéma. I.3) .

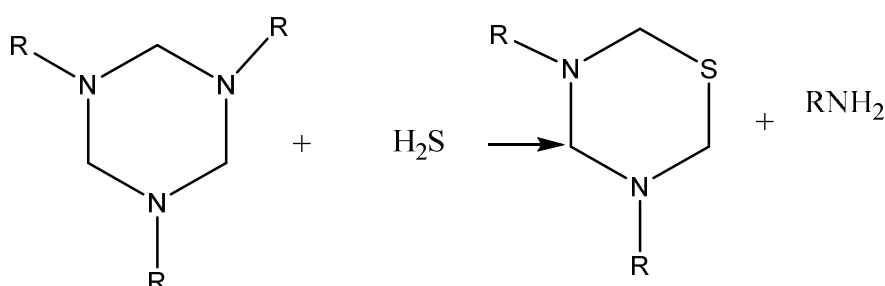
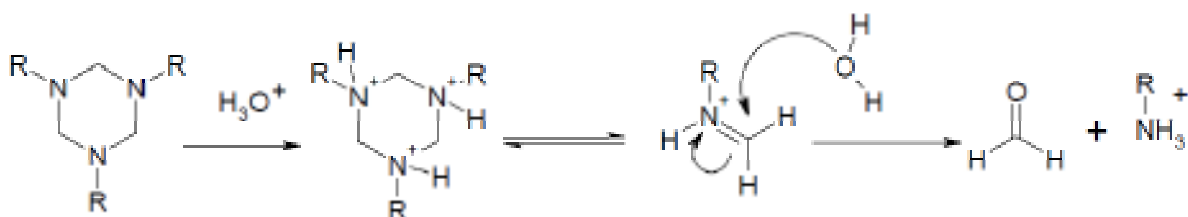


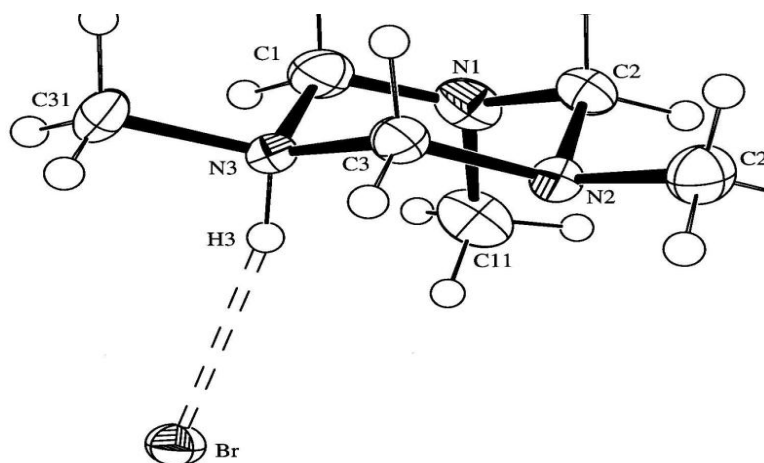
Schéma. I.3. Transformation des 1,3, 5- triazinane vers 1,3,5-trithinane .

- Elles ont une forte odeur aminée.
- Les molécules TAC ne sont pas stables dans les solutions acides : les hétérocycles se décompose rapidement au milieu acide fort et donne le formaldéhyde et le sel protoné de l'amine primaire correspondant comme le montre (Schéma. I.4) [7].

Schéma. I.4. Décomposition de R<sub>3</sub>TAC dans milieu acide concentré.

- Tous les es atomes d'azote et les atomes de carbone sont hybridés sp<sup>3</sup>; Cependant, si les atomes de carbone ont une structure tétraédrique, les atomes d'azote ont une structure pyramidale trigonale. Ceci est dû au doublet libre d'azote.

- Les atomes d'azote dans les triazacyclohexanes sont tertiaires, ce qui signifie qu'ils ne peuvent fonctionner que comme des accepteurs de liaisons hydrogènes, pas des donneurs.
- TAC molécules peuvent être protonés sans décomposition, en l'absence d'un milieu aqueux; par exemple par addition directe de HBr (g) à une solution de TAC dans un solvant qui n'a pas d'hydrogène voir la figure I.1 [8].



**Figure. I.1.** Structure cristalline de 1,3,5-Triméthyl-1,3,5-Triazacyclohexane Hydrobromide [8].

#### I.4. CLASSIFICATION DES 1,3,5-TRIAZACYCLOHEXANES :

##### I.4.1. Les triazacyclohexane symétrique :

Les triazacyclohexanes symétriques sont des composés où tous les substituants portés par les atomes d'azote sont les mêmes.

##### I.4.1.1. Les composés 1,3,5 triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes :

Depuis longtemps les 1,3,5 triaryl-1,3,5 triazacyclohexanes ont été synthétisés facilement par la condensation de formaldéhyde avec des amines aromatiques primaires dans le même mode opératoire [1-3]. Ses études de conformation ont été faites presque exclusivement par les méthodes cristallographiques. Tous les composés réalisés adoptent la

conformation chaise sauf le composé 1,3,5-tri(p-nitrophényl)-triazacyclohexane a une conformation twist-bateau [9].

#### I.4.1.2 Les composés 1,3,5-trialkyl-1,3,5-triazacyclohexanes :

La première description de cette classe a été faite par Henry et al en 1890, par la synthèse de 1,3,5-triméthyl-1,3,5-triazacyclohexane. Dans le même mode opératoire [1, 3] avec l'utilisation des amines aliphatiques primaires dans les solutions aqueuses. La condensation est aussi effective mais elle est plus lente dans les solvants organiques aromatiques tels que le toluène.

#### I.4.2. Les composés triazacyclohexane asymétriques :

Les composés triazacyclohexane asymétriques sont des composés avec des substituants portés par les atomes d'azote différents  $R^*R_2TAC$  ;  $ArR_2TAC$ ,  $RAr_2TAC$ ,  $Ar^*Ar_2TAC$  (Fig.6), ils sont synthétisés à partir de la réaction de condensation mixte d'amines primaires différentes (alkylamine ou arylamines avec le formaldéhyde) [10].

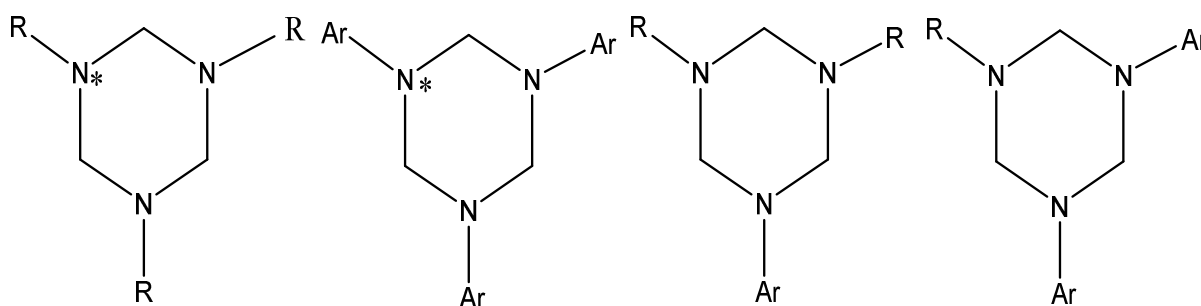


Schéma. I.5. Les formes de triazacyclohexanes asymétriques.

### I.5. LES INTÉRÊTS DES TRIAZACYCLOHEXANES :

A cause de la diversité de leurs structures les 1,3,5-triazacyclohexanes ont été utilisés dans des domaines aussi disparates que l'industrie chimique, l'écologie, la biologie, la combustion...

L'intérêt de synthétiser ce type de composés réside dans l'utilisation en chimie de coordination des hétéroatomes comme sites chélatants vis-à-vis de certains métaux comme cuivre, nickel, titane, ... [11-14].

Au cours des dernières années, la complexation des triazacyclohexanes à des divers métaux de transition a permis le développement de nouveaux catalyseurs pour la polymérisation des oléfines [15-16]. Ceci permet de nous donner différents polymères qui peuvent être utilisés dans la fabrication de produits industriels et domestiques. En raison de son faible coût et de sa facilité de fabrication, le polyéthylène est le plus grand polymère consommé dans le monde.

Intérêt écologique de 1, 3, 5 triazacyclohexane est très important. Parmi les composés d'intérêt ici le 1, 3, 5-trinitro-1,3,5-triazacyclohexane (hexogène, RDX, l'un des composants les plus utilisés dans les explosifs et les munitions). Ses études cinétique de la combustion et la pyrolyse a été fait en utilisant les méthodes chromatographie et Spectrométrie de masse [17-18]. La détermination des traces de cette substance et l'estimation de ses propriétés écotoxicologiques demeurent un problème d'intérêt actuel [19-22].

Plus récemment, une autre activité marquante des triazacyclohexanes, est l'activité antimicrobienne. En effet, *Chebah et al* [23] ont démontré que les triazacyclohexanes tels que 1, 3-bis(p-chlorobenzyl)-5-bromophenyl-1, 3, 5-triazacyclohexane, possède une activité à la fois antibactérienne et antifongique.

Les dérivés symétriques de N-trialkyle du 1, 3, 5-triazacyclohexane sont considérés et étudiés comme composants de clusters avec la participation au certain nombre de métaux de transition (Ti, In, W, Cr et Os) [24-27].

Les 1,3,5- triazacyclohexanes ont été utilisé comme produit de départ adéquat dans certains nombre de transformation exemple le séquence réactionnelle catalysée par l'or pour préparer des composés furaniques 3, 4 bicycliques fusionnés [28]. Celui-ci a été réalisée en utilisant des 2- (1-alkynyl) -2-alken-1-ones et des 1,3,5-triazinanes comme des matériaux de départ sous les conditions douces. Ce protocole présente une formation de liaisons multiples en une seule opération avec l'incorporation de deux atomes d'azote et deux atomes de carbone dans les produits finaux.

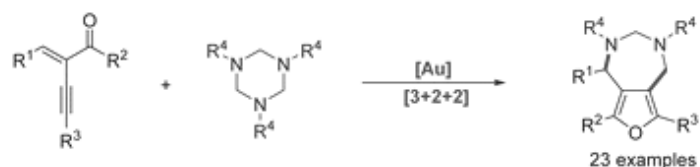
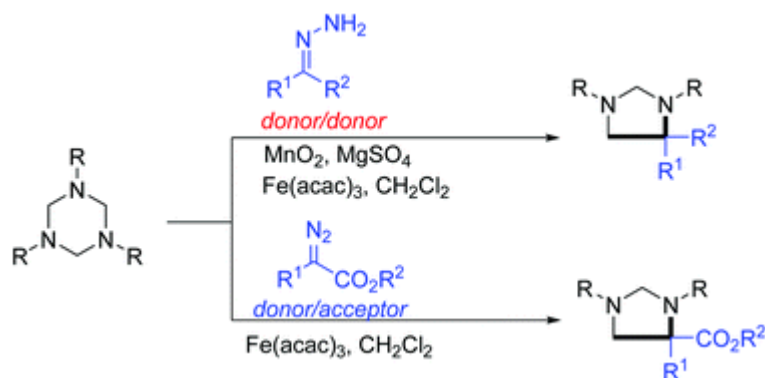


Schéma. I.6. Réaction de 1,3,5-TAC avec les enynes

Un autre exemple de la réaction cycloaddition catalysée par le fer (moins chère) donne des hétérocycles à cinq atomes avec des rendements modérés élevés dans des conditions réactionnelles douces [29].

Schéma. I.7. Réaction de 1,3,5-TAC avec les diazo ( $R_2C=N_2$ )

## I.6. ÉTUDES CONFORMATIONNELS DES COMPOSÉS 1,3,5 TRIAZACYCLOHEXANES

### I.6.1. Effets conformationnels

A cause de la présence des doublets libres portés par les atomes d'azote des triazacyclohexanes, les triazacyclohexane nous permettent l'étude des effets conformationnels provenant de ceux-ci ; Parmi tels effets sont l'effet armonic et l'effet rabbit-ear. Ce dernier provient de la répulsion entre les doublets électronique libres en position syn-axiales portés par les atomes d'azote non adjacents à travers laquelle la conformation qui adopte les positions des substituant eea est défavorisé. Concernant l'effet anomérique ; se origine défini comme étant la préférence d'un substituant électronégatif en position anomérique d'un glucide à être orienté axialement plutôt équatorialement, l'effet anoméric peut également être généralisé à tout système du cyclohexyle ou linéaire ayant la formule générale  $CYCX$ , où Y

est un hétéroatome possède un ou plusieurs doublets libres, et X est un atome ou un groupe électro-négatif exemple de la conformation préférentielle du 2-méthoxyoxane ci-dessous.



Ainsi, différents autres facteurs peuvent être modifiés les conformations préférentielles au sein de notre molécule tels que ; l'effet stérique, l'attraction dipôle-dipôle, la température ; les forces en cristal compacte et la nature des solvants.

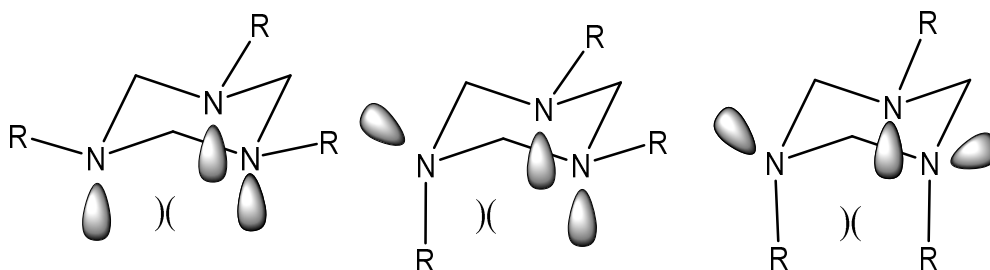
### I.6.2. La conformation des composés 1,3,5-triazacyclohexanes en solution :

Les hétérocyclohexanes saturés sont considérés comme une classe très importante en chimie organique. Pour le cyclohexane, les études expérimentale et computationnelle montrent que la conformation chaise est plus stable de 5.5 Kcal/mol que la conformation twist [29]. De façon générale le cyclohexane monosubstitué favorise la conformation chaise avec l'orientation équatoriale que l'axiale [30]. En plus la conformation préférée du chlorocyclohexane est équatoriale de  $\Delta G=0.5$  Kcal/mol nettement plus élevée que celle du trans-1,4-dichlorocyclohexane qui est diéquatoriale de 0.2 Kcal/mol [31]. Cette conformation préférentielle s'explique par l'attraction dipôle-dipôle qui oppose clairement l'effet stérique.

La conformation des composés hétérocyclohexane contenant un ou plusieurs atomes d'azote est analogue à celle du cyclohexane avec une forte préférence de la conformation chaise que celle twist-bateau [32]. Toutefois la conformation des azacyclohexanes saturés qui ayant plusieurs liaisons polaires montre une déviation remarquable par rapport à celle du cyclohexane [33]. Les 1,3,5-triméthyl-, 1,3,5-triéthyl-, -1,3,5-tri-isopropyle-, 1,3,5-tert-butyl- et -1,3,5-triazacyclohexanes sont des cas de ce point.

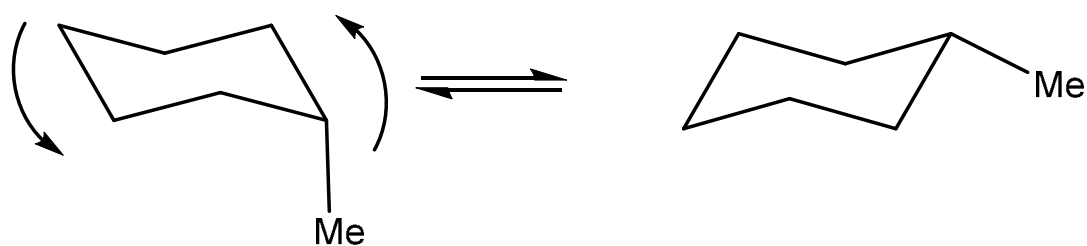
Une variété des conformations chaise, twist-bateau et bateau peuvent être envisagées pour les 1,3,5-triazacyclohexanes avec un arrangement pyramidal d'atomes d'azote. Quatre types de conformation chaise. eee, eea, eaa, et aaa, où e est de type équatorial et a est axial sont possibles.

Dans la conformation chaise l'effet stérique force les interactions axiales, dans le cas de cyclohexane les interactions seront soit substituant-substituant soit substituant-proton ou proton-proton. Pour le triazacyclohexane, ces interactions sont illustrées entre des doublets libres au lieu des protons (Schéma.I.8). Ce changement a un effet dramatique sur les préférences géométriques entre les cyclohexanes et les triazacyclohexanes [34].



**Schéma .I .8.** Interaction entre les doublets libres et les substituant axiaux / les triazacyclohexanes.

Les composés triazacyclohexanes et cyclohexanes peuvent subir des inversions d'un cycle chaise à un autre cycle, les groupes qui ont été mis dans une position équatoriale peuvent être dans une autre position axiale. Les atomes d'azote dans les triazacyclohexanes peuvent également subir une inversion d'azote; ce processus est plus facile à se produire et il permet l'échange d'un seul substituant de position équatoriale vers une position axiale et vice-versa. Ces deux changements donnent un équilibre entre les différentes conformations, mais cet équilibre est poussé vers la plus stable géométrie (Schéma .I .9.) [34].

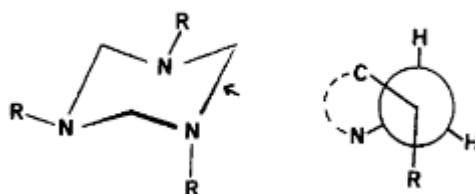


**Schéma .I .9.** Equilibre entre les conformations des substituants du cyclohexane [34].

Anciennement, l'étude du moment dipolaire qui a été fait par *Jones et al*, [35] suggère que 1,3,5-triméthyl-1,3,5-triazacyclohexane s'inscrit dans deux types de conformation. la première est monoaxiale (aee) c-à-d un groupe méthyle axiale et deux groupes méthyles équatoriales, la deuxième conformation est diaxiale équatoriale (aae) avec la présence d'une petite quantité de la conformation triaxiales (aaa).

Quatre ans plus tard, le groupe *bushweller et al*, [36] en utilisant l'étude dynamique RMN H a montré que le 1,3,5-triméthyl-1,3,5-triazacyclohexane présente exclusivement trois équivalents de la conformation monoaxiale (aee) (eae) et (eea), qui a été confirmé ultérieurement par *Beker* [37]. Ce dernier a fait l'étude Dynamique  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$ . Il faut noter que ces deux études ont été effectuées à des fréquences d'observation faibles avec un faible rapport des signaux (signal du bruit et signal de l'échantillon). Cela signifie que tous les signaux dus à des conformations mineures n'ont pas pu être détectés.

A la lumière du méthyle cyclohexane qui préfère la conformation équatoriale avec une énergie de 1.7Kcal/mol [30]; une forte préférence de la conformation monoaxiale du 1,3,5-triméthyl-1,3,5-triazacyclohexane est remarquable. Cette préférence est due aux plusieurs facteurs indéterminés, notamment le réduit de la répulsion stérique entre le groupe méthyle axial et le syn-axial des doublets libre d'azote [32] et due aussi à la position préférentielle des liaisons polarisées, et aussi l'effet anomérique (voir **Schéma. I.10**). [38-39]. On peut expliquer cette orientation aux niveaux des orbitales moléculaires par l'augmentation de recouvrement entre des doublets libres d'azote et l'orbitale antiliante  $n-\sigma^*$  [38]. L'interaction dipôle-dipôle et autres facteurs éventuels ont diminué le recouvrement des orbitales  $n-\sigma^*$  qui déstabilise la conformation triéquatoriale. La répulsion entre les 1,3-Diméthyl déstabilise la conformation diaxiale.

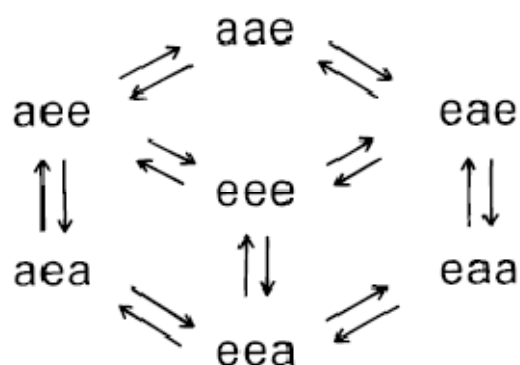


**Schéma. I.10.** L'effet anomérique dans la conformation monoaxiale

Le rapport précédent de *Beker* [37] montre que les composés 1,3,5-triéthyl-1,3,5-triazacyclohexane, 1,3,5-tri-isopropyle-1,3,5-triazacyclohexane s'inscrivent aussi dans la conformation monoaxiale. Les spectres définitifs sous les conditions d'échange chimique basé sur les mesures des moments dipolaires révèle que 1,3,5-tert-butyl-1,3,5-triazacyclohexane préfère aussi la conformation monoaxiales [40]. Il faut noter que l'orientation axiale du groupe tert-butyle a été observée dans les systèmes contraints. Par exemple dans le composé *cis*-2-méthyl-5-(tert-butyle)-1,3-dioxane, la conformation préférée est celle où les groupes tert-butyle et méthyle se trouvent dans les positions axiale et équatoriale

respectivement. Il faut noter que la conformation équatoriale préférée du 5-(tert-butyl)-1,3-dioxane de  $\Delta G = 1,4$  kcal/mol qui est inférieure de 3,5 kcal/mol à celle du tert-butylcyclohexane. Ceci revient principalement, à la plus petite taille stérique des doublets libre d'oxygène par rapport aux protons ;

En 2000 le groupe de *John*[41] a fait des études RMN détaillées pour voir la conformation des composés Me<sub>3</sub>TAC, Et<sub>3</sub>TAC, iPr<sub>3</sub>TAC et 1,3,5-tert-butyl-1,3,5-triazacyclohexane dans différents solvants. Ses études basées sur les dérivés tri-isopropyle et tri-tert-butyl TAC à cause que les isopropylcyclohexane et tert-butylcyclohexane ont une forte préférence de la conformation équatoriale avec une énergie de (2,2 kcal/mol) pour isopropylcyclohexane et de (4,9 kcal/mole) pour le tert-butylcyclohexane [30]. Ce travail a montré que dans les solvants (CF<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>=CHCl) qui ne font pas des liaisons hydrogènes avec l'atome d'azote du TAC, la présence uniquement de la conformation monoaxiale de tous les triazacyclohexanes étudiés. L'échange conformationnel entre les formes dominantes eea, eae, et aee du triméthyl TAC implique les formes eaa, aea, aae et eee en tant qu'intermédiaires instables. Ceci est fait par des inversions simples séquentielles à l'azote, exemple eea à eaa à eae, eea à eee à eae, etc. Pour la conformation chaise du triméthyl-TAC, toutes les voies d'interconversion sont illustrées dans Schéma I.11. Les énergies d'activation libres de l'inversion des atomes d'azote entre les conformations monoaxiales diminuent avec l'augmentation du volume stérique des substituants alkyles [42]. Pour le 1,3,5-tert-butyl-1,3,5-triazacyclohexane il faut noter que c'est un cas rare qui a été documenté de manière inéquivoque où le tert-butyle préfère l'orientation axiale sans contrainte par les substituants contraposés de la conformation chaise d'un anneau saturé à six chaînons.



**Schéma. I.11.** Echange conformationnel par inversion de l'azote entre différentes conformations stables et instables de la conformation chaise du 1,3,5-triméthyl TAC.

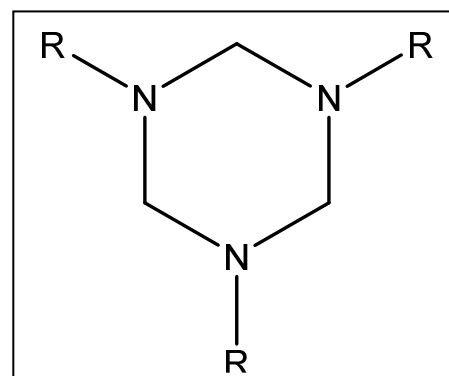
Dans les solvants qui font des liaisons hydrogène comme le dichlorométhane  $\text{CHF}_2\text{Cl}$  a révélé une forte préférence de la conformation monoaxiale pour  $\text{Me}_3\text{TAC}$ ,  $\text{Et}_3\text{TAC}$  et  $\text{iP}_3\text{TAC}$  avec la présence seulement de 1% de la conformation triéquatoriale des  $\text{Me}_3\text{TAC}$  et  $\text{Et}_3\text{TAC}$ . Mais il a trouvé que le 1,3,5-tert-butyl-1,3,5-triazacyclohexane s'inscrit uniquement dans la conformation triéquatoriale [41]. Ceci est compatible avec les précédents résultats, la présence des liaisons hydrogène provenant de  $\text{CHF}_2\text{Cl}$  ralentit l'inversion d'azote dans le cycle triazacyclohexane.

### I.6.3. Conformation des composés 1,3,5-triazacyclohexanes par la méthode cristallographique RX

L'analyse par rayons X des composés 1,3,5-triazacyclohexanes montre une préférence de la conformation chaise avec les orientations eaa, eea, aaa et eee. nous avons proposés une étude conformationnelle de série de certains composés où les cycles phenyles portent des groupes électro-attracteurs ou électro-donneurs dans différents positions (ortho, para et méta) et l'influence de l'effet stérique et la nature des substituant de l'atome N dans le cycle triaza.

Il est attendu que cette analyse nous donne des informations sur la position équatoriale-axiale des doublets libre d'azote, qui vont partie dans les angles de liaison autour de l'atome d'azote, dans les longueurs de liaison N-C (R) et dans l'attitude de rotation sur les plans des aryles.

- |   |   |
|---|---|
| (1) $\text{R} = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$                      | (9) $\text{R} = \text{benzyl}$                      |
| (2) $\text{R} = 3\text{-FC}_6\text{H}_4$                      | (10) $\text{R} = \text{OCOMe}$                      |
| (3) $\text{R} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$                      | (11) $\text{R} = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$   |
| (4) $\text{R} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$                     | (12) $\text{R} = \text{COMe}$                       |
| (5) $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$                     | (13) $\text{R} = \text{NO}_2$                       |
| (6) $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ | (14) $\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ |
| (7) $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$            |   |
| (8) $\text{R} = \text{cyclohexyl}$                            |   |



### I.6.3.1. Conformation des composés : 1,3,5-tri(o-fluorophényl), 1,3,5-tri(m-fluorophényl) et 1,3,5-tri(p-fluorophényl) triazacyclohexane [44] :

Synthèse de composé 1,3,5-tri(o-fluorophényl) TAC est synthétisé à partir de la condensation de formaldéhyde avec 2-fluoroaniline en présence de hydroxyde de sodium. Les composés 1,3,5-tri(p-fluorophényl) TAC (2), 1,3,5-tri(m-fluorophényl) TAC sont obtenus par la condensation de formaldéhyde avec le 3-fluoroaniline dissoudre dans le benzène et le 4-fluoroaniline dans l'éthanol sans base respectivement.

Les composés (1), (2) et (3) Figure (I.2, I.3) s'inscrivent dans la conformation chaise similaire à celle du phényle non substitué [45], avec un orientation diaxiale-équatoriale (eaa), deux substituants dans des positions diaxiales et le troisième dans un arrangement équatoriale ; mais les substituants ortho et méta fluoro des composés (1) et (2) exercent un supplément interaction sur l'orientation du plan d'aryles [1,2,3].

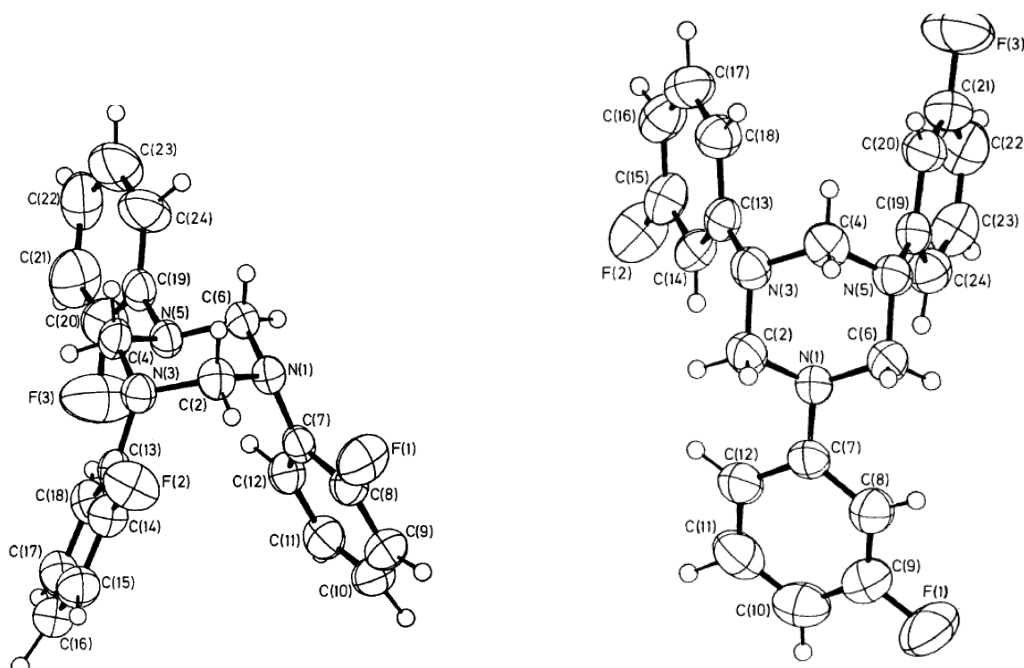


Figure. I.2 : Vue Ortep des composés 1 et 2

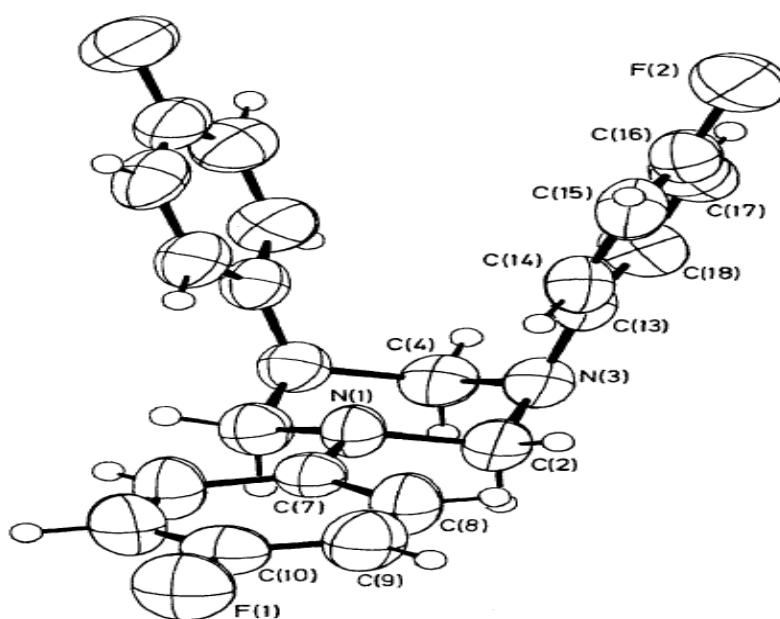


Figure. I.3 : Vue Ortep du composé 3

Dans le composé 2-fluorophényl TAC (3) l'angle entre le plan de symétrie du cycle triazacyclohexane et le noyau aromatique équatoriale est  $90^\circ$  ; cela est analogue à l'orientation du cycle phényle équatoriale du composé 1,3,5-triphényl TAC[46] . Cette conformation optimise un recouvrement maximum entre les orbitales  $\pi$  du cycle phényle et les doublets libres d'azote avec une longueur de liaison N-C(aryle) plus petit que celle des composés (1) et (2).

**Tab. I.1.** Les paramètres de la conformation des composés 1-2-3

Composé		- $\theta$ l'angle entre les plans dagj et aghijkl		
		- $\alpha$ l'angle entre la liaison a-g et fab		
		- $\beta$ l'angle entre la liaison a-g et ghijkl		
		$\theta$ ( $^\circ$ )	$\alpha$ ( $^\circ$ )	$\beta$ ( $^\circ$ )
(01)	N (1) a	45.7	35.9	5.4
	N (3) a	44.1	33.7	5.6

	N (5) e	22.5	48.5	0.9
(02)	N(1) e	54.7	32.6	4.8
	N(3) a	64.3	36.7	2.1
	N(5) a	65.3	37.4	2.9
(03)	N(1) e	90.0	36.9	4.6
	N(3) a	61.3	37.4	2.2
	N(5) a	61.3	37.4	2.2

Dans le composé 3-fluoro (02), le remplacement de l'hydrogène de position méta par un fluore baisse le cycle phényle de  $54,7^\circ$  du plan de symétrie de triazacyclohexane, donc il y a une déviation par rapport à la conformation perpendiculaire. L'angle analogue dans le composé (02) devient  $22,5^\circ$ . À partir de ces valeurs, nous pouvons constater que le changement de l'orientation des substituants dans le cycle aryle du p, m- à o-Fluoro dépend de la répulsion entre les hydrogènes équatoriaux des atomes de carbones C<sub>2</sub> et C<sub>6</sub> du hétérocycle et les hydrogène ortho du cycle aryle ; indiquant qu'il y a un maximum des interactions stérique lorsque le substituant se place dans la position ortho ; et sera minimum quand il trouvera dans la position para. Ce changement montre que l'orientation du cycle aryle équatorial autour de la liaison N-C(aryl) est influencé par la position du substituant F.

La comparaison de la conformation des composés (1) et (3) peut être faite avec le phenylcyclohexane où les deux positions équatoriale ou axial du groupe phényle sont possible ; avec deux orientations perpendiculaire ou parallèle (voir schéma. I.10) [47]. Les calculs des champs de force [47] et l'étude RMN [48-49] montrent que dans la conformation équatorial ; le groupe phényle du phenylcyclohexane préfère l'orientation parallèle pour éviter l'interaction entre les hydrogène ortho du cycle phényle et les hydrogènes équatoriales des atomes C-2 et C-6 du cyclohexane tandis que dans la conformation axial l'orientation perpendiculaire est favorisé pour éviter l'interaction entre les hydrogènes ortho du cycle phényle et les hydrogènes axiales liés aux C-3 et C-5 de cyclohexane.

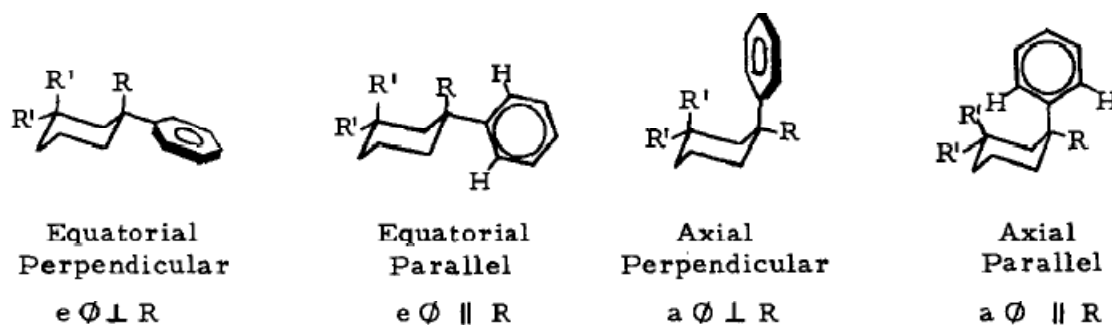
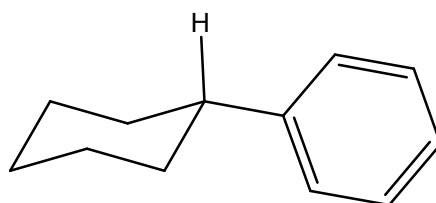


Schéma. I.12. les formes de la conformation chaise du cyclohexane substitué.

Une étude détaillée des calculs des champs de force de la conformation axiale trouve qu'il suffit de 0,84 kJ mol<sup>-1</sup> différence d'énergie pour que l'angle entre le plan du cycle phényle et le plan de symétrie de cyclohexane est 65 plutôt que 90. Dans le composé 1,3,5-triphényl TAC tous les cycles phényles sont alignés perpendiculaire au plan de symétrie du cycle triazacyclohexane qui optimise un recouvrement maximum entre les orbitales  $\pi$  du cycle phényle et les doublets libres portés par les atomes d'azote. La comparaison entre le composé 1,3,5-triphényl TAC et le phénylcyclohexane (P1) nous montre que la conformation équatorial-perpendiculaire calculé du phénylcyclohexane possède une énergie plus élevée de valeur 16,4 kJ mol<sup>-1</sup> que celle de la conformation équatorial-parallèle. L'interaction H(ortho)...H(2e,6e) du phényle équatorial du composé 1,3,5-triphényl TAC est similaire à ce trouvé dans le composé (P1), ce dernier défavorise l'interaction H(ortho)...H(1a), ceci est remplacé par l'interaction le moins préféré H(ortho)...N (lone-paire) du équatorial parallèle du composé 1,3,5-triphényl TAC. ça permet que le recouvrement entre les orbitales  $\pi$  et les doublets libre demande une énergie plus de 16,8 kJ mol<sup>-1</sup> pour que la conformation équatorial-perpendiculaire du 1,3,5-triphényl-1,3,5-triazacyclohexane sera préférée à la conformation équatorial-parallèle.



Composé P1

Alors que les études cristallographiques montrent que dans le composé 1,3,5-triphényl TAC, le groupe phényle équatorial adopte la conformation perpendiculaire à l'état solide.

L'effet des substituants 2-, 3-, et 4- fluor sur l'orientation des aryles axiaux est moins claire que les aryles équatoriaux. L'angle change de 61.3° à 65.3° dans les composés 4- et 3-fluorophenyl (2) et (3) et de 44 à 45.7° dans le composé 2-fluorophenyl (1) (Tab.I.1).

Les atomes d'azote possèdent une géométrie pyramidale. La liaison N-C(aryle) équatorial du composé (1) est incliné du plan CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> de 48.5° et l'angle analogue aux positions axiales sont 35.9° et 33.7°. Dans le composé (2) la liaison équatorial est incliné du plan CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> de 32.6° cela indiquant qu'il y a un certain recouvrement entre les électrons  $\pi$  et le doublet libre d'azote. Les deux N-C axiales sont inclinés du plan CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> de 36.7° et 37.4°. Les angles entre les plans CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> et les liaisons N-C(4-fluorophenyl) sont 36.9°, 37.4° et 37.4° de la liaison équatorial et les deux axiales respectivement (Tab.I.1). Le plus grand angle hors plan est 48.5° du phényle équatorial (2-fluoro phenyl) qui est près de l'orientation parallèle c-à-d le plan de cycle phényle est parallèle au plan de hétérocycle ou il n'y a pas de recouvrement entre les orbitales  $\pi$  et les doublets libres d'azote. Ces résultats sont comparables à l'étude spectroscopique effectuée sur certains composés comme l'aniline [50-51] indique que l'angle entre le plan du NH<sub>2</sub> et le plan du C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N est 37.5°, dans le composé N,N-diméthylaniline [52]; l'angle entre le plan du cycle et le plan qui contient les deux liaisons N-CH<sub>3</sub> est 27°. Les angles analogues dans les composés N-méthylaniline [53] et 4-fluoroaniline [54] sont respectivement 20° et 46.4°. L'angle hors plan du tétraèdre est 54.7°.

A cause de l'augmentation des effets stériques et le petit recouvrement entre les orbitales  $\pi$  et le doublet libre d'azote lié au phényle équatorial du composé (1); cet atome N sera plus pyramidal que les autres atomes d'azote des composés (1), (2) et (3).

La répulsion entre les groupes aryles axiaux est allégée par les liaisons axiales N-C(aryle) qui sont déplacées à l'extérieur d'un tétraèdre idéal par un angle qui varie entre 17.3-21°.

Les angles de torsion autour de la liaison N-C de triazacyclohexane de l'intervalle 52.7-59.5° sont comparables à ceux du composé cyclohexane 55.9° [55] et à celle de la conformation chaise idéale (60°). Les distances de liaisons CH<sub>2</sub>-N ont un intervalle de 1.443-1.479 Å qui sont similaires à celles rencontrées dans le composé tribenzyltriaza-cyclohexane de 1.443-1.479 Å. Les distances de liaisons CH<sub>2</sub>-N sont plus courtes que les liaisons C-C de cyclohexane [55] 1.528 Å.

Les angles de liaison  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$  sont un peu plus petits que les angles de liaisons  $\text{N-CH}_2\text{-N}$  qui sont respectivement estimés entre  $108.2\text{-}110.7^\circ$  et  $110.5\text{-}113.0^\circ$ . Les atomes F et N et le cycle phényle ne sont pas coplanaires. Les atomes de N sont déviés du plan phényle par  $0.024\text{-}0.139\text{\AA}$  moyen  $0.084\text{\AA}$ , tandis que les atomes de F ont un déplacement seulement de  $0.005\text{-}0.29\text{\AA}$ , moyen  $0.014\text{\AA}$ . cette déviation est illustré par le déplacement des liaisons F-C (aryle) et N-C (aryle) vers l'extérieur d'un tétraèdre idéal par les valeurs des angles qui varient entre  $0.2\text{-}1.2$ , moyenne  $0.6^\circ$  et  $0.9\text{-}5.6$ , moyenne  $3.4^\circ$  respectivement.

L'étude de la géométrie de la molécule de l'aniline qui a été fait par la méthode ab initio [51], montre que dans la conformation d'équilibre, ou l'angle dièdre entre les orbitales des doublet libre d'azote et les orbitales  $\pi$  du cycle phényle égal à 0, la liaison N-C(aryl) est dévié du plan de cycle aromatique de  $2.4^\circ$ ; et dans la conformation qui a eu un énergie plus élevé l'angle dièdre égale à 90, et l'atome d'azote ne dévie pas au plan aryle. En accord de ceci l'angle minimum hors plan de la liaison N-C(aryl) est celle de la liaison équatorial- parallèle du composé (1) ou l'angle dièdre entre les doublet libre et les orbitales  $\pi$  du cycle aromatique égale à  $67.5$  et l'atome d'azote sera plus pyramidale avec une longue liaison N-C(aryl) de ( $1.427\text{\AA}$ ). Le calcul ab initio de la molécule fluorobenzene[56] trouve la planéité de la molécule.

Les angles du cycle benzène substitué sont différent entre eux et celui relatif aux carbons porteur des groupements donneur ou accepteur. Les angles des carbons attachés aux groupes attracteurs sont plus grand de  $120^\circ$ . On observe que les angles des cycles aryles des composé (1), (2), (3) sont comprise entre  $121.2\text{-}123.8^\circ$  moyen  $122.8^\circ$  qui sont en bon accord avec ceux de  $122.9^\circ$  et  $122.2^\circ$  admissent pour les composés fluorobenzene [57] et nitrobenzene [57] respectivement. Cette élongation des angles est attribuée au carbon attaché au F. Ces valeurs observés appuient les résultats [57] du benzène substitué effectué par l'étude spectroscopique micro-onde et les données de diffraction des électrons et aussi confirmer ce qui est prédit en 1962 par Back et al [58]. « Qu'aucune genre de monosubstitution ordinaire, par exemple les groupes halogènes, les chaîne aliphatique,  $\text{OCH}_3, \text{COCH}_3, \text{CHO}, \text{CF}_3 \dots$  n'est susceptible de provoquer une distorsion du cycle de benzène supérieure à  $0.005\text{\AA}$  pour les liaisons de valence carbon-carbon et  $2\text{-}3^\circ$  pour les angles de liaisons.

Si le cycle phényles est lié avec un groupe donneur, l'angle des liaisons du carbone substitué devient plus petit que  $120^\circ$ . Dans les composés (1), (2) et (3), on remarque que Les valeurs des angles des liaisons au niveau du carbone du cycle phényle attaché à l'atome N

comprise entre  $115.5$ - $117.8^\circ$  moyen  $116.9^\circ$  ; qui sont comparable aux angles du cycle phényle dans le carbone qui lie au  $\text{NH}_2$  ou  $\text{N}(\text{CH}_3)$  de l'aniline ( $118.7^\circ$ ) [57] et de  $\text{N,N,N,N}$ -tetraméthyl-4-phényldiamine ( $117.0$  ( $2$ ) $^\circ$ ) [59].

### I.6.3.2-Conformation des composés 1,3,5 tri(o-chlorophényl) ; 1,3,5 tri(p-chlorophényl)1,3,5- triazacyclohexane[ 60]

les composés 1,3,5tri(o-chlorophényl) ; 1,3,5tri(p-chlorophényl)1,3,5- triazacyclohexane sont synthétisés à partir de la condensation de formaldéhyde avec le 2-chloroaniline et 4-chloroaniline dissoudre dans toluène et l'éthanol respectivement. L'étude conformationnelle des composés 1,3,5 tri(o-chlorophényl) triazacyclohexane et 1,3,5tri(p-chlorophényl) triazacyclohexane révèle que les deux structures s'inscrivent dans l'orientation diaxiales-équatoriale Figure (4,5).

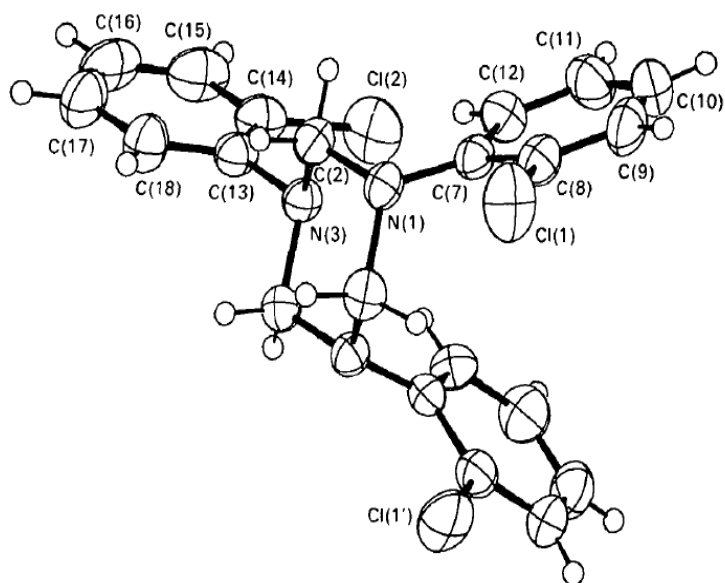
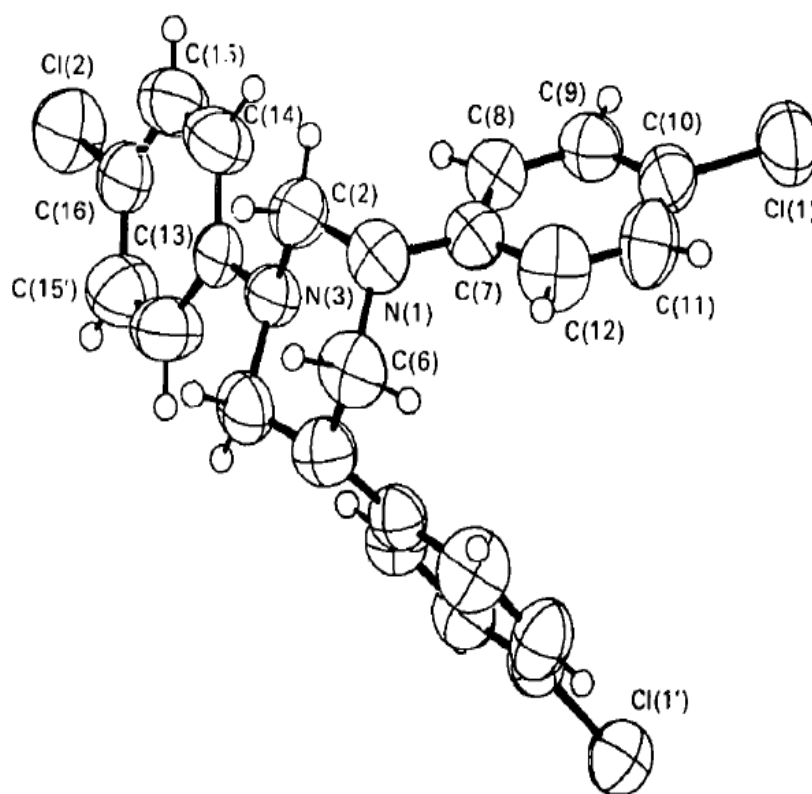


Figure. I. 4 : Vue Ortep du composé 1,3,5tri(o-chlorophényl)-1,3,5-triazacyclohexane

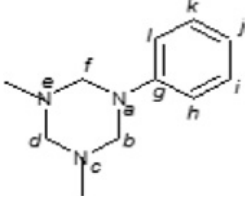


**Figure. I.5 : Vue Ortepe du composé 1,3,5tri-(p-chlorophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane**

Dans le composé (6) l'angle entre le plan du cycle aromatique équatorial et le plan de symétrie de la molécule est  $90^\circ$  voir le Tab. I.2, dans ce cas il y a un maximum de recouvrement entre les doublets libre porté par l'azote N(3) et les orbitales  $\pi$ , alors que dans le composés o-Cl (5) l'angle analogue égale à  $0$ , c-à-d il n'y a pas de recouvrement entre les doublets libres de l'azote N(3) et les orbitales  $\pi$ . Le changement d'orientation entre les deux conformation peut être attribué à l'effet stérique issue de l'atome de chlore si le composé (4) adopte la conformation du composé (5)

**Tab. I.2. Les paramètres de la conformation des composés (5) et (6).**

Composé		- $\theta$ l'angle entre les plans dagj et aghijkl		
		- $\alpha$ l'angle entre la liaison a-g et fab		
		- $\beta$ l'angle entre la liaison a-g et ghijkl		
		$\theta$ ( $^\circ$ )	$\alpha$ ( $^\circ$ )	$\beta$ ( $^\circ$ )

					
(04)	N (1)	a	44.2 (4)	35.3 (3)	4.1 (3)
	N (3)	e	0.0	48.9 (3)	0.0
(05)	N (1)	a	68.1 (6)	32.3 (5)	5.2 (5)
	N(3)	e	90.0	35.5 (5)	6.5 (5)

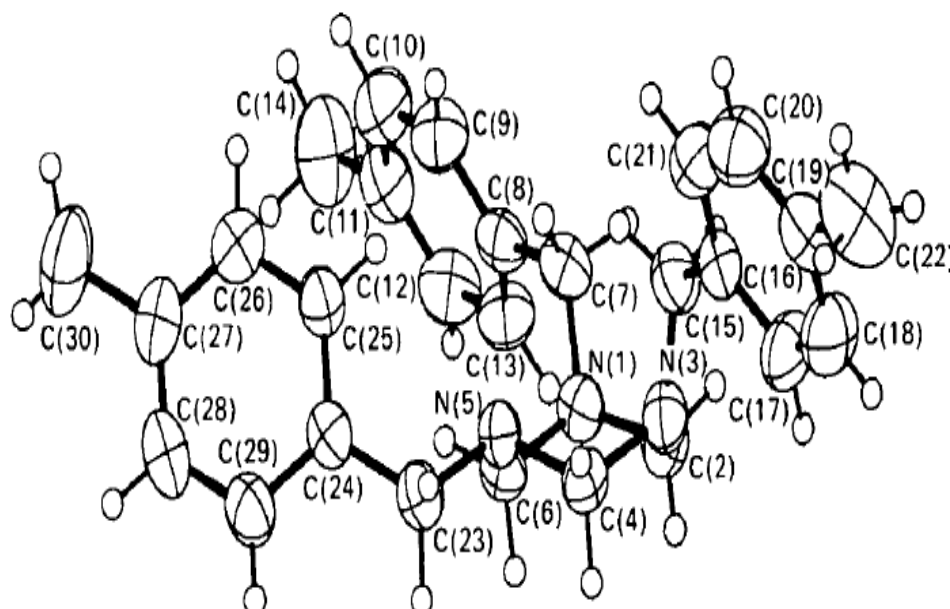
On voit, que le changement d'orientation des aryles axiales d'angle  $\theta$  du  $68.1^\circ$  vers  $44.2^\circ$  des (5) et (4) respectivement montre l'influence de la position des substituant dans les aryles, qui est en bon accord à ce que on a vu dans les composés 2- et 4-fluorophenyl. Tous les atomes N possèdent une géométrie pyramidale, les liaisons N-C(aryl) sont inclinés de  $32.3$ - $48.9^\circ$  du plan CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> (Tab.I.2). Les angles hors-plan qui sont entre  $32.3^\circ$  et  $35.3^\circ$  indiquant le déplacement des liaisons N-C(aryl) axiales vers l'extérieur d'un tétraèdre idéal par un angle qui varie entre  $19.4$ - $22.4^\circ$ , ceci allège la répulsion entre eux. Le plus grand angle hors-plan est  $48.9^\circ$  de l'aryle équatoriale du composé 2-chlorophenyl ou le recouvrement entre les orbitales  $\pi$  et les doublets libres de l'azote N(3) égale à zéro.

Dans le composé 2-chlorophenyl, l'atome N(3) situé dans le même plan du cycle phényle équatoriale, alors que les autres atomes N des composés (4) et (5) sont déviés par rapport aux plans des aryles de  $0.101(2)$ - $0.158 \text{ \AA}$ , correspondant aux angles hors-plan des liaisons N-C(aryle) qui varient entre  $4,1$ - $6.5^\circ$ . Le calcul OM effectué sur l'aniline trouve que si l'angle dièdre entre les orbitales  $\pi$  et les doublets libres d'azote est  $90^\circ$ , la liaison C-N située dans le plan du cycle aromatique et si celle égale  $0^\circ$ , l'angle hors plan de la liaison C-N augmente de  $2.4 \text{ \AA}$ . Le plus grand angle hors plans pour les liaisons N-C(Aryle) dans les composés (4) et (5) est celle du 4-chlorophenyl, de l'aryle équatoriale dans lequel l'angle dièdre entre les orbitales  $\pi$  et le doublet d'azote égal 0. Ceci similaire à ce qui est trouvé aux par les calculs des OM.

Les angles de liaison dans le hétérocycle ne s'écartent pas beaucoup aux valeurs attendues pour les composés (1), (2) et (3). Les angles CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> varient entre 109.3-110.8° et entre 108.7-110.8(2)° dans les composés (4) et (5) respectivement, ainsi que ceux de N-CH<sub>2</sub>-N sont entre 112.0-113.4° pour le composé (4) et entre 110-112.0° pour le composé (5). Les angles de torsion autour de la liaison C-N dans le sont 55.0-56.7 pour le composé (4) et 55.6-58.9° pour le composé (5) qui sont un peu différents à ceux des composés (1), (2) et (3) de (52.5-59.5°).

### I.6.3.3-Conformation des composés 1,3,5-tri(p-tolylmethyl)-1,3,5-tri(p-tolyle)-1,3,5-triazacyclohexane [61], [62] :

**Synthèse :** la condensation de 4-tolylméthyleamine et le formaldéhyde sous reflux dans l'éthanol donne le composé 1,3,5-tri(p-tolylmethyl)-1,3,5-triazacyclohexane. Le composé 1,3,5-tri(p-tolyle) triazacyclohexane est obtenu par la réaction de formaldéhyde et le 4-toluidine dans l'éthanol



**Figure. I.6 :** Vue Ortep du composé 1,3,5-tri(p-tolylmethyl)-1,3,5-triazacyclohexane.

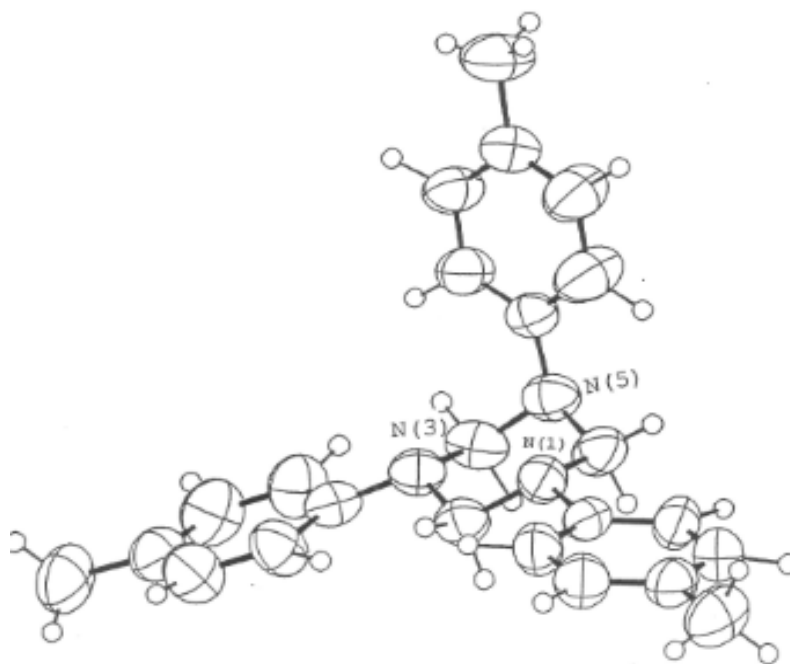
La structure cristalline de 1,3,5-Tri-(4 tolylmethyl)-1,3,5 triazacyclohexane (6) montre que sa conformation est diaxiales équatoriale similaire à celle des composés triaryles (1-5) et le composé 1,3,5-tribenzyl-1,3,5- triazacyclohexane.

Tous les atomes N du composé (6) ont une géométrie pyramidale, les liaisons N-C exocyclique sont inclinées par rapport au plans CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> de 45.3°, 45.5° et 53.5° pour N(1), N(3), et N(5) respectivement. L'angle hors-plan de la liaison équatoriale N(5)-C(23) est près à celle d'un tétraèdre idéal 54.7°, et les angles analogues pour les liaisons axiales N(1)-C(7) et N(3)-C(15) sont petits. Les 1,3-diaxiales réduisent la répulsion entre eux par ses déplacements de 9° de la position axiale idéal. Cette orientation donne une distorsion du cycle apparaît avec le croisement de l'angle N(1)-C(2)-N(3) à 116.8° par rapport aux autres angles analogues du cycle phényle qui sont 111.5° et 112.0°, toutefois les angles de torsion autour des liaisons N(1)-C(2) et N(3)-C(2) sont plus petits de -50.5° et 50.6° que celles des liaisons N(5)-C(4) et N(5)-C(6) de 61.5° et 60.7°. Cette arrangement exceptionnelle issue aux 1,3-diaxiales séparation H...H et C...C.

Les distances H...H sont H (7A)...H (15B) et H (7B)...H(15A) de 2.33Å et 2.65Å respectivement avec une seule distance O...O qui est au niveau de C(7)...C(15) de 3.246 Å. La géométrie des atomes (N1) et (N3) est pyramidale trigonale qui est en accord avec les distance N-C aux niveaux des atomes N(1) et (N3) de 1.449-1.456 Å qui sont légèrement plus petits que celles de l'atome N(5) de 1.466-1.477Å. Ceci correspondant à une petite différence des longueurs des liaisons du cycle des sites équatoriale et axial du composé tribenzyle ref.

Comme on a mentionné dans tous les cycles triazacyclohexane; les angles CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> sont un peu petits que ceux du tétraèdre de 108.0-109.4°, par contre les angles N-CH<sub>2</sub>-N sont plus grands de 111.5-116.8° que ceux d'un tétraèdre. Les angles N-CH<sub>2</sub>-C des substituants sont compris entre 112.4-113.8°. Les angles de torsion exocyclique autour de la liaison N-CH<sub>2</sub> sont déviés par rapport à la forme idéal de 60 et 180° ce qui réduit les interactions stérique. On not les angles : C(6)-N(1)-C(7)-C(8) , C(4)-N(3)-C(15)-C(16) , C(6)-N(5)-C(23)-C(24) de -76.4°, 81.6 et 71.7° respectivement.

Contrairement aux structures précédentes 1-6, Le composés 1,3,5 tri(p-tolyle)1,3,5-triazacyclohexane (7) adopte la conformation chaise avec l'orientation aee des substituants aryles (Figure. I.7). Les trois atomes N du composé (7) sont plus uniformément pyramidale que celles de 1-6 puisque sa structure ne présente pas une répulsion diaxiales entre les substituant. Les angles hors-plan entre les liaisons N-C(Ar) et les plans CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> sont de 38.7°-39.7° (exemple 36.9°-37.4° pour le composé (3)). Les atomes N ne sont pas coplanaires avec les cycles phényles. Les liaisons N-C(Ar) sont inclinées par rapport aux plans phényles de 5.18°-6.16°, moyenne 5.66°.

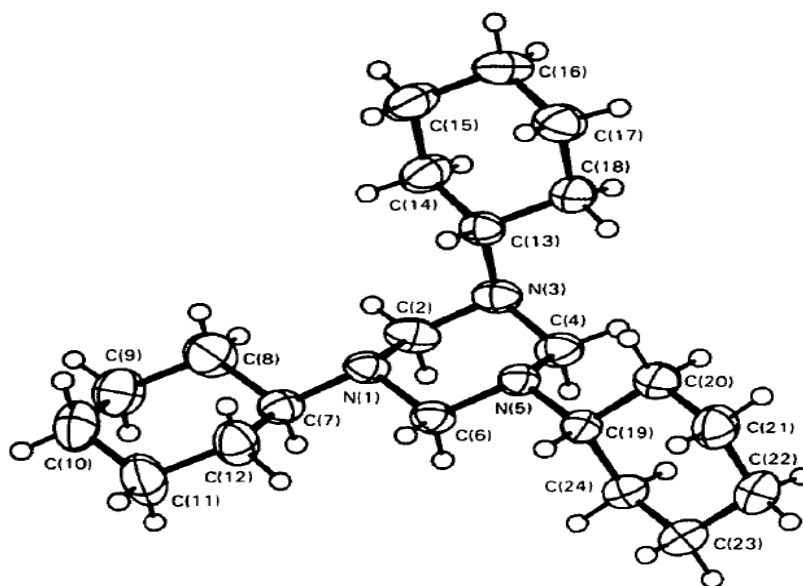


**Figure. I.7 : Vue Ortepe du composé 1,3,5tri(p-tolyle)-1,3,5-triazacyclohexane.**

Par comparaison, la conformation idéale de l'aniline possède une symétrie  $C_s$  avec la planéité de doublet libre d'azote qui est perpendiculaire au plan phényle. Cette conformation permet d'avoir un recouvrement maximum des orbitales. Si chaque orbitale des doublets libre d'azote du composé (7) bissecte l'angle C-N-C dans la projection Newman suivant la liaison N-C(Ar), la déviation de (7) par rapport à la conformation idéal de l'aniline est calculé d'être  $6^\circ$  à N(1),  $19^\circ$  à N(3) et  $2^\circ$  à N(5). Les liaisons N-C(Ar) de 1.414 Å-1.432 Å, moyenne 1.426Å sont un peu grand que celle d'aniline de 1.402Å. Ceci revient au caractère pyramidal légèrement élevé des triazacyclohexanes.

#### **I.6.3.4 .Conformation du composé 1, 3,5tri-(cyclohexyl)-1,3,5-triazacyclohexane [63] :**

**Synthèse :** Le compose 1,3,5tri-(cyclohexyl)-1,3,5-triazacyclohexane (8) à l'état solide préfère la conformation chaise Figure.I.8 , avec l'orientation eea des liaisons N-C(cyclohexyl) qui est similaire à la conformation du composé (7), mais elle est différente à celles des composes (1)-(6) . Ces résultats suggèrent que la répulsion 1,3-diaxiale augmente de cette ordre aryl/aryl < doublet libre/doublet libre < C6H11/C6H11.



**Figure. I.8 :** Vue Ortep du composé 1,3,5tri-(cyclohexyl)-1,3,5-triazacyclohexane

Tous les atomes d'azote possèdent une géométrie pyramidale. Les liaisons exocyclique N-C(cyclohexyl) sont inclinés du plan  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$  de  $52.2$ ,  $46.7^\circ$  et  $46.1^\circ$  des atomes N(1), N(3) et N(5) respectivement, avec un moyen de  $48.3^\circ$ . Cette valeur est presque similaire à ceux correspondants pour le N-C équatoriales des composés 2-fluoro phenyl (1) de  $48.5$  et 2-chloro phenyl (4) de  $48.9^\circ$ . Toutefois ces angles hors plans sont différents aux autres angles hors-plan des composés (1)-(5) de l'intervalle  $32.3\text{-}37.4^\circ$  voir Tab. I1 et Tab. I.2. Dans le cycle triazacyclohexane les angles de torsion de la liaison N-C sont entre  $55.8\text{-}61.4^\circ$  moyen  $59.3^\circ$ . Dans cyclohexyl les angles de torsion de liaison C-C sont un peu petit de  $52.7\text{-}57.3^\circ$  moyen  $55.4^\circ$ .

Les longueurs de liaisons N-C(cyclohexyl) sont entre  $1.447\text{-}1.484$  moyenne  $1.467\text{\AA}$  qui sont presque similaires à celles du composé 1,3, 5tribenzyl de  $1.445\text{-}1.480\text{\AA}$  moyenne  $1.463\text{\AA}$ . Les longueurs de liaison endocyclique C-N sont un peu petit que celles exocyclique avec des valeurs comprises entre  $1.447\text{-}1.465\text{\AA}$  moyenne  $1.460\text{\AA}$  et entre  $1.473\text{-}1.484\text{\AA}$  moyenne  $1.479\text{\AA}$ . Les liaisons N-C équatoriales sont légèrement plus grande que celle de l'axiale. Les angles de liaison  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$  sont entre  $106.9\text{-}109.1^\circ$  avec une moyenne de  $107.9^\circ$ . Cette valeur est plus petit que ceux des composés fluoro et chloro (1)-(3) et (4)-(5), alors que les angles N- $\text{CH}_2\text{-N}$  compris entre  $110.5\text{-}112.9^\circ$  moyen  $111.6^\circ$  presque égaux à ceux des (1)-(3) et (4)-(5). Concernant la géométrie du cyclohexane les angles C-C-C sont entre  $109.1\text{-}113.2^\circ$  moyen  $111.2^\circ$  ; avec les plus petites valeurs de  $109.1$ ,  $109.6$ ,  $109.7^\circ$  pour les angles liés directement avec les atomes d'azote c-à-d C(7), C(13), C(19). Ceci indique l'influence de l'effet stérique.

Les angles H-C-H de  $102.7^\circ(17)$ - $110.3^\circ(19)$  sont plus petits que celles d'un tétraèdre. Les longueurs de liaison C-C comprise entre  $1.503$ - $1.533\text{\AA}$  moyennes  $1.520\text{\AA}$ . Les distances de 33 liaisons C-H du cyclohexyle ont un intervalle de  $0.90$ - $1.04\text{\AA}$  moyen  $0.98\text{\AA}$  qui sont plus courte que celles des intermoléculaire issues par diffraction neutronique ou par la méthode spectroscopique.

#### **I.6.3.5 Conformation des composés 1,3,5-tribenzyle (9) ; 1,3,5-triacetoxy-1,3,5-triazacyclohexane (10) [64, 65]:**

La conformation du composé tribenzyle (9) à l'état solide est dépendante de la température, au dessous de  $-23^\circ$  l'analyse par les Rx montre que le solide (9) existe dans une seule conformation axiale-diequatoriales (aee). Par contre à température élevée, l'inversion des atomes d'azote dans le cycle aboutit à l'existence de deux conformation diaxiale-équatoriale (aae) et (aee), la proportion de ce dernière s'accroît avec l'augmentation de la température. Le composés 1,3,5-triacetoxy-1,3,5-triazacyclohexane (10) adopte la conformation triaxiale (aaa) avec une torsion angulaire moyenne du cycle de  $44^\circ$ . La courte distance intramoléculaire O...O (oxygène axial) est de  $2.82$ - $2.97\text{\AA}$ . Cela suggère que l'attraction dipôle-dipôle intramoléculaire entre les substituants axiales et l'effet de l'impacte du cristal poussent la stabilité de la conformation triaxiale.

#### **I.6.3.6. Conformation des composés 1,3,5-triphenylsulfonyl (10), 1,3,5-triméthylesulfonyl (11) ; 1,3,5 triacétyle (12) ; 1,3,5-trinitro- 1,3,5 triazacyclohexane (13)[66-68] :**

Le dérivé 1,3,5-triphenylsulfonyl (10) adopte la conformation (aee) , cependant la représentation axiale-diéquatoriale est inapplicable pour le composé 1,3,5-triméthylesulfonyl (11) puisque ce dernier possède deux atomes d'azotes plans et un autre pyramidale écrasé. Pour le compose 1,3,5-triacétyl TAC (12), la délocalisation des doublets libres des atomes d'azote se donne la géométrie plane . Le dérivé trinitro TAC (13) a été étudié libre ou sous forme d'un complexe avec le tetryhydrothiophène-1,1-dioxyde. Dans les deux cas, les deux atomes d'azote du cycle ont une géométrie pyramidale avec une stéréochimie diaxiale, pour le composé 1,3,5-trinitro-1,3,5-triazacyclohexane libre et une orientation axial-équatorial pour le complexe, ou le 3ème atome N du hétérocycle est plane.

### I.6.3.7. Conformation du composé 1,3,5-tri(4-nitrophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane (14) [69] :

**Synthèse :** le composé (14) est préparé par la réaction de 4-nitroaniline et le DMSO en présence de phosphore pentoxide.

La recristallisation lente du composé obtenue dans la pyridine pendant plusieurs semaines à l'intérieur d'un dessiccateur sur gel de silice a donné des prismes jaunes et brillants. L'unité asymétrique (Figure.I.9) est formée de deux entités à savoir le pyridine et le 1,3,5-tri(4-nitrophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane.

Le 1,3,5-tri(4-nitrophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane cristallise dans le groupe d'espace P21/n, la maille élémentaire contient 4 molécules de 1,3,5-tri(4-nitrophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane et 4 molécules pyridine. La molécule de pyridine se déploie sous forme de Channel spiral et ses atomes d'azote se trouvent d'une façon ordonnée. Ceci peut être revient à les forces d'emballage en cristal. Les longueurs de liaison N-C de la pyridine de 1.300 (5), 1.312(5) Å sont un peu plus courte que les liaisons C-C qui ont un intervalle de 1.327-1.430 (6) Å, moyenne 1.368Å.33.

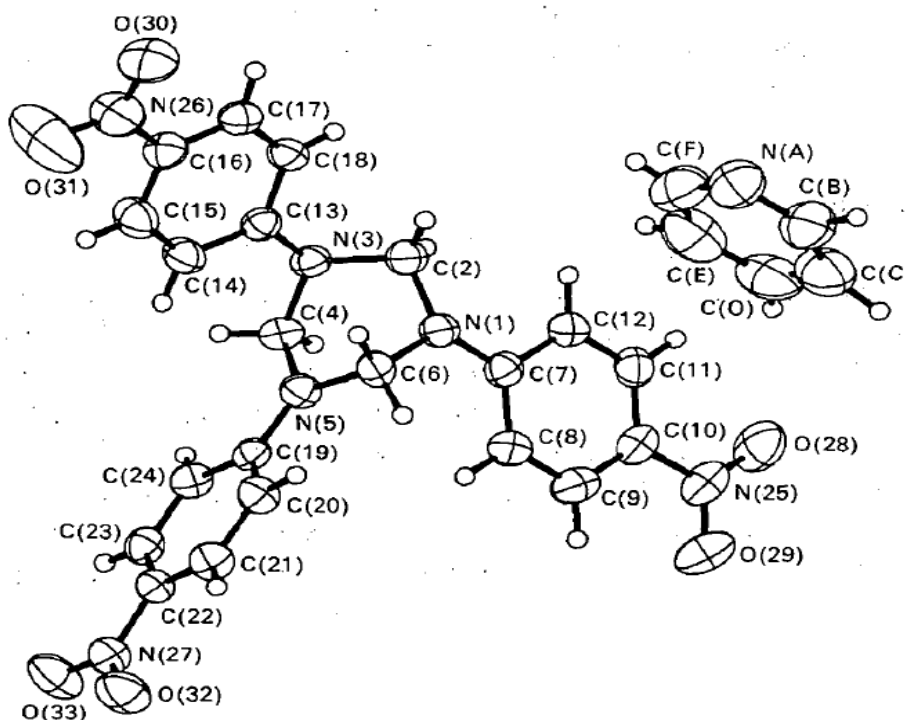


Figure. I.9: Vue Ortep du composé 15

Le complexe du composé 1,3,5-tri(4-nitrophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane (14) adopte la conformation twist-bateau (Figure. I.9). Dans le cycle triazacyclohexane, les angles de torsion autour de la liaison C-N sont  $-25.3^\circ$  (2),  $-41.3^\circ$ ,  $70.3^\circ$ ,  $-27.7^\circ$ ,  $-35.8^\circ$  et  $66.0^\circ$  ( Tab. I.3) .Ces valeurs sont un peu diffère que ceux de la conformation twist-bateau du cyclohexane idéal à savoir,  $-31^\circ$ ,  $-31^\circ$ ,  $65^\circ$ ,  $-31^\circ$ ,  $-31^\circ$  et  $65^\circ$ [70]. Il convient de noter que la conformation du composé 1,3-dihydroxyméthyl-5-t-butylcyclohexane (aae) avec le substitué t-Bu dans la position équatoriale montre une déviation similaire par rapport a la conformation twist-bateau idéal (Tab.I.3) ou les angles de torsion sont  $-20.2^\circ$ ,  $-38.8^\circ$ ,  $-38.8^\circ$ ,  $62.2^\circ$ ,  $-22.6^\circ$ ,  $-22.6^\circ$ ,  $-38.1^\circ$  et  $61.1^\circ$ [71]. Cela peut être le résultat de forces d’emballage.

**Tab. I.3 : Les angles de torsion dans le cycle à six atomes**

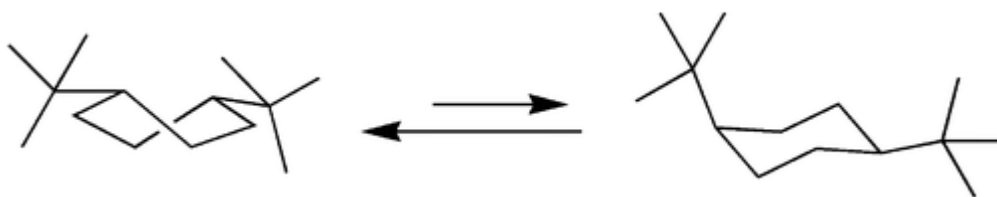
liaison	triazacyclohexane	1,3-dihydroxyméthyl-5-t-butylcyclohexane	twist-bateau du cyclohexane idéal
1 – 2	$-25.3(2)^\circ$	$-20.2^\circ$	$-31^\circ$
2 – 3	$-41.3$	$-38.8$	$-31$
3- 4	$70.3$	$62.2$	$65$
4- 5	$-27.7$	$-22.6$	$-31$
5- 6	$-35.8$	$-38.1$	$-31$
6- 1	$66.0$	$61.1$	$65$

Les longueurs de liaisons exocyclique N-C(Ar) sont 1.356, 1.382 et 1.400(2) Å. La plus courte liaison est associé au plus petit angle hors-plan N-C(Ar) ( $3.3^\circ$ ) et la plus grande liaison est attaché au plus grand angle hors-plan. Les liaisons N-C (Ar) dans 2, 3, 4-fluoroaniline des composés (1), (2) et (3) sont les plus grandes de 1.398-1.427° (3), moyenne 1.416Å associé aux plus grands angles hors-plan par rapport à tous les composés qui ont été étudié dans cette partie. Les longueurs de liaisons dans N-CH<sub>2</sub> le cycle triaza sont comprises entre 1.442-1.474 (3) Å avec une valeur moyenne <CH<sub>2</sub>-N> de 1.461Å. Cette valeur est en très bonne accord à celles de 1.443-1.479 (4), moyenne 1.460Å admise pour les composés (1), (2) et (3). Les angles NH<sub>2</sub>-C-NH<sub>2</sub> du composé (15) sont de  $110.6^\circ$ - $112.5^\circ$  (2), avec une valeur moyenne <NH<sub>2</sub>-C-NH<sub>2</sub>> de  $111.6^\circ$  de et les angles N-CH<sub>2</sub>-N ont un intervalle de  $108.3^\circ$ - $108.9^\circ$  avec une valeur moyenne de  $108.5(2)^\circ$ . Ces valeurs sont similaires à ceux

observés dans les structures (1)-(3) et (4)-(5). les angles CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> sont un peu plus grand que l'angle tétraédrique alors que les angles N-CH<sub>2</sub>-N sont un peu plus petits.

Les liaisons N-C(Ar) attachés aux N(1), N(2) et N(3) du composé (14) sont inclinées par rapport aux plans CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> par 21.2°, 29.5 et 3.3(3) ° respectivement. Ainsi N(1) et N(2) sont plus pyramidales, tandis que N(3) est pratiquement planaire. Ces angles hors-plan sont plus petits que les autres analogues dans les autres triaryles triazacyclohexanes.

A titre de comparaison, le calcul de certaines énergies pour le cyclohexane, indique que la conformation twist-bateau à une énergie de 21 KJ mol<sup>-1</sup> supérieure à celle de la conformation chaise [72]. À des températures normales, la forme twist-bateau est confinée au cyclohexane substitué dans lequel l'interaction syn-axiale dans la forme chaise est soulagée par une inversion conformationnelle à la forme twist-bateau [73], (exemple trans-1,3- and cis-1,4-di-t-butyl-cyclohexane).



**Schéma. I.13.** Equilibre entre les conformations du cis-1,4-di-t-butyl-cyclohexane.

**Références:**

- 1-C. Wellington and Tollens, T. Chem. Ber., 18(1885) 3298 3311
- 2-L.Henry, Bull. Acad.Belg., 3 26(1893) 200.
- 3-L. Henry, Bull. Acad.Belg., 3 29(1895) 23.
- 4-A.G. Giumanini , C.Verardo and M.Poiana, J. Prakt. Chem., 330, 161 (1988)
- 5- A.G. Giumanini and C.Verardo , j. Prakt. Chem., 329, 1087 (1987).
- 6-R. Carpignano, V. Bersano and A. Recrosio, Ann.Chem., 49, 1593 (1959).
- 7-J.Graymore, J. Am. Chem. Soc.,(1931) 1490-1494.
- 8-Ian Alan I'Anson, University of Bath Department of Chemistry page 38 these d'état
- 9-(D.Adam,P.H.McCabe,G ;A Sim.et A ;Bouchemma,.Acta Cryst.,C49(1993) 837-841).
- 10-Latreche,S ; Bouchemma, A, et al. 3, 5-Bis (4-fluorophenyl)-1-propyl-1, 3, 5-triazacyclohexane. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 2006, vol. 62, no 10, p. o4674-o4675
- 11-P.J. Wilson , A. J. Blake,P. Mountfoud, and M. Schoder, J. Organomet. Chem., 71 (2000) 600.
- 12-R. D. Kohn ,and G. Kociok-Kohn, Angew.Chem. Int. Ed. Engl., 33(1994) 188877
- 13-R.D. Kohn, G.Seifert, M.Houfe, S. Mihan and D.Lilge, Chem. Commun., (2000) 1927
- 15- Simler, T., Braunstein, P., & Danopoulos, A. A. (2016). Chromium (II) Pincer Complexes with Dearomatized PNP and PNC Ligands: A Comparative Study of Their Catalytic Ethylene Oligomerization Activity. Organometallics, 35(24), 4044-4049.
- 15-Alexander G. N. Coxon and Randolph D. Köhn\* ACS Catal., 2016, 6 (5), pp 3008–3016
- 16-Randolf D.Kohn, Guido Seifert, Gabriele Kociok-Kohn, Shahram Mihan, Dieter Lilge, Heiko Maas. Organometallic Catalysts and Olefin Polymerization pp 147-155

17-Viet Nguyen ; Michael Papantonakis ; Robert Furstenberg ; Christopher Kendziora; R. Andrew McGill Proc. SPIE 8710, Chemical, Biological, Radiological, Nuclear, and Explosives (CBRNE) Sensing XIV, 87100T (May 29, 2013); doi:10.1117/12.2015097.

18- S. Zeman, P. Kohlicek, and A. Maranda, *Thermochim. Acta* 398(1–2), 185 (2003)

[19]: B. Zhang, P. N. Smith, and T. A. Anderson, *J. Chromatogr., A* 1101(1–2), 38 (2006).

[20] Gül Fidan Yenel Avci , Beril Anilanmert , Salih Cengiz *Acta Chromatographica Mar* 2017, Vol. 29, Issue 1, pages 45-56

[21] S. Rocheleau, R. Cimpoia, L. Paquet, et al., *Bioremediation J.* 3(3), 233 (1999)

[22] Qing Ma, Tao Jiang, Yu Chi, Ya Chen, Jun Wang, Jinglun Huang and Fude Nie *New J. Chem.*, 2017,41, 4165-4172

[23] M Chebbah , A Messai , D Bilge , A Bouchemma , C Parlak . *Journal of Molecular Structure* 1138 (2017) 64e70 2017

[24] Y.-C. Liu, W.-Y. Yeh, G.-H. Lee, and S.-M. Peng, *J. Organomet. Chem.* 690(1), 163 (2005)

[25] R. Köhn, D. Smith, F. Mahon, et al., *J. Organomet. Chem.* 683(1), 200 (2003)

[26] Suman Khatua, Amit Majumdar *Journal of Molecular Structure* Volume 1120, Pages 267–273.15 September 2016,

[27] S Anand, SM Celin - *Chemical Rocket Propulsion*,2017 – Springer page pp 835-860.

[28] Yang Zheng†§, Yongjian Chi†§, Ming Bao†, Lihua Qiu\*†, and Xinfang Xu\*†‡ *J. Org. Chem.*, 2017, 82 (4), pp 2129–2135

[29] Pei Liu,a Chenghao Zhu,a Guangyang Xua and Jiangtao Sun\*a *Organic & Biomolecular Chemistry*

Issue 37, 2017

conformation

[29]

van't Hoff, J. H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1875, 23, 295. Sachse, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, 23, 1363. Sachse, H. *Z. Phys. Chem.* 1892, 10, 203. Barton. D. H. R. *Experientia* 1950, 6, 316. Hassel, O. *Acta Chem. Scand.* 1963, 17, 1181. Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 4278

[30] For a review of cyclohexane and monosubstituted cyclohexane stereodynamics, see: Bushweller, C. H. In *Conformational Behavior of Six-Membered Rings. Analysis, Dynamics,*

and Stereoelectronic Effects; Juaristi, E., Ed.; VCH Publishers: New York, 1995. See also: Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; DeLeon, E. L.; Jarret, R. M. J. *Org. Chem.* 1999, 64, 2085.

[31] Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. *Adv. Alicyclic. Chem.* 1971, 3, 139.

[32] For reviews, see: (a) Crabb, T. A.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1984, 36, 3. (b) Delpuech, J.-J. In *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*; Lambert, J. B., Takeuchi, Y., Eds.; VCH Publishers: New York, 1992.

[33] For reviews, see: (a) Crabb, T. A.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1984, 36, 3. (b) Delpuech, J.-J. In *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*; Lambert, J. B., Takeuchi, Y., Eds.; VCH Publishers: New York, 1992.

[34] T.A. Crabb and A.R. Katritzky, *Adv.Heterocycle.chim.* 36(1984)3

[35] Jones, R. A. Y.; Katritzky, A. R.; Snarey, M. J. *Chem. Soc. (B)* 1970, 135.

[36] Bushweller, C. H.; Lourandos, M. Z.; Brunelle, J. A. J. *Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1591.

[37] Baker, V. J.; Ferguson, I. J.; Katritzky, A. R.; Patel, R. C.; Rahimi-Rastgoo, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1978, 11, 377.

[38] For reviews, see: Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1995. Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin, 1983. Sinnott, M. L. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1988, 24, 113. Szarek, W. A.; Horton, D. *Anomeric Effect. Origin and Consequences*; ACS Symposium Series 87; American Chemical Society: Washington DC, 1979. Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Topics Stereochem.* 1969, 4, 39. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* 1992, 48, 5019.

[39] For an historical review, see: Eliel, E. L. In *Conformational Behavior of Six-Membered Rings. Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects*; Juaristi, E., Ed.; VCH Publishers: New York, 1995.

[40] Also see: Angiolini, L.; Duke, R. P.; Jones, R. A. Y.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1971, 1308.

[41] John G. Jewett, James J. Breyear, Jay H. Brown, and C. Hackett Bushweller. *Chem. Soc.* 2000, 122, 308-323

[42] ( V.J.Baker, I.J.Ferguson, A.R. Katritzky, R.C.Patel and S.Rahimi-Rantogoo, *J.Chem.Soc. Perkin Trans.* 377(1978)

[43] V. G. Zverev et all

- [44] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations of 1,3,5-triaryl-1,3,5 triazacyclohexanes: comparison of the o-, m-, and p-fluorophenyl compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1989) 585e587
- [45] A.G. Giumanini, C. Verardo, L. Randaccio, N. Bresciani-Pahor and P. Traldi, *J. Prakt. Chem.*, 327, 797 (1985).
- [46] 45] A.G. Giumanini, C. Verardo, L. Randaccio, N. Bresciani-Pahor and P. Traldi, *J. Prakt. Chem.*, 327, 739 (1985).
- [47] N.L. Allinger and M.T. Tribble, *Tetrahedron Lett.*, 35, 3259 (1971)
- [48] E.L. Eliel, *J. Mol. Struct.*, 126, 385 (1985)
- [49] M.E. Squillacote and J.M. Neth, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 198 (1987).
- [50] N.W. Larsen, E.L. Hansel, F.M. Nicolais, Far infrared investigation of aniline and 4-fluoroaniline in the vapour phase, Inversion and torsion of the amino group, *Chem. Phys. Lett.* 43 (1976) 584e586.
- [51] Z. Niu and J.E. Boggs, *J. Mol. Struct.*, 109, 381 (1984)
- [52] R. Cervellati, A. Dal Borgo, D.G. Lister, The microwave spectrum of N,N-dimethylaniline, *J. Mol. Struct.* 78 (1982) 161e167
- [53] R. Cervellati, G. Corbelli, A. Dal Borgo and D.G. Lister, *J. Mol. Struct.*, 73, 31 (1981)
- [54] A. Hastie, D.G. Lister, R.L. McNeil, J.K. Tyler, Substituent effects in benzene: the microwave spectrum of p-fluoroaniline, *J. Chem. Soc. D.* (1970) 108e109
- [55] H.J. Geise, H.R. Byss and F.C. Mijlhoff, *J. Mol. Struct.*, 9, 447 (1971)
- [56] J.E. Boggs, F. Pang and P. Pulay, *J. Comput. Chem.*, 3, 344, (1989)
- [57] C.W. Bock, M. Trachtman and P. Geoghegan, *J. Mol. Struct.*, 122, 155 (1985)
- [58] B. Bak, D. Christensen, W.B. Dixon, L. Hansen-Nygaard and J. Rastrup-Andersen, *J. Chem. Phys.*, 32, 2027 (1962).
- [59] J.L. De Boer and A. Vos, *Acta Cryst.*, B 28, 839 (1972).
- [60] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations study of 1,3,5-o-chlorophenyl-1,3,5 triazacyclohexanes and 1,3,5-m-chlorophenyl-1,3,5 triazacyclohexanes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1990) C46 410-414
- [61] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations study of 1,3,5-tri(p-tolylmethyl) triazacyclohexanes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1990) C46 671-674

[62]

[63] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations study of 1,3,5-tri(cyclohexyl) triazacyclohexanes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1988) C44 1469-1472.

[64] G.A. Sim, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1118 (1987)

[65] B. Jerslev, L. Brehm and M.V. Gabrielsen, *Acta Chem. Scand.*, 831,875(1977)

[66] B.E. Rivero, M.C. Apreda, E.E. Eastellano, O.O. Orazi and R.A. Corrai, *Tetrahedro*, 34, 3413,(1978).

[67] C.S. Choi, A. Santoro and P.L. Marinka, *Acta CRYST.*, 831,2934 (1975).

[68] C.S. Choi and E. Prince, *Acta CRYST.*, 828, 2934(1972).

[69] D. Adam, P.H. McCabe, G.A. Sim, A twist-boat 1,3,5-triaryl-1,3,5- triazacyclohexane: X-ray analysis of the inclusion compound formed between 1,3,5-tris(p-nitrophenyl)-1,3,5-triazacyclohexane and pyridine, *Acta Cryst. C* 49 (1993) 837e841.

[70] R. Bucourt and D. Hainaut, *Bull. Soc. Chim. France*, 1366(1965)

[71] H. Van Koningsveld, *Cryst. Struct. Commun.*, 10, 691 (1981)

[72] J.B. Hendrickson, *J. Am. Chim. Soc.*, 83,4537 (1961).

[73] G.M. Kellie and F.G. Riddell, *Topics in Stereochemistry*, Ed. E.L. Eliel and N.L. Allinger, Vol. 8? 225-264 (1974)

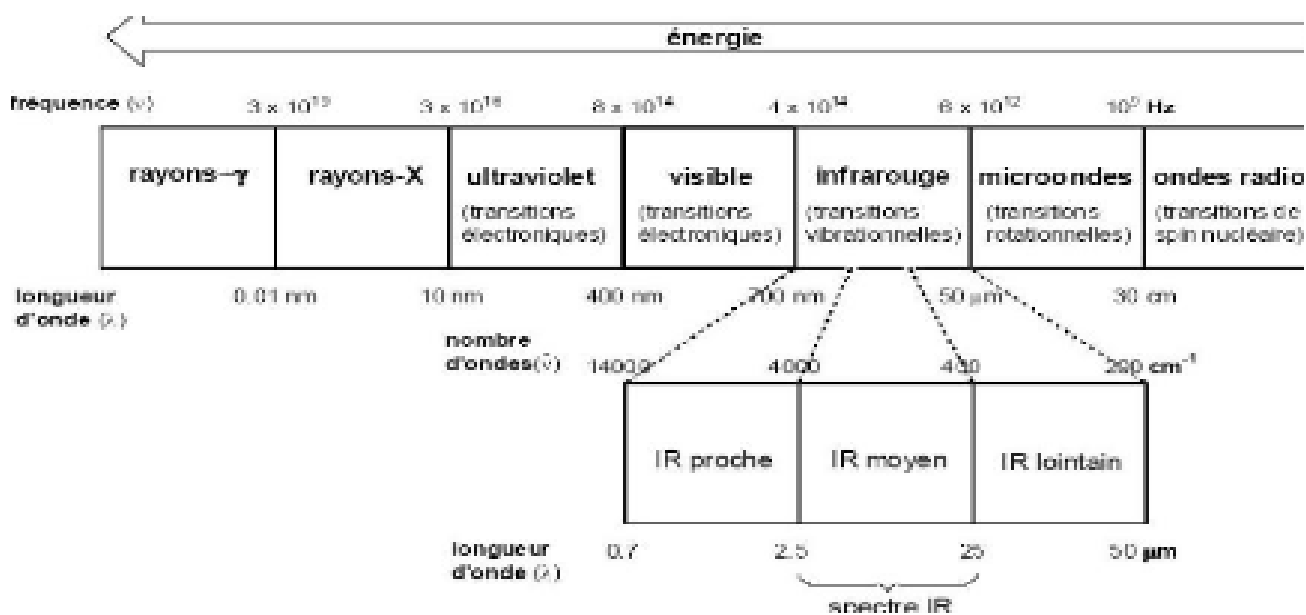
## **CHAPITRE II**

# **APERCU SUR LES TECHNIQUES EXPERIMENTALES, LES METHODES THEORIQUE ET L'ACTIVITE ANTI MECROBIENNE**

## II.1. TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION

### II.1.1. Introduction

La plupart des méthodes physiques d'analyse de molécules organiques exploitent l'interaction des radiations électromagnétiques avec la matière. **Figure. II.1.** représente le spectre électromagnétique qui s'étend des ondes radio au rayon cosmique. Selon l'énergie des rayonnements mis en jeu, les effets sur les molécules, donc les renseignements extraits, diffèrent. La diffraction des rayons X, La résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectroscopie Infra-rouge sont parmi les techniques les plus souvent utilisées en complémentarité pour l'identification des composés et la détermination de leurs structures moléculaires.



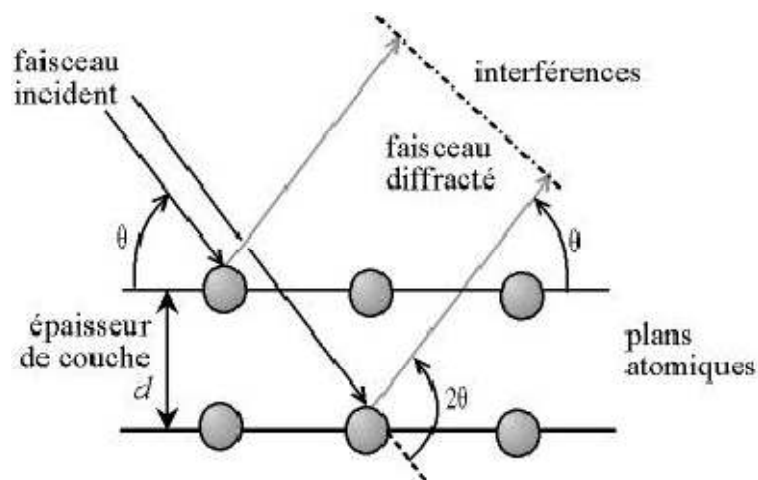
**Figure. II.1.** Spectre électromagnétique

## II.1.2. Diffraction des rayons X sur monocristal, base théorique

### a) Principe de diffraction X sur monocristal

La diffraction des rayons x par les cristaux [1-2] est un outil privilégié de détermination de la structure tridimensionnelle des molécules. En effet, cette techniques ne s'applique qu'à des milieux cristallin (roches, cristaux, minéraux, pigments, argiles...), c'est-à-dire un arrangement périodique tridimensionnel des atomes. Ces atomes s'organisent en plans réticulaires plus ou moins denses qui sont désignés par leurs indices de Miller (h, k, l) dans un système de repère de l'espace. Cette méthode consiste à envoyer un faisceau de rayon x, de longueur d'onde  $\lambda$ , dirigé sur l'échantillon et le signal diffracté est analysé. Pour chaque angle d'incidence (diffraction) du faisceau correspond une intensité du signal diffracté qui se manifeste par un pic de diffraction de rayon x [3].

Le phénomène de diffraction surgi donné de manière simple soit dans le réseau direct par la relation dite loi de Bragg, soit par la condition de Laue, en considérant les rangées  $[hkl]^*$  du réseau réciproque [4].



**Figure. II.2.** Réflexion des rayons X par une famille de plans réticulaires espacés d'une distance  $d$ .

$$\lambda = 2d \sin \Theta$$

où  $d_{hkl}$  est la distance réticulaire entre deux plans (hkl),  $n$  est l'ordre de réflexion, et  $\lambda$  la longueur d'onde du rayonnement incident

Un cristal peut réfléchir les rayons X que sous certaines incidences : on parle de réflexion sélective. On peut exprimer cette relation dans le réseau réciproque; si on considère le nœud correspondant à la nième réflexion hkl, il faut que  $d^*(hkl) \leq 2/\lambda$ . La sphère centrée sur l'origine « E » du réseau réciproque et de rayon  $2/\lambda$ , est la sphère de résolution. La sphère passant par « E », de rayon  $1/\lambda$  et centrée sur l'origine « O » des vecteurs d'onde est « la sphère d'Ewald » (Figure. II .3). Pour qu'il y ait réflexion il faut que le nœud considéré soit situé sur la surface de la sphère d'Ewald. Au cours d'une mesure usuelle, il faut que toute la sphère de résolution soit balayée [5].

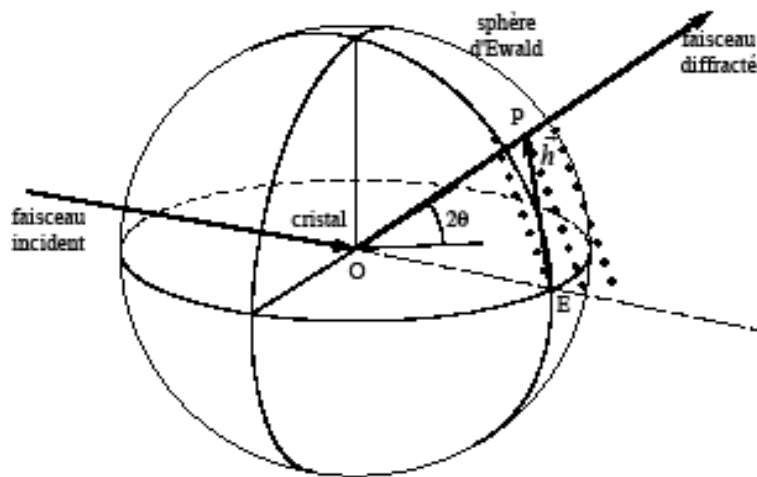


Figure. II. 3. La sphère d'Ewald

La sphère d'Ewald permet une représentation simple de la condition de diffraction. Le cristal est situé en O, et l'origine du réseau réciproque est en E. Chaque nœud ne diffracte que lorsqu'il est situé sur la sphère d'Ewald.

Les intensités des pics de diffraction dépendent des trois facteurs : la direction d'observation, la nature chimique de la matière et les positions chimiques des atomes. Par conséquent, le schéma de diffraction des rayons X est l'empreinte digitale du dispositif atomique périodique dans un matériau donné. Par la mesure des paramètres de la maille et de l'intensité des rayons réfractés, il est possible d'obtenir une image tridimensionnelle de la densité électronique dans le cristal. À partir de cette densité, la position moyenne des atomes du cristal peut être déterminée, ainsi que leurs liaisons chimiques, leur entropie et d'autres informations.

**b) Les étapes principales de la détermination structurale**

Quand il est possible d'isoler de la préparation un monocristal de taille convenable (suffisamment gros pour pouvoir être manipulé, suffisamment petit pour que les phénomènes d'absorption ne soient pas trop importants (50 à 100 microns)), la détermination structurale peut s'effectuer selon les étapes suivantes :

**1- Choix d'un cristal :** Evaluation au microscope optique de la qualité des cristaux (unicité, macles, etc) et choix d'un individu.

Une fois le bon cristal sélectionné, ce dernier est monté sur la tête goniométrique ( dans un diffractomètre pour la collecte des données

**2- Détermination de la symétrie, des paramètres de maille, des conditions d'extinction et éventuellement du groupe d'espace.** Pour se faire, les techniques habituellement employées sont :

**a-** méthode de Laue pour déterminer la symétrie et la qualité du cristal.

**b-** méthode du cristal tournant (permet de déterminer le paramètre correspondant à l'axe de rotation).

**c-** méthode de Weissenberg (permet d'obtenir une image déformée du plan réciproque perpendiculaire à l'axe de rotation ; permet également de déterminer le ou les groupes d'espaces possibles et de bien juger de la qualité du cristal).

**d-** méthode de Buerger (permet d'obtenir une image non déformée d'un plan réciproque passant par l'axe de rotation et perpendiculaire au faisceau de rayons X).

**e-** il est possible de rechercher également de manière automatique les paramètres de maille sur le diffractomètre (25 réflexions maximums). Ce dernier propose également le ou les systèmes cristallins possibles, ainsi que le ou les réseaux de Bravais respectifs.

**3- Mesure des intensités :** La collecte des intensités se fait dans notre cas sur un diffractomètre à Nonius Kappa CCD Mach 3 utilisant la radiation monochromatique  $K\alpha$  du molybdène avec  $\lambda=0.7073 \text{ \AA}$ . Les mesures ont été effectuées dans un domaine angulaire  $\theta$  allant. Les différentes étapes peuvent être les suivantes :

- a- recherche et affinement, à partir de quelques réflexions, des paramètres de maille, et détermination de la matrice de passage du référentiel fixé du diffractomètre à celui mobile du cristal.
- b- b- choix d'une vitesse de balayage, d'un domaine angulaire et mesure des intensités des taches de diffraction. Selon la symétrie, l'acquisition portera sur la moitié, le quart, etc ... de l'espace réciproque, en essayant de trouver le meilleur compromis entre vitesse de mesure et nombre de réflexions mesurées.
- c - un traitement de données (Structure Determination Package lié à la chaîne de mesure ENRAF-NONIUS) est nécessaire car les intensités mesurées sont affectées par un certain nombre de facteurs d'atténuation. Les uns sont liés à l'angle de diffraction  $\theta$  ; ils conduisent aux corrections de Lorentz-Polarisation, l'autre est lié au fait que l'intensité  $I$  des rayons X diminue après la traversée d'un cristal.

L'acquisition des données a été réalisée à l'aide du programme COLLECT [6]. La mise à l'échelle des intensités intégrées et la moyenne des réflexions équivalentes ont ensuite été effectuées à l'aide du programme *EVAL* [7]. Le programme DENZO [8] a été utilisé pour l'indexation et l'intégration des pics de diffraction. Le fichier final contient la liste des intensités de réflexions avec leurs indices le Miller (hkl), les écart-types et les cosinus directeurs des faisceaux incident et diffracté par rapport au repère cristallographique. Lors de l'intégration des réflexions, une correction de Lorentz-polarisation a été appliquée. La majorité des corrections d'absorption, en se basant sur les dimensions du cristal, ont été réalisées à l'aide du programme ANALYTICAL [9]. Dans le cas où les faces du cristal n'étaient pas bien définies où lorsque le cristal était trop petit, une correction d'absorption semiempirique, MULTISCAN [10], a été appliquée.

#### 4. Détermination de la structure :

Si une hypothèse structurale est connue, il est possible d'affiner directement les paramètres structuraux par les méthodes directes couplées aux synthèses de Fourier différences. Le programme que nous utilisons (SIR2004 [11], SHELXS 97 [12] et *SIR2014* [13]). Les différents paramètres structuraux (positions atomiques  $x,y,z$ , paramètres de déplacement isotropes (Uiso) ou anisotropes (Uaniso) et occupation statique des sites cristallographiques) ont été affinés par la méthode des moindres carrés appliquée sur le carré des modules des

facteurs de structure  $F^2$ , à l'aide du programme SHELXL-97 [14] et *SHELXL2014* [15]. Les positions des atomes d'hydrogène ont été déterminées par analyse des cartes de fourier différence ou ont été calculées géométriquement par l'intermédiaire du programme CALCOH [16] ou XHYDEX [17]. Tous ces programmes ont été utilisés via l'interface WinGX [18]. Les structures moléculaires ont été représentées à l'aide d' ORTEP [19] et MERCURY [20] ; et ses analyses ont été fait par PLATON [21].

### 5. Affinement de la structure :

Pour évaluer l'affinement, plusieurs facteurs ont été introduits qui permettent de connaître l'accord entre le modèle calculé et le modèle observé (Hill et Flack, 1987). Les facteurs les plus utilisés sont :

$$R_1 = \frac{\sum |F_{obs}| - |F_{cal}|}{\sum |F_{obs}|}$$

$$W_R = \sqrt{\frac{[\sum w[(F_{obs}^2 - F_{cal}^2)^2]]}{\sum w(F_{obs}^2)^2}}$$

Ou  $w = \frac{4F_{obs}^2}{\sigma^2(I)(p|F_{obs}|^2)^2}$  et  $0,02 < P < 0,08$ ,  $\sigma(I)$  est l'écart-type sur l'intensité observée.

$$Gof = \sqrt{\frac{\sum_H \left[ \frac{1}{K} |F_{obs}(\vec{H})| - |F_{cal}(\vec{H})| \right]^2}{N_{obs} - N_{var}}}$$

Le facteur statistique GoF (goodness of fit ou test de validité de l'ajustement) permet de donner une appréciation de la qualité d'ajustement du modèle contre les observations expérimentales. Une valeur de GoF égale à 1 signifie que les écarts entre les observations et les estimations du modèle sont en accord avec les incertitudes expérimentales sur les observations. Une valeur de élevée signifie que le modèle reproduit mal les observations expérimentales. Une valeur inférieure de GoF signifie que le modèle est sur-affiné ou encore les incertitudes expérimentales sur les observations sont surestimées.

## II.2. Méthodes du calcul théorique utilisé :

### II.2.1. Introduction :

Avec l'arrivée de méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie informatique est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique [30]. La chimie théorique appliquée fait partie de la chimie assistée par ordinateur. Elle est formée de plusieurs méthodes qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés d'une molécule.

L'efficacité des méthodes théoriques utilisées dans les calculs peuvent être évaluée par comparaison des résultats obtenus avec les résultats expérimentaux [31].

Dans notre travail, nous avons utilisé la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT, à travers la chaîne de programme GAUSSIAN09 [32] avec la fonctionnelle B3LYP(d). Ce programme a permis de faire entrer la chimie quantique dans les laboratoires de chimie, de biochimie, de physique et de pharmacologie.

La DFT permet souvent d'obtenir, dans un très court, des résultats précis. De plus, elle est utilisée pour des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons. A savoir que, l'usage de la DFT pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques. Des nombreux travaux montrent que les calculs DFT donnent des bons résultats pour des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organique, inorganique, ...). Ces résultats concernent de nombreuses propriétés (structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation, ...).

La DFT a également été utilisé pour rechercher les relations entre l'activité biologiques et la structure chimique qui reposent sur l'hypothèse fondamentale selon laquelle les propriétés biologiques sont des fonctions de la structure moléculaire [33,34].

### II.2.2. L'équation de Schrödinger :

Un système moléculaire est décrit par la fonction d'onde totale  $\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r})$  donnée par l'équation de Schrödinger [35] stationnaire :

$$H\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) = E \Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) \quad (1.1)$$

Où  $\mathbf{R}$  et  $\mathbf{r}$  représentent respectivement l'ensemble des coordonnées des noyaux et des électrons,  $E$  est l'énergie totale du système et  $H$  l'hamiltonien total non-relativiste indépendant du temps du système

La résolution analytique de l'équation de Schrödinger (1.1) est impossible pour la grande majorité des systèmes moléculaires. Il fallait donc de proposer plusieurs méthodes.

Les méthodes de la modélisation peuvent être subdivisées en trois catégories :

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

### II.2.2.1. Les méthodes quantique :

Ces méthodes sont basées sur les calculs des OM, leur complexité augmente avec le nombre d'électrons, parmi ces méthodes :

**a) La méthode de Huchel :** C'est la plus simple de toutes, elle ne prend en compte que les électrons  $\pi$ .

**b) Les méthodes de champ auto cohérent(SCF) :** ces méthodes prennent en compte les électrons  $\sigma$ .

-**méthodes Ab-initio :** toutes les termes entériques sont calculés, le temps de calcul étant alors très longs.

-**méthodes Semi-empirique :** les termes (MNDO, NDO, AM<sub>1</sub>, PM<sub>1</sub>,PM<sub>3</sub>) énergétiques estimés à partir des données expérimentales.

### c) Les méthodes basées sur la DFT

**II.2.2.2. La mécanique moléculaire:** Cette technique calcule l'énergie des atomes au moyen d'approximation Semi-classique.

**II.2.2.3. dynamique moléculaire:** Cette technique pour but de calculer, en appliquant les lois de la mécanique classique (Newtonienne).

Au cours des paragraphes suivants, nous détaillons, en particulier la méthode DFT que nous avons employé.

## II.2.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [36]. Qui il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la densité électronique  $\rho$  ; ce qui permet d'utiliser cette dernière à la place de la fonction d'onde afin de calculer l'énergie. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [37] qui ont proposé, en 1965, un ensemble d'équations monoélectroniques

analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

### II.2.3.1. Notion de la densité électronique :

Les électrons sont considérés comme étant des particules indissociables et indiscernables. En effet, un électron ne peut être localisée en tant que particule individuelle [38], par contre sa probabilité de présence dans un élément de volume peut être estimée et correspond à la densité électronique ( $\rho$ ). Les électrons doivent donc être considérés dans leur aspect collectif (nuage électronique) et la densité électronique permet de connaître les régions de l'espace où les électrons séjournent le plus souvent

La densité électronique ( $\rho$ ) est une fonction positive dépendant uniquement des 3 coordonnées (x, y, z) de l'espace. Cette quantité s'annule à l'infini et vaut N nombre total d'électrons lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace.

$$\begin{aligned} \rho(r \rightarrow \infty) &= 0, \\ \int \rho(r) dr &= N. \end{aligned}$$

$\rho(r)$  représente donc, par définition, la probabilité de trouver un électron dans un volume unitaire  $d\tau$  défini par  $r$ .

### II.2.3.2. Théorème de Hohenberg et kohn

En 1964, Hohenberg et Kohn ont montré que les propriétés, et en particulier l'énergie, de l'état fondamental non dégénéré d'un système d'électrons, sont entièrement déterminées par la densité électronique de ce système [39,40], la dépendance de l'énergie par rapport à la densité n'est toutefois pas connue, mais la valeur exacte de la densité correspond au minimum de l'énergie du système. L'énergie est donc une fonctionnelle de la densité de l'état fondamental :

$$E = E(\rho)$$

### II.2.3.3. Équation de Kohn et Sham :

Le succès des méthodes DFT modernes est basé sur la proposition de Kohn et Sham pour que l'énergie cinétique électronique soit calculée à partir d'un ensemble auxiliaire d'orbitales utilisé pour représenter la densité électronique

La résolution des équations de Kohn et Sham nécessite le choix d'une base pour les fonctions d'ondes que l'on peut prendre comme une combinaison linéaire d'orbitales appelées orbitales de Kohn-Sham (KS) écrites sous la forme suivante :

$$\varphi_i(\vec{r}) = \sum_{ij} C_{ij} \phi_j(\vec{r})$$

Où les  $\phi_j(\vec{r})$  sont les fonctions de base et les  $C_{ij}$  les coefficients de développement.

La résolution des équations de Kohn et Sham se résume à la détermination des coefficients  $C_{ij}$  pour les orbitales occupées qui minimisent l'énergie totale.

#### II.2.4. Bases utilisées dans le calcul moléculaire

Dans le calcul moléculaire il existe deux types de fonctions de base, ou orbitales atomiques qui sont les orbitales de type Slater ou STO [41], et Les orbitales de type Gaussienne ou GTO [42],

##### II.2.4.1 Orbitales de type Slater (STO)

Au tout début de la chimie quantique, Slater a proposé l'utilisation de fonctions de la forme :

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r},$$

où  $N$  est une constante de normalisation, et les fonctions  $Y_{l,m}$  sont de type harmonique sphérique. La dépendance exponentielle de la distance entre le noyau et les électrons est celle des orbitales de l'atome d'hydrogène. Ainsi, une combinaison linéaire de plusieurs STO permet de reproduire correctement les vraies orbitales. Même si la dépendance en  $r$  permet de d'écrire correctement le comportement des orbitales lorsque  $r \rightarrow 0$ , le calcul des intégrales à trois ou quatre centres (comme les intégrales bi-électroniques) n'est pas possible analytiquement. Ainsi, ces orbitales ne sont généralement utilisées que pour les systèmes atomiques et di-atomiques où une grande précision de calcul est exigée.

##### II.2.4.2 Orbitales de type Gaussiennes (GTO)

Une alternative aux orbitales de Slater est l'utilisation de gaussiennes, qui s'écrivent dans le système de coordonnées cartésiennes sous la forme :

$$\chi_{\zeta, l_x, l_y, l_z}(x, y, z) = N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\alpha r^2},$$

avec  $l_x + l_y + l_z$  déterminant le type d'orbitales (par exemple,  $l_x + l_y + l_z = 0$  représente une orbitale de type s,  $l_x + l_y + l_z = 1$  les orbitales de type p et  $l_x + l_y + l_z = 2$  permet d'obtenir des orbitales de type d et s). L'indice  $\alpha$  est appelé exposant. Le centre de la fonction coïncide généralement avec le centre du noyau.

### II.2.5. Les principales méthodes de la DFT :

Il existe de nombreuses approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation ; elles sont désignées dans Gaussian par un groupe de lettres (souvent les initiales des auteurs) dont la première partie désigne la méthode de calcul de l'échange et la deuxième la celle de la corrélation

#### II.2.5.1. L'approximation de la densité locale (LDA):

Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_X(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} + \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_C(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r}$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD (Local Spin Density). La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités  $\alpha$  et  $\beta$  sous la forme :

$$E_{XC}^{LSD}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) d\mathbf{v}$$

La fonctionnelle de corrélation prend en compte uniquement la corrélation d'électrons  $\alpha$  et  $\beta$ , avec :

$$\varepsilon_X[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \rho^{1/3}(\mathbf{r})$$

### II.2.5.2. Approximation du gradient généralisé (GGA) :

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSD, l'approximation du gradient généralisé considère des fonctions d'échange-corrélation dépendant non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient, de la forme générale :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(\mathbf{r})] = \int [\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})] \varepsilon_{XC} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dv$$

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B) [43], la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) [44] ou celle de Perdew-Wang (PW) [45,46], d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91.

### II.2.5.3. Fonctionnelles Hybrides :

Le terme hybride fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT. La construction des fonctionnelles hybrides a constitué un bon avancé dans le domaine du traitement de l'énergie d'échange-corrélation en permettant une incorporation explicite du caractère nonlocal à travers l'utilisation du terme exact de l'énergie d'échange

Il existe plusieurs nomenclatures usuelles des bases, acceptées comme mots-clés par les programmes classiques, la nomenclature N-XYG désigne que les orbitales atomiques de coeur sont représentées par une combinaison de N gaussiennes, pour les couches de valence, chaque orbitale atomique est exprimée par deux combinaisons indépendantes ; la première est une combinaison de X gaussiennes et la seconde et une combinaison de Y gaussiennes (plus diffuses que les précédentes).

- La base 6-31G [47] (split-valence) est constituée d'une combinaison linéaire de 6 gaussiennes pour les orbitales internes et de deux couches de valence 2s 2p et 2s' 2p' décrites respectivement par 3 et 1 gaussiennes

- Un premier astérisque (6-31G\*) signale l'addition d'un ensemble d'orbitales de polarisation d sur les atomes lourds (autre que H), et un deuxième astérisque (6-31G\*\*) signale l'addition d'un ensemble p sur les hydrogènes ; une notation équivalente est 6-31G (d, p).

### II.2.6. Programmes de calcul utilisés:

GAUSSIAN est un logiciel de chimie quantique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 70). Il a été depuis plusieurs fois mis à jour. Le nom provient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie quantique.

Gaussian 09 est la dernière version de la série. Il fournit des capacités de pointe pour la modélisation de structure électronique.

Ce programme peut effectuer des calculs selon plusieurs méthodes, comme Hartree-Fock, les méthodes post-Hartree-Fock (Møller-Plesset, coupled-clusters...), ou les fonctionnelles de la DFT (les fonctionnelles d'échange comme PBE, celles de corrélation comme LYP ou les fonctionnelles hybrides comme B3LYP).

Gaussian est devenu rapidement un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé.

### II.3. ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE :

#### II.3.1.Introduction :

Les agents antimicrobiens sont essentiels pour le traitement d'un certain nombre de maladies d'origine bactérienne ou fongique. Récemment, cependant, les bactéries ont acquis une résistance aux médicaments et ainsi le développement de nouveaux agents antimicrobiens est nécessaire [48].

#### II.3.2.Rappel bibliographie sur les bactéries

##### II.3.2.1.Définition d'une bactérie et ses utilisations par l'homme:

Une bactérie est un microbe formé d'une seule cellule, visible au microscope, appartenant à une zone de transition entre le règne animal et le règne végétal. Elles sont environ 50fois plus petites que les cellules animales, environ 1  $\mu\text{m}$ .

Comme toute cellule, les bactéries sont constituées d'un noyau, isolé ou diffus, un protoplasme contenant des granulations et des vacuoles, une paroi parfois d'une capsule.

Certaines bactéries sont mobiles grâce à des cils vibratiles. Selon leur mode de nutrition et leur comportement vis-à-vis de l'oxygène, les bactéries sont classées en aérobies et en anaérobies.

Les bactéries peuvent être utiles à l'humain lors des processus de traitement des eaux usées, dans l'agroalimentaire lors de la fabrication des yaourts ou du fromage et dans la production industrielle de nombreux composés chimique

Par leurs capacités à survivre dans les différents milieux et exploiter de très nombreuses ressources, on fait appel à leurs services pour dépolluer des zones dégradées.

Leurs propriétés pathogènes sont exploitées dans l'agriculture, pour protéger les plantes des agresseurs extérieurs. L'un des exemples célèbres est la bactérie *Bacillus thuringiensis*, capable de produire une protéine dite Bt, nocive pour certaines espèces d'insectes .

Les bactéries servent également la science. Les biologistes les étudient pour comprendre certains mécanismes métaboliques et génétiques. La bactérie *Escherichia coli*, unicellulaire vivant dans nos intestins, est un modèle de choix que les scientifiques savent exploiter.

Mais malheureusement de nombreuses espèces pathogène sont à l'origine de beaucoup de maladies infectieuses comme le choléra, la syphilis, la tuberculose...[49,50,]

##### II.3.2.2.Les bactéries à Gram positif et négatif [51]:

Les bactéries peuvent être groupées en 2 catégories selon la méthode de coloration de Gram. Cette technique a été mise au point en 1884 par Hans Christian Gram, un bactériologiste danois. Après coloration, les bactéries Grampositif deviennent violettes alors que les bactéries

Gram négatif apparaissent en rose. La répartition des bactéries en Gram+ ou Gram- est un critère systématique important pour la classification des bactéries. En outre, la coloration de Gram reste une étape essentielle dans l'analyse médicale pour la détermination des pathogènes. Elle permet de visualiser facilement les bactéries et de donner des indications sur leurs formes et leurs tailles.

- **Bactéries à GRAM négatif** Ils représentent plus de 66 % des bactéries répertoriées dans la classification de Bergey. Elles possèdent une paroi qui donne à la cellule sa forme. Cette paroi est formée d'une couche de peptidoglycane comprise entre la membrane externe et la membrane cytoplasmique

- **Les Bactéries à Gram Positif :**

Moins nombreuses que les GRAM négatif. Leur paroi est plus simple mais plus épaisse. D'un aspect uniforme, elle est constituée de peptidoglycane dans lesquels sont dispersés d'autres composants comme les acides teichoïques

### II.3.3. : Exemple de classification des bactéries [52]

#### II.3.3.1 : Bactéries en forme de sphère : les cocci

##### ► **Coccies Gram positif**

Nous avons les genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Pneumococcus*, *Enterococcus*.

##### ► **Coccies Gram négatif**

Nous avons le genre *Neisseria*.

#### II.3.3.2 : Bactéries en forme de bâtonnet : les bacilles

##### ► **Bacilles Gram positif**

Nous avons les genres *Listeria*, *Erysipelothria*, *Bacillus*, *Cynetobacter*, *Actynomyces*.

##### ► **Bacilles Gram négatif**

Nous avons les genres *Enterobacter*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Brucella*, *Francisella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vibron*, *Campylobacter*, *Moraxella*, *Aeromonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Benbrinis soumia*

##### ► **Bacilles acido-alcool résistants (BAAR)**

Ici, nous retrouvons le bacille de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) et celui de la lèpre (*Mycobacterium leprae*).

#### II.3.3.3 Bactéries en forme de spirale : les spirochètes

Nous avons les genres *Treponema*, *Leptospira*, *Borrella*, *Spirillum*.

#### II.3.3.4 Flore bactérienne anaérobie

##### ► Gram positif

Nous avons les genres *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionobacterium*, *Bifidobacterium*.

##### ► Gram négatif

Nous avons les genres *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*

#### II.3.4. Les bactéries étudiées :[53-56]

##### **a- *Escherichia coli* :**

*Escherichia coli* (bacille à Gram négatif), commensal du tube digestif, est la bactérie la plus fréquemment impliquée dans les infections urinaires. Elle peut aussi provoquer des diarrhées par des mécanismes très divers, ainsi que diverses infections communautaires ou nosocomiales.

##### **b- *Salmonella typhimurium* :**

*Salmonella* (bacille à Gram négatif) est la première cause de toxi-infections alimentaires collectives bactérienne dans le monde, elle est l'une des préoccupations majeures des laboratoires de contrôle de qualité alimentaire. *S. Typhimurium* est largement répandue dans les différents réservoirs animaux (porcs, bovins, volailles...) et dans certaines denrées destinées à l'homme .

##### **c- *Staphylococcus aureus* :**

Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif qui tendent à se grouper en amas. Une espèce, *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), tient une place très importante dans les infections communautaires et nosocomiales (Chambers, 1997). *Escherichia coli* *Salmonella typhi* *Staphylococcus aureus*

##### **d- *Bacillus subtilis* :**

*Bacillus* ( bacille à Gram positif),se sont des bactéries telluriques, que l'en rencontre également dans l'eau et l'air, ainsi que dans les produits alimentaires ( lait en poudre ,épices...etc ).

Dans des conditions défavorables, par exemple en cas de chaleur, *B. subtilis* peut former des spores.

*B. subtilis* est l'une des bactéries modèles les plus étudiées après *Escherichia coli*. Elle présente différents avantages :

### II.3.5. Généralités sur les souches fongiques :

Les Champignons, encore appelés "Fungi" (du latin) ou mycètes (du grec mukês), constituent un large groupe diversifié qui possède des caractéristiques communes avec les plantes et animaux moins évolués [57].

Les champignons sont des organismes hétérotrophes, vivant principalement en saprophyte aux dépens de matières organiques en décomposition. La grande majorité des champignons isolés sont ceux formant un grand nombre de spores, les deutéromycètes (*Penicillium*, *Aspergillus*, *cladosporium*, *Fusarium*, *Alternaria* et *Botrytis*). Leur rôle dans la décomposition de la matière organique est très important, Ils dégradent la cellulose et la lignine des végétaux [57].

### II.3.6. Type de champignons :

Les mycètes se subdivisent principalement en deux formes :

-La forme moisissure : filament longs, fins et ramihyphe formant un mycélium, souvent visibles à l'œil nu.

-la forme levure : champignons microscopiques unicellulaires possèdent un seul noyau et se reproduisant soit en façons asexuée par reproduction sexuée par formation de spores

### II.3.7. Les champignons étudiés [58-59]:

**a-*Aspergillus Niger*** : l'aspergille noir, est un champignon filamenteux ascomycète. C'est une des espèces les plus communes du genre *Aspergillus* qui apparait sous forme d'une moisissure de couleur noire sur les fruits et légumes. Aucune forme sexuée (téléomorphe) n'est connue.

*Aspergillus niger* est une espèce importante sur le plan économique car elle est utilisée en fermentation industrielle pour produire de l'acide citrique et gluconique ou des enzymes. En Chine, *A. niger* intervient dans la fermentation de produits alimentaires comme le vin de céréale ou le thé pu'er

*Aspergillus Niger* peut provoquer chez le sujet immunodéprimé des aspergillomes, mais aussi des otites. Il est plus rarement rencontré chez immunodéprimé, à l'origine d'infection cutané, pulmonaire ou généralisé.

Le genre *aspergillus* est des mycètes filamenteux imparfaits ubiquitaires

**b-*Aspergillus flavus*** : est une espèce de champignon ascomycète. il est responsable de la contamination des céréales (principalement le maïs et les produits à base de maïs), des fruits à coques (comme les arachides et les pistaches), des épices de toutes sortes, des fruits secs

(comme les figues), du café, des fèves de cacao et des produits laitiers ... La contamination et la croissance des moisissures productrices d'aflatoxines sont favorisées par la blessure des grains ou des fruits (chocs, attaques d'insectes, etc.).

flavus est un agent d'aspergillose pulmonaire ou généralisé chez immunodéprimé.

L'Aspergillus a un rôle essentiel dans le recyclage du carbone et de l'azote.

**c-Penicillium chrysogenum** :, est une espèce de champignon microscopique du genre **Penicillium**, célèbre pour être à l'origine de la découverte de la pénicilline par le docteur Alexander Fleming. *Penicillium* est connu pour être la moisissure bleu-vert que l'on retrouve sur le pain ou les fruits moisissés ainsi que sur certains fromages. Le genre *Penicillium* occupe ainsi une place des plus importants parmi les moisissures isolées dans l'atmosphère et constitue de ce fait un des contaminants aériens majeurs au laboratoire.

**d-Fusarium moniliforme** : Ces champignons sont cosmopolites, on les isole du sol où ils persistent grâce à des chlamydospores ; ils parasitent de nombreuses variétés de plantes, en particulier les céréales. Les spores ou conidies peuvent également être isolées de l'air ambiant, mais beaucoup moins fréquemment que les spores aspergillaires puisqu'elles ne représentent que 1 ou 2 % des espèces fongiques isolées de l'air.

**II.3.8.Méthodes d'évaluation d'activité antimicrobienne** : Les méthodes utilisées pour évaluer l'activité antimicrobienne *in vitro* sont nombreuses et donnent parfois des résultats différents selon les conditions expérimentales adoptées par chaque manipulateur ;

La méthode de dilution en milieu liquide.

La méthode de dilution en milieu solide (gélose).

La méthode de diffusion sur gélosé (antibiogramme).

## Références :

- [1] A.J.C. Wilson, X-rays Optics, London: Methuen & Co LTD. (1962).
- [2] H.M. Rietveld, *Acta Cryst.*, 6 (1967) 266.
- [3] A. GABOUNE. Mémoire de maître des sciences. Université Laval, Québec. Canada (2006)
- [4] Michette and C.J. Buckley X-Ray Science and Technology Ed. A.G
- [5] [www.google.fr](http://www.google.fr)
- [6]. Burla, M. C., Caliendo, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Mallamo, M., Mazzone, A. & Polidori, G. (2015). *J. Appl. Cryst.* 48, 306-309.
- [7] Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.
- [8]- Alcock, N.W. (1970). *Cryst. Computing*, 271
- [9]- Blessing, R. H. (1995). *Acta Cryst.*, A51, 33
- [10]- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M.C., Polidori G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.*, 27, 435
- [11] M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement, *J. Appl. Cryst.* 38 (2005) 381e388.
- [12] G. M. Sheldrick, SHELXS-97: Programs for Crystal Solution. University of Göttingen, Göttingen (1997)
- [13] Burla, M. C., Caliendo, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Mallamo, M., Mazzone, A. & Polidori, G. (2015). *J. Appl. Cryst.* 48, 306-309.
- [14] G.M. Sheldrick, SHELXL97, University of Göttingen, Germany, 1997
- [15] 29 Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.
- [16] M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.*, 32 (1999) 563
- [17] A. G. Orpen, XHYDEX: A Program for Locating Hydride in Metal Complexes. School of Chemistry, University of Bristol, England. (1997)
- [18] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 837e838.
- [19] L.J. Farrugia, ORTEP-3 for Windows, A version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI), *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.

- [20] I.J. Bruno, J.C. Cole, P.R. Edgington, M. Kessler, C.F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, New software for searching the Cambridge structural database and visualizing crystal structures, *Acta. Cryst. B* 58 (2002) 389e397.
- [21] A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Cryst.* 36 (2003) 7e13.
- [22] « cours de spectroscopie infrarouge » <http://www.univbouira.dz/fr/index.php/cours-a-telecharger/category/666-Dr%20MOUNI%20Lotfi-Chimie.pdf>
- [23] C. DAHER. Thèse de doctorat. Université pierre et marie curie. France (2012)
- [24] [www .Google.fr](http://www.Google.fr)
- [25] Dalibart M. et Servant L. Spectroscopie dans l'infrarouge, Techniques de l'Ingénieur, traité Analyse et Caractérisation (2000)
- [26] « Introduction to IR Spectra » <http://www.chem.ucla.edu/~webspectra/irintro.html>
- [27] P. Arnaud, chimie organique., 17 edition, c Dunod, (2004)
- [28] N. Platzer, constante des spectre RMN, Technique de l'ingénieur K 1005(1998)
- [29] R.M Siverstein, G.C Basler, T.C Morill, Identification spectroscopique de composé organiques, De Boeck c (1998) .
- [30] S. Blaidi thèse de doctorat 2002.
- [31] C.H. Wei, *Acta Crystallogr.*, C41, 1768 (1985).
- [32] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al., Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009..
- [33] J. Kawakami, H. Kakinami, N. Matsushima, A. Nakane, H. Kitahara, M. Nagaki, S. Ito, Structure-activity relationship analysis for antimicrobial activities of tryptanthrin derivatives using quantum chemical calculations, *J. Comput. Chem. Jpn.* 12 (2013) 109e112.
- [34] A.K. Bhattacharjee, D.J. Skanchy, B. Jennings, T.H. Hudson, J.J. Brendle, K.A. Werbovetz, Analysis of stereoelectronic properties, mechanism of action and pharmacophore of synthetic indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione derivatives in relation to antileishmanial activity using quantum chemical, cyclic voltammetry and 3-d-QSAR Catalyst procedures, *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002) 1979e1989.
- [35] E. Schrodinger, *Ann. phys. Leipzig*, 76, 361 (1926).
- [36] P., Hohenberg, W., Kohn, *Phys. Rev.*, 136, 864 (1964)
- [37] W. Kohn and L.J. Sham, *phys. Rev.* 140, A1133 (1965).
- [38] W. Koch, M. C. Holthausen, "A Chemist's Guide to Density Functional Theory", Wiley-VCH, (2000), Weinheim, Germany

- [39] (a) C. C. S. Cheung, R. A. Beudet, G. A. Segal, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 4158.  
(b) I. A. McNeill, K. L. Gallaher, F. R. Scholer, S. H. Bauer, *Inorg. Chem.*, 12 (1973) 2108; (c) R. Hoffmann, W. N. Lipscomb, *J. Chem. Phys.*, 36 (1962) 2179, 3489.
- [40] M. Hoffmann, M. A. Fox, R. Greatrex, P. V. R. Schleyer, J. W. Bausch, R. E. Williams, *Inorg. Chem.*, 35 (1996) 6170-6178.
- [41] D. M. Ceperley, B. J. Alder, *Phys. Rev. Lett.*, (1980), 45, 566.
- [42]: Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev.* 1988, 37, 785.
- [43]. Becke, A. D. (1988). *Phys. Rev. A.* 38, 3098.
- [44]. Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. (1988). *Phys. Rev. B.* 37, 785.
- [45]. Perdew, J. P. & Wang, Y. (1986). *Phys. Rev. B.* 33, 8800.
- [46]. Perdew, J. P. & Wang, Y. (1992). *Phys. Rev. B.* 45, 244
- [47] W.J.Hehre,R.Ditchfield et J.A.Pople,*J.Chem.Phys*,vol.54,2657, (1972).
- [48]. Fridkin, S.K., Hageman, J. C., Morrison, M., Sanza, L. T., Como-Sabetti, K., Jernigan, J. A.,  
Harriman, K., Harrison, L. H., Lynfield, R.,Farley, M. M., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*, 2005. 352(14): p. 1436-1444.
- [49].Mohamed,R,S. ; Aabelrahman,S,M. ;Ahmed,M,F. *Expert Opin Ther Pateuse*.2002,22,3,253-291.
- [50].Schaechter,M. ;Medoff ,G.;Eisenstein,B,I.*Microbiologie et pathologie infectieuse*.1999,2.Ed.de Boeck,Paris
- [51]Cavallo,J.D.;Mérens, A .*Pathologie Biologie*.2008,56,300-4.
- [52] kahlouche-riachi foulla, evaluation chimique et activite antibacterienne de quelques plantes medicinales d'algerie these de doctorat 2014.p20
- [53]Chambers H. F., (1997) Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 10 : 781-791.
- [54]Nauciel C. (2005). *ABREGES connaissances et pratique « Bactériologie médicale »*. 2ème édition. MASSON, Paris : 83- 85.
- [55]Philippon A. (1995) Quelques bacilles à Gram négatif aérobies stricts non fermentaires et sensibilité aux antibiotiques. *Lett. Infectiol.* 10 : 619-630.
- [56]Medjbar M., Bouyoucef A., Benayad T., Zerrouki K. (2008) Caractérisation des salmonelles dans les tueries avicole de la wilaya de Blida. *Institut National de la Recherche Agronomique d'Algérie*. Pp :158-161.

[57] Courtecuisse R., Duhem B. Guide des champignons de France et d'Europe. 1752 espèces décrites et illustrées. Paris : Delachaux et Niestlé, 2011. 544p.

[58] Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999;12:310-350

[59] les moisissures d'intérêt médical rev 2002; P48 ,54

## *Partie II*

# *CHAPITRE I*

## **1,3,5-tri(4-methoxyphényl)1,3,5-triazacyclohexane**

**Synthèse, Étude Structurale et Activité Antimicrobienne**

## I.1.INTRODUCTION :

Le méthoxyaniline se trouve sous d'autre nom l'anisidine ou l'aminanisole. Il existe trois isomères de cette structure, l'ortho-méthoxyaniline, la méta- méthoxyaniline, et le para méthoxyaniline. Le préfixe de ces trois composés indique des positions de groupes amino par rapport au groupe méthyle sur le même noyau benzénique.

Cette substance est très importante dans la chimie à cause de leurs diverses utilisations. Le para-anisidine a une plus grande importance médicinale avec certains risques de toxicité et se trouve sous forme de plusieurs dérivés. Parmi eux les dérivés sulfamides étaient pharmaceutiquement plus actifs avec un risque de toxicité plus faible et un score de médicament élevé que les autres dérivés alkyles. Les sulfamides à base de p-anisidine ont été synthétisés et criblés contre diverses activités biologiques [1]. En outre le p-anisidine est utilisée dans la production de colorants azoïques, produits cosmétique. Il est également utilisé pour la recherche biochimique et en synthèse organique exemple la Synthèse de la nanopolyaniline et de la poly-o-anisidine est appliqué dans la peinture alkyde pour améliorer la résistivité à la corrosion de l'acier doux [2]. En outre, il est utilisé pour détecter des aldéhydes insaturés. Il est également utilisé dans les tests de qualité alimentaire. [3-4].

On note que La présente Norme internationale spécifie une méthode de détermination de l'indice d'anisidine qui correspond à un mesurage de la quantité d'aldéhydes (principalement des aldéhydes  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés) présents dans les corps gras d'origines animale et végétale [5-7] Plus la valeur de p-Anisidine est faible, meilleure est la qualité des graisses et des huiles analysées. En fonction du marché, les valeurs requises varient: pour les huiles de poisson, la valeur p-Anisidine doit être inférieure à 30, dans les autres secteurs, elle est inférieure à 10 AV (l'indice d'anisidine).

L'objectif du présent travail est la synthèse d'un composé hétérocyclique à base de p-anisidine de formule  $(C_{21}H_{21}O_3)$   $(C_3N_3H_6)$ . Nous avons effectué son étude structurale, l'analyse spectroscopique, l'activité biologique et une étude dans le cadre de la fonctionnelle de la densité(DFT). Et nous avons fait une comparaison conformationnelle à la structure  $(2-OCH_3ph)_3$  TAC.

## I.2.Synthèse du 1,3,5-tri(4-methoxyphényl)1,3,5-triazinane :

A une solution de p-anisidine (246 mg, 20 mmol) dans 10 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse de formaldéhyde (900 mg, 2 ml, 30mmol) .la réaction est agité

pendant 24h un précipité marron s'est formé ; après filtration et lavage avec l'éthanol froid .on obtient le produit (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC selon le schéma.III.1 avec un rendement de 66%.

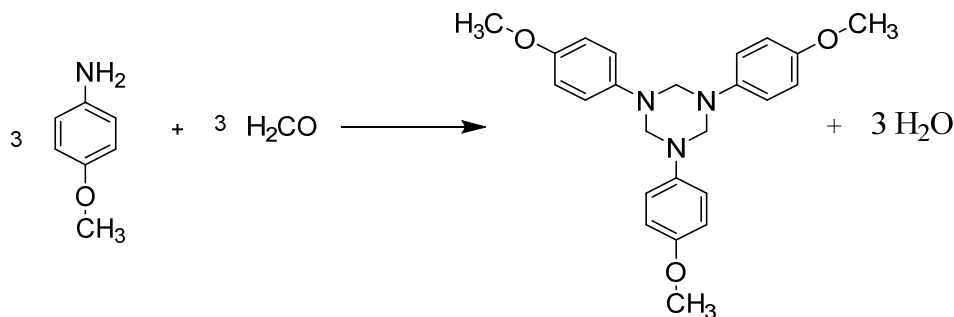


Schéma.I.1 : Synthèse de 1,3,5-tri(4-méthoxyphényl)-1,3,5 triazinane

### I.3. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE IR :

L'analyse du spectre infrarouge [figure.III.1] ; présent un pic caractéristique à l'élongation de la liaison (C-H) aromatique  $\nu$  (=C-H) vers 3034-3066  $\text{cm}^{-1}$ , et une autre absorption à 1510  $\text{cm}^{-1}$  qui correspond aux vibrations d'élongation des (C=C). Une bande située vers 1157-1246  $\text{cm}^{-1}$  est attribuée au mode de déformation dans le plan de la liaison (C-H) aromatique ; les déformations hors du plan  $\gamma$ (C-H)<sub>Ar</sub> ont été observées vers 823  $\text{cm}^{-1}$ .

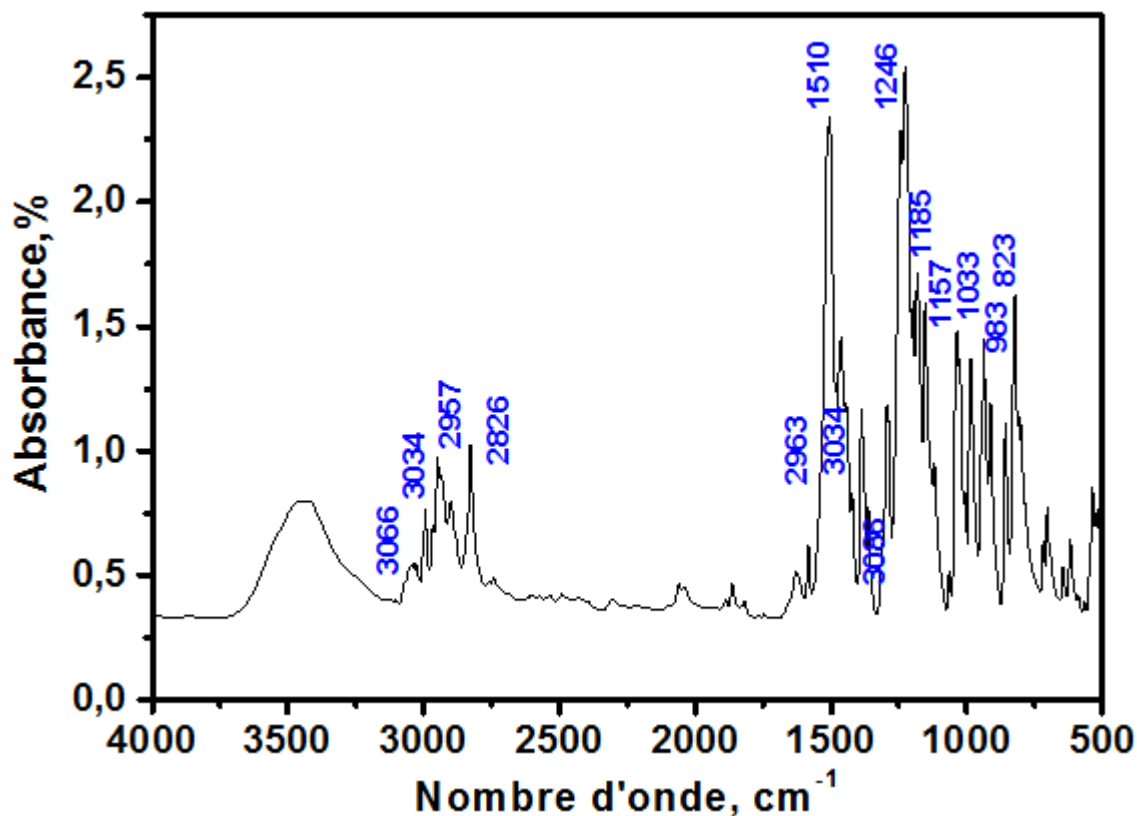


Figure.I.1: Spectre IR du composé (p-CH<sub>3</sub>OPh)<sub>3</sub>TAC

Cependant, les élongations asymétriques et symétriques dues au groupement méthyle sont localisées au niveau des fréquences respectives 2926 et 2804  $\text{cm}^{-1}$ . De plus, le mode de balancement (*rocking*) caractéristique aux (C–H) du méthyle apparaît sous forme d'une bande d'absorption intense vers 1148  $\text{cm}^{-1}$ . En outre, la fréquence mesurée à 1033  $\text{cm}^{-1}$  revient au mode de vibration d'élongation des liaisons (C-O).

Le spectre exhibe un pic caractéristique à l'élongation de la fonction (CN ph-Nph) vers 1246  $\text{cm}^{-1}$ .

#### I.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN :

Le spectre RMN- $^1\text{H}$  de notre composé est donné sur la Figure.I.2

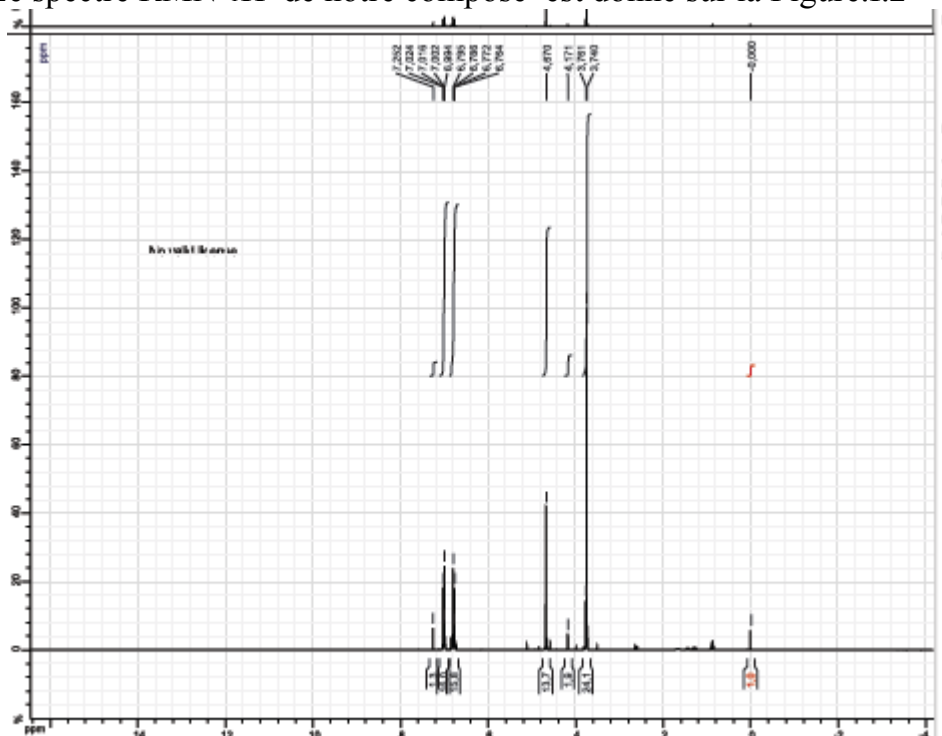
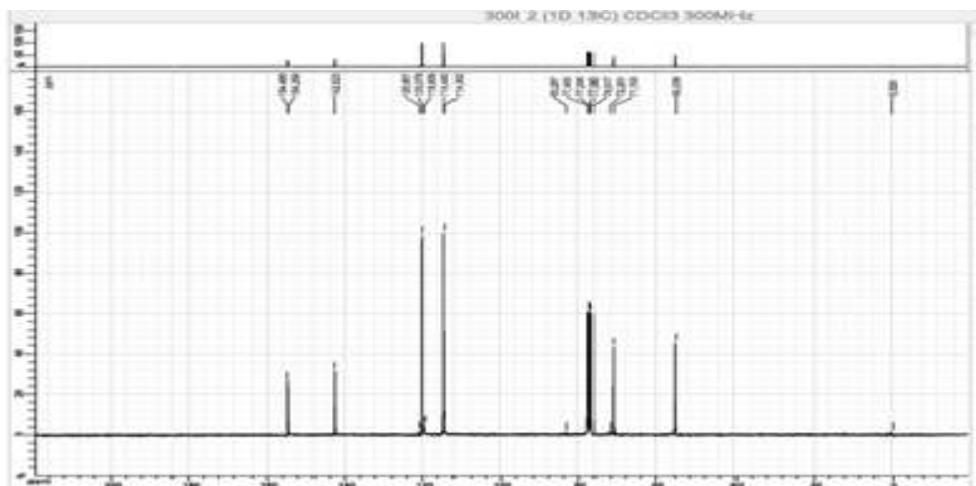


Figure.I.2 : Spectre RMN  $\text{H}^1$  du composé  $(\text{p-CH}_3\text{OPh})_3\text{TAC}$

Les trois groupements méthyle identique du methoxy sont représentés par un pics de résonance singulet à 3.8 ppm, Le singulet autour de 4.9 ppm est attribué au six proton -  $\text{N}(\text{Ar})\text{CH}_2\text{N}(\text{Ar})$  du cycle triazacyclohexane, et en fin les pics autour de 7 ppm sont attribué aux protons du cycle phenyle

Les résultats de l'analyse spectroscopique par IR et  $\text{H}^1$  ont été confirmés par la suite par des mesures RMN  $^{13}\text{C}$  et DEPT effectuées sur ce composé [Figure.III.3, Figure.III.4], ce qui nous a permis de localiser l'ensemble des carbones.



**Figure.I.3: Spectre RMN  $C^{13}$  du composé 1,3,5-(p-OPh) $_3$ TAC**

En spectre RMN  $^{13}C$  et DEPT, on observe :

- ❖ un signal à 55,5 ppm, correspondant au  $CH_3$  caractéristique d'un carbone lié à un atome d'oxygène
- ❖ Des carbone situé à 120,0 ppm correspondant aux carbones caractéristiques du cycle phényle substitué en position para.
  
- ❖ Un carbone situé à 70,0 ppm correspondant au carbone  $CH_2$  caractéristique du cycle 1,3,5-triaza.
- ❖ Un carbone quaternaire situé à 141,0 ppm, négatif en DEPT, correspondant au carbone du cycle phényle lié à un atome d'azote.
  
- ❖ Un carbone quaternaire situé à 150,0 ppm, négatif en DEPT, correspondant au carbone du cycle phényle lié à un atome d'oxygène.

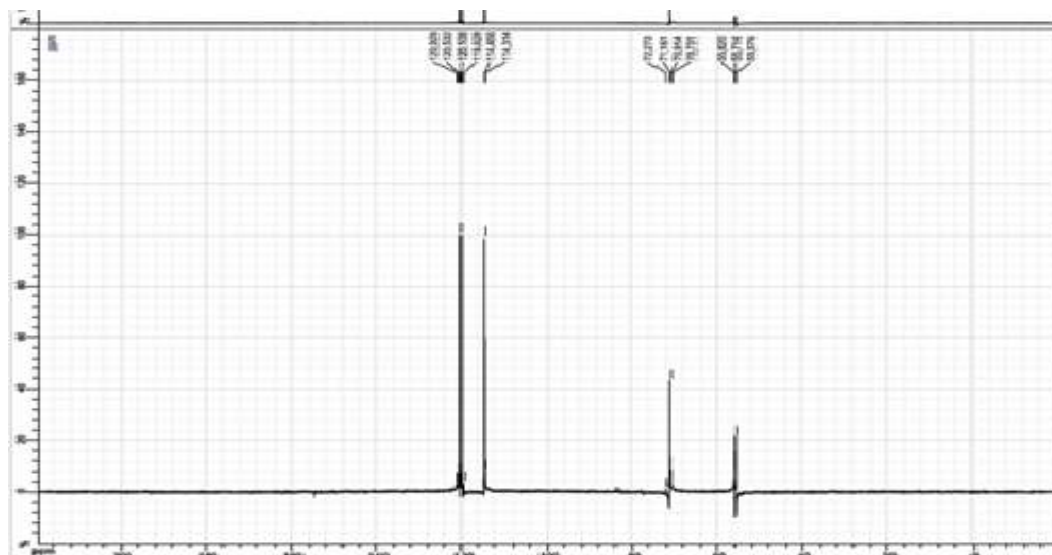


Figure.I.4 : Spectre DEPT du composé (p-CH<sub>3</sub>OPh)<sub>3</sub>TAC

### I.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE :

L'expérience de diffraction des rayons X sur un cristal incolore, sous forme de aiguille et de dimensions  $0.10 \times 0.35 \times 0.35$  (mm) a révélé que le composé ((p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC) cristallise dans le groupe d'espace  $Pca_2_1$  du système orthorhombique, avec les paramètres de la maille :  $a = 15.518$  (2) Å,  $b = 16.427$  Å (2) Å,  $c = 8.460$  (1) Å.

#### I.5.1. Enregistrement des intensités :

L'enregistrement des intensités a été fait, à température ambiante, sur un diffractomètre Bruker Nonius équipé d'un détecteur Kappa CCD, Muni d'une anticathode en molybdène ( $\lambda K\alpha = 0.71073$  Å), dans le domaine angulaire en  $\theta$  allant de  $17.0$  à  $25.0$  °, avec un mode de balayage  $\omega$ - $\phi$  scan. La collecte et la réduction des données ont été réalisées en utilisant les logiciels *COLLECT* [8] et *EVAL* [8,9], respectivement. Les paramètres de la maille ont été obtenus avec le programme *DIRAX* [10,11]. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont consignées dans le tableau ci-dessous.

**Tab.I.1.** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement de la structure C1.

<b>Données cristallographiques</b>	
Formule chimique	(C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> )
Masse Molaire (g/mol)	Mr = 405.53
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	Pca2 <sub>1</sub>
a	15.518 (2) Å
b	16.427 (2) Å
c	8.460 (1) Å
V	1458.48 (6) Å <sup>3</sup>
Z	4
Dx	1.25 Mg. cm <sup>-3</sup>
Dimensions du cristal	(0.10x0.35x0.35) mm <sup>3</sup>
Forme	aiguille
Couleur	Blanche
<b>Conditions d'enregistrement</b>	
λ (MoKα) (Å)	0.71073
μ(mm <sup>-1</sup> )	0.68
Température (K)	293
Diffractomètre	Kappa CCD Mach 3
Ω scans	h = 0 → 19, k = 0 → 20, l = 0 → 10 θ = 17.0-25.0°
Nombre de :	
réflexions mesurées	2443
réflexions indépendantes	2275
réflexions avec I > 2σ(I)	2111

**I.5.2.Résolution et Affinement :**

La structure cristalline est résolue par les méthodes directes à l'aide du programme *SIR2014* [12]; et son affinement final effectué avec le programme *SHELXL2014* [13] a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré R=0.027 et pondéré R<sub>w</sub>=0.036 avec une estimée de la variance S de 1.88. Tous ces programmes ont été utilisés via l'interface *WinGX* [14].

Tous les atomes sauf les atomes hydrogène, ont été raffinés anisotropiques, les atomes d'hydrogène attaché aux CH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub> ont été situés dans des cartes de Fourier différence avec C-H=0.96 et U<sub>iso</sub>(H)=1.2U<sub>eq</sub>(C,N).

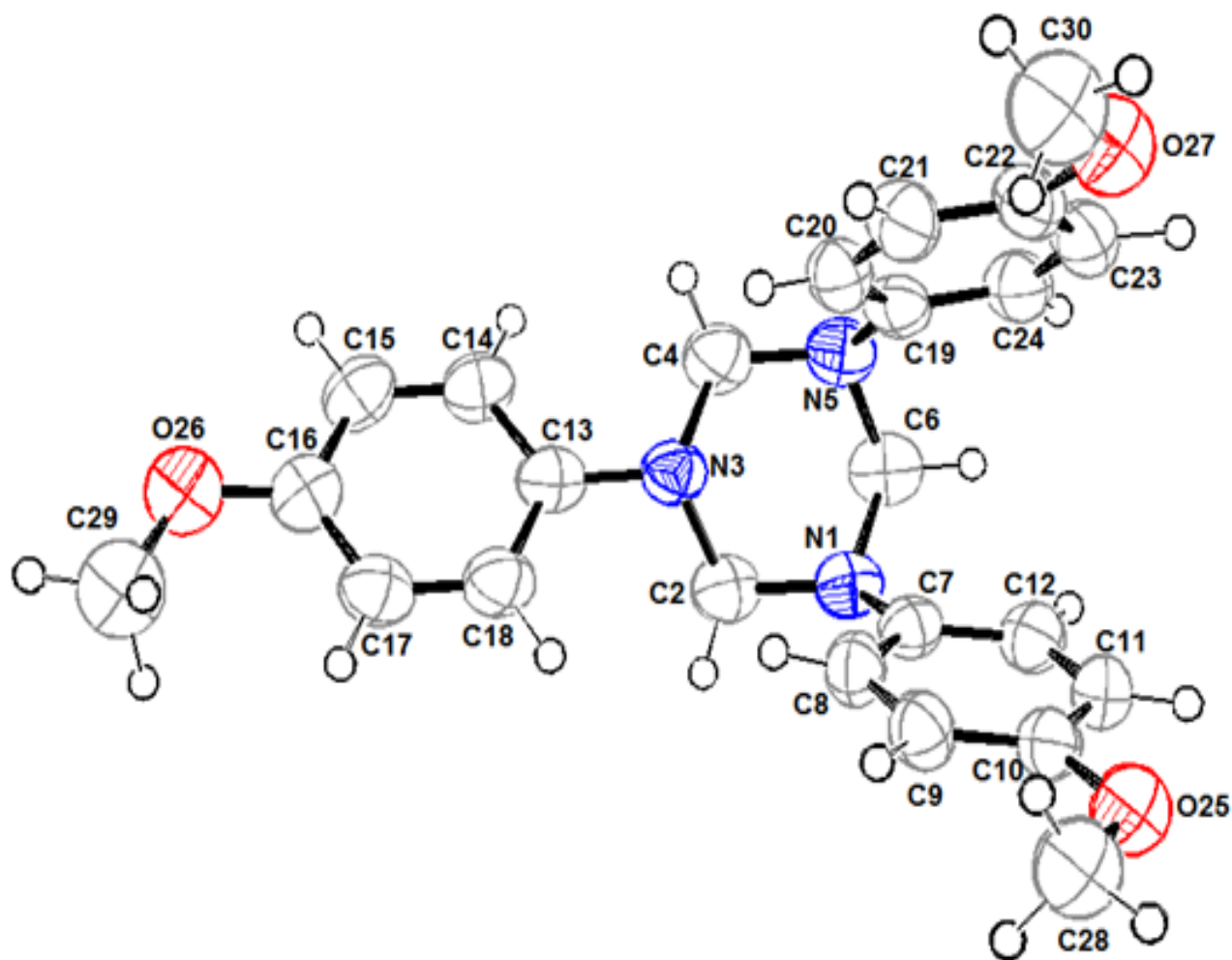
Les atomes d'hydrogène aromatique ont été raffinés par calcul de position avec une distance de C-H=0.93 Å Uiso(H) =1.2Ueq(C). Les principaux résultats de l'affinement sont présentés dans le tableau (Tab.III.2.). Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique sont consignés dans les Tableaux (Tab.I.3 et Tab.I.4) de l'Annexe A1.

**Tab.I.2.** Paramètres et résultats de l'affinement de la structure (C1).

Conditions d'affinement	
Affinement en	$F^2$
R	0.027
$R_w$	0.036
S	1.88
Nombre de paramètres affinés	112
Schéma de pondération	$w=1/[\sigma^2 (Fo^2) + (0.0578P)^2 + 0.0648P]$ avec $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.1
$\Delta\rho_{\max}$	$0.11 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
$\Delta\rho_{\min}$	$-0.11 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

### I.6. Description de la structure :

L'unité asymétrique de ce composé (C1) est construite d'un seul motif de 1,3,5-tri(4-méthoxyphényl)-1,3,5 triazacyclohexane (**Figure.I.5**).



**Figure.I.5** : Vue ORTEP3 de l'unité asymétrique de 1,3,5-(p-CH<sub>3</sub>OPh)<sub>3</sub>TAC

Cette entité organique se développe dans le réseau pour former des couches parallèlement aux plans (b, c) (Figure.I.6). Alors que ces couches forment des tunnels parallèlement à l'axe c (Figure. I.7).

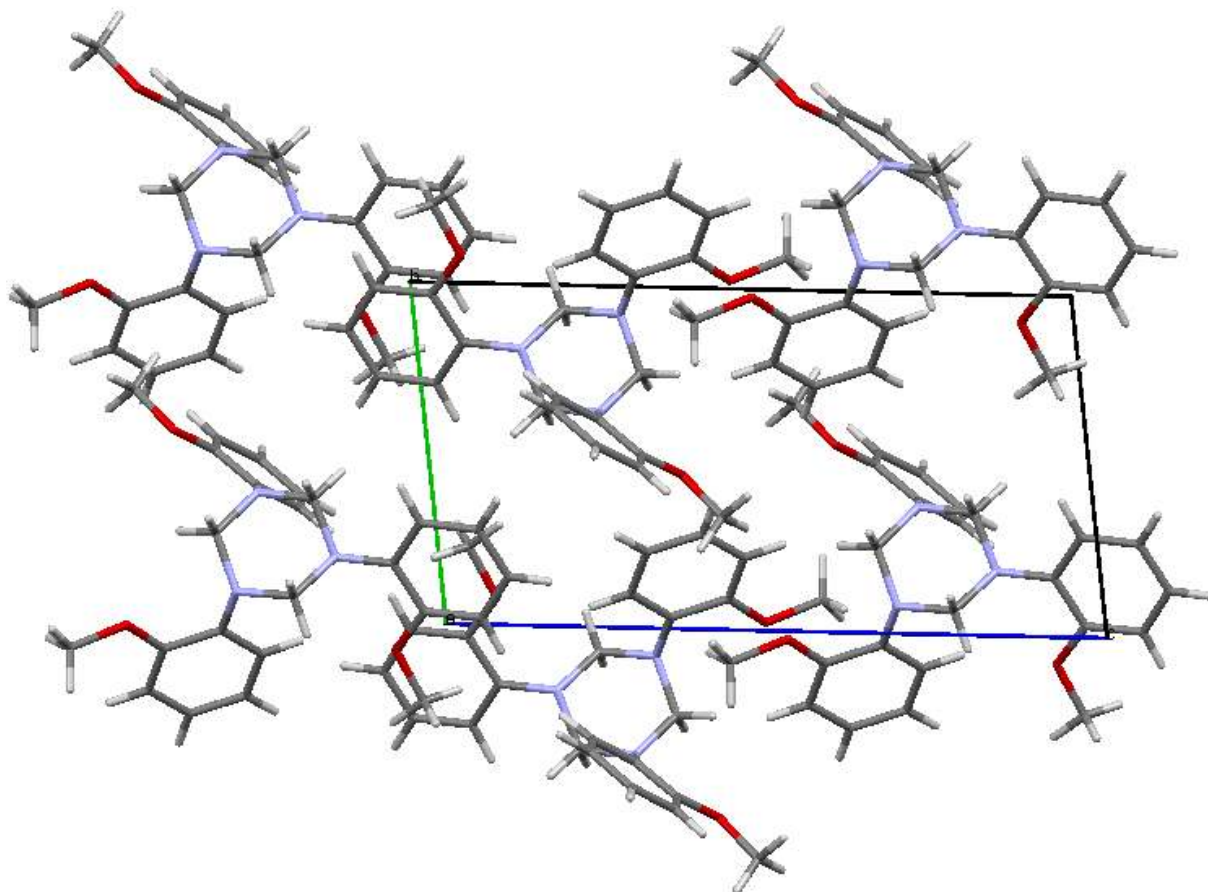
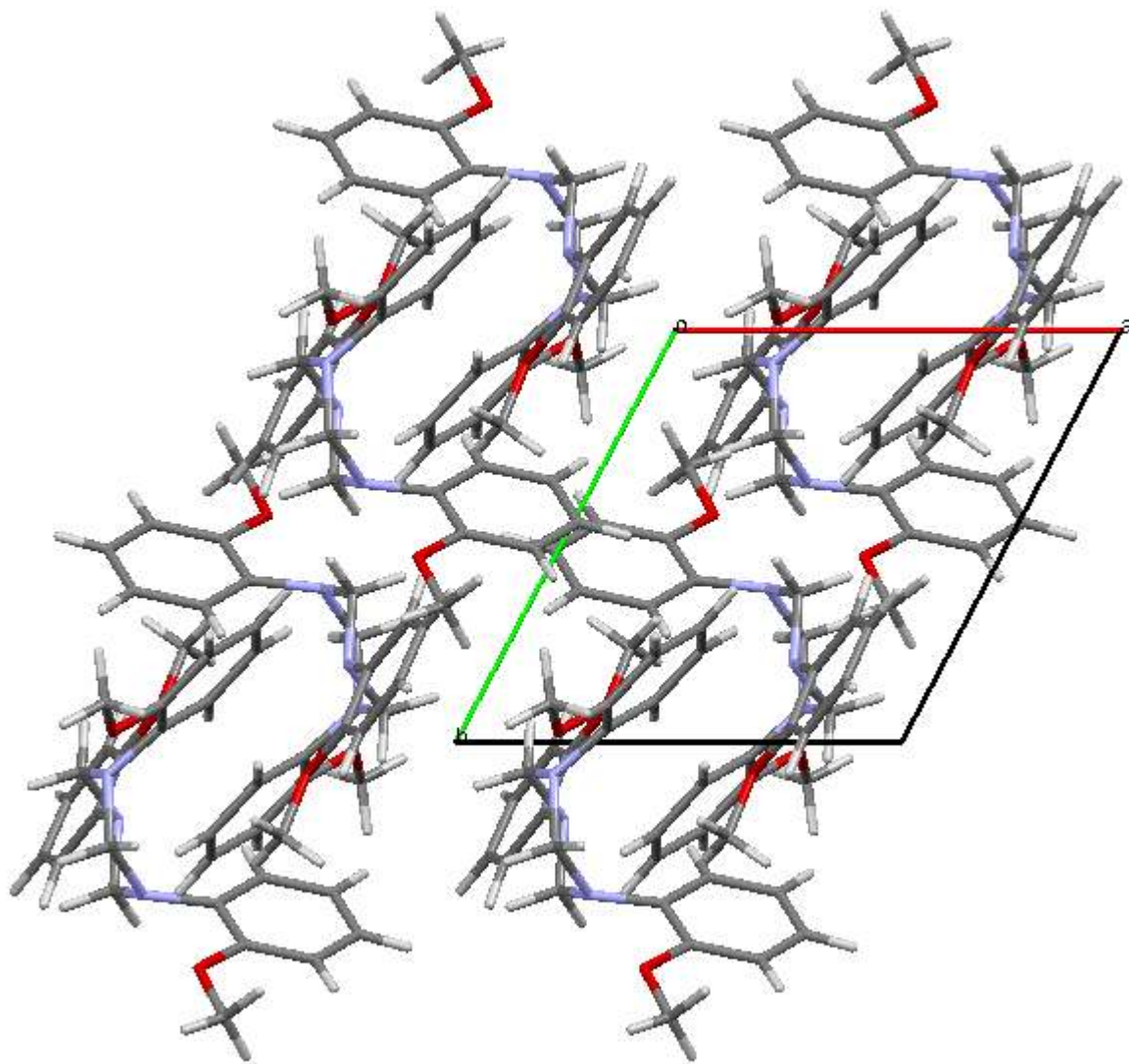


Figure I.6 : *Disposition des couches organiques sur le plan (ac).*



**Figure. I.7:** *Disposition des couches organiques sur le plan (a,b).*

## I.7. CONFORMATION MOLECULAIRE DU 1,3,5—tri(p-méthoxyphényl)-1,3,5-TRIAZACYCLOHEXANE :

Les coordonnées moléculaires réduites données dans le tableau 1 (Tab. I.1. Annexe) sont relatives à un repère oxyz porté par la maille élémentaire cristalline.

Dans la molécule principale du composé  $C_{24}H_{27}O_3N_3$  le cycle triazinane adopte une conformation chaise avec trois substituants 4-méthoxyphényle, deux dans des positions diaxiales et le troisième dans un arrangement équatoriale (eaa) Figure. I.5. La répulsion diaxiale entre les groupes aryles est préférée à celle entre les paires d'électrons.

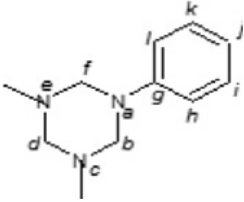
Cette conformation est analogue à celle de 1,3,5- triazacyclohexane symétrique trouvé dans littérature comme ; triazacyclohexane ; 1,3,5tri(o-chlorophényl) triazacyclohexane; 1,3,5tri(p-chlorophényl) triazacyclohexane [15]; 1,3,5-tri(o-fluorophynyl), 1,3,5-tri(p-fluorophynyl) et 1,3,5-tri(o-fluorophynyl) triazacyclohexane[16], 1,3,5-Tris(4-bromophenyl)-1,3,5-triazinane dichloromethane monosolvate [17].

Tous les atomes N possèdent une géométrie pyramidale. Les liaisons N-C(aryl) sont incliné par rapport aux plans  $CH_2-N-CH_2$  d'un intervalle de  $35.0-43.1$  ( $2^\circ$ ) voir le tableau de conformation ci-dessous (Tab.I.3). Ces valeurs sont comparable aux celles des composés: 1,3,5-tri(o-methoxyphenyl) TAC de  $30.8-44.9^\circ$  ; 1,3,5-tri(p-fluorophynyl) TAC [16] de  $33.7-48.5^\circ$  ....

Les liaisons N-C axiales sont déplacés vers l'extérieur d'un tétraèdre idéal par un angle qui varie entre  $15.2-19.7^\circ$ . Ce qui réduit les interactions entre eux.

L'angle  $\theta$  est dans la gamme de  $62.4^\circ$  à  $63.6^\circ$ , indiquant que l'angle dièdre entre les orbitales  $\pi$  et les doublets libres d'azote est  $26.4-27.6^\circ$ , tandis que dans le composé ortho l'angle  $\theta$  est entre  $32.8^\circ$  et  $40.03^\circ$  et l'angle dièdre entre les orbitales  $\pi$  et les doublets libres d'azote est augmente vers  $49.97-57.2^\circ$ . Cette valeur sera  $0^\circ$  en l'absence de l'effet stérique ou recouvrement maximum.

Tab.I.3 : Conformation des composés (p-CH<sub>3</sub>Oph)<sub>3</sub> TAC et (O-CH<sub>3</sub>Oph)<sub>3</sub> TAC

Composé			-θ l'angle entre les plans dagj et aghijkl		
			θ (°)	α (°)	β (°)
1,3,5-(p-CH <sub>3</sub> Oph) <sub>3</sub> TAC	N (1)	a	63.6	35.0	6.5
	N (3)	e	63.3 (3)	43.1 (2)	3.5 (3)
	N(5)	a	62.4	39.5	1.4
1,3,5-(O-CH <sub>3</sub> Oph) <sub>3</sub> TAC	N (1)	a	38.4	30.8	5.3
	N(3)	e	40.03 (4)	44.9 (3)	3.57 (3)
	N(5)	a	32.8	35.5	6.0

Dans le cycle triaza Les distances et les angles de liaison C-N et CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> sont comprise entre 1.444Å et 1.482 Å et 108.9-109.8° avec les valeurs moyennes de <C-N>de et <CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>> de 1.462Å et 109.5° respectivement. Les liaisons exocyclique C-N se trouvent dans intervalle de 1.416 à 1.421 Å avec une valeur moyenne de 1.419 Å . Les longueurs et les distances de liaison sont représentées dans les tableaux (Tab.I.2 et I.3) (Annexe). Ces valeurs sont égales à celles homologues trouvé dans l'alittérature.

Les angles de torsion autour de la liaison C-N sont dans l'intervalle de 56.6 et 57.2 (3°) avec une valeur moyenne de 56.79°.

Les atomes O sont dévié par apport aux plans phényles par 0.004-0.079 Å et 0.002-0.046Å pour les structure (p-Oph)<sub>3</sub>TAC et -(o-Oph)<sub>3</sub>TAC respectivement ; Ce qui nous donnent l'angle hors-plan de 0.62-3.239° moyen 1.34° et 0.083-1.926 moyen 0.809°. La déviation des atomes d'azote au même plan phényle sont 0.034-0.016 Å et 0.092-0.149Å. Ce qui nous donnent l'angle hors-plan de 1.371-6.46° moyen 3.798° et 3.69-5.99 moyen 4.97° pour les structure (p-Oph)<sub>3</sub>TAC et -(O-Oph)<sub>3</sub>TAC respectivement.

Concernant la géométrie du cycle phényle les angles C-C-C sont entre 116.8-121.6 moyen 119.983 °; avec les plus petits valeurs de 116.79, 117.39, 117.59° pour les angles liés directement avec les atomes N c-à-d C(13), C(19), C(7) . Ceci indique l'influence de l'effet stérique.

La maille élémentaire du (o-OPh)<sub>3</sub>TAC est plus compact que celle du (p-OPh)<sub>3</sub>TAC, à savoir V/Z=520 (Å)<sup>3</sup> et V/Z=539 (Å)<sup>3</sup> des (o-OPh)<sub>3</sub>TAC et (p-OPh)<sub>3</sub>TAC respectivement. Ces résultats sont compatibles à ceux trouvés dans les composés o- et p-fluorophényl TAC et o- et p-chlorophényles TAC.

### **I.8. Etude de l'activité antibactérienne :**

Nous avons soumis notre composé synthétisé à une évaluation de l'activité antimicrobienne, vis-à-vis d'une variété de micro-organismes : une bactérie à Gram négatif *Escherchia Coli*, *Salmonella typhi* et *Bacillus subtilis* , une bactérie à Gram positif *Staphylococcus aureus* et des champignons : *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Pencillium chrysogenum* et *Fuscirium meneliforme* .

#### **I.8.1. Test d'évaluation antibactérienne [18-19] :**

##### **I.8.1.1 Préparation des suspensions de micro-organismes et ensemencement**

Les suspensions microbiennes, préparées à partir de bouillons d'enrichissement des différentes souches d'espèces sélectionnées, sont repiquées par la méthode des stries dans des boîtes de Pétri contenant le milieu Mueller-Hinton-Agar (MHA), puis incubées à 37°C pendant 24 h. Une ou plusieurs colonies de chaque culture pure sont prélevées et transférées dans l'eau physiologique dont la turbidité est ajustée à 0,5 McFarland (densitomètre) qui correspond à une densité microbienne de l'ordre de 10<sup>6</sup> cellules/mL. Un prélèvement à partir de cet inoculum (400 µL) sert à ensemencer de nouvelles boîtes de Pétri (de diamètre 9 cm), contenant 18 mL du milieu de MHA.

##### **I.8.1.2 Méthode des cylindres d'agar :**

Nous avons utilisé dans notre étude des cylindres d'agar d'environ 6 mm de diamètre. Les cylindres une fois stérilisés dans l'autoclave pendant 20 minutes à 120° C, sont chargés de 10µL de composés solubilisés dans le DMSO (déjà dilué de telle manière à obtenir des concentrations finales allant de 200, 300, 400, 500 mg/ml) à l'aide de l'extrémité plate d'une pipette Pasteur stérile, puis ils sont placés à la surface de ces boîtes préalablement ensemencées avec la suspension bactérienne. Les cylindres de contrôle négatif sont imprégnés de DMSO. Les boîtes de Pétri sont incubées à 35°C, pendant 24h. Le DMSO est utilisé comme standard négatif.

**I.8.1.1.3. Lecture :**

Après incubation, la présence de zone d'inhibition est observée autour des disques produisant des antibactériens actifs contre la souche testée. Le diamètre d'inhibition est mesuré en millimètre, moyennant une règle graduée. Plus cette zone est grande, plus l'activité antibactérienne est importante.

**I.8.2. Test d'évaluation antifongique :**

La dilution du produit à étudier a été effectuée de la même manière que précédemment avec les concentrations 100, 200, 300, 400 mg/ml. Chaque concentration est mélangée avec 20 ml du milieu nutritif Czapeck Dox liquide avant solidification. Ensuite, le mélange est réparti dans des boîtes de pétrie stériles, chaque boîte sera contaminée par un disque de champignon de 6 mm de diamètre. L'incubation des boîtes est faite à l'obscurité de 28 à 30 °C pendant 3 jours.

Notre critère d'activité est la présence ou l'absence du développement du champignon par le calcul de son diamètre.

**La CMI :** concentration minimale inhibitrice étant la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures d'incubation à 37°. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

**La CMB :** la plus faible concentration en agent capable d'entraîner la mort d'au moins 99,99% des bactéries d'un inoculum (<0,01% de survivants)

**I.9.3 Résultats des deux tests****I.9.3.1. Résultats du test antibactérien :**

Les résultats de l'activité antibactérienne vis-à-vis des souches bactériennes testés sont reportés dans le (Tab.I.4).

**Tab.I.4 :** Activité antibactérienne du composé C1

Composé	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus Areus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
C2	10	9	13	11
Penicillin	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

-: activité négative

Ces résultats nous révèlent que le produit C1, n'a manifesté qu'une faible activité antibactérienne sur les quatre souches sélectionnés.

**I.3.2. Résultats du test antifongique :**

L'ensemble des résultats de cette étude sont présentés dans le tableau suivant :

**Tab.I.5 :** Les résultats de l'effet du produit **C1** sur les souches fongiques testées.

composé	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Pencillium chrysogenum</i>	<i>Fusirium moneliforme</i>
C1	+	+	+	+
Greseofulvin	-	-	-	-
Control	+	+	+	+

(+) : pas d'inhibition,

(-) : présence d'inhibition.

Nos résultats indiquent que le composé **C1** est inactif contre tous les souches fongiques.

**I.9.CONFORMATION MOLECULAIRE CALCULEE :****I.9.1.Méthodes de calcul utilisées :**

Tous les calculs ont été effectués en se basant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT [20] ; qui est l'une des stratégies informatiques les plus largement utilisées pour la performance des calculs théoriques, et en utilisant le programme Gaussian09 [21]. La fonctionnelle hybride d'échange-corrélation B3LYP [22] et la base 6-31G\* ont été utilisées.

**I.9.2 Analyse vibrationnelle :**

L'optimisation de la géométrie s'effectue bien sure jusqu'à obtention d'un minimum d'énergie. La stabilité des composés est vérifiée par l'absence des fréquences imaginaires (valeurs négatives) dans le calcul des fréquences. C'est le cas pour toutes les molécules étudiées.

**I.9.3. Paramètres Géométriques Optimisés :**

Notre étude théorique démarrer par l'optimisation de la géométrie moléculaire, et par une étude comparative des différentes longueurs de valence et angles de liaisons calculés avec ceux trouvés par la diffraction des rayons X. les résultats de calcul sont donnés dans tableaux (T ab.I.2, Tab.I.3 et Tab.I.4 de Annexe A1)

**Tab. I.6 :** Distance des liaisons au sein du dérivé (**CI**).

Liaison (Å)	Valeur	
	Rayons X	DFT
N(1)-C(2)	1.444 (4)	1.445
N( 1 )-C(6)	1.462 (5)	1.467
N( 1 )-C(7)	1.420 (2)	1.42
N(3)-C(2)	1.482 (3)	1.486
N(3)-C(4) )	1.471 (4)	1.472

N(3)-C(13)	1.416(3)	1.423
N(5)-C(4)	1.450 (3)	1.448
N(5)- C(6)	1.463 (3)	1.465
N(5)- C(19)	1.421 (3)	1.425
C(7)-C(8)	1.380 (3)	1.398
C(7)- C(12)	1.398 (3)	1.407
C(8)-C(9)	1.397 (3)	1.399
C(9)-C(10)	1.379 (3)	1.396
C(10)-C(11)	1.389 (3)	1.402
C(10)-O(25)	1.368 (3)	1.369
C(11)-C(12)	1.379 (3)	1.386
C(13)-C(14)	1.394 (3)	1.407
C(13)-C(18)	1.395 (4)	1.404
C(14)-C(15)	1.380 (4)	1.391
C(15)-C(16)	1.378 (4)	1.398
C(16)-C(17)	1.380 (3)	1.40
C(16)-O(26)	1.369 (3)	1.368
C(17)-C(18)	1.376 (4)	1.393
C(19)-C(20)	1.387 (3)	1.398
C(19)-C(24)	1.395 (3)	1.407
C(20)-C(21)	1.386 (3)	1.399
C(21)-C(22)	1.375 (4)	1.396
C(22)-C(23)	1.388 (3)	1.402
C(22)-O(27)	1.381 (4)	1.37
C(23)-C(24)	1.368 (4)	138.6
C(28)-O(25)	1.418 (4)	1.416
C(29)-O(26)	1.413 (5)	1.416
C(30)-O(27)	1.405 (5)	1.415

D'après les résultats obtenus, on peut noter :

**Pour les distances atomiques :**

-l'écart varie de [0.000Å à 0.020Å] entre les résultats obtenus par le calcul et les valeurs expérimentales.

**Pour les angles de valence :**

-l'écart varie de [0.01Å à 1.25°] entre les résultats obtenus par le calcul et les valeurs expérimentales sauf un seul angle (C6-N5-C19) qui varie de 115.3° à 118.35°

D'après les résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées et expérimentales pour les paramètres géométriques.

**Conclusion :**

Produit déjà synthétisé par DAVID ADEM en 1995, nous avons ici pu approfondir l'étude de 1,3,5-tri(4-methoxyphényl)1,3,5-triazacyclohexane par ses propriétés antibactérienne et une étude structurale cristallographique ( $Pca2_1$ ) et conformationnelle comparées à celle d'un composé de formule similaire mais d'une structure différente ( $P^{-1}$ ), 1,3,5-tri(4-methoxyphényl)1,3,5-triazacyclohexane

Le produit obtenu a présenté une activité antibactérienne très faible envers toutes les souches bactériennes sélectionnées, et il était inerte envers toutes les souches fongiques testées.

Nous avons également réalisé une optimisation géométrique par la méthode DFT et on a fait une comparaison structurale entre la structure expérimentale et théorique et on a trouvé une similitude entre eux.

Le calcul de l'énergie électronique montre un écart énergétique HOMO-LUMO de (4.69eV).

**References:**

- [1] Ashiq, Mehrban; Danish, Muhammad; Mumtaz, Muhammad Waseem; Rafique, Sajjad; Hussain, Tanveer. Physico-Chemical and Toxicological Properties of Para-Anisidine based Sulfonamides: Theoretical Approach and Experimental Justification. Journal of the Chemical Society of Pakistan . Feb2017, Vol. 39 Issue 1, p125-131. 7p.
- [2] RS Jadhav, DG Hundiwale, PP Mahulikar - Journal of Coatings ..., 2010 - Springer July 2010, Volume 7, Issue 4, pp 449–454
- [3] adja, I.; Djelad, H.; Morallon, E.; Benyoucef, A. Characterization and electrochemical properties of conducting nanocomposites synthesized from p-anisidine and aniline with titanium carbide by chemical oxidative method. Synth. Met.2015, 202, 25-32.
- [4] Sánchez-Machado, D. I.; López-Cervantes, J.; Núñez-Gastélum, J. A.; de la Mora-López, G. S.; López-Hernández, J.; Paseiro-Losada, P. Effect of the refining process on Moringa oleifera seed oil quality. Food Chem. 2015, 187, 53-57.
- [5] ISO 5555, Corps gras d'origines animale et végétale — Échantillonnage
- [6] ISO 5725-1, Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure — Partie 1: Principes généraux et définitions
- [7] ISO 5725-2, Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure — Partie 2: Méthode de base pour la détermination de la répétabilité et de la reproductibilité d'une méthode de mesure normalisée
- [8] Nonius (2002). COLLECT and EVAL. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- [9] Duisenberg, A. J. M., Kroon-Batenburg, L. M. J. & Schreurs, A. M. M. (2003). J. Appl. Cryst. 36, 220–229.
- [10] Duisenberg, A. J. M. (1992). J. Appl. Cryst. 25, 92–96.
- [11] Duisenberg, A. J. M., Hooft, R. W. W., Schreurs, A. M. M. & Kroon, J. (2000). J. Appl. Cryst. 33, 893–898.
- [12] Burla, M. C., Caliandro, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Mallamo, M., Mazzone, A. & Polidori, G. (2015). J. Appl. Cryst. 48, 306-309.
- [13] Sheldrick, G. M. (2015). Acta Cryst. C71, 3-8.
- [14] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, J. Appl. Cryst. 32 (1999) 837e838
- [15]A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations study of 1,3,5-o-chlorophenyl-1,3,5 triazacyclohexanes and 1,3,5-m- chlorophenyl-1,3,5 triazacyclohexanes, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (1990) C46 410-414

- [16] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations of 1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes: comparison of the o-, m-, and p-fluorophenyl compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1989) 585e587
- [17] Mahmoud Chebbah, Ahcene Bouchemma, Sofiane Bouacida, Leila Lefrada and Mustapha Bouhenguel, *A. Acta Cryst.* (2013). E69, o976.
- [18] Totoro A.M., Cabrini E. et Viviani M.A. 1979. Sensibilité in vitro des levures à cinq antibiotiques. Comparaison de deux méthodes C.M.I en gélose et méthode des disques. *bull.Soc.Fr.Myc.Méd.* 8 : 69 - 74
- [19]
- [20] R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* 1988, 27, 734
- [21] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al., *Gaussian 09, Revision A.1*, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009..
- [22] (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.  
(b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 78

## *CHAPITRE II*

# **1,3-bis(P-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl)- 1,3,5-triazacyclohexane**

**Synthèse, Étude Structurale, Activité  
Antimicrobienne et Calculs DFT**

## II.1.INTRODUCTION :

A la lumière de l'importance de p-anisidine, que nous avons mentionné dans le chapitre précédent, nous nous sommes donc contenté de synthétiser une série de composés 1,3,5-TAC à base de l'anisidine, mais malheureusement, on n'a pas pu réaliser qu'un seul produit à partir de celui-ci et de cyclohexylamine.

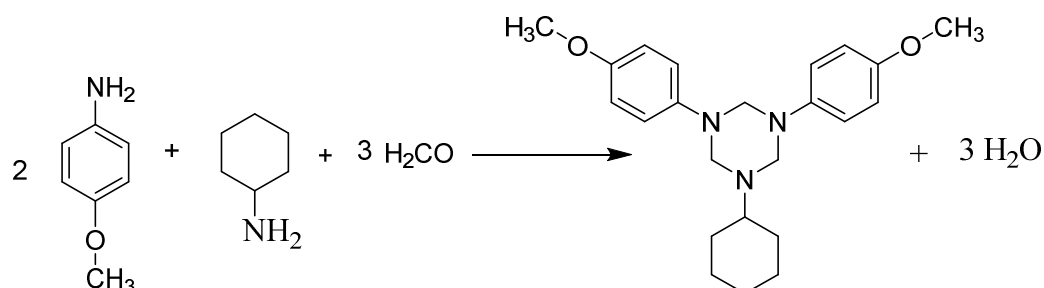
La cyclohexylamine se trouve sous d'autres noms Aminocyclohexane, Cyclohexanamine ou Hexahydroaniline. C'est un composé organique de la famille des amines aliphatiques. C'est un liquide transparent. Elle est miscible à l'eau. Cette base faible est plus forte que son analogue aromatique, l'aniline.

La cyclohexylamine (CHAM) est largement utilisée dans la fabrication d'insecticides et de peintures dans diverses industries [1-4]. La cyclohexylamine est utilisée comme intermédiaire de réaction dans la synthèse d'autres composés organiques. Elle est le précurseur de sulfénamides qui servent à accélérer des vulcanisations. C'est un bloc de construction pour la pharmacologie (par exemple : les expectorants, les analgésiques et les bronchodilatateurs). L'amine en elle-même est un inhibiteur de corrosion efficace. Des édulcorants sont dérivés de cette amine, notamment le cyclamate. L'herbicide hexazinone est aussi un dérivé de la cyclohexylamine [5-6].

L'analyse spectroscopique (IR et RMN), l'étude structurale, l'optimisation géométrique et l'activité biologique ont été faites pour le produit obtenu qui est 1,3-bis(P-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triaziane C2.

## II.2.SYNTHESE DU 1,3,-bis(P-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triaziane :

Dans un ballon de 125ml équipé d'un agitateur mécanique, on introduit (123 g, 10 mmol) 4-méthoxyaniline dissout dans 10 ml d'éthanol et (0.57 ml, 5 mmol) de cyclohexylamine. Le mélange est agité pendant vingt min, ensuite on ajoute goutte à goutte (1.00 g, 36 mmol) de formaldéhyde. Après un jour d'agitation à température ambiante on obtient un précipité marron. Celui-ci est filtré et lavé avec l'eau distillée. La recristallisation de cette masse dans l'hexane a donné des cristaux incolores sous forme de fibre du (p-CH<sub>3</sub>OPh)<sub>2</sub> CyclohexylTAC selon le schéma. II.1 . Le rendement est de 80%.



**Schéma. II.1 :** Synthèse de 1,3-bis(P-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl)-1,3,5-triaziane

### II.3. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE IR :

#### II.3.1 Modes de vibration du cycle phényle et du cyclohexyle :

L'analyse du spectre infrarouge [Figure II.1] ; présent un pic caractéristique à l'élongation de la liaison (C-H) aromatique  $\nu$  (=C-H) vers  $3036-3060\text{ cm}^{-1}$ , et une autre absorption à  $1510-1619\text{ cm}^{-1}$  attribué aux vibrations d'élongation des (C=C). En ce qui concerne la présence d'une bande fine et intense vers  $1157\text{ cm}^{-1}$ , elle démontre le mode de déformation dans le plan de ces liaisons C(sp<sup>2</sup>)-H. Concernant le groupement CH<sub>3</sub> un mode de vibration d'élongation vers  $2996\text{ cm}^{-1}$  a été observé. De plus, une autre bande d'absorption de la fonction C-O a été mesurée à  $1040\text{ cm}^{-1}$ .

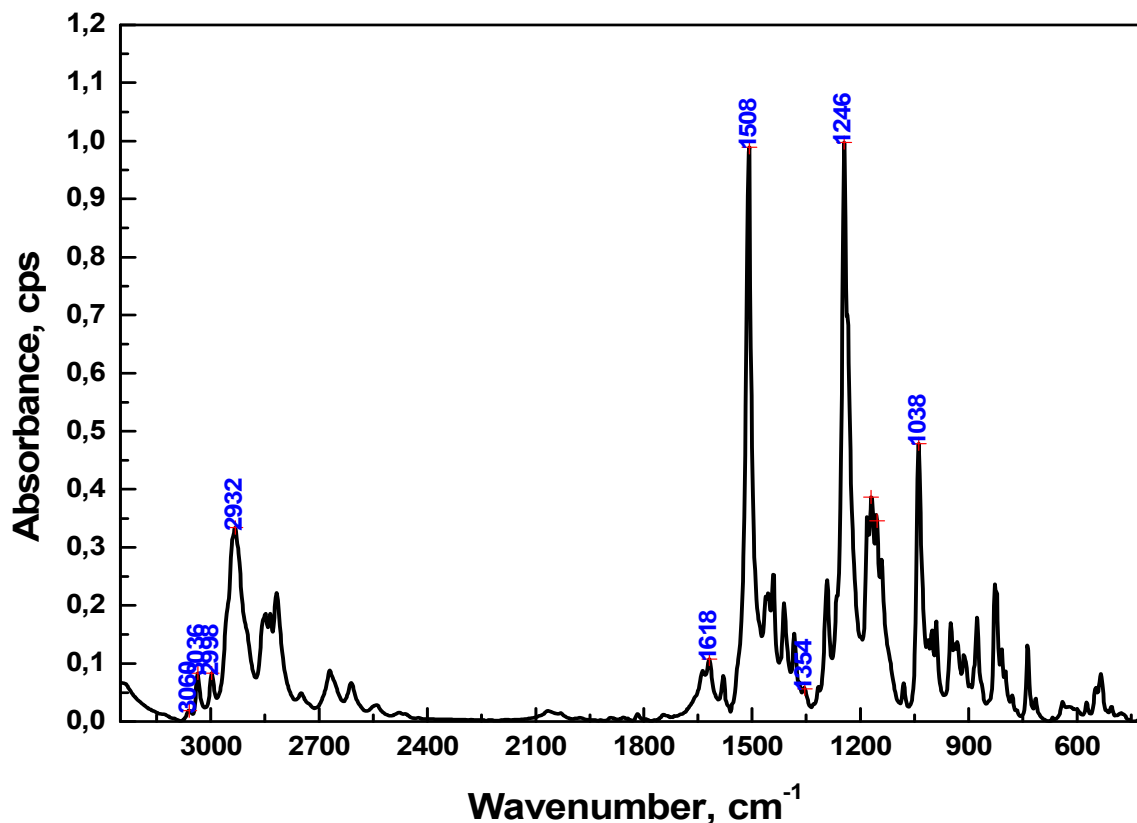


Figure. II.1: Spectre IR du composé (p-OPh)<sub>2</sub>cycloTAC

Le spectre FTIR présente aussi une bande d'adsorption vers 2932cm<sup>-1</sup>, attribué à l'élongation de  $\nu$  (CH<sub>2</sub>).

### II.3.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane :

Le spectre exhibe un pic caractéristique à l'élongation d'une amine tertiaire (CN) vers 1354 cm<sup>-1</sup>. Le mode de vibration d'élongation de la fonction (CN ph-NR<sub>2</sub>) a été observé vers 1246 cm<sup>-1</sup>.

### II.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN<sup>H</sup> :

Nous avons effectué ensuite une étude par spectroscopie RMN du proton afin d'avoir plus de renseignements sur la structure de ce composé.

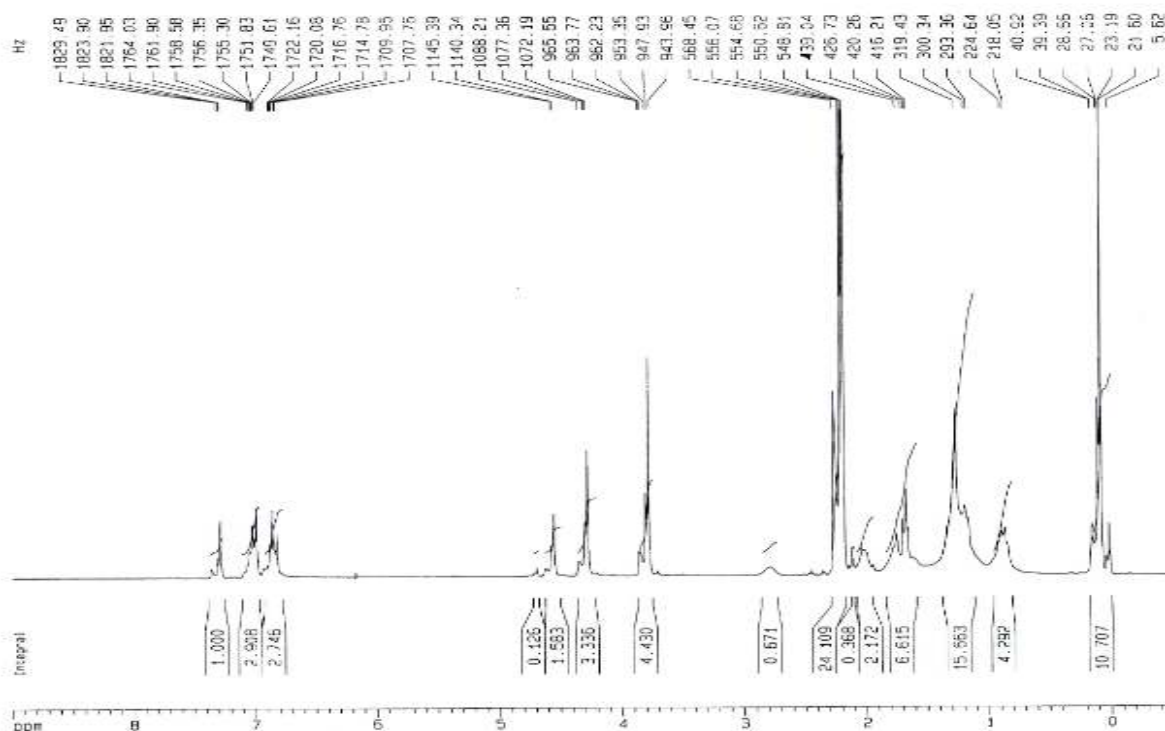


Figure.II.2 : Spectre RMN H<sup>1</sup> du composé (p-OPh)<sub>2</sub>CyclohexylTAC

Le spectre RMN H<sup>1</sup> (Figure.II.2) présente un multiplet à 1.48 ppm qui correspond aux dix protons du cyclohexyl ; un autre multiplet à 2.3 ppm qui correspond à N-CH- (cyclohexyl) , concernant le cycle triazacyclohexane on trouve un singulet à 4.21 ppm qui correspond aux quatre protons du cycle triazacyclohexane ;et un autre singulet à 4.61 ppm convenable au deux protons N(Ar)CH<sub>2</sub>N(Ar) ; un multiplet à 6.8-7.25 ppm attribué au proton du cycle aromatique ; un singulet bien placé à 3.85 ppm qui correspond au proton du groupe méthoxy .

## II.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE :

L'expérience de diffraction des rayons X sur un cristal incolore, sous forme de fibre et de dimensions 0.03 × 0.02 × 0.01 (mm) a révélé que le composé (C2) cristallise dans le groupe d'espace Cmc2<sub>1</sub> du système *orthorhombique*, avec les paramètres de la maille :  $a = 20.4100$  (2) Å,  $b = 15.9480$  (2) Å,  $c = 6.3050$  (3) Å .

### II.5.1.Enregistrement des intensités :

L'enregistrement des intensités a été fait, à température ambiante, sur un diffractomètre Bruker Nonius équipé d'un détecteur Kappa CCD, Muni d'une anticathode en molybdène

## *CHAPITRE III*

# **1,3-bis(*p*-chlorophenyl)-5-butyl-1,3,5-triazacyclohexane**

**Synthèse, Étude Structurale, Activité  
Antimicrobienne et Calculs DFT**

---

---

**III.1.INTRODUCTION :**

Le chloroaniline se trouve sous d'autre nom Chlorobenzénamine ou Chlorophénylamine. Il existe trois isomères de cette structure, l'ortho- Chloroaniline, la méta- Chloroaniline et le para Chloroaniline. Ce composé est un élément de construction important utilisé dans l'industrie chimique pour la production de pesticides, de médicaments et de colorants. C'est un précurseur largement trouvé dans le chlorhexidine antimicrobienne et bactéricide et il est utilisé dans la fabrication de pesticides, tels que la pyraclostrobine, l'anilofos, le monolinuron et le chlorphthalim. [1-2]. Certains médicaments à base de benzodiazépines utilisent la 4-chloroaniline dans leur fabrication.

Dans notre travail nous avons synthétisé, un composé 1,3-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazacyclohexane contenant les groupements chlore et le (CN) qui sont considérés généralement comme des éléments actifs dans l'activité biologique. Nous avons aussi réalisé leurs études, structurales, conformationnelles, spectroscopiques, antimicrobiennes et une étude théorique basée sur la DFT.

**III.2.SYNTHESE DU 1,3-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazinane :**

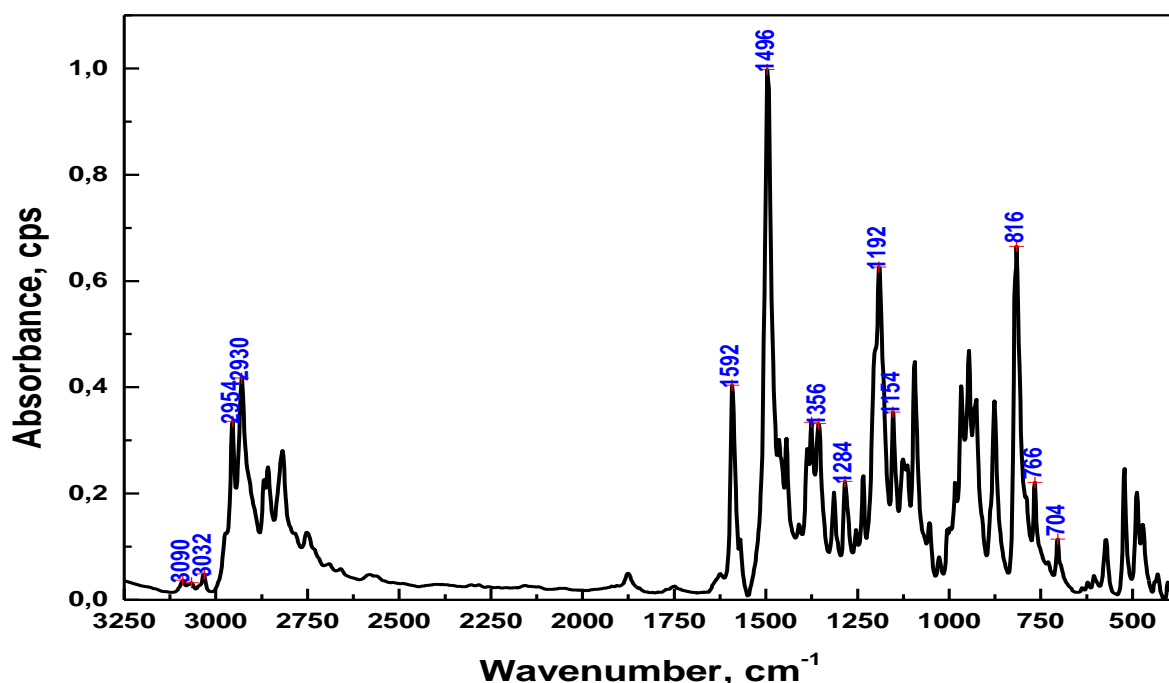
Le 4-chlorophényl (127 mg, 10 mmol) est dissout dans 10 ml d'éthanol auxquels on ajoute le butylamine (0.4956 mL, 5 mmol), après sept minutes d'agitation, (1.00 g, 30 mmol) de formaldéhyde est versée goutte à goutte. Durant une nuit d'agitation à température ambiante un précipité blanc s'est formé. Celui-ci est filtré et lavé avec l'eau distillée, puis séché sous vide. La recristallisation de cette masse dans l'hexane a donné des cristaux transparents sous forme de plaquettes du (p-CIPh)<sub>2</sub>BuTAC selon le schéma. III.1 avec un rendement de 60.00%.

**Schéma. III.1 :** Synthèse de 1,3-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazinane.

**III.3. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE IR :****III.3.1. Modes de vibration du cycle phényle et du butyle :**

L'analyse du spectre infrarouge [figure (V.1)] ; présent un pic caractéristique à l'élongation de la liaison (C-H) aromatique  $\nu$  (=C-H) vers  $3090-3030\text{ cm}^{-1}$ , et une autre absorption à  $1592\text{ cm}^{-1}$  attribué aux vibrations d'élongation des (C=C). En ce qui concerne la présence d'une bande fine et intense vers  $1154-1192\text{ cm}^{-1}$ , elle démontre le mode de déformation dans le plan de ces liaisons  $\text{C}(\text{sp}_2)\text{-H}$ , les déformations hors du plan  $\gamma(\text{C-H})_{\text{Ar}}$  ont été observées vers  $816\text{ cm}^{-1}$ . De plus, une autre bande d'absorption de la fonction C-CL a été mesurée à  $737\text{ cm}^{-1}$ .

Pour le groupement butyle, le spectre FTIR présente deux pics vers  $2954$  et  $2930\text{ cm}^{-1}$ , ces absorptions sont attribuables aux élongations des  $\nu(\text{CH}_3)$  et  $\nu(\text{CH}_2)$  respectivement ; et une absorption située à  $1496\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration de déformation symétrique dans le plan  $\delta_s(\text{CH}_2)$  alkyl. En plus, le mode de balancement (*rocking*) caractéristique aux (C-H) du méthyle et méthylène apparaît sous forme des bandes d'absorptions intense vers  $1154\text{ cm}^{-1}$

Figure. III.1: Spectre IR du composé ((p-ClPh)<sub>2</sub>BuTAC

### III.3.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane :

Le spectre exhibe un pic caractéristique à l'élongation d'une amine tertiaire (CN) vers 1356  $\text{cm}^{-1}$ . Le mode de vibration d'élongation de la fonction (CN ph-NR<sub>2</sub>) a été observé vers 1284  $\text{cm}^{-1}$ .

### III.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN<sup>H</sup> :

Les résultats de l'analyse spectroscopique par IR ont été confirmés par les mesures RMN H1 effectuées sur ce composé [Figure. III.2], ce qui nous a permis de localiser l'ensemble des protons.

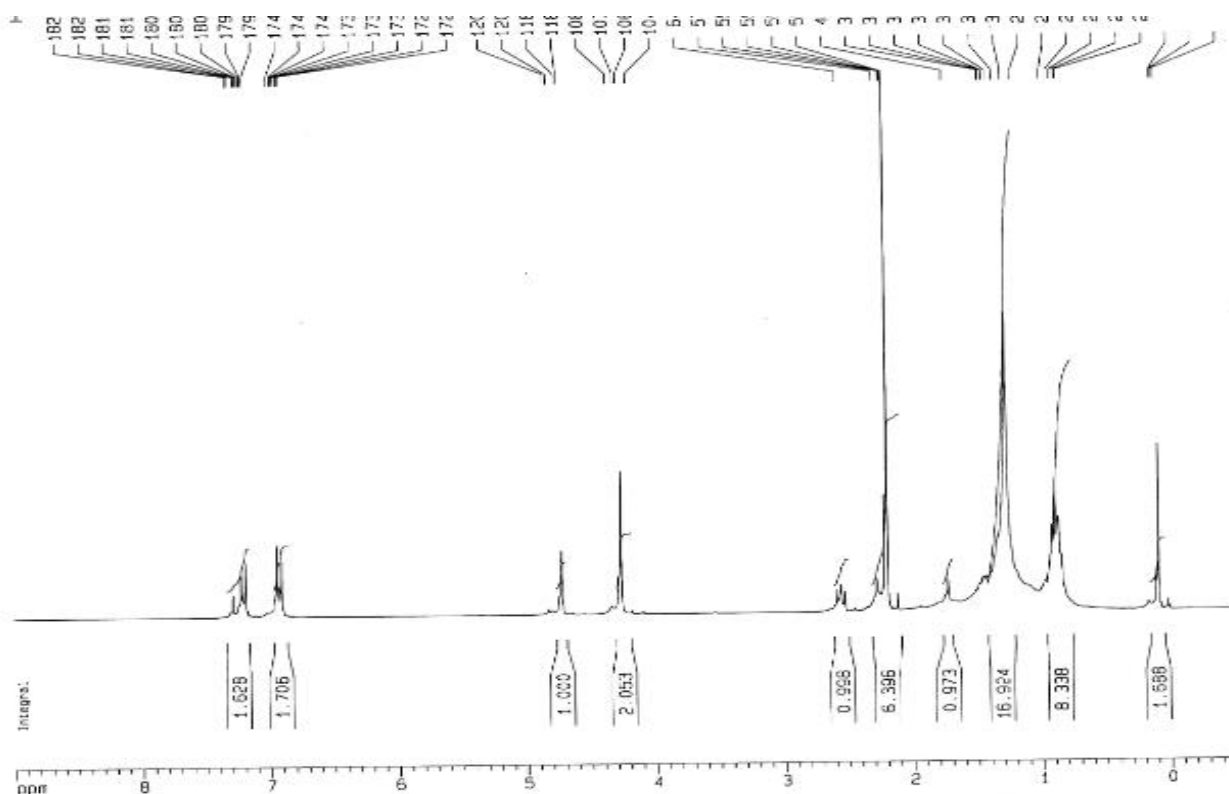


Figure.III.2: Spectre RMN H<sup>1</sup> du composé (p-CIPh)<sub>2</sub> butyl TAC

Le spectre RMN du proton présente plusieurs signaux qui sont

- Des signaux résonants entre 6.8 et 7.3 ppm caractéristique des protons aromatique et indiquant la présence des deux noyaux aromatique.
- Un signal sous forme d'un singulet à 4.3 ppm qui correspond aux quatre protons du cycle triazacyclohexane.
- un autre signal sous forme d'un singulet à 4.75 ppm convenable au deux protons N(Ar)CH<sub>2</sub>N(Ar).

Concernant le groupe butyle on voit plusieurs signaux entre 0.8 et 2.5ppm ; un multiplet de 0.8 à 1.38 ppm qui correspond aux trois protons  $\text{CH}_3$  – $\text{CH}_3$ (butyle) et aux quatre protons – $\text{CH}_2$ -(butyle) ; et un autre multiplet à 2.5 ppm convenable au deux protons- $\text{CH}_2$ -butyl

### III.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE :

L'expérience de diffraction des rayons X sur un cristal transparent, sous forme de plaquette et de dimensions  $0.02 \times 0.02 \times 0.01$  (mm) a révélé que le composé (**C3**) cristallise dans le groupe d'espace Pnma du système *orthorhombique*, avec les paramètres de la maille :  $a = 22.831$  (2) Å,  $b = 13.8735$  (15) Å (2) Å,  $c = 5.8766$  Å (5) Å □

#### III.5.1. Enregistrement des intensités :

L'enregistrement des intensités a été fait, à température ambiante, sur un diffractomètre Bruker Nonius équipé d'un détecteur Kappa CCD, Muni d'une anticathode en molybdène ( $\lambda_{\text{K}\alpha} = 0.71073$  Å), dans le domaine angulaire en  $\theta$  allant de 1.8 à 44.4 °, avec un mode de balayage  $\omega$ - $\phi$  scan. La collecte et la réduction des données ont été réalisées en utilisant les logiciels *COLLECT* [3] et *EVAL* [3,4], respectivement. Les paramètres de la maille ont été obtenus avec le programme *DIRAX* [5,6]. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont consignées dans le tableau (**Tab. III.1.**)

**Tab. III.1.** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

<b>Données cristallographiques</b>	
Formule chimique	(C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> )
Masse Molaire (g/mol)	Mr = 364.30
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	Pnma
a	22.831 (2) Å
b	13.8735 (15) Å
c	5.8766 (5) Å
V	1861.4 (3) Å <sup>3</sup>
Z	4
Dx	1.300 Mg. cm <sup>-3</sup>
Dimensions du cristal	(0.02x0.02x0.01) mm <sup>3</sup>
Forme	plaquette
Couleur	Transparent

Conditions d'enregistrement	
$\lambda$ (MoK $\alpha$ ) (Å)	0.71073
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.35
Température (K)	293
Diffractomètre	Kappa CCD Mach 3
$\Omega$ scans	$h = -29 \rightarrow 36, k = -22 \rightarrow 21, l = -7 \rightarrow 9$ $\theta = 1.8-34.4^\circ$
Nombre de :	
réflexions mesurées	17234
réflexions indépendantes	4040
réflexions avec $I > 2\sigma(I)$	1610

### III.5.2.Résolution et Affinement :

La structure cristalline a été résolue à l'aide du programme WINGX [7]. Le modèle structural du composé a été proposé par le programme SIR2004 [8]; et son affinement final effectué avec le programme SHELXL97 [9] a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré  $R = 6.1\%$  et pondéré  $R_w = 24.2\%$  avec une estimée de la variance  $S$  de 0.99.

Tous les atomes sauf les atomes hydrogène, ont été raffinés anisotropiques. les atomes d'hydrogène attaché aux CH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub> ont été situés dans des cartes de Fourier différence avec  $C-H=0.96$  et  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C,N)$ . Les positions et les facteurs d'agitation anisotrope des atomes oxygène, azote et carbone ont été affinés (Tab. III.1 et Tab. III.2 de Annexe A3).

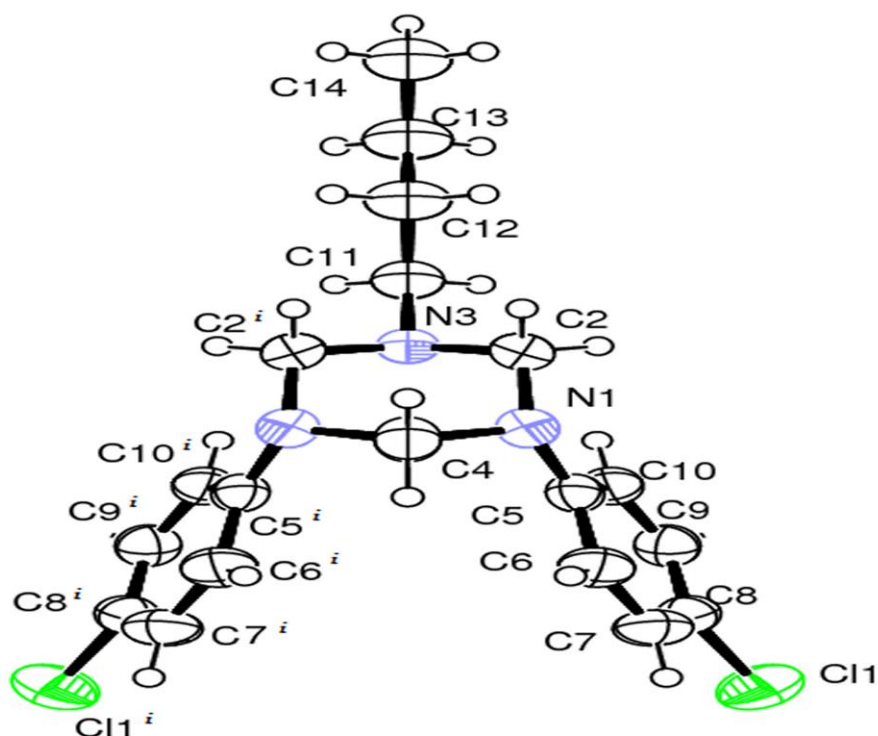
Les atomes d'hydrogène aromatique ont été raffinés par calcul de position avec une distance de  $C-H=0.93 \text{ \AA}$   $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ . Les principaux résultats de l'affinement sont présentés dans le (Tab.III.2.).

**Tab. III.2.** Paramètres et résultats de l'affinement de la structure (C3).

Conditions d'affinement	
Affinement en	$F^2$
R	0.061
$R_w$	0.242
S	0.99
Nombre de paramètres affinés	112
Schéma de pondération	$w=1/[\sigma^2 (Fo^2) + (0.1009P)^2 + 0.3879P]$
	avec $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.001
$\Delta\rho_{\max}$	$0.39 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
$\Delta\rho_{\min}$	$-0.28 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
Coefficient d'extinction	0.013(3)

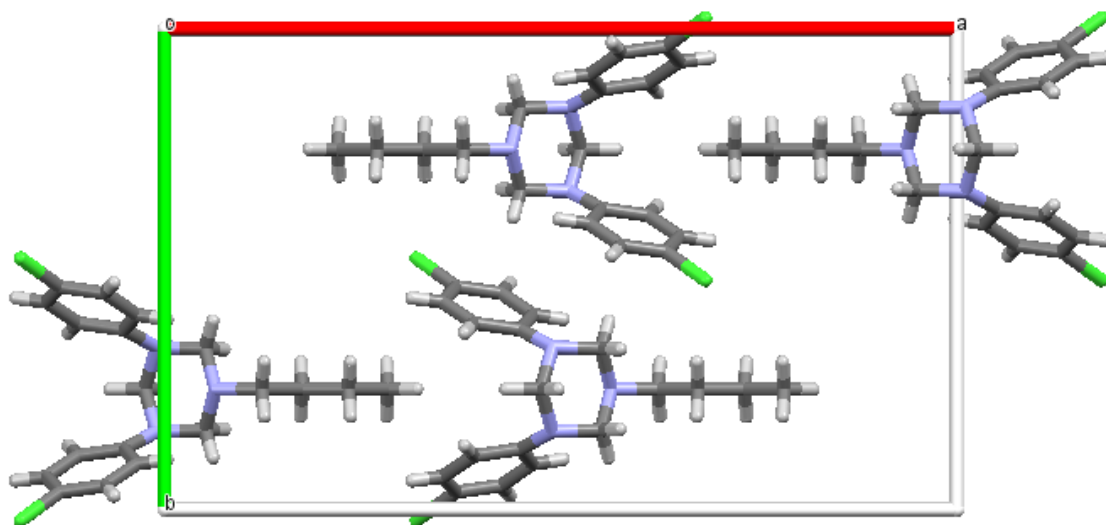
**III.6. Description de la structure :**

L'unité asymétrique du composé (C3) est construite sur la moitié de la molécule 1,3-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazacyclohexane (**Figure.III.2.**) .

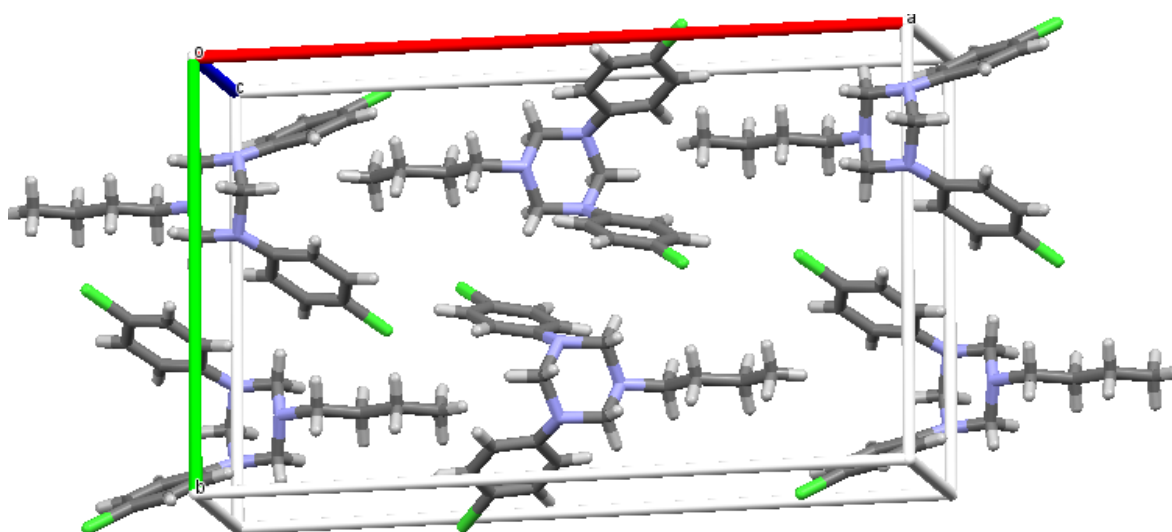
**Figure. III.3 :** Vue ORTEP de 1,3-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazacyclohexane.

La maille élémentaire contient quatre molécules du 1,3-dis (4-chlorophényl) -5-butyl -1,3,5-triaza-cyclohexane dont la structure cristallin peut être décrit à partir d'une alternance des

couches le long de l'axe b Figure. III.4., l'empilement suivant les trois directions conduit à une structure tridimensionnelle Figure. III.5.



**Figure III.4: Projection de la structure selon le plan (a, b)**



**Figure. III.5 : Vue en perspective de la structure**

La cohésion cristallin est stabilisée par un seul type d'interaction C-H... $\pi$  ( $C_2H_{2A}$ : 0.970 Å,  $H_{2A}$ ...Cg: 2.877 Å,  $C_2$  ...Cg: 3.577 Å,  $\langle C_2H_{2A}Cg \rangle$ : 129.86°) avec H...Cg une distance de 2.877 Å, ou Cg est le center de gravité du cycle phényle. Ces interactions conduisent à la formation de chaînes infinies parallèles à l'axe b (Figure. III.6)

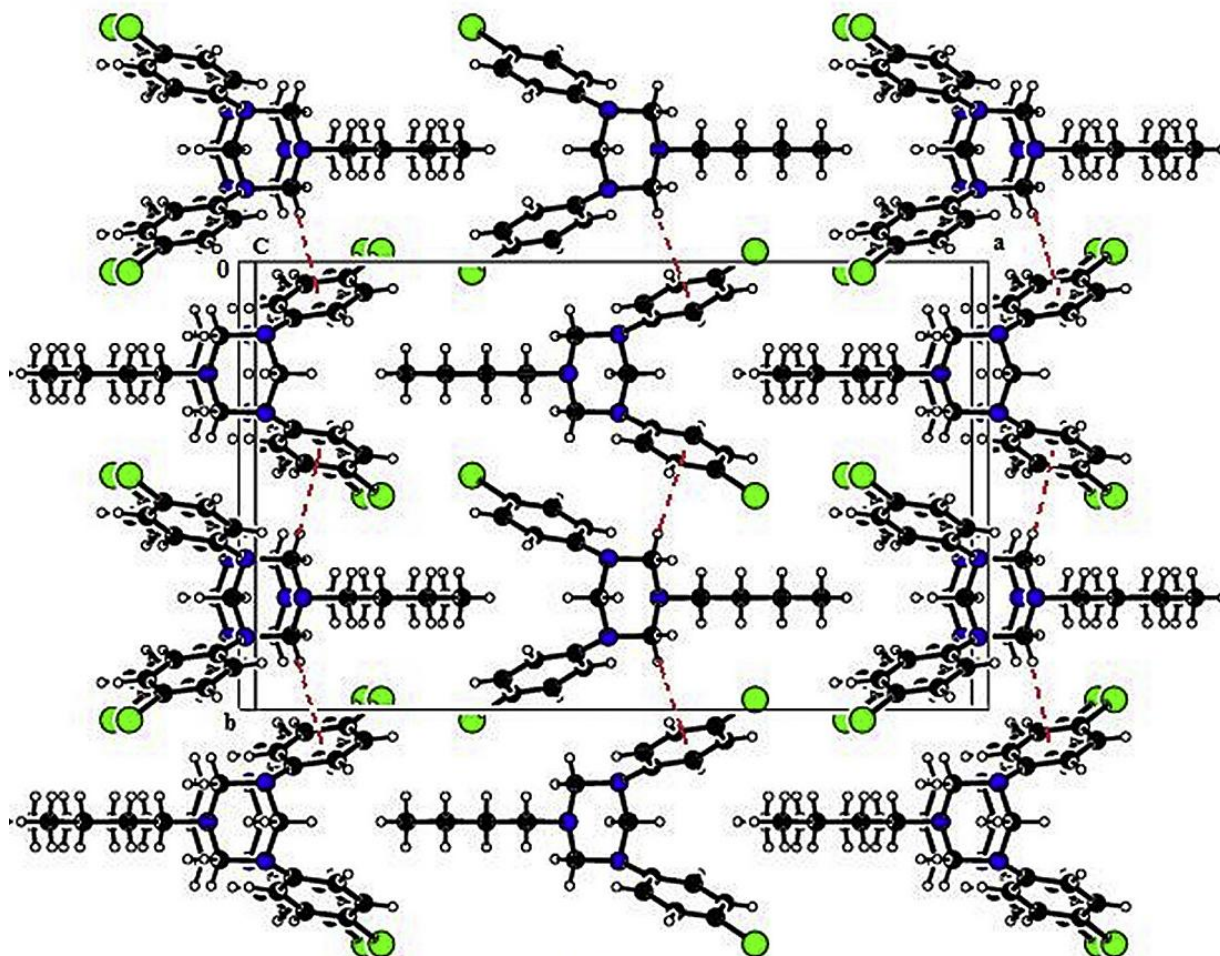


Figure. III.6 : Enchaînement de l'interaction C-H... $\pi$  suivant l'axe b.

### III.7. CONFORMATION MOLECULAIRE EXPERIMENTALE DU 1,3-DI (4-CHLOROPHENYL)-5-BUTYL-1,3,5-TRIAZACYCLOHEXANE :

Les coordonnées moléculaires réduites données dans le (Tab. III.1) de l'Annexe sont relatives à un repère oxyz porté par la maille élémentaire cristalline.

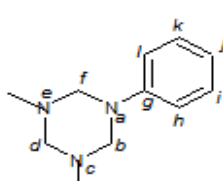
Le composé de 1,3-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazacyclohexane adopte la conformation diaxial des groupes 4-chlorophényl et équatorial du groupe butyl (aae)

Figure.III.2, avec la répulsion diaxiale entre les groupes p-chlorophényle est préféré à celle entre les doublets d'électrons. Cette conformation est similaire à celle du 1,3,5-triazacyclohexane asymétrique déjà publié comme ; 1,3-bis(p-bromophenyl)-5-ethyl-1,3,5-triazinane , 1,3-bis(p-bromophenyl)-5-butyl-1,3,5-triazinane, 1,3-bis(p-bromophenyl)-5-cyclohexyl-1,3,5 triazinane ,... [11].

Les angles de torsion autour de la liaison C-N sont dans l'intervalle de 54.5° et 58.6° avec une valeur moyenne de 56.5° Tableau (Tab Annexe) . Les distances et les angles de liaison CH<sub>2</sub>-N et CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> sont comprise entre 1.452Å et 1.466Å et 107.1-109.8° avec les valeurs moyennes <C-NH<sub>2</sub>> et <CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>> de 1.459 et 108.5 respectivement. Les longueurs et les distance de liaison sont représentées dans les tableaux (Tab.III.2 et Tab.III.3). Ces valeurs sont égales à celles homologues cités dans littérature : 1,3-bis(p-chlorobenzyl)-5-bromophenyl-1,3,5- triazinane ; 1-(p-bromophenyl)-3,5-dicyclohexyl-1,3,5-triazinane [11], 3,5-Bis(4- fluorophenyl)-1-propyl-1,3,5 triazacyclohexane[12], 1,3-bis(4-bromophenyl)-5-propyl-1,3,5-triazinane,[13].

Tous les atomes d'azote possèdent une géométrie pyramidale qui est en bon accord avec les angles de liaison C-N-C de valeur moyenne 109°. Les liaisons N-C(chlorophenyl) et N-C(butyl) sont incliné aux plans CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> d'un 34.22Å et 45.66Å respectivement. En plus on remarque que l'atome d'azote de l'amine aliphatique forme un angle hors-plan plus grand que ce lié d'amine aromatique (tableau de configuration **Tab. III.3.**)

**Tab. III.3.** Les paramètres de la conformation du composé C3.

				
<p><math>\theta</math> is the angle between planes <i>dagj</i> and <i>aghijkl</i>  <math>\gamma</math> is angle between band <i>a-g</i> and plane <i>fab</i>  <math>\zeta</math> is angle between band <i>a-g</i> and plane <i>ghijkl</i></p>				
		$\theta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	$\zeta(^{\circ})$
<b>C3</b>	N-3 equatorial	-	45.66	-
	N-1 axial	62.57	34.22	5.94
	N-5 Axial	62.57	34.22	5.94

Ces résultats sont comparable à ceux observés pour les angle analogue des N-C(aryl) des valeurs 37.5-42.2Å, 27.0Å et de 36.9-37.4Å correspondants aux composés aniline [14], N,N dimethylaniline[15] et p-fluoro aniline [16] respectivement. Cet angle est égal à 54.7° dans arrangement tétraédrique.

Les groupes aryles axiaux sont déplacés à l'extérieur d'un tétraèdre idéal par l'angle de 20.48°, alors que le déplacement du groupe butyle est de 9.04°.

L'angle dièdre entre les doublets libre d'azote et les orbitales  $\pi$  est 27.43 alors que dans l'absence de l'effet stérique cet angle sera 0° qui donne un recouvrement maximum entre les doublets libre d'azote et les orbitale  $\pi$ .

Les cycles benzénique de 1,3-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazacyclohexane possèdent un bonne planéité, les liaisons C-C sont comprise entre 1.368Å et 1.403Å avec une valeur moyenne  $\langle C-C \rangle$  égale 1.381°. cette valeur est en accord avec celle de 1.384 admise pour un cycle benzénique. Si la moyenne des angles du cycle est pratiquement de 120°. ces angle sont différent entre eux, et celui relatif au carbones porteur du groupement chlorur sont supérieur à 120° (C7-C8-C9= 122.1(2)°) et (C13-C14-C15= 122.1°) et les carbones attachés au groupe d'azote sont inferieur à 120 (C6-C5-C10=116.95°).

Les atomes N et Cl sont écartés du plan moyen du cycle phényle de 0.146 Å et 0.055 Å qui forment les angles hors-plan de 5.94° et 1.81° des liaisons C-N et C-Cl respectivement.

### III.8.EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE :

L'activité biologique de notre composé synthétisé **C3** est évaluée d'une part par l'étude de l'effet antibactérien vis-à-vis de quatre souches isolées en milieu clinique et qui appartiennent au genre : *Staphylococcus* (Cocci Gram positif), *Escherchia Coli*, *Salmonella typhi* et *Bacillus subtilis* (Bacilles Gram négatif) et d'autre part par l'étude de l'effet antifongique vis-à-vis de quatre champignons qui appartiennent au genre : *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Pencillium chrysogenum* et *Fuscirium meneliforme*. Les techniques d'études *in vitro* que nous avons utilisées pour la détermination du pouvoir antibactérien/antifongique de ce composé (préparation des suspensions de micro-organismes, ensemencement, ainsi que le protocole utilisé dans la méthode de cylindre à gare sont décrites dans la chapitre.III. L'ensemble des résultats de cette étude sont présenté dans les tableaux (Table. V.4 et Tabl.V.5)

Table. V.4 : Diamètre (mm) des zones d'inhibition du produit **C3** sur les souches bactériennes testées.

Composé	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus Areus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
C3	14	18	25	17
Penicillin	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

- : activité négative

D'après les résultats obtenus le composé C3 est un promoteur à l'activité contre *Escherichia coli*. En outre, ce produit montre une bonne activité contre *Salmonella typhi*, *Staphylococcus areus* et *Bacillus subtilis*.

Ce résultat est en accord avec **Chebbah et al. , 2017** qui ont démontré que le composé 1,3-bis(p-chlorobenzyl)-5-bromophenyl-1,3,5- triazacyclohexane avaient une bonne activité antibactérienne contre *Salmonella typhi* et *Staphylococcus* et aussi a un promesse d'activité contre *Eschérichia coli*.

Table. III.5: Les résultats de l'effet du produit C3 sur les souches fongiques testées

Composé	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Pencillium chrysogenum</i>	<i>Fusirium moneliforme</i>
C3	-	-	+	+
Greseofulvin	-	-	-	-
Control	+	+	+	+

(+) : pas d'inhibition,

(-) : présence d'inhibition.

Nos résultats indiquent que le composé **C3** est inactif contre *Fusirium moneliforme* et *Pencillium chrysogenum*, mais il a présenté un effet inhibiteur contre *Aspergillus flavus* et *Aspergillus Niger*.

Par comparaison aux données bibliographiques des chercheurs, on attend que ces composés présentent une activité biologique élevée car ils contiennent le groupe CN et les halogènes qui sont considérés comme pharmacophore.

Les résultats de l'activité antibactérienne et antifongique au sein des composés analogues trouvés dans l'alittérature sont résumés dans les tableaux suivants :

**Table. III.6 :** Diamètre (mm) des zones d'inhibition des produits analogues sur les mêmes souches bactériennes testées.

composé	Salmonella Typhi	Bacillus Subtilus	Staphylococcus Areus	Escherichia Coli
1,3-bis(p-bromophényl)-5-ethyl TAC	10	11	18	10
1,3-bis(p-bromophényl)-5-butylTAC	10	11	13	8
1,3-bis(p-bromophényl)-5-cyclohexylTAC	13	12	21	10
1,3-bis(p-chlorobenzyl)-5-bromophénylTAC	20	19	26	16
1-(p-bromophényl)-3,5-dicyclohexyl TAC	11	16	14	9

**Table. III.7 :** Les résultats de l'effet des produits analogues sur les souches fongiques testées.

composé	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus Flavus</i>	<i>Pencillium chrysogenum</i>	<i>Fusirium moneliforme</i>
1,3-bis(p-bromophényl)-5-ethyl TAC (P1)	-	+	+	+
1,3-bis(p-bromophényl)-5-butyl TAC (P2)	+	-	+	+
1,3-bis(p-bromophényl)-5-cyclohexyl TAC(P3)	+	+	+	-
1,3-bis(p-chlorobenzyl)-5-bromophényl TAC (P4)	-	-	+	-
1-(p-bromophényl)-3,5-dicyclohexyl TAC (P5)	-	+	+	-

On peut conclure que le composé (C3) a montré une activité antimicrobienne semblable à 1,3-bis(p-chlorobenzyl)-5-bromophényl TAC. Cette corrélation est attribuée au fait que ces structures contiennent deux groupements p-chlorophényle en position axiale.

## V.9.CONFORMATION MOLECULAIRE CALCULEE :

### III.9.1.Méthodes de calcul utilisées

Tous les calculs ont été effectués à l'aide du programme *Gaussian 09* [17] et le *GaussView* [18] a été utilisé pour la visualisation de la structure et la modélisation des spectres de vibration. Ce calcul a été fait avec la fonctionnelle d'échange de corrélation B3LYP et la base gaussienne 6-31G (d).

Le calcul des fréquences est basé sur la même méthode d'optimisation de la géométrie. Aucune fréquence imaginaire trouvée. Les calculs d'énergie électronique, paramètres géométriques, les énergies de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et de la plus basse orbitale moléculaire non occupée (LUMO) ont été effectués. Nombre d'ondes harmoniques est 0,9613

### III.9.2. Paramètres Géométriques Optimisés :

Après optimisation de la géométrie moléculaire, nous avons mené une étude comparative de différentes longueurs de valence et angles de liaisons calculés avec ceux trouvés par la diffraction des rayons X. Les résultats de calcul sont donnés dans les tableaux (Tab.III.3, Tab.III.4 et Tab.III.5 de l'Annexe A3).

Tab. III.6 : Distance des liaisons au sein du dérivé (C3).

C2 Liaison (Å)	Valeur	
	Rays X	DFT
C11-C8	1.744	1.761
N1-C5	1.410	1.420
N1-C2	1.452	1.453
C4 -N1i	1.466	1.468
N3-C2i	1.461	1.469
N3-C11	1.468	1.466
N1- C4	1.466	1.468
C2- N3	1.461	1.469
C5-C6	1.403	1.406
C5-C10	1.389	1.404
C6-C7	1.372	1.391
C11-C12	1.497	1.543
C12-C13	1.508	1.535
C13-C14	1.490	1.532
C8-C7	1.368	1.395
C8-C9	1.374	1.392
C10-C9	1.385	1.395
C11-C12	1.497	1.543
C12-C13	1.508	1.535
C13-C14	1.490	1.532

D'après les résultats obtenus, on peut noter :

Pour les distances atomiques, l'écart varie de [0.001 Å à 0.008 Å] entre les résultats obtenus par le calcul et les valeurs expérimentales.

Concernant les angles de valence, l'écart varie de 0.005° à 0.3°.

Pour les angles de torsion :

D'après les résultats obtenus, on conclut qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul et les résultats expérimentaux.

### III.9.3. Etude des propriétés vibrationnelles :

Dans la suite de ce travail, nous avons effectué une étude spectrale se basant sur la spectroscopie IR. Le spectre Infrarouge obtenu théoriquement est illustré dans la (Figure. III.7).

#### III.9.3.1 Modes de vibration du cycle phényle et du butyle :

Les bandes d'absorption calculées à  $1591\text{ cm}^{-1}$  et issues des élongations (C=C) du cycle aromatique ainsi. Pour ce qui est des pics calculés vers  $3108$  et  $3057\text{ cm}^{-1}$ , ils ont été associés aux élongations des liaisons C-H. De plus, une autre bande d'absorption de la fonction C-CL a été calculé à  $752\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre IR optimisé présente deux pics caractéristique au mode de vibration des élongations  $\nu(\text{CH}_3)$  et  $\nu(\text{CH}_2)$  vers  $2962$  et  $2926\text{ cm}^{-1}$ , valeurs en concordance avec la bande d'absorption observée dans le spectre IR expérimentale (Figure. III.2)

### III.9.3.2 Modes de vibration du cycle triazacyclohexane :

Les absorptions des élongations des liaisons (CN) et (CN ph-NR<sub>2</sub>) optimisé apparaissent aux  $1351\text{ cm}^{-1}$  et  $1274\text{ cm}^{-1}$  respectivement. Ceux-ci sont en bon accord avec l'expérience.

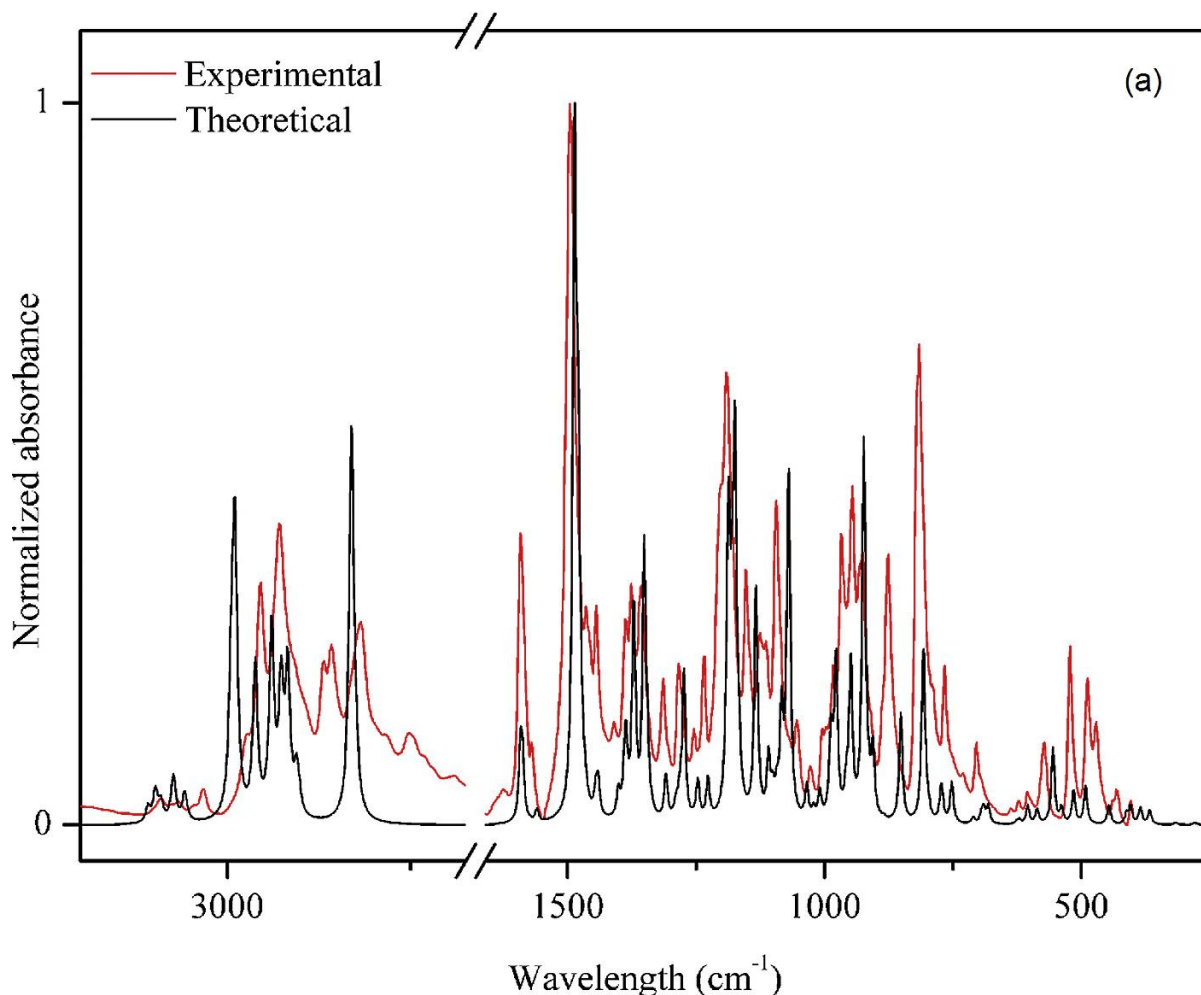
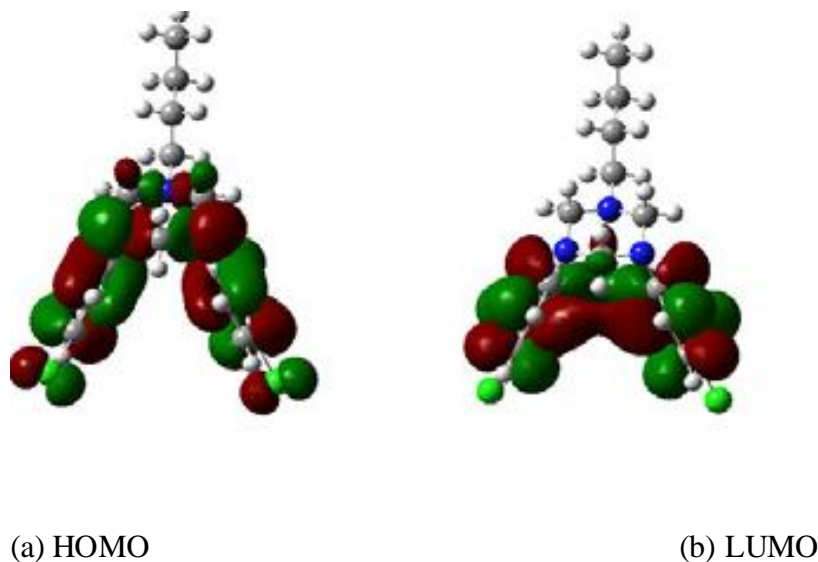


Figure. III.7 : les spectre IR théorique et expérimentale du composé C3

Les résultats obtenus par le calcul théorique (DFT) montrent un bon accord avec les valeurs expérimentales.

### III.9.4. Etude des propriétés électroniques :

L'analyse orbitale HOMO–LUMO a été effectuée afin de visualiser les orbitales moléculaires frontières et le gap énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO. Cette valeur énergétique est décrite par l'excitation électronique de l'orbitale HOMO à l'orbitale LUMO, et elle correspond à l'énergie d'absorption électronique. Les orbitales frontières HOMO et LUMO de l'état fondamental sont représentés dans la figure III.8. On peut constater que l'orbitale moléculaire HOMO est localisés sur presque tous les atomes de leurs substituants R1 (4-Ph-Cl), tandis que l'orbitale moléculaire LUMO se répartie sur tous les atomes de leurs substituants R1 sauf le groupe halogène Cl. Ainsi, l'HOMO a un caractère antilient tandis que les LUMO montrent un caractère liant.



**Figure. III.8.** Représentation des orbitales frontières du composé (C3).

#### CONCLUSION:

Au cours de ce chapitre nous avons obtenu le composé 1,3,5-di(4-chlorophényl)-5-butyl-1,3,5 triazacyclohexane. Nous avons déterminé sa structure cristalline avec une résolution de  $R=0.061$ . Nous avons caractérisé les différentes raies de vibration du spectre IR et RMN.

Ainsi cette étude fournit une analyse de plusieurs propriétés par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Au vu de l'évaluation biologique nous avons fait ressortir que le (p-ClPh)<sub>2</sub>BuTAC a montré un effet important contre les bactéries sélectionnées, en outre il a présenté une activité fongicide vis-à-vis *Aspergillus flavus* et *Aspergillus Niger*. Ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans la littérature pour les molécules contenant le groupement CN et les deux chlore.

**Référence :**

- [1] Jump up^ Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals, 3rd Edition, 2011, page 1998  
Categorie
- [2] US National Library of Medicine (1992) Hazardous Substances Data Bank (HSDB No, 207), Bethesda, MD
- [3] Nonius (2002). COLLECT and EVAL. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- [4] Duisenberg, A. J. M., Kroon-Batenburg, L. M. J. & Schreurs, A. M. M. (2003). *J. Appl. Cryst.* 36, 220–229.
- [5] Duisenberg, A. J. M. (1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92–96.
- [6] Duisenberg, A. J. M., Hooft, R. W. W., Schreurs, A. M. M. & Kroon, J. (2000). *J. Appl. Cryst.* 33, 893–898.
- [7] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 837e838.
- [8] M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement, *J. Appl. Cryst.* 38 (2005) 381e388.
- [9] G.M. Sheldrick, SHELXL97, University of Göttingen, Germany, 1997
- [11] M. Chebbah, A. Messai, D. Bilge, A. Bouchemma, C. Parlak, New unsymmetrically Substituted triazacyclohexanes: synthesis, characterisation, antimicrobial properties and DFT study, *J. Mol. Struct.* 1129 (2017) 152e159.
- [12] S. Latreche, A. Bouchemma, S. Bouacida, M. Bouhenguel, A. Mousser, 3,5-Bis(4-fluorophenyl)-1-propyl-1,3,5-triazacyclohexane, *Acta Cryst. E* 62 (2006) o4674eo4675.
- [13] L. Lefrada, A. Bouchemma, M. Bouhenguel, A. Ferhati, M. Chebbah, Synthesis and characterization of 1,3-bis(4-bromophenyl)-5-propyl-1,3,5-triazinane, *Eur. J. Chem.* 3 (2012) 404e405
- [14] N.W. Larsen, E.L. Hansel, F.M. Nicolaisin, Far infrared investigation of aniline and 4-fluoroaniline in the vapour phase, Inversion and torsion of the amino group, *Chem. Phys. Lett.* 43 (1976) 584e586.
- [15] R. Cervellati, A. Dal Borgo, D.G. Lister, The microwave spectrum of N,Ndimethylaniline, *J. Mol. Struct.* 78 (1982) 161e167.
- [16] A. Hastie, D.G. Lister, R.L. McNeil, J.K. Tyler, Substituent effects in benzene: the microwave spectrum of p-fluoroaniline, *J. Chem. Soc. D.* (1970) 108e109.
- [17]. Dooley, R., Milfeld, K., Guiang, C., Pamidighantam, S. & Allen, G. (2006). *J. Grid.Comput.* 4, 195-208.
- [18]. Merrick, P., Moran, D. & Radom, L. (2007). *J. Phys. Chem.* 111, 11683-11700.

## *CHAPITRE IV*

# **1,3-bis(*P*-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane**

**Synthèse, Étude Structurale et Activité  
Antimicrobienne**

## IV.1. INTRODUCTION:

Il semble au vu des résultats précédents que la réactivité des composés triazacyclohexanes contenant le chlore soit plus intéressante. C'est pourquoi, dans ce chapitre, nous avons voulu accéder aux 1,3-bis(Pchlorophenyl)-5-benzyl TAC.

## IV.2. Synthèse du 1,3-bis(P-chlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triaziane :

Le 4-chlorophényl (254 mg, 20 mmol) et (1.09 ml, 10 mmol) de benzylamine sont solubilisés dans 20 d'éthanol, avec l'agitation pendant 10 min. À cette solution est ajouté (1.00 g, 30 mmol) de formaldéhyde goutte à goutte . Après une nuit d'agitation à température ambiante, un précipité blanc a été obtenu. Celui-ci est filtré et lavé avec dichlorométhane puis recristallisé et séché pour donner le produit (p-CIPh<sub>2</sub>) benzylTAC (Schéma.VI.1) sous forme de plaquette transparente.IV.1. Le rendement est de 85%.

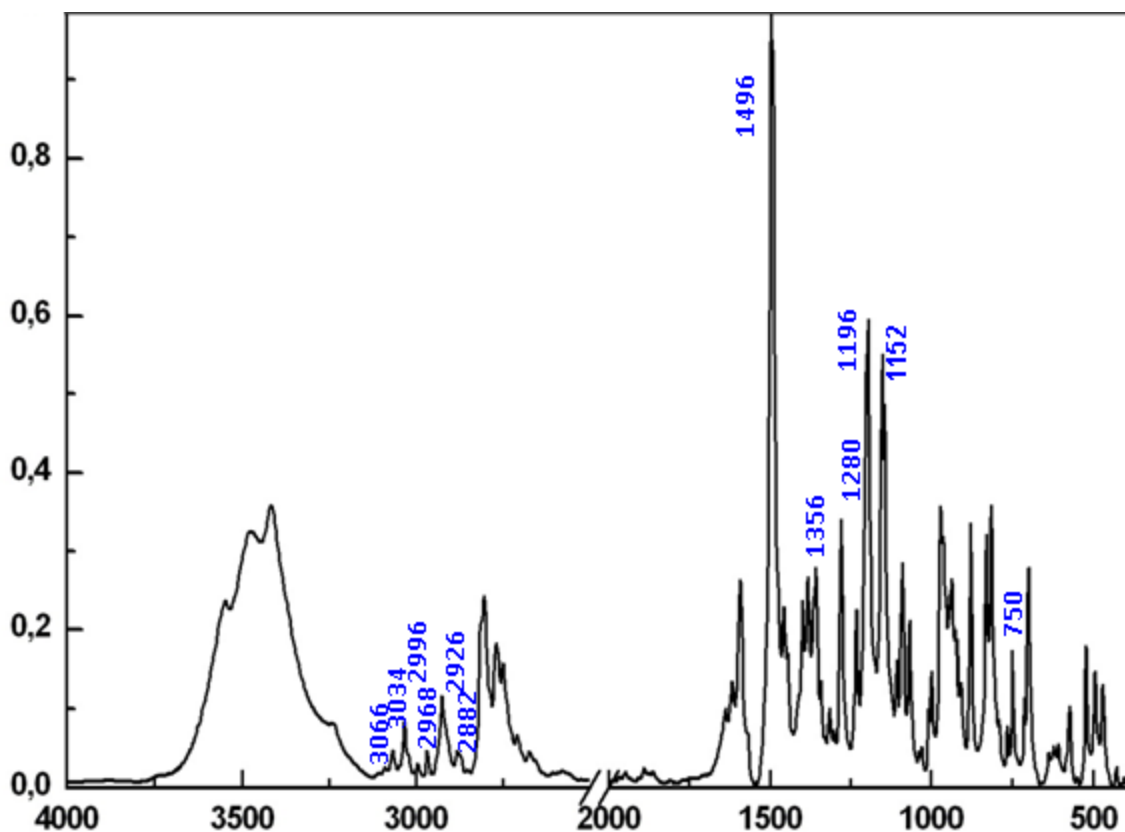
**Schéma.IV.1** : Synthèse de 1,3-bis(Pchlorophenyl)-5-benzyl-1,3,5-triazacyclohexane

## IV.3. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE IR :

### IV.3.1. Modes de vibration du cycle phényle et du benzyle :

L'analyse du spectre infrarouge [figure.IV.1] ; présente un pic caractéristique à l'élongation de la liaison (C-H) aromatique  $\nu$  (=C-H) vers 3034-3066  $\text{cm}^{-1}$ , et une autre absorption à 1592  $\text{cm}^{-1}$  attribué aux vibrations d'élongation des (C=C).

Les bandes situées dans l'intervalle 2882-2996  $\text{cm}^{-1}$  attribués aux vibrations d'élongation des CH<sub>2</sub> aliphatique.



**Figure.IV.1:** Spectre IR du composé (p-ClPh)<sub>2</sub> benzylTAC

En ce qui concerne la présence d'une bande fine et intense vers  $1152-1196\text{ cm}^{-1}$ , elle démontre le mode de déformation dans le plan de ces liaisons C ( $\text{sp}_2$ )–H. De plus, une autre bande d'absorption de la fonction C-Cl a été mesurée à  $750\text{ cm}^{-1}$ .

Autre absorptions à  $1496\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration de déformation symétrique dans le plan  $\delta_s$  (CH<sub>2</sub>)-benz. En plus, le mode de balancement (rocking) caractéristique aux (C–H) du méthylène apparaît sous forme des bandes d'absorptions intense vers  $1152\text{ cm}^{-1}$ .

### VI.3.2. Modes de vibration du cycle triazacyclohexane :

Le spectre exhibe un pic caractéristique à l'élongation d'une amine tertiaire (CN) vers  $1356\text{ cm}^{-1}$ . Le mode de vibration d'élongation de la fonction (CN ph-NR<sub>2</sub>) a été observé vers  $1280\text{ cm}^{-1}$ .

#### IV.4. CARACTÉRISATION PAR SPECTROSCOPIE RMN<sup>H</sup> :

Les résultats de l'analyse spectroscopique par IR ont été confirmés par les mesures RMN H<sup>1</sup> effectuées sur ce composé [Figure.IV.2], ce qui nous a permis de localiser l'ensemble des protons.

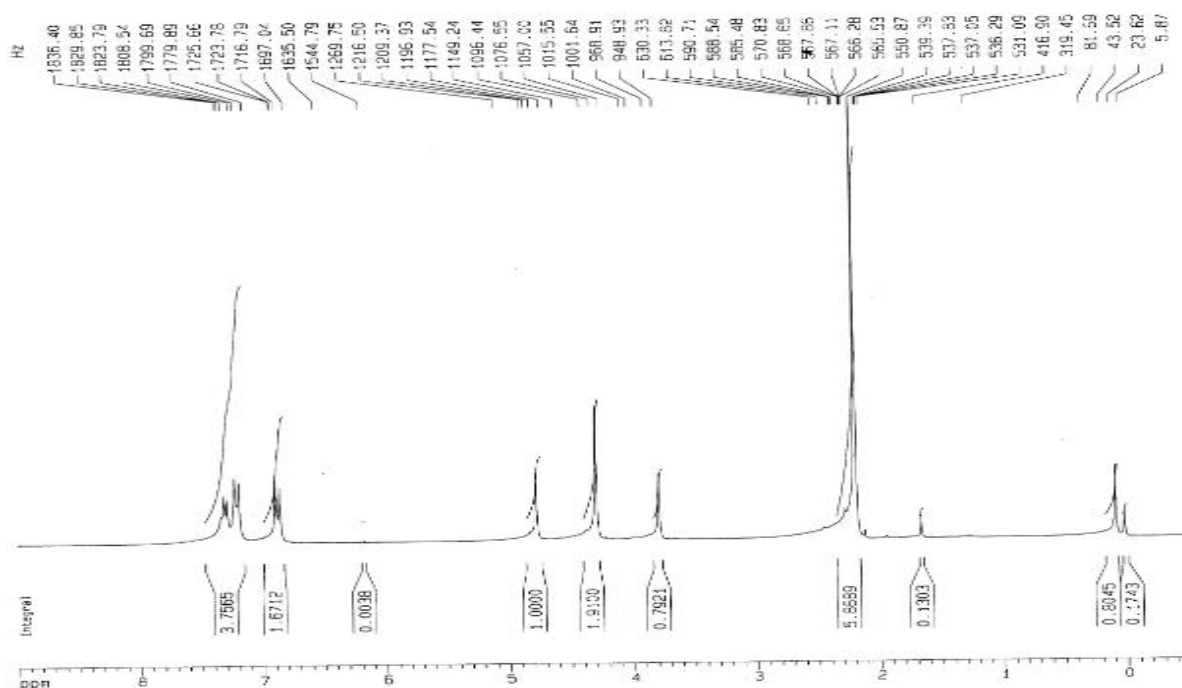


Figure.IV.2: Spectre RMN H<sup>1</sup> du composé (p-ClPh)<sub>2</sub> benzyITAC

Le spectre RMN du proton présente plusieurs signaux qui sont :

- Des signaux résonants entre 6.8 et 7.3 ppm caractéristique des protons aromatique et indiquant la présence des trois noyaux aromatique.
- Un signal sous forme d'un singulet à 4.3 ppm qui correspond aux quatre protons du cycle triazacyclohexane.
- un autre signal sous forme d'un singulet à 4.9 ppm convenable au deux protons N(Ar)CH<sub>2</sub>N(Ar).
- Pour les deux protons N-CH<sub>2</sub>- ph, on voit un signal sous forme d'un singulet à 3.8 ppm.

#### IV.5. ÉTUDE CRISTALLOCHIMIQUE :

##### IV.5.1. Enregistrement des intensités:

Les intensités diffractées par un monocristal de forme d'une fibre de dimension (0.30×0.10×0.10) mm<sup>3</sup> ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre Kappa CCD Mach 3

Muni d'une anticathode en molybdène ( $\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Les mesures ont été effectuées dans un domaine angulaire  $\theta$  allant de  $5.8$  à  $30^\circ$ . La collecte et la réduction des données ont été réalisées en utilisant les logiciels *COLLECT* [1] et *EVAL* [1,2], respectivement. Les paramètres de la maille ont été obtenus avec le programme *DIRAX* [3,4]. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont consignées dans le tableau (**Tab.IV.1**).

#### IV.5.2. Résolution et affinement de la structure:

La structure cristalline a été résolue à l'aide du programme WINGX [5]. Le modèle structural du composé a été proposé par le programme SIR94 [6]; et son affinement final effectué avec le programme SHELXL97 [7] a conduit aux facteurs de reliabilité non pondéré  $R=0.038$  et pondéré  $R_w=0.084$ .

Tous les atomes de l'entité asymétrique sauf les atomes hydrogène, ont été raffinés anisotropiques. Les atomes d'hydrogène du groupement méthylène ont été situés dans des cartes de Fourier différence avec  $C-H=0.96$  et  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C,N)$ . Les positions et les facteurs d'agitation anisotrope des atomes d'azote et carbone ont été affinés (Tab. IV.1 et Tab.IV.2 de l'annexe A4).

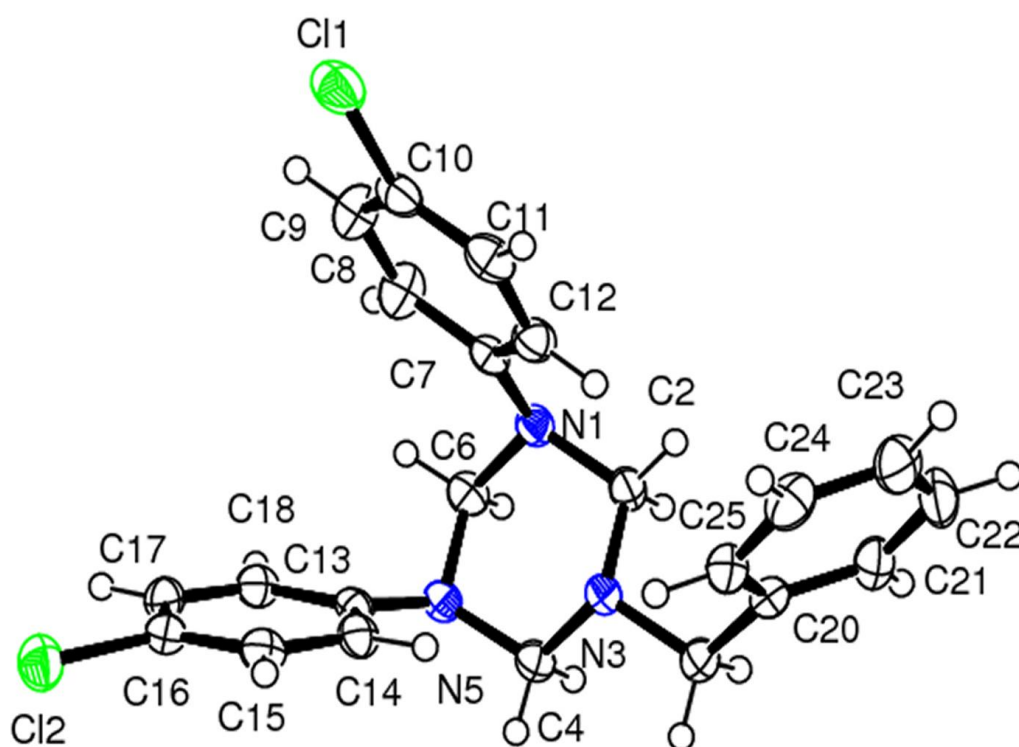
Les atomes d'hydrogène aromatique ont été raffinés par calcul de position avec une distance de  $C-H=0.93 \text{ \AA}$   $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ . Les principaux résultats de l'affinement sont présentés dans le (**Tab.IV.1**).

**Tab.IV.1** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement.

<b>Données cristallographiques</b>	
Formule chimique	(C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> )
Masse Molaire (g/mol)	Mr = 398.32
Système cristallin	Triclinic
Groupe d'espace	P-1
a	6.638 Å
b	10.757 (4) Å
c	14.662(4) Å
V	1458.48 (6) Å <sup>3</sup>
Z	2
Dx	1.361Mg. cm <sup>-3</sup>
Dimensions du cristal	(0.30x0.10x0.10) mm <sup>3</sup>
Forme	aiguille
Couleur	Incolore
<b>Conditions d'enregistrement</b>	
λ (MoKα) (Å)	0.7073
μ(mm-1)	0.35
Température (K)	293 (2)
Diffractomètre	Kappa CCD Mach 3
Ω scans	h = -8→9, k = -14→14, l = -19→19 θ = 5.8-30.00°
Nombre de :	
réflexions mesurées	16601
réflexions indépendantes	4601
réflexions avec I > 2σ(I)	3765
<b>Conditions d'affinement</b>	
Affinement en	F2
R	0.0382
R <sub>w</sub>	0.0843
S	1.028
Nombre de paramètres affinés	
Schéma de pondération	w=1/[σ <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> ) + (0.0578P) <sup>2</sup> + 0.0648P] avec P = (Fo <sup>2</sup> + 2Fc <sup>2</sup> )/3
(Δ/σ) <sub>max</sub>	< 0.0001
Δρ <sub>max</sub>	e Å <sup>-3</sup>
Δρ <sub>min</sub>	e Å <sup>-3</sup>

**IV.6. Description de la structure :**

Le composé 1,3-di(4-chlorophényl)-5-benzyle-1,3,5 triazacyclohexane cristallise dans le groupe d'espace  $P^{-1}$  Figure.IV.2. La structure adopte la conformation (aae) avec une orientation diaxial des deux groupes 4-chlorophényl et équatorial du groupe benzyl; qui est similaire à celle de 1,3,5- triazacyclohexane asymétrique trouvé dans la littérature .



**Figure IV.3: Vue ORTEP de 1,3-di(4-chlorophényl)-5-benzyl-1,3,5 triazacyclohexane**

La maille élémentaire contient deux molécules du 1,3-bis(p-chlorophenyl) –5-benzyl-1,3,5-triaza-cyclohexane dont la structure cristallin peut être alors décrit à partir d'une alternance des couches le long de l'axe C Fig.IV.3, l'empilement suivant les trois directions conduit à une structure tridimensionnelle Fig.IV.4.

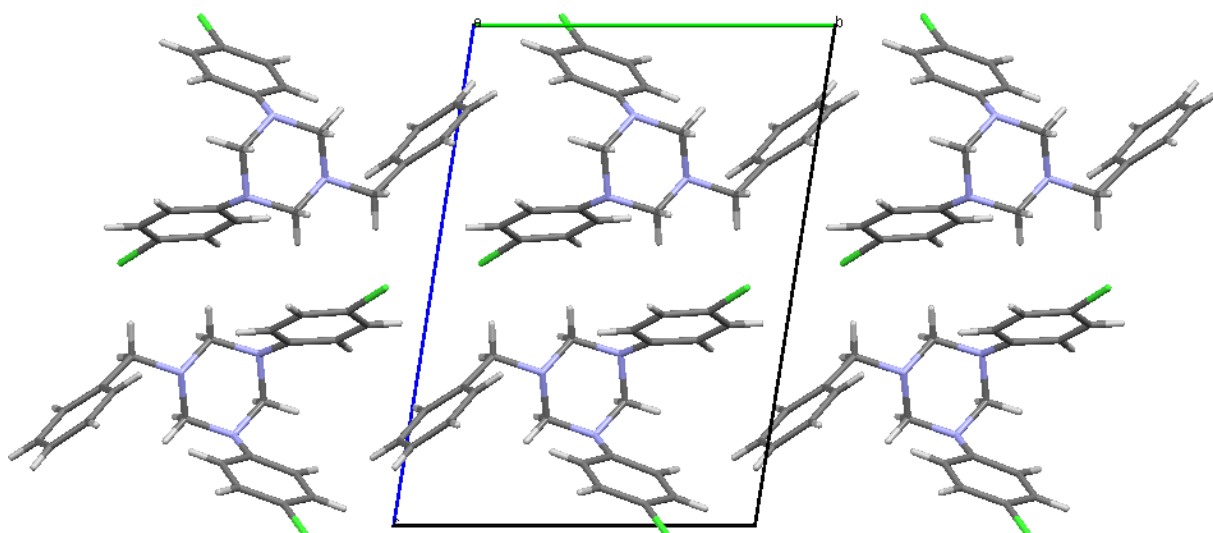


Figure IV.4: Projection de la structure selon le plan (c, b)

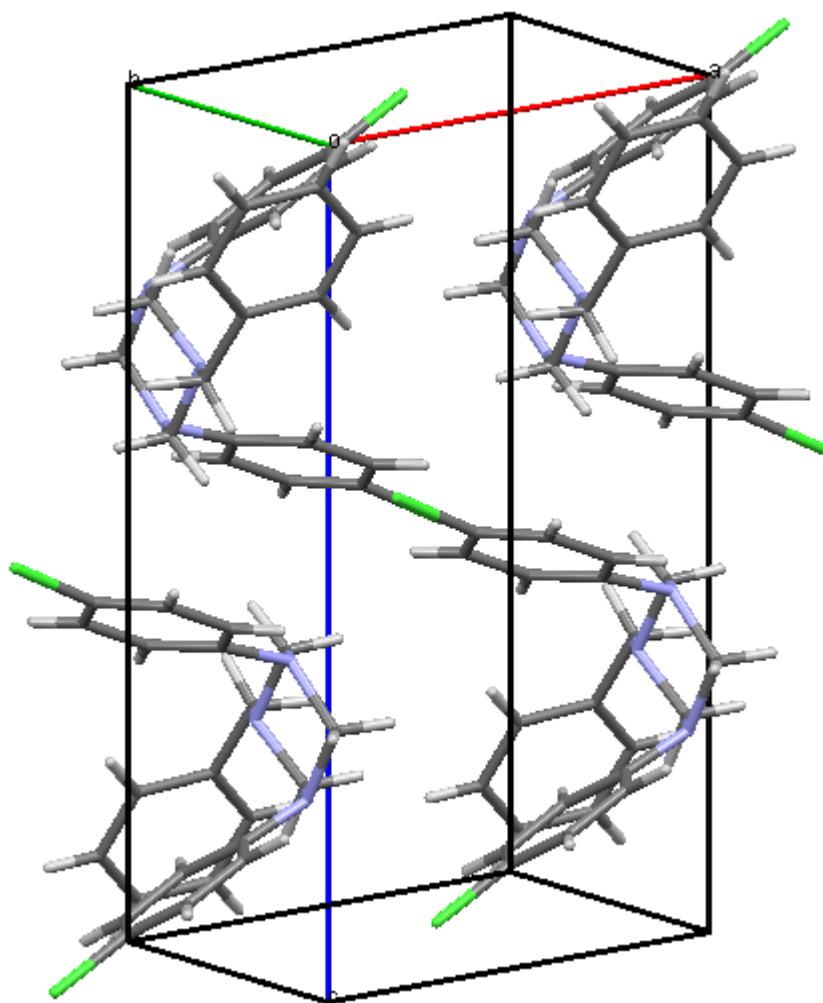


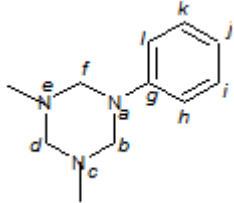
Figure.IV.5 : Vue en perspective de la structure

Dans le cycle triazacyclohexane, les longueurs de liaison C-N sont de 1,448 (2) - 1,470 (2) Å avec une moyenne de 1,459 Å, qui sont similaires à celles des composés analogue comme : 1,3,5-tri(o-fluorophenyl), 1,3,5-tri(p-fluorophenyl) et 1,3,5-tri(o-fluorophenyl) triazacyclohexane [8] ; 3,5-bis(4-chlorophenyl)- 1-propyl-1,3,5-triazacyclohexane [9]; 1,3-Bis(2-fluorophenyl)-5-propyl-1,3,5-triazacyclohexane[10],... les angles de CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> sont de 107,77 (13) -110,93 (12) ° avec une moyenne de 109,35 ° ; qui sont toujours plus petit que les angles N-CH<sub>2</sub>-N. les valeurs de ces derniers angles sont compris entre 111,51° et 112,60°, avec une valeur moyenne de 112,176°. Dans les tableaux (Tab.IV.3 et Tab.IV.4, Annexe), on trouve les distances interatomiques et les angles de liaisons du composé C4. Les angles de torsion autour de la liaison C-N sont dans l'intervalle de 52.68 et 60.24 (3°) avec un moyen de 56.56° Tab.IV.5. (Annexe).

Les longueurs de liaison endocyclique C-N sont un peut plus longues que celles à l'extérieure qui sont de l'ordre de 1.465-1.484 Å avec une valeur moyenne de 1.433°. Comme on a vu précédemment, Tous les atomes d'azote possèdent une géométrie pyramidale qui est en bon accord avec les angles de liaison C-N-C de valeur moyenne 109°. Les deux liaisons N-C(chlorophenyl) sont inclinées aux plans CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> de 34.41° et 35.81°. L'atome d'azote de l'amine aliphatique forme un angle hors-plan plus grand que ceux lié d'amine aromatique avec une valeur de 53.26° (tableau de configuration **Tab. IV.3.**)

Les groupes aryles axiaux sont déplacés à l'extérieur d'un tétraèdre idéal par un angle qui varie entre 18.89° et 20.29°, alors que le déplacement du groupe benzyle est de 1.44°. L'angle  $\theta$  est dans la gamme de 45.76 à 68.09°, indiquant que l'angle dièdre entre les orbitales  $\pi$  et les doublets libres d'azote est de 21.91°-44,24°.

**Tab. IV.3.** Les paramètres de la conformation du composé C4.

				
<p><math>\theta</math> is the angle between planes <i>dagj</i> and <i>aghijkl</i>  <math>\gamma</math> is angle between band <i>a-g</i> and plane <i>fab</i>  <math>\zeta</math> is angle between band <i>a-g</i> and plane <i>ghijkl</i></p>				
		$\theta$ (°)	$\gamma$ (°)	$\zeta$ (°)
<b>C4</b>	<b>N-3 equatorial</b>	-	<b>53.26</b>	-
	<b>N-1 axial</b>	<b>68.09</b>	<b>34.41</b>	<b>6.056</b>
	<b>N-5 axial</b>	<b>45.76</b>	<b>35.81</b>	<b>3.93</b>

Les atomes d'azote s'écartent par rapport aux plans du groupe phényle de 0,097-0,150 Å ce qui donne un angle hors-plan de 3,93-6,056° avec un moyen de 4,99 ° pour les liaisons C (Aryl)-N. Les atomes C11 et C12 sont déviés du plan phényles par 0,137 Å et 0,002 Å respectivement avec un angle hors-plan varie entre 0,064 et 4,49 ° avec un moyen de 2,28 ° pour les liaisons C (Aryl) -Cl.

#### IV.7.EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE :

Les résultats de l'activité antimicrobienne vis-à-vis des souches bactériennes et antifongiques sont reportés dans le tableau (Table. IV.4 et Table. IV.5)

Table. IV.4 : Diamètre (mm) des zones d'inhibition du produit **C4** sur les mêmes souches bactériennes testées.

Composé	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus Areus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
C4	15	19	26	18
Penicillin	18	25	40	17
DMSO	-	-	-	-

Les résultats indiqués dans ce tableau montrent que le composé C4 possède une activité importante à cause de la présence de deux chlorophenyle en position diaxiales.

Table. IV.5: Les résultats de l'effet du produit C4 sur les souches fongiques testées.

Composé	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Pencillium chrysogenum</i>	<i>Fusirium moneliforme</i>
C2	-	-	-	+
Greseofulvin	-	-	-	-
Control	+	+	+	+

(+) : pas d'inhibition,

(-) : présence d'inhibition

Ces résultats nous révèlent que le produit C4, a montré une activité sur trois souches fongique parmi les quatre sélectionné vis à vis *Aspergillus Niger*, *Aspergillus flavus* et *Pencillium chrysogenum*.

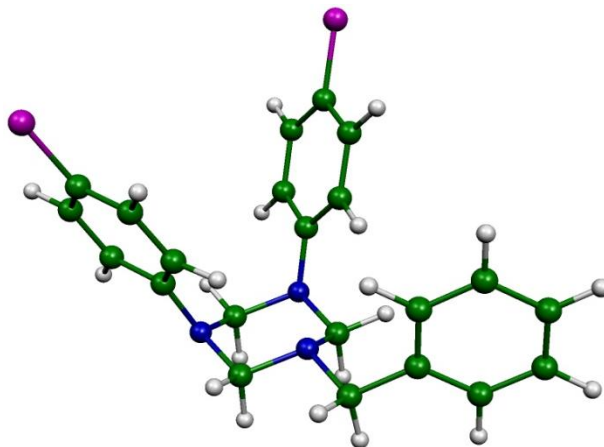
## IV.8.CONFORMATION MOLECULAIRE CALCULEE :

### IV.8.1.Méthodes de calcul utilisées

La géométrie de la molécule C4 a été optimisée au niveau de calcul DFT/B3LYP/6-31G(d) [11] en utilisant le programme Gaussian 09 [12].

### IV.8.3. Paramètres Géométriques Optimisés :

Notre étude théorique démarrer par l'optimisation de la géométrie moléculaire, et par une étude comparative des différentes longueurs de valence et angles de liaisons calculés avec ceux trouvés par la diffraction des rayons X. les résultats de calcul sont donnés dans les tableaux (Tab.IV.3 , Tab.IV.4 et Tab.IV.5 de l'Annexe A4)



**Figure IV.6** : La Géométrie optimisé du composé 1,3-bis(p-chlorophenyl) –5-benzyl triazacyclohexane.

**Tab.IV.3.** Distances de liaisons (Å) au sein du dérivé (C4).

Liaison (Å)	valeur	
	Rayons X	DFT
C11 -C10	1.7484(19)	1.761
C12 -C16	1.748(2)	1.761
N1 -C2	1.462(2)	1.449
N1 -C6	1.448(2)	1.465
N1 -C7	1.421(2)	1.418
N3 -C2	1.464(2)	1.476
N3-C4	1.448(2)	1.474
N3 -C13	1.414(2)	1.42
N5 -C4	1.465(2)	1.448
N5 -C6	1.470(2)	1.467
N5 -C19	1.465(2)	1.467
C7 -C8	1.394(2)	1.406
C7 -C12	1.397(2)	1.404
C8 -C9	1.386(2)	1.391
C9 -C10	1.379(2)	1.394
C10 -C11	1.384(3)	1.391
C11 -C12	1.382(3)	1.394
C13-C14	1.393(2)	1.403
C13 -C18	1.393(2)	1.406
C14-C15	1.380(3)	1.394
C15 -C16	1.376(3)	1.391
C16 -C17	1.373(2)	1.494

C17 -C18	1.386(3)	1.391
C19 -C20	1.509(2)	1.516
C20 -C21	1.385(2)	1.398
C20 -C25	1.390(3)	1.402
C21 -C22	1.388(3)	1.397
C22 -C23	1.381(3)	1.394
C23 -C24	1.379(3)	1.397
C24 -C25	1.381(3)	1.394

D'après les résultats obtenus, toujours il ya un bon accord entre les résultats de calcul et les résultats expérimentaux avec une déviation entre 0.005 et 0.121 Å pour les distances interatomiques. Concernant les angles de valence l'écart varie de 0.02° à 1.59°.

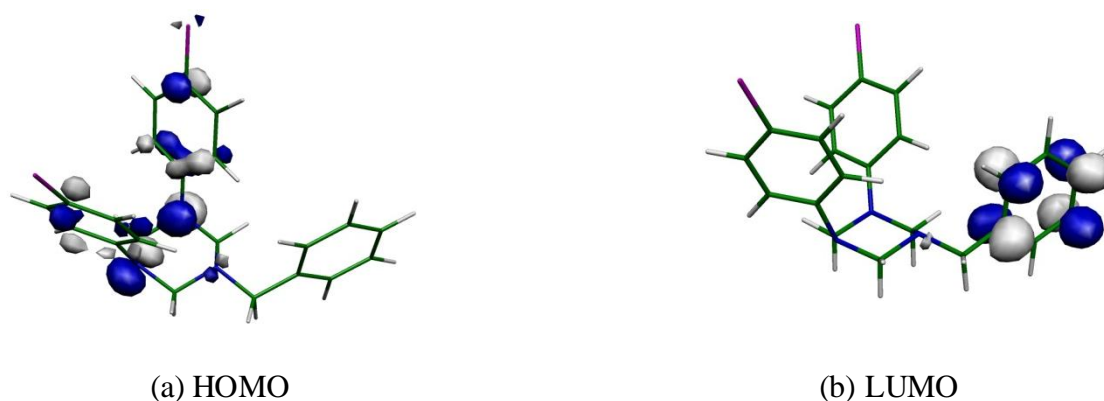
#### IV.9. Etude des propriétés électroniques :

Les orbitales frontières obtenues HOMO et LUMO de l'état fondamental sont représentées dans la figure VII.3 (Cette Figure a été obtenu par Gaussian 98).

Nous remarquons un large écart énergétique HOMO-LUMO, évalué à 4,93eV. Ce qui confère une bonne stabilité thermodynamique au composé (C4).

Principalement à cause de la plus haute énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) : -5.325 eV et d'une plus basse énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO) : -0.393 eV

On peut constater que l'orbitale moléculaire HOMO se concentre principalement sur presque tous les atomes de leurs substituants R1 (4-Ph-Cl), tandis que l'orbitale moléculaire LUMO diffère des LUMO des composés C2 et C3. Ce l'orbitale moléculaire se répartie sur le cycle phényle du substituant benzyle. Cette distribution des orbitales frontières ont montrent l'existence de la délocalisation des électrons  $\pi$  dans le système conjugué de la molécule.



**Figure. V.7.** Représentation des orbitales frontières du composé (C4).

## VI.10.RELATIONS STRUCTURE–ACTIVITE (SAR)

La DFT a été également utilisé pour rechercher les relations entre l'activité biologiques et la structure chimique qui reposent sur l'hypothèse fondamentale selon laquelle les propriétés biologiques sont des fonctions de la structure moléculaire [13,14]. Par exemple, l'activité antibactérienne est liée à la fonction de LUMO. Les composés à faible teneur d'énergie en LUMO est plus motivée pour accepter les électrons, qui ont une énergie plus élevée puisque les électrons entrants sont reçus par LUMO. Par conséquent, ils indiquent une activité plus élevée.

Ce composé présente la plus faible énergie à LUMO de (-0.393 eV) donc il est le plus actif chimiquement, Pour ces raisons on peut expliquer leur bonne réactivité biologique. Ceci est en bon accord avec l'expérience et les résultats obtenus dans le chapitre III.

### Conclusion:

Dans cette étude, nous avons synthétisé un nouveau composé 1,3-di(4-chlorophényl)-5-benzyle-1,3,5, triazacyclohexane qui a été confirmé par une étude spectroscopique IR et RMN. Nous avons déterminé sa structure cristalline avec une résolution de  $R=0.0382$  et  $R_w=0.0843$ . La structure est formée par une alternance des couches qui se déploient suivant l'axe c.

Ce produit présente une activité biologique importante à cause de deux chlorophényle en position diaxiales ; qui est en bon accord avec ce qu'on a vu précédemment.

L'optimisation de la géométrie de ce composé montre une bonne corrélation avec les résultats obtenus par diffraction des rayons X.

L'étude électronique montre la délocalisation des électrons  $\pi$  dans le système conjugué de la molécule.

**Référence:**

- [1] Nonius (2002). COLLECT and EVAL. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- [2] Duisenberg, A. J. M., Kroon-Batenburg, L. M. J. & Schreurs, A. M. M. (2003). *J. Appl. Cryst.* 36, 220–229.
- [3] Duisenberg, A. J. M. (1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92–96.
- [4] Duisenberg, A. J. M., Hooft, R. W. W., Schreurs, A. M. M. & Kroon, J. (2000). *J. Appl. Cryst.* 33, 893–898.
- [5] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 837e838.
- [6] M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement, *J. Appl. Cryst.* 38 (2005) 381e388.
- [7] G.M. Sheldrick, SHELXL97, University of Göttingen, Germany, 1997
- [8] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations of 1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes: comparison of the o-, m-, and p-fluorophenyl compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1989) 585e587
- [9] Leila Lefrada,a,b Ahcene Bouchemma,a,b Sofiane Bouacida,c,b\* Nicolas Claiserd and Mohamed Souhassoud 3,5-bis(4-chlorophenyl)- 1-propyl-1,3,5-triazacyclohexane. *Acta Cryst.* (2014). E70, o1061–o1062
- [10] Saida Latreche,a Ahcene Bouchemma,b Sofiane Bouacida,c\* Mustapha Bouhenguelb and Abdelhamid Mousser. 1,3-Bis(2-fluorophenyl)-5-propyl-1,3,5-triazacyclohexane. *Acta Cryst.* (2006). E62, o4676–o4678
- [11] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al., Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009..
- [12] (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.  
(b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 78
- [13] J. Kawakami, H. Kakinami, N. Matsushima, A. Nakane, H. Kitahara, M. Nagaki, S. Ito, Structure-activity relationship analysis for antimicrobial activities of tryptanthrin derivatives using quantum chemical calculations, *J. Comput. Chem. Jpn.* 12 (2013) 109e112.

[14] A.K. Bhattacharjee, D.J. Skanchy, B. Jennings, T.H. Hudson, J.J. Brendle, K.A. Werbovetz, Analysis of stereoelectronic properties, mechanism of action and pharmacophore of synthetic indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione derivatives in relation to antileishmanial activity using quantum chemical, cyclic voltammetry and 3-d-QSAR Catalyst procedures, *Bioorg. Med. Chem.* 10(2002) 1979e1989

### *Conclusion*

Au cours de nos recherches sur les triazacyclohexanes, nous avons synthétisé et caractérisé par diffraction des RX plusieurs composés originaux.

Ces composés couvrent un vaste champ d'utilisation dans différents domaines d'applications tels que l'industrie, la préparation d'antibactériens, en tant qu'agents antiviraux et antibactérienne, des matériaux anticorrosifs,... etc.

La collecte des intensités diffractées a été effectuée sur un diffractomètre Kappa CCD Mach 3 utilisant la radiation monochromatique  $K\alpha$  du molybdène avec  $\lambda=0.7073 \text{ \AA}$ , et les données de diffraction ont été traitées par les méthodes directes à l'aide du programme WINGX

La première partie est réservée à l'étude bibliographique des triazacyclohexanes bien détaillés, elle contient la synthèse, la conformation, l'étude cristallographique ainsi que quelques autres propriétés. La seconde partie concerne une étude expérimentale détaillée des composés que nous avons présentés, (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC, 1,3-(p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>2</sub>-5- cyclohexyle TAC, 1,3-(p-Clph)<sub>2</sub>-5- butyle TAC et 1,3-(p-Clph)<sub>2</sub>-5- benzyl TAC. Les résultats de l'étude structurale, l'étude conformationnelle ainsi que l'évaluation antimicrobienne a été présentée. De plus, les paramètres géométriques et les spectres ont été optimisés par l'intermédiaire de calculs de DFT et comparés avec ceux obtenus à partir des données cristallographiques et aux spectres infrarouge enregistrés.

L'évaluation préliminaire de l'activité antibactérienne envers les souches pathogènes *Staphylococcus*, *Escherchia Coli*, *Salmonella typhi* et *Bacillus subtilis* et antifongique *Aspergillus Niger*, *Aspergillus Flavus*, *Pencillium Chrysogenum* et *Fuscirium Meneliforme* des composés sélectionnés (**C1**, **C2**, **C3**, et **C4**) montre que le composé **C1** présente une activité très faible envers toutes les souches bactériennes ; et il est inerte envers toutes les souches fongiques. Le composé **C2** a montré une seule activité importante envers la souche bactérienne : *Bacillus subtilis* et il est sélectif à deux souches fongiques, *Aspergillus flavus* et *Pencillium chrysogenum*, alors que Les composés **C3** et **C4** sont les plus prometteurs du fait qu'ils ont une bonne activité envers les quatre souches bactériennes sélectionnées. Pour l'activité antifongique, le composé **C3** est sélectif envers les deux souches : *Aspergillus Niger* et *Aspergillus Flavus* et le composé **C4** est sélectif envers les trois souches fongiques : *Aspergillus Niger* ; *Aspergillus Flavus* et *Pencillium Chrysogenum*.

## Conclusion générale

---

Les résultats de calculs montrent aussi que les composés C3 et C4 sont les plus actifs chimiquement avec les plus **faibles** valeurs énergétiques de LUMO (-0.356 a.u et -0.393 a.u) des C3 et C4 respectivement.

Nous avons conclu que l'activité biologique des dérivés 1,3,5-triazacyclohexène augmente avec la présence de deux substituants p-chlorophényle en position axiale. Ces résultats ont été confirmés théoriquement. Donc, il y a un bon accord entre les résultats obtenus expérimentalement et théoriquement.

Ces composés originaux ont fait l'objet d'une publication dans le **Journal of Molecular Structure** .

**Perspectives** Ce travail va nous ouvrir des horizons de recherche ciblés dans le domaine des composés cycliques, et l'évaluation de leurs activités biologiques.

Nous pourrions former des complexe pour exploiter son effet d'appauvrissant en électrons du cycle aromatique ou des atomes du cycle triaza.

# ANNEXE

## A1- Tableau de longueurs de liaison dans le composé (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC.

**Tab.I.1.** Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotropes

Atome	x	y	z	$U_{iso}^*/U_{eq}$
N(1)	0.37834 (8)	1.14412 (8)	(0.1829 (6)	0.052
N(3)	0.37743 (9)	0.29049 (9)	0.22094 (27)	0.051
N(5)	0.35247 (9)	0.23412 (10)	-0.03926 (27)	0.056
C(2)	0.35725 (11)	0.20975 (11)	0.28969 (31)	0.056
C(4)	0.33129 (12)	0.29913 (12)	0.07002 (30)	0.059
C(6)	0.33300(11)	0.15532 (12)	0.03307 (33)	0.060
C(7)	0.46494 (10)	0.11632 (9)	0.17650 (28)	0.046
C(8)	0.53060 (10)	0.15129 (10)	0.26301 (28)	0.051
C(9)	0.61279 (11)	0.11674 (11)	0.26896 (28)	0.054
C(10)	0.63054 (11)	0.04740 (10)	l. 18310 (27)	0.052
C(11)	0.56629 (12)	0.01400 (10)	0.08891 (29)	0.055
C(12)	0.48465 (11)	0.04713 (9)	0.08727 (29)	0.054
C(13)	0.36895 (10)	0.35614(11)	0.32827(29)	0.051
C(14)	0.31741(11)	0.42410(111)	0.29970(30)	0.059
C(15)	0.31560 (12)	0.48872 (11)	0.40392 (34)	0.063
C(16)	0.36425 (10)	0.48801 (11)	0.54013 (33)	0.058
C(17)	0.41455 (11)	0.42071 (12)	0.57181 (29)	0.061
C(18)	0.41683 (11)	0.35632 (11)	0.46778 (30)	0.059
C(19)	0.43304(11)	0.23880 (10)	-0.11865 (28)	0.050
C(20)	0.49467 (12)	0.29799 (10)	-0.08891 (30)	0.055
C(21)	0.57075 (12)	0.30122 (11)	-0.17439 (30)	0.060
C(22)	0.58791 (131)	0.24402 (11)	-0.28879 (30)	0.059
C(23)	0.52757 (14)	0.18338 (11)	-0.31730 (31)	0.062
C(24)	0.45133 (12)	0.18177 (10)	-0.23615 (30)	0.057
C(28)	0.77506 (14)	0.04029 (19)	0.2752 (4)	0.080
C(29)	0.4121 (2)	0.5599 (2)	0.7682 (5)	0.093
C(30)	0.7259(2)	0.2984 (3)	-0.3510(5)	0.101
O(25)	0.70746(9)	0.00669(9)	0.18324 (27)	0.070
O(26)	0.35723 (10)	0.55512 (9)	0.63516 (29)	0.077
O(27)	0.66127(12)	0.24058(10)	-0.38103(31)	0.085

## Annexe

**Tab.I.2.** Distances des liaisons (Å) au sein du dérivé (C1)

Liaison (Å)	Valeur	
	Rayons X	DFT
N(1)-C(2)	1.444 (4)	1.445
N(1)-C(6)	1.462 (5)	1.467
N(1)-C(7)	1.420 (2)	1.42
N(3)-C(2)	1.482 (3)	1.486
N(3)-C(4)	1.471 (4)	1.472
N(3)-C(13)	1.416(3)	1.423
N(5)-C(4)	1.450 (3)	1.448
N(5)-C(6)	1.463 (3)	1.465
N(5)-C(19)	1.421 (3)	1.425
C(7)-C(8)	1.380 (3)	1.398
C(7)-C(12)	1.398 (3)	1.407
C(8)-C(9)	1.397 (3)	1.399
C(9)-C(10)	1.379 (3)	1.396
C(10)-C(11)	1.389 (3)	1.402
C(10)-O(25)	1.368 (3)	1.369
C(11)-C(12)	1.379 (3)	1.386
C(13)-C(14)	1.394 (3)	1.407
C(13)-C(18)	1.395 (4)	1.404
C(14)-C(15)	1.380 (4)	1.391
C(15)-C(16)	1.378 (4)	1.398
C(16)-C(17)	1.380 (3)	1.40
C(16)-O(26)	1.369 (3)	1.368
C(17)-C(18)	1.376 (4)	1.393
C(19)-C(20)	1.387 (3)	1.398
C(19)-C(24)	1.395 (3)	1.407
C(20)-C(21)	1.386 (3)	1.399
C(21)-C(22)	1.375 (4)	1.396
C(22)-C(23)	1.388 (3)	1.402
C(22)-O(27)	1.381 (4)	1.37
C(23)-C(24)	1.368 (4)	138.6
C(28)-O(25)	1.418 (4)	1.416
C(29)-O(26)	1.413 (5)	1.416
C(30)-O(27)	1.405 (5)	1.415

**Tab.I.3.** Angles des liaisons (°) au sein du dérivé (C1).

Angles (°)	Valeur	
	Rayons X	DFT
C(2)-N(1)-C(6)	109.8 (2)	110.4
C(2)-N(1)-C(7)	118.6 (3)	118.8

## Annexe

C(6)-N( 1 )-C(7)	117.6 (4)	117.77
C(2)-N(3)-C(4)	108.9 (2)	108.8
C(2)-N(3)-C(13)	114.2 (2)	114.77
C(4) -N(3)-C(I 3)	116.0(2)	116.58
C(4)-N(5)- C(6)	109.8 (2)	110.44
C(4)-N(5)-C(19)	117.4 (2)	118.65
C(6)-N(5)-C(19)	115.3 (2)	118.35
N(I)-C(2)-N(3)	112.0(2)	112.99
N(3)-C(4)-N(5)	111.8 (2)	112.31
N(I)-C(6)-N(5)	112.0 (2)	113.44
N( 1 )-C(7)- C(8)	123.0 (3)	123.69
N(I)-C(7)-C(12)	119.3 (2)	118.27
C(8)-C(7)-C(12)	117.6 (2)	117.98
C(7)-C(8)-C(9)	121.6 (2)	121.20
C(8)-C(9)-C(10)	119.9 (2)	120.31
C(9)-C(10)-C( 11 )	119.0(2)	119.18
C(9)-C(10)-O(25)	125.3 (2)	125.01
C(11)-C(10)-O(25)	115.7 (2)	115.80
C(10)-C(I I)-C(12)	120.6(2)	120.31
C(7)-C(12)-C(11)	121.1 (2)	121.20
N(3)-C(I 3)-C(14)	123.5 (3)	123.28
N(3)-C(I 3)-C(18)	119.7 (2)	119.26
C(14)-C(13)-C(18)	116.8 (2)	117.43
C(13)-C(14)-C(15)	121.1 (3)	121.09
C(14)-C(I 5)-C(16)	121.1 (2)	120.72
C(I 5)-C(16)- C(17)	118.6(3)	118.97
C(I 5)-C(I 6)-O(26)	116.2 (2)	116.11
C(17)-C(16)-O(26)	125.2 (3)	124.91
C(16)-C(17)-C(18)	120.4 (3)	119.95
C(I 3)-C(18)-C(17)	121.9 (2)	121.8
N(5)-C(19)-C(20)	124.0 (2)	123.49
N(5)-C(19)-C(24)	118.6 (3)	118.55
C(20)-C(19)-C(24)	117.4 (2)	117.87
C( 19)-C(20)-C(21 )	121.3(2)	121.21
C(20)-C(21 )-C(22)	120.4 (2)	120.16
C(21)-C(22)-C(23)	118.8 (2)	119.09
C(21 )-C(22)-O(27)	125.8 (2)	125.06
C(23)-C(22)-O(27)	115.4 (2)	115.84
C(22)- C(23)-C(24)	120.7 (3)	120.37
C(19)-C(24)- C(23)	121.4 (2)	121.24
C(10)-O(25)-C(28)	117.1 (2)	117.95
C(16)-O(26)-C(29)	117.7(2)	118.04
C(22)-O(27)-C(30)	117.3(3)	117.89

**Tab.I.4.** Angles de torsions ( $^{\circ}$ ) au sein du dérivé (C1)

Angle ( $^{\circ}$ )		
Angle de torsion	Rayons X	DFT
C2-N1-C6-N5	56.69	52.81
C6-N1-C2-N3	-56.71	-54.10
N6-N5-C4-N3	57.16	55.99
C13-N3-C4-N5	172.76	171.63
C5-C6-N1-C7	-82.97	-88.17
C19-N5-C6-N1	78.50	87.71
C4-N5-C6-N1	-56.81	-53.79

**A2- Tableau de longueurs de liaison dans le composé (p-CH<sub>3</sub>OPh)<sub>2</sub>CyclohexylTAC.****Tab.II.1.** Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotropes

Atome	X	Y	Z	$U_{iso}^*/U_{eq}$
O1	0.30488(5)	0.11429(7)	0.53477(18)	0.0252(3)
N1	0.05786(6)	0.15989(8)	0.90342(17)	0.0162(3)
N3	0	0.17578(11)	1.2365(3)	0.0172(4)
C2	0.05701(7)	0.14054(9)	1.1329(2)	0.0181(3)
C4	0	0.12518(12)	0.8016(3)	0.0165(5)
C5	0.11873(6)	0.14417(8)	0.8031(2)	0.0166(3)
C6	0.12624(7)	0.09364(8)	0.6247(2)	0.0176(3)
C7	0.18743(7)	0.08246(9)	0.5279(2)	0.0199(4)
C8	0.24212(7)	0.12177(8)	0.6113(2)	0.0184(3)
C9	0.23534(7)	0.17312(9)	0.7899(2)	0.0229(4)
C10	0.17491(7)	0.18452(9)	0.8826(2)	0.0215(4)
C11	0.31286(9)	0.07189(13)	0.3384(3)	0.0375(5)
C12	0	0.26853(12)	1.2440(3)	0.0182(5)
C13	0.06079(8)	0.30109(10)	1.3583(3)	0.0286(4)
C14	0.06093(9)	0.39652(10)	1.3707(3)	0.0323(5)
C15	0	0.42932(15)	1.4791(4)	0.0354(8)
H1A	0.05713	0.08020	1.15226	0.0217
H1B	0.09632	0.16285	1.19837	0.0217
H6	0.08977	0.06665	0.56848	0.0212
H6A	0	0.06643	0.79470	0.025(6)
H6B	0	0.13829	0.65900	0.022(6)
H7	0.19127	0.04877	0.40812	0.0238
H9	0.27192	0.19977	0.84633	0.0275
H10	0.17116	0.21952	1.00001	0.0258
H11A	0.35846	0.07077	0.30110	0.0562
H11B	0.28867	0.10073	0.23002	0.0562
H11C	0.29684	0.01552	0.35116	0.0562
H12	0	0.29019	1.09855	0.0218
H13A	0.06215	0.27804	1.50064	0.0342
H13B	0.09968	0.28234	1.28369	0.0342

## Annexe

H14A	0.09932	0.41501	1.44835	0.0388
H14B	0.06347	0.41954	1.22849	0.0388
H15A	0	0.48960	1.49930	0.027(7)
H15B	0	0.40490	1.62550	0.063(11)

**Tab.II.2.** *Facteurs d'agitation thermique anisotrope.*

Atomes	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O1	0.0168(5)	0.0310(6)	0.0279(6)	-0.0016(5)	0.0071(4)	0.0005(4)
N1	0.0126(5)	0.0220(5)	0.0139(5)	0.0009(4)	0.0001(4)	0.0000(4)
N3	0.0144(7)	0.0213(8)	0.0160(7)	-0.0021(6)	0	0
C2	0.0161(6)	0.0235(6)	0.0148(5)	-0.0004(5)	-0.0018(5)	0.0026(5)
C4	0.0145(8)	0.0206(8)	0.0143(8)	-0.0004(7)	0	0
C5	0.0135(6)	0.0192(6)	0.0170(6)	0.0016(5)	0.0008(5)	0.0008(4)
C6	0.0156(6)	0.0204(6)	0.0169(6)	-0.0005(5)	-0.0010(5)	-0.0008(5)
C7	0.0201(7)	0.0225(7)	0.0170(6)	-0.0017(5)	0.0017(5)	0.0011(5)
C8	0.0152(6)	0.0209(6)	0.0190(6)	0.0028(5)	0.0030(5)	0.0015(5)
C9	0.0179(7)	0.0262(7)	0.0245(7)	-0.0033(6)	0.0020(5)	-0.0051(5)
C10	0.0188(6)	0.0230(6)	0.0228(7)	-0.0062(5)	0.0028(5)	-0.0030(5)
C11	0.0247(8)	0.0550(11)	0.0327(9)	-0.0081(9)	0.0085(7)	0.0075(8)
C12 -	0.0166(8)	0.0207(8)	0.0173(8)	-0.0023(7)	0	0
C13	0.0214(7)	0.0265(7)	0.0378(9)	-0.0038(6)	-0.0100(7)	-0.0004(6)
C14	0.0305(8)	0.0259(8)	0.0405(10)	-0.0042(7)	-0.0096(7)	-0.0056(6)
C15	0.0485(16)	0.0253(11)	0.0323(12)	-0.0077(9)	0	0

**Tab.II.3.** Distances des liaisons (Å) au sein du dérivé (C2).

Angle de liaisons	Valeur	
	Rayons X	DFT
C5-N1-C2	118.22	118.91
C5-N1-C4	118.58	118.20
C2-N1-C4	109.76	110.13
N1-C2-N3	111.32	112.13
C2i-N3-C2	107.10	109.17
C2i -N3-C11	114.43	114.49
C10-C5-C6	116.95	118.19
C10-C5-N1	122.93	123.11
C6-C5-N1	119.91	118.62
N1-C4-N1i	111.80	113.09
C7-C8-C9	120.50	120.49
C7-C8-C11	119.76	119.68
C9-C8-C11	119.77	119.83
C9-C10-C5	121.25	120.89
C8-C9-C10	119.80	119.73
C7-C6-C5	121.78	121.24
N3-C11-C12	117.30	118.26
C8-C7-C6	119.70	119.43
C11-C12-C13	113.40	113.24
C14-C13-C12	111.80	111.91

**Tab.II.3.** Angles des liaisons (°) au sein du dérivé (C2).

Liaison (Å)	Valeur	
	Rayons X	DFT
N1-C5	1.417	1.420
C4-N1	1.454	1.457
N1-C2	1.479	1.481
O1-C8	1.374	1.369
O1-C11	1.421	1.416
N3-C2i	1.449	1.452
N3-C12	1.480	1.490
C5-C6	1.399	1.401
C2-N3	1.144	1.147
C5-C10	1.408	1.411
C6-C7	1.407	1.401
C7-C8	1.385	1.395
C8-C9	1.399	1.404
C9-C10	1.377	1.385
C12-C13	1.526	1.543
C13-C14i	1.524	1.538
C14 -C15	1.512	1.532
C15-C14i	1.512	1.532

**Tab.II.5.** Angles des liaisons (°) au sein du dérivé (C2).

Angle de torsion	Valeur	
	Rayons X	DFT
C5-N1-C2-N3	166.33	165.41
C4-N1-C2-N3	-60.30	-59.15
N1-C2-N3-C2i	58.94	58.94
N1-C2-N3-C12	-67.48	-70.45
C5-N1-C4-N1i	-169.80	-168.81
C2-N1-C4-N1i	58.00	55.89

### A3-Numérotation des atomes et tableaux de longueurs de liaison dans le composé p-CIPh)2BuTAC.

**Tab.III.1.** Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotropes.

## Annexe

Atome	x	y	z	$U_{iso}^*/U_{eq}$
Cl1	0.68238(3)	-0.02276(5)	0.02777(11)	0.0818(3)
N1	0.51069(6)	0.16249(11)	0.6467(3)	0.0480(5)
N3	0.43649(9)	1/4	0.4426(4)	0.0510(7)
C2	0.44935(8)	0.16526(14)	0.5815(3)	0.0534(6)
C4	0.52577(12)	1/4	0.7729(4)	0.0512(9)
C5	0.55146(7)	0.12583(13)	0.4886(3)	0.0428(5)
C6	0.60981(8)	0.11213(15)	0.5541(3)	0.0528(6)
C7	0.64960(8)	0.06837(16)	0.4133(3)	0.0570(7)
C8	0.63233(8)	0.03655(14)	0.2034(3)	0.0512(6)
C9	0.57572(8)	0.04978(14)	0.1315(3)	0.0526(6)
C10	0.53582(8)	0.09466(13)	0.2725(3)	0.0476(6)
C11	0.37773(12)	1/4	0.3394(6)	0.0661(11)
C12	0.32629(14)	1/4	0.4966(6)	0.0812(15)
C13	0.26800(14)	1/4	0.3764(7)	0.0928(15)
C14	0.21764(17)	1/4	0.5375(8)	0.1060(18)
H2A	0.43976	0.10747	0.49633	0.0641
H2B	0.42517	0.16639	0.71717	0.0641
H4A	0.56953	1/4	0.80969	0.0500
H4B	0.50361	1/4	0.91640	0.0500
H6	0.62189	0.13327	0.69672	0.0634
H7	0.68819	0.06033	0.46030	0.0684
H9	0.56429	0.02856	-0.01193	0.0631
H10	0.49768	0.10422	0.22168	0.0572
*H11A	0.37470	0.30628	0.24213	0.0792
*H11B	0.37469	0.19372	0.24213	0.0792
*H12A	0.32852	0.19355	0.59360	0.0975
*H12B	0.32852	0.30645	0.27962	0.0975
*H13A	0.26549	0.19349	0.27962	0.1115
*H13B	0.26549	0.30651	0.45330	0.1115
H14A	0.18162	1/4	0.63160	0.1588
*H14B	0.21943	0.19350	0.63160	0.1588
*H14C	0.21943	0.30650		0.1588

## Annexe

Tab.III.2. Facteurs d'agitation thermique anisotropes.

<i>Atome</i>	<i>U<sub>11</sub></i>	<i>U<sub>22</sub></i>	<i>U<sub>33</sub></i>	<i>U<sub>23</sub></i>	<i>U<sub>13</sub></i>	<i>U<sub>12</sub></i>
C11	0.0704(4)	0.0921(5)	0.0828(4)	-0.0089(3)	0.0162(3)	0.0229(3)
N1	0.0454(8)	0.0427(9)	0.0559(9)	0.0018(7)	0.0018(7)	-0.0017(7)
N3	0.0348(10)	0.0448(13)	0.0734(14)	0.0000	-0.0001(10)	0
C2	0.0433(10)	0.0470(11)	0.0699(12)	0.0014(9)	0.0099(9)	-0.0038(8)
C4	0.0575(16)	0.0467(15)	0.0493(14)	0	0.0038(11)	0
C5	0.0424(9)	0.0378(9)	0.0481(9)	0.0069(7)	-0.0015(7)	-0.0015(7)
C6	0.0440(10)	0.0637(13)	0.0508(10)	0.0004(9)	-0.0081(8)	-0.0024(9)
C7	0.0368(9)	0.0724(14)	0.0618(12)	0.0054(10)	-0.0041(8)	0.0032(9)
C8	0.0470(10)	0.0512(12)	0.0555(10)	0.0035(8)	0.0056(8)	0.0042(8)
C9	0.0549(11)	0.0525(12)	0.0504(10)	-0.0019(8)	-0.0055(8)	-0.0019(9)
C10	0.0403(9)	0.0478(10)	0.0548(10)	0.0042(8)	-0.0086(8)	0.0000(8)
C11	0.0444(15)	0.065(2)	0.089(2)	0.0000	-0.0002(14)	0
C12	0.0487(17)	0.089(3)	0.106(3)	0	0.0063(16)	0
C13	0.0463(18)	0.098(3)	0.134(3)	0	0.002(2)	0
C14	0.057(2)	0.093(3)	0.168(4)	0	0.023(2)	0

Tab.III.3. Distances des liaisons (Å) au sein du dérivé (C3).

<b>Liaison (Å)</b>	<b>Valeur</b>	
	<b>Rays X</b>	<b>DFT</b>
C11-C8	1.744	1.761
N1-C5	1.410	1.420
N1-C2	1.452	1.453
C4 -N1i	1.466	1.468
N3-C2i	1.461	1.469
N3-C11	1.468	1.466
N1- C4	1.466	1.468
C2- N3	1.461	1.469
C5-C6	1.403	1.406
C5-C10	1.389	1.404
C6-C7	1.372	1.391
C11-C12	1.497	1.543
C12-C13	1.508	1.535
C13-C14	1.490	1.532
C8-C7	1.368	1.395
C8-C9	1.374	1.392
C10-C9	1.385	1.395
C11-C12	1.497	1.543
C12-C13	1.508	1.535
C13-C14	1.490	1.532

**Tab.III.4.** Angles des liaisons (°) au sein du dérivé (C3).

Angles (°)	Valeur	
	Rayons X	DFT
C5-N1-C2	118.22	118.91
C5-N1-C4	118.58	118.20
C2-N1-C4	109.76	110.13
N1-C2-N3	111.32	112.13
C2i-N3-C2	107.10	109.17
C2i -N3-C11	114.43	114.49
C10-C5-C6	116.95	118.19
C10-C5-N1	122.93	123.11
C6-C5-N1	119.91	118.62
N1-C4-N1i	111.80	113.09
C7-C8-C9	120.50	120.49
C7-C8-C11	119.76	119.68
C9-C8-C11	119.77	119.83
C9-C10-C5	121.25	120.89
C8-C9-C10	119.80	119.73
C7-C6-C5	121.78	121.24
N3-C11-C12	117.30	118.26
C8-C7-C6	119.70	119.43
C11-C12-C13	113.40	113.24
C14-C13-C12	111.80	111.91

**Tab.III.5.** Angles de torsion (°) au sein du dérivé (C3).

Angle de torsion	Valeurs	
	Rayons X	DFT
C5-N1-C2-N3	-81.70	-85.35
C4-N1-C2-N3	58.60	55.68
C2i-N3-C2-N1	-61.40	-57.51
N1-C2-N3-C11	170.70	172.66
C5-N1-C4-N1i	85.80	87.56
C2-N1-C4-N1i	-54.30	-53.78

**A4-Numérotation des atomes et tableau de longueurs de liaison dans le composé p-CIPh)2BnzTAC.**

**Tab.IV.1.** Positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotropes.

Atome	x	y	z	$U_{iso}^*/U_{eq}$
Cl1	0.36365(7)	0.12819(4)	0.47505(3)	0.0381(1)
Cl2	0.31982(8)	0.24143(5)	-0.01586(3)	0.0426(2)
N1	-0.1903(2)	0.44767(12)	0.34333(9)	0.0265(4)
N3	-0.2137(2)	0.48309(12)	0.18096(9)	0.0259(4)
N5	0.0114(2)	0.65695(12)	0.30597(9)	0.0257(4)
C2	-0.3249(2)	0.41463(16)	0.24826(11)	0.0279(5)
C4	-0.1381(3)	0.62362(15)	0.21400(11)	0.0278(5)
C6	-0.1049(3)	0.58897(15)	0.37252(11)	0.0289(5)
C7	-0.0498(2)	0.37256(14)	0.36658(10)	0.0241(4)
C8	0.1747(2)	0.42643(15)	0.39050(11)	0.0274(4)
C9	0.3024(3)	0.35092(15)	0.42154(11)	0.0285(4)
C10	0.2052(3)	0.22084(15)	0.42826(11)	0.0272(5)
C11	-0.0167(3)	0.16338(15)	0.40166(11)	0.0292(5)
C12	-0.1429(3)	0.23932(15)	0.37090(11)	0.0277(4)
C13	-0.0773(2)	0.42782(15)	0.13902(10)	0.0242(4)
C14	-0.1485(3)	0.29353(16)	0.10413(13)	0.0352(5)
C15	-0.0275(3)	0.23639(17)	0.05726(13)	0.0373(6)
C16	0.1673(3)	0.31381(17)	0.04400(11)	0.0302(5)
C17	0.2420(3)	0.44673(17)	0.07676(12)	0.0328(5)
C18	0.1211(3)	0.50335(16)	0.12481(11)	0.0295(5)
C19	0.0902(3)	0.79939(15)	0.33838(11)	0.0293(5)
C20	0.2326(3)	0.86913(15)	0.27727(11)	0.0266(4)
C21	0.1851(3)	0.96481(15)	0.22858(12)	0.0323(5)
C22	0.3131(3)	1.02267(17)	0.16925(13)	0.0397(6)
C23	0.4899(3)	0.98496(17)	0.15801(13)	0.0400(6)
C24	0.5418(3)	0.89215(16)	0.20788(13)	0.0364(5)
C25	0.4145(3)	0.83485(15)	0.26707(12)	0.0308(5)
H2A	-0.36699	0.32032	0.22802	0.0335
H2B	-0.45539	0.43769	0.24890	0.0335
H4A	-0.06593	0.66903	0.16904	0.0333
H4B	-0.26090	0.65351	0.21846	0.0333
H6A	-0.22290	0.62270	0.37878	0.0347
H6B	-0.00746	0.60810	0.43366	0.0347
H8	0.23953	0.51407	0.38557	0.0329
H9	0.45201	0.38759	0.43767	0.0341
H11	-0.08013	0.07479	0.40447	0.0349
H12	-0.29209	0.20113	0.35278	0.0333
H14	0.28068	0.24120	0.11263	0.0422
H15	-0.07716	0.14645	0.03487	0.0447
H17	0.37298	0.49847	0.06674	0.0393
H18	0.17317	0.59310	0.14791	0.0354
H19A	-0.03157	0.83223	0.33657	0.0352
H19B	0.17141	0.81759	0.40286	0.0352
H21	0.06609	0.99056	0.23573	0.0388
H22	0.27978	1.08693	0.13702	0.0476

**Tab.IV.2.** *Facteurs d'agitation thermique anisotropes.*

Atome	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C11	0.0409(2)	0.0350(2)	0.0405(3)	0.0085(2)	0.0052(2)	0.0165(2°)
C12	0.0513(3)	0.0602(3)	0.0342(3)	0.0171(2)	0.0193(2)	0.0356(2)
N1	0.0292(7)	0.0271(7)	0.0244(7)	0.0066(5)	0.0086(5)	0.0082(5)
N3	0.0279(6)	0.0266(7)	0.0246(7)	0.0070(5)	0.0080(5)	0.0086(5)
N5	0.0336(7)	0.0231(6)	0.0222(7)	0.0060(5)	0.0084(5)	0.0094(5)
C2	0.0241(7)	0.0320(8)	0.0286(9)	0.0074(7)	0.0084(6)	0.0080(6)
C4	0.0332(8)	0.0277(8)	0.0262(8)	0.0085(6)	0.0080(7)	0.0132(7)
C6	0.0376(8)	0.0293(8)	0.0243(8)	0.0073(6)	0.0129(7)	0.0128(7)
C7	0.0299(8)	0.0259(7)	0.0172(7)	0.0052(6)	0.0088(6)	0.0071(6)
C8	0.0303(8)	0.0245(7)	0.0255(8)	0.0073(6)	0.0091(6)	0.0029(6)
C9	0.0263(7)	0.0304(8)	0.0261(8)	0.0044(6)	0.0063(6)	0.0049(6)
C10	0.0335(8)	0.0273(8)	0.0222(8)	0.0042(6)	0.0073(6)	0.0108(7)
C11	0.0347(8)	0.0227(7)	0.0285(9)	0.0050(6)	0.0097(7)	0.0048(6)
C12	0.0262(7)	0.0279(8)	0.0260(8)	0.0040(6)	0.0071(6)	0.0033(6)
C13	0.0243(7)	0.0290(8)	0.0194(8)	0.0067(6)	0.0025(6)	0.0091(6)
C14	0.0263(8)	0.0305(8)	0.0471(11)	0.0047(7)	0.0109(7)	0.0054(7)
C15	0.0369(9)	0.0308(9)	0.0443(11)	0.0022(8)	0.0087(8)	0.0124(7)
C16	0.0329(8)	0.0428(9)	0.0219(8)	0.0105(7)	0.0071(6)	0.0200(7)
C17	0.0293(8)	0.0416(9)	0.0285(9)	0.0117(7)	0.0102(7)	0.0086(7)
C18	0.0314(8)	0.0298(8)	0.0257(8)	0.0056(6)	0.0078(7)	0.0059(7)
C19	0.0386(9)	0.0252(8)	0.0274(9)	0.0046(6)	0.0110(7)	0.0126(7)
C20	0.0322(8)	0.0221(7)	0.0238(8)	0.0010(6)	0.0050(6)	0.0076(6)
C21	0.0332(8)	0.0265(8)	0.0377(10)	0.0067(7)	0.0056(7)	0.0110(7)
C22	0.0483(10)	0.0281(8)	0.0424(11)	0.0154(8)	0.0088(8)	0.0094(8)
C23	0.0439(10)	0.0292(9)	0.0443(11)	0.0080(8)	0.0203(9)	0.0009(8)
C24	0.0330(8)	0.0304(9)	0.0447(11)	0.0006(8)	0.0130(8)	0.0073(7)

Tab.IV.3. Distances des liaisons (Å) au sein du dérivé (C4).

Liaison (Å)	valeur	
	Rayons X	DFT
C11 -C10	1.7484(19)	1.761
C12 -C16	1.748(2)	1.761
N1 -C2	1.462(2)	1.449
N1 -C6	1.448(2)	1.465
N1 -C7	1.421(2)	1.418
N3 -C2	1.464(2)	1.476
N3-C4	1.448(2)	1.474
N3 -C13	1.414(2)	1.42
N5 -C4	1.465(2)	1.448
N5 -C6	1.470(2)	1.467
N5 -C19	1.465(2)	1.467
C7 -C8	1.394(2)	1.406
C7 -C12	1.397(2)	1.404
C8 -C9	1.386(2)	1.391
C9 -C10	1.379(2)	1.394
C10 -C11	1.384(3)	1.391
C11 -C12	1.382(3)	1.394
C13-C14	1.393(2)	1.403
C13 -C18	1.393(2)	1.406
C14-C15	1.380(3)	1.394
C15 -C16	1.376(3)	1.391
C16 -C17	1.373(2)	1.494
C17 -C18	1.386(3)	1.391
C19 -C20	1.509(2)	1.516
C20 -C21	1.385(2)	1.398
C20 -C25	1.390(3)	1.402
C21 -C22	1.388(3)	1.397
C22 -C23	1.381(3)	1.394
C23 -C24	1.379(3)	1.397
C24 -C25	1.381(3)	1.394

## Annexe

**Tab.IV.4.** Angles des liaisons (°) au sein du dérivé (C4).

Angle	Valeur	
	Rayons X	DFT
C2 -N1 -C6	110.92(12)	110.26
C2 -N1 -C7	116.99(12)	118.16
C6 -N1 -C7	117.78(13)	118.91
C2 -N3 -C4	109.35(13)	110.46
C2 -N3 -C13	118.91(12)	118.73
C4 -N3 -C13	118.08(14)	119.37
C4 -N5 -C6	107.75(13)	108.37
C4-N5 -C19	111.31(12)	110.72
C6 -N5 -C19	110.00(12)	111.59
N1 -C2 -N3	112.42(12)	112.66
N3 -C4 -N5	111.52(13)	112.80
N1 -C6 -N5	112.58(13)	112.73
N1 -C7 -C8	123.50(13)	122.91
N1 -C7 -C12	117.89(14)	118.65
C8 -C7 -C12	118.50(15)	118.25
C7 -C8 -C9	120.79(15)	120.87
C8 -C9 -C10	119.30(18)	119.46
C11-C10-C9	119.56(15)	119.71
C11 -C10 -C11	119.23(12)	119.66
C9 -C10 -C11	121.17(17)	120.41
C10 -C11 -C12	119.15(15)	119.83
C7 -C12 -C11	121.00(17)	120.86
N3 -C13 -C14	119.31(14)	118.65
N3 -C13 -C18	122.83(14)	123.01
C14 -C13 -C18	117.71(15)	118.25
C13 -C14 -C15	121.55(17)	120.87
C14 -C15 -C16	119.32(17)	119.70
C12 -C16 -C15	119.27(14)	119.81
C12 -C16 -C17	119.94(15)	119.86
C15 -C16 -C17	120.79(18)	120.21
C16 -C17 -C18	119.66(18)	119.42
C13 -C18 -C17	120.97(15)	121.19
N5 -C19 -C20	110.60(14)	112.13
C19 -C20 -C21	122.01(18)	120.94
C19 -C20 -C25	119.56(15)	120.35
C21 -C20 -C25	118.42(16)	118.69
C20 -C21 -C22	120.75(19)	120.80
C21 -C22 -C23	120.08(17)	120.03
C22 -C23 -C24	119.67(18)	119.65
C23 -C24 -C25	120.16(19)	120.14
C24 -C25 -C20	120.88(16)	120.67

**Tab.IV.5.** Angles de torsion (°) au sein du dérivé (C4).

Angle de torsion	Valeurs	
	Rayons X	DFT
C7-N1-C2-N3	86.29	87.28
C6-N5-C4-N3	-60.25	-55.90
C4-N3-C2-N1	55.12	56.87
N5-C4-N3-C13	80.84	
C19-N5-C6-N1	-178	
C2-N1-C6-N5	53.81	53.81

## *Résumé*

Le présent travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux de l'Universitaire Larbi Ben M'Hidi, Oum-El-Bouaghi. Il entre dans le cadre de l'étude des composés hétérocycles à savoir les triazacyclohexanes et leurs applications tels que l'industrie chimique, l'écologie, biologie.....

Au cours de notre travail, nous avons synthétisé et caractérisé structurellement par diffraction des RX sur monocristaux Quatre composés : (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC, (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>2</sub> cyclohexyle TAC, (p-Clph)<sub>2</sub> butyle TAC et (p-Clph)<sub>2</sub> benzyl TAC.

Notre étude conformationnel est montré que les cycles triazacyclohexanes asymétrique adopte la conformation chaise avec une orientation di-axiale des deux groupements aryle et équatoriale du groupement alkyle (aae) ou bien di-equatoriale des deux groupements aryle et axiale du groupement alkyle (eea). Ainsi que les paramètres géométriques, les spectres infrarouges ont été optimisés par calculs DFT et comparés aux résultats expérimentaux.

L'évaluation préliminaire de l'activité antibactérienne envers les souches pathogènes (*Staphylococcus*, *Escherchia Coli*, *Salmonella typhi* et *Bacillus subtilis*) et antifongique (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Pencillium chrysogenum* et *Fuscirium meneliforme*) des composés sélectionnées (**C1**, **C2**, **C3**, et **C4**) montre en particulier que Les composé **C3** et **C4** sont les plus prometteurs du fait qu'ils ont deux substituants p-chlorophényle en position diaxiales.

Mots clés : Composés triazacyclohexanes, diffraction des RX, détermination structurale, DFT, activité antimicrobienne.

## Abstract

The purpose of this work which was carried out of laboratory of Applied Chemistry and technology of Materials is the study of heterocyclic compounds with organic matrix and mineral anion.

During our studies we have synthesised and characterised by XR diffraction, for compounds: (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC, (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>2</sub> cyclohexyle TAC, (p-Clph)<sub>2</sub> butyle TAC et (p-Clph)<sub>2</sub> benzyl TAC.

A crystal structures for these systems shows that triazacyclohexanes rings adopts a chair conformation with di-axial orientation of tow aryl groups and equatorial of the alkyl group (aae) or with di-equatorial orientation of tow aryl groups and axial of the alkyl group

Moreover, theoretical calculations by means of DFT have been undertaken in order to optimize the geometrical parameters of the compound together with its IR vibration modes and a detailed comparative discussion has been given.

The preliminary evaluation of the antibacterial activity against pathogenic (Staphylococcus, Escherchia Coli, Salmonella typhi et Bacillus subtilis) and antifungal ( Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Pencillium chrysogenum et Fuscirium meneliforme) of selected compounds (**C1**, **C2**, **C3**, and **C4**) showed that the compounds **C3**, and **C4** are the most promising because they are two p-chlorophenyl substituents in the axial position

**Keywords:** triazacyclohexane, FTIR spectroscopy, X-rayon diffraction, DFT calculations, antimicrobial activity.

## ملخص

تم إنجاز هذا العمل بمخبر الكيمياء التطبيقية و تكنولوجيا المواد بجامعة الجامعي العربي بن المهدي أم البواقي و هو يدخل في مجال البحث عن المركبات الحلقات الغير متجانسة ، آزا حلقي الهكسان و تطبيقاتها كالفعالية البيولوجية.

هذه الأطروحة تتعلق بالتحضير ، التحليل الطيفي ، البنية الهيكلية للمركبات الجديدة ثلاثي آزا حلقي الهكسان.

المركبات التي تم تحضيرها هي:

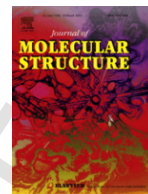
(p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>3</sub> TAC, (p-OCH<sub>3</sub>ph)<sub>2</sub> cyclohexyle TAC, (p-Clph)<sub>2</sub> butyle TAC et (p-Clph)<sub>2</sub> benzy1 TAC.

وباستعمال الأشعة تم تحديد البينات البلورية وخاصة البنيوية لثلاثي آزا حلقي الهكسان ، تبين أن حلقة الهكسان تأخذ هيئة كرسى مع توجهات المحورية للمجموعتين الأروماتين و الاستوائية للألكان ، أو توجهاً استوائياً للمجموعتين الأروماتينتين ومحورياً للألكان.

كما أجرينا تقييم أولي للمركبات المحضرة للفعالية البيولوجية المضادة للبكتيريا و المضادة للفطريات وتبين أن المركبان C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub> يوجدان بفعالية عالية لوجود المستبدلين بارا كلورو فينيل في المواضع المحورية.

كما تم إضافة دراسة نظرية باستعمال طريقة DFT.

الكلمات المفتاحية: ثلاثي آزا حلقي الهكسان ، تحليل ، انحراف الأشعة ، البيولوجية ، دراسة DFT ، الفعالة مضاد بيكتيريا ، مضاد فطريات.



# A comparative study of two novel unsymmetrically substituted triazacyclohexanes

Hanane Lamraoui<sup>a, b</sup>, Amel Messai<sup>a</sup>, Duygu Bilge<sup>c</sup>, Metin Bilge<sup>c</sup>, Ahcen Bouchemma<sup>b</sup>, Cemal Parlak<sup>c, \*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire d'Ingénierie et Sciences des Matériaux Avancés (ISMA), Institut des Sciences et Technologie Abbès Laghrou University, Khenchela, 40000, Algeria

<sup>b</sup> Laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie des Matériaux LCATM, Université Oum El Bouaghi, Algeria

<sup>c</sup> Department of Physics, Science Faculty, Ege University, Izmir, 35100, Turkey

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 24 December 2016

Received in revised form 3 February 2017

Accepted 24 February 2017

Available online xxx

### Keywords:

Unsymmetrical triazacyclohexane

Crystal structure

Antimicrobial activity

DFT

## ABSTRACT

Novel unsymmetrically N-substituted  $N,N'$ - $R_1N''$ - $R_2$ -1,3,5-triazacyclohexanes (1b and 2b;  $R_1$  = p-chlorophenyl or p-methoxyphenyl and  $R_2$  = butyl or cyclohexyl) have been synthesized in a good yield from condensation reaction by excess amine. Both triazacyclohexane rings have chair conformation. However, 1b adopts diaxial orientation of aryl groups and an equatorial form of alkyl group whereas 2b prefers an axial orientation of the alkyl group and diequatorial forms of aryl groups. 1b is consolidated by weak C-H... $\pi$  interactions. Intra-molecular C-H...O or C-H...N hydrogen bonds and C-H... $\pi$  may be effective in the stabilization of 2b. Both compounds have showed moderate antimicrobial activity, but 1b exhibit higher activity than 2b. All experimental results are found in good support to theoretical data. Findings of research may be helpful guide for the medicinal chemists and the field is further open for pharmacokinetics studies.

© 2016 Published by Elsevier Ltd.

## 1. Introduction

Preparation of 1,3,5-triazacyclohexane by primary amines and formaldehyde began over a century ago. Various triazines were synthesized by using the procedure given by Miller and Wagner [1]. There are various studies by considering their use in industrial chemistry of catalysis for the polymerization and trimerization of olefins as reported by Baker et al. [2]. Therefore, interest in 1,3,5-triazacyclohexane as ligands has been underlined by former researchers [3]. These compounds adopt a chair conformation by eee, eea, eaa and aaa, with e and a corresponding to equatorial and axial orientations. All of them have axial repulsions involving substituent or lone pairs of electrons on nitrogen atoms.

Further, we have recently reported some novel unsymmetrically substituted triazacyclohexanes and the compounds prefer eaa forms by  $R_1$  substituents in axial and  $R_2$  in equatorial forms [4]. In the current work, we have investigated crystal chemistry of two novel unsymmetrically substituted 1,3,5-triazacyclohexanes compounds: 1,3-bis(p-chlorophenyl)-5-butyl-1,3,5-triazane (1b) and 1,3-bis(p-methoxyphenyl)-5-cyclohexyl-1,3,5-triazane (2b) for comparison. The two compounds are bound to aliphatic as well as aromatic substituents. Structures of the synthesized compounds was characterized by FTIR and crystal structures were confirmed by X-ray diffraction. The two compounds have also been screened for their anti-bacterial and anti-fungal activities. Density functional theory (DFT) has been used to research conformational analysis, characteristic infra-red bands and electronic properties which corresponds to the relationships between structure and activity.

\* Corresponding author.

Email address: cemal.parlak@ege.edu.tr (C. Parlak)

## 2. Experimental

The synthesis of 1b and 2b were conducted by the procedure reported by some of us [4]. The starting materials from Aldrich were used as received with pro-analysis grade. Manipulations were performed under aerobic conditions. For the preparation of 1b; 10 ml of ethanol were dissolved n-butylamine (0.4956 ml, 5 mmol) and p-chloroaniline (1.27 g, 10 mmol). Then an aqueous solution of formaldehyde in water (37%, 2.52 ml, 36 mmol) was added under stirring. After 24 h the final mixture was filtered and dried to yield the required product (1.093 g, 60.00%). For the preparation of 2b; the same procedure of 1b elaboration was used with a solution of cyclohexylamine (0.57 ml, 5 mmol) and p-methoxyaniline (1.23 g, 10 mmol) in 10 ml of pure ethanol, to which an aqueous solution of formaldehyde in water (37%, 2.52 ml, 36 mmol) added under stirring. The mixture kept at room temperature for a day. The precipitate was obtained with a yield of 80% (1.53). After some days of recrystallization in hexane, good crystals were produced. The purity of these products was confirmed by  $R_f$  = 0.13 and 0.40 (Chloroforme/Petroleum Ether (7/3)) and melting point of 140 and 108 °C, respectively.

Oxford Diffraction Xcalibur (Atlas, Gemini ultra) diffractometer with Mo K $\alpha$  radiation ( $\lambda$  = 0.71073 Å) was performed for X-ray diffraction intensities at 273 K for 1b and 110 K for 2b. Unit cell determination, data reduction, position of H atoms, crystal structure and analyses were performed the same procedures and programs as described earlier [4]. Antimicrobial activities of the compounds were also conducted under the same conditions as in earlier examples [4]. A Nexus Nicolet spectrometer was used for the infrared spectra in the range of 400–4000  $\text{cm}^{-1}$  by 120 scans at a resolution of 8  $\text{cm}^{-1}$ . About 100  $\mu\text{g}$  of the compound was scraped and then compressed to-

gether with  $23 \pm 2$  mg of KBr in a cold 150 MPa isostatic press in order to obtain a 200–250  $\mu\text{m}$  thick pellet.

### 2.1. Methodology

All ab initio computations were performed with the Gaussian 09 [5]. The DFT method was used to optimize 1b and 2b. The functional used was B3LYP and the basis set for all atoms was 6-31G(d). Starting geometries of 1b and 2b were derived from their X-ray structure. Frequency computations based on the same geometry optimization method were used to confirm the nature of the stationary points. No imaginary frequencies were encountered. Calculations of electronic energy, density of state (DOS), electrostatic potential surface (EPS), geometrical parameters, energies of the highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) and uncorrected harmonic wavenumber were performed. Harmonic wavenumbers were scaled by 0.9613 [6].

## 3. Results and discussion

### 3.1. Structural analysis

Single crystals of 1b and 2b compounds have allowed to solve their crystal structures. Fig. 1 represents the atomic details of the compounds. CCDC 1412174 and 1412175 contain supplementary crystallographic data for the compounds. It is worth to mention that they crystallize with orthorhombic lattice, but the lattice parameters are rather different as well as their space groups;  $P_{nma}$  with  $a = 22.8310$  Å,  $b = 13.8735$  Å,  $c = 5.8766$  Å,  $V = 1861.4$  Å<sup>3</sup> for 1b and  $C_{mc21}$  with  $a = 20.4100$  Å,  $b = 15.9480$  Å,  $c = 6.3050$  Å,  $V = 2052.3$  Å<sup>3</sup> for 2b. The number of the formula groups per unit cell is  $Z = 4$  in each network.

1b prefers eaa chair conformer. Similar results were obtained for similar unsymmetrically substituted triazacyclohexanes [4,7]. However, 2b adopts eea chair form. Torsion angles around C-N for 1b are in the range of  $54.4^\circ$  ( $53.8^\circ$ ) and  $58.6^\circ$  ( $55.7^\circ$ ) with a mean of  $56.5^\circ$  ( $54.8^\circ$ ) for 1b. For 2b, these angles are between  $58.0^\circ$  ( $59.2^\circ$ ) and  $60.3^\circ$  ( $55.9^\circ$ ) with a mean value of  $59.2^\circ$  ( $57.6^\circ$ ). Theoretical values have been given in the parenthesis. Further, Table 1 shows the structural parameters of the compounds.  $\text{CH}_2\text{-N}$  bond lengths are between

1.452 Å (1.453 Å) and 1.466 Å (1.468 Å) with a mean of 1.459 Å (1.461 Å) for 1b and 1.449 Å (1.452 Å) and 1.479 Å (1.481 Å) with a mean of 1.464 Å (1.467 Å) for 2b which are similar to those in comparable compounds [4,7,8]. Angles of  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$  are  $107.1^\circ\text{--}109.8^\circ$  ( $109.2^\circ\text{--}110.1^\circ$ ) with a mean value of  $108.5^\circ$  ( $109.7^\circ$ ) for 1b and  $106.9^\circ\text{--}110.1^\circ$  ( $106.9^\circ\text{--}110.4^\circ$ ) with a mean of  $108.5^\circ$  ( $108.7^\circ$ ) for 2b. The root mean square deviations between the experimental and calculated bond lengths, angles and torsion angles are found to be 0.024 Å, 0.78° and 2.75° for 1b and 0.009 Å, 0.76° and 1.65° for 2b, respectively.

All nitrogen atoms have distinctly pyramidal geometry with N-C (aryl) bonds inclined at  $34.22^\circ\text{--}41.50^\circ$  relative to their  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$  planes, N-C (alkyl) bonds inclined at  $45.66^\circ\text{--}47.43^\circ$  relative to their  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$  planes. In addition, it is observed that nitrogen atoms of aliphatic amines are associated with larger out-of-plane angles compared with nitrogens of aromatic amines. For comparison, the corresponding out-of-plane angle of N-C (aryl) is  $37.5^\circ\text{--}42.2^\circ$  in aniline [9],  $27.0^\circ$  in *N,N*-dimethylaniline [10],  $36.9^\circ\text{--}37.4^\circ$  in *p*-fluoro aniline [11] and the N-C (alkyl) is  $46.1^\circ\text{--}52.2^\circ$  in cyclohexylamine [12]. Corresponding angle for a tetrahedral arrangement is  $54.7^\circ$ . Axial N-C bonds in 1b are consequently between outwards by  $21^\circ$  and equatorial N-C bond is between outwards by  $10^\circ$  from standard chair form. In 2b, axial N-C bond is between outwards by  $7^\circ$  and the equatorial N-C bonds are between outwards by  $13^\circ$  from ideal chair form.

The dihedral angle between N atom lone-pair orbital and the aromatic p orbitals is  $27^\circ$  and  $15^\circ$  for 1b and 2b correspondingly. In absence of steric effects, this dihedral angle would be expected to be  $0^\circ$  to provide maximum overlap. Nitrogen and Cl atoms of 1b deviate from the phenyl planes by 0.031 Å - 0.146 Å and 0.055 Å, respectively, giving out-of-plane angle of  $1.25^\circ\text{--}5.94^\circ$  with a mean of  $3.09^\circ$  for aryl C-N bonds and  $1.81^\circ$  for aryl C-Cl bonds. Oxygen atoms of methoxy group of 2b deviate by 0.031 Å giving out-of-plane angle of  $1.38^\circ$  for aryl C-OMe bonds. A non-planar equilibrium geometry of aniline was found by aryl C-N bond inclined at  $2.4^\circ$  to the aromatic plane [13].

1b is stabilized by weak C-H  $\cdots$   $\pi$  intermolecular interactions (C2-H2A: 0.970 Å, H2A  $\cdots$  Cg: 2.877 Å, C2  $\cdots$  Cg: 3.577 Å,  $\angle\text{C2H2ACg}$ :  $129.86^\circ$ ) with H  $\cdots$  Cg distances of 2.877 Å, where Cg are the center of gravity of the phenyl ring, leading to the formation of chains parallel to the b axis (Fig. 2a). For the 2b, there are in-

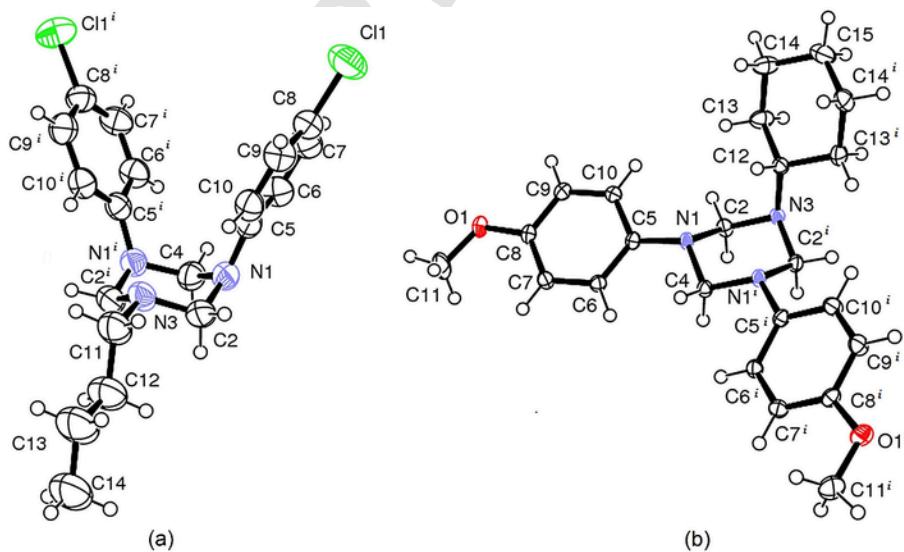


Fig. 1. Molecular structures of 1b (a) and 2b (b) with the atom-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

**Table 1**  
Structural parameters of the compounds.

1b	X-Ray	DFT	2b	X-Ray	DFT
Bond distances					
C11-C8	1.744	1.761	N1-C5	1.417	1.420
N1-C5	1.410	1.420	C4-N1	1.454	1.457
N1-C2	1.452	1.453	N1-C2	1.479	1.481
C4-N1 <sup>1</sup>	1.466	1.468	O1-C8	1.374	1.369
N3-C2 <sup>1</sup>	1.461	1.469	O1-C11	1.421	1.416
N3-C11	1.468	1.466	N3-C2 <sup>1</sup>	1.449	1.452
N1-C4	1.466	1.468	N3-C12	1.480	1.490
C2-N3	1.461	1.469	C5-C6	1.399	1.401
C5-C6	1.403	1.406	C2-N3	1.144	1.147
C5-C10	1.389	1.404	C5-C10	1.408	1.411
C6-C7	1.372	1.391	C6-C7	1.407	1.401
C11-C12	1.497	1.543	C7-C8	1.385	1.395
C12-C13	1.508	1.535	C8-C9	1.399	1.404
C13-C14	1.490	1.532	C9-C10	1.377	1.385
C8-C7	1.368	1.395	C12-C13	1.526	1.543
C8-C9	1.374	1.392	C13-C14 <sup>1</sup>	1.524	1.538
C10-C9	1.385	1.395	C14-C15	1.512	1.532
C11-C12	1.497	1.543	C15-C14 <sup>1</sup>	1.512	1.532
C12-C13	1.508	1.535			
C13-C14	1.490	1.532			
Bond angles (°)					
C5-N1-C2	118.22	118.91	C5-N1-C4	116.59	116.45
C5-N1-C4	118.58	118.20	C5-N1-C2	114.22	116.16
C2-N1-C4	109.76	110.13	C4-N1-C2	110.05	110.43
N1-C2-N3	111.32	112.13	C8-O1-C11	117.03	117.89
C2 <sup>1</sup> -N3-C2	107.10	109.17	N3-C2-N1	111.69	112.02
C2i-N3-C11	114.43	114.49	C2i-N3-C2	106.94	106.90
C10-C5-C6	116.95	118.19	C2-N3-C12	113.73	115.22
C10-C5-N1	122.93	123.11	N1 <sup>1</sup> -C4-N1	108.65	109.74
C6-C5-N1	119.91	118.62	C6-C5-C10	117.58	117.42
N1-C4-N1 <sup>1</sup>	111.80	113.09	C6-C5-N1	124.06	123.51
C7-C8-C9	120.50	120.49	C10-C5-N1	118.31	119.04
C7-C8-C11	119.76	119.68	C5-C6-C7	121.59	121.51
C9-C8-C11	119.77	119.83	C8-C7-C6	119.69	120.13
C9-C10-C5	121.25	120.89	O1-C8-C7	125.38	125.16
C8-C9-C10	119.80	119.73	O1-C8-C9	115.19	115.85
C7-C6-C5	121.78	121.24	C7-C8-C9	119.42	118.99
N3-C11-C12	117.30	118.26	C10-C9-C8	120.51	120.51
C8-C7-C6	119.70	119.43	C9-C10-C5	121.19	121.43
C11-C12-C13	113.40	113.24	N3-C12-C13 <sup>1</sup>	110.79	110.31
C14-C13-C12	111.80	111.91	C13 <sup>1</sup> -C12-C13	108.83	109.21
			C14-C13-C12	111.42	112.83
			C14-C15-C14 <sup>1</sup>	110.60	110.14
Torsion angles (°)					
C5-N1-C2-N3	-81.70	-85.35	C5-N1-C2-N3	166.33	165.41
C4-N1-C2-N3	58.60	55.68	C4-N1-C2-N3	-60.30	-59.15
C2 <sup>1</sup> -N3-C2-N1	-61.40	-57.51	N1-C2-N3-C2 <sup>1</sup>	58.94	58.94
N1-C2-N3-C11	170.70	172.66	N1-C2-N3-C12	-67.48	-70.45
C5-N1-C4-N1 <sup>1</sup>	85.80	87.56	C5-N1-C4-N1 <sup>1</sup>	-169.80	-168.81
C2-N1-C4-N1 <sup>1</sup>	-54.30	-53.78	C2-N1-C4-N1 <sup>1</sup>	58.00	55.89

tramolecular C10-H10...O1 (C10-H10: 0.930 Å, H10...O1: 2.704 Å, C10...O1: 3.374 Å,  $\angle$ C10H10O1: 129.63°) and C4-H6B...N3 (C4-H6B: 0.923 Å, H6B...N3: 2.730 Å, C4...N3: 3.653 Å,  $\angle$ C4H6BN3: 179.56°) hydrogen bonds and weak C11-H11C...Cg (C11-H11C: 0.961 Å, H11C...Cg: 3.474 Å, C11...Cg: 4.320 Å,  $\angle$ C11H11CCg: 148.21°) intermolecular interactions. In the crystal structure of 2b, the molecules are stacked in alternating layers along the b axis (Fig. 2b).

### 3.2. FTIR studies

FTIR spectra have been used to analysis the chemical bonding and structures, and are given in Fig. 3. The characteristic bands of 1b are as follows: CH aromatic stretching at 3090-3030 cm<sup>-1</sup>, aliphatic CH<sub>3</sub> stretching at 2954 cm<sup>-1</sup>, aliphatic CH<sub>2</sub> stretching at 2930 cm<sup>-1</sup>, aromatic rings at 1592 cm<sup>-1</sup>, amine III CN stretching at 1357 cm<sup>-1</sup>, CN ph-NR<sub>2</sub> stretching 1280 cm<sup>-1</sup> and C-Cl stretching at 737 cm<sup>-1</sup>.

The computed and scaled values of these modes are 3108-3057, 2962, 2926, 1591, 1351, 1274 and 752 cm<sup>-1</sup> correspondingly. Similar bands of 2b are as follows: CH aromatic stretching at 3060-3036 cm<sup>-1</sup>, aliphatic CH<sub>3</sub> stretching at 2996 cm<sup>-1</sup>, aliphatic CH<sub>2</sub> stretching at 2931 cm<sup>-1</sup>, aromatic rings at 1619-1510 cm<sup>-1</sup>, amine III CN stretching at 1355 cm<sup>-1</sup> and methoxy O-C stretching at 1040 cm<sup>-1</sup>. The theoretical values are found as 3101-3032, 2976, 2921, 1614-1507, 1348 and 1042 cm<sup>-1</sup> respectively. All bands are observed in the expected regions and similar bands were shown earlier [3,4,14]. As seen from Fig. 3, the theoretical data are also in good agreement with the experimental values.

### 3.3. Structure and activity relationship

Values of minimum inhibitory concentrations for both compounds are presented in Table 2. Investigation of anti-bacterial screening exhibits that 1b shows promising activity against *Escherichia coli*. Furthermore, it demonstrates good activity against *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*. However, 2b has poor activity against *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* and *Staphylococcus aureus*. Table 2 also indicates that both compounds are inactive against *Fusarium moniliforme* and exhibit inhibitory effect against *Aspergillus flavus*. Further, 1b and 2b are inactive against *Penicillium chrysogenum* and *Aspergillus niger*, respectively, whereas they show inhibitory effects against *Aspergillus niger* and *Penicillium chrysogenum*.

By comparing with our previous data [4], it is found that 1b is the most promoter among all the compounds. Anti-bacterial activity of 1b is very close to the compound 4a which has similar structure by the two p-chlorophenyl substituents in the axial position. 1b has same antifungal effect with compound 4a towards *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* and *Fusarium moniliforme*, but a different effect towards *Penicillium chrysogenum*. Hence, the biological effect of the compounds increases by the presence of two p-chlorophenyl substituents in the axial position. The data of the biological effect on 1,3,5-triazacyclohexene derivatives, however, which contain p-methoxyphenyl substituent such as 2b, is not available for comparison.

DFT was also used to research the relationships between biological activity and chemical structure which are based on the fundamental hypothesis that biological properties are functions of the molecular structure [15,16]. For example, anti-bacterial activity is related with the function of LUMO. Compounds which have low LUMO energy are more highly motivated to accept electrons than those with higher energy since incoming electrons are received in LUMO. Therefore, they indicate higher activity [4]. When we investigate some energetic descriptors of 1b and 2b, it is found that their LUMO energies are -0.356 eV and -0.066 eV correspondingly. 1b is in lower LUMO value than 2b and it has higher activity. Computational findings are in good agreement with measured values. Meantime, the investigated molecules have same electrical band gap and chemical hardness as 4.955 eV and 2.478 eV, respectively, though they have different frontier molecular energies (HOMO: -5.311 eV for 1b and -5.021 eV for 2b). Moreover, DOS spectra of the compounds are given in Fig. 4 together with models of frontier orbitals of molecules. HOMOs of 1b and 2b are localized on almost all atoms of their R<sub>1</sub> substituents while their LUMOs are localized on almost all atoms of their R<sub>1</sub> substituents except Cl halogen or O-CH<sub>3</sub> groups and without N-R<sub>1</sub> regions. Thus, HOMOs have antibonding characters whereas LUMOs show bonding characters.

Nucleophilicity and electrophilicity are the fundamental basis of chemical reactivity. Certain electrophilic or nucleophilic sites of the

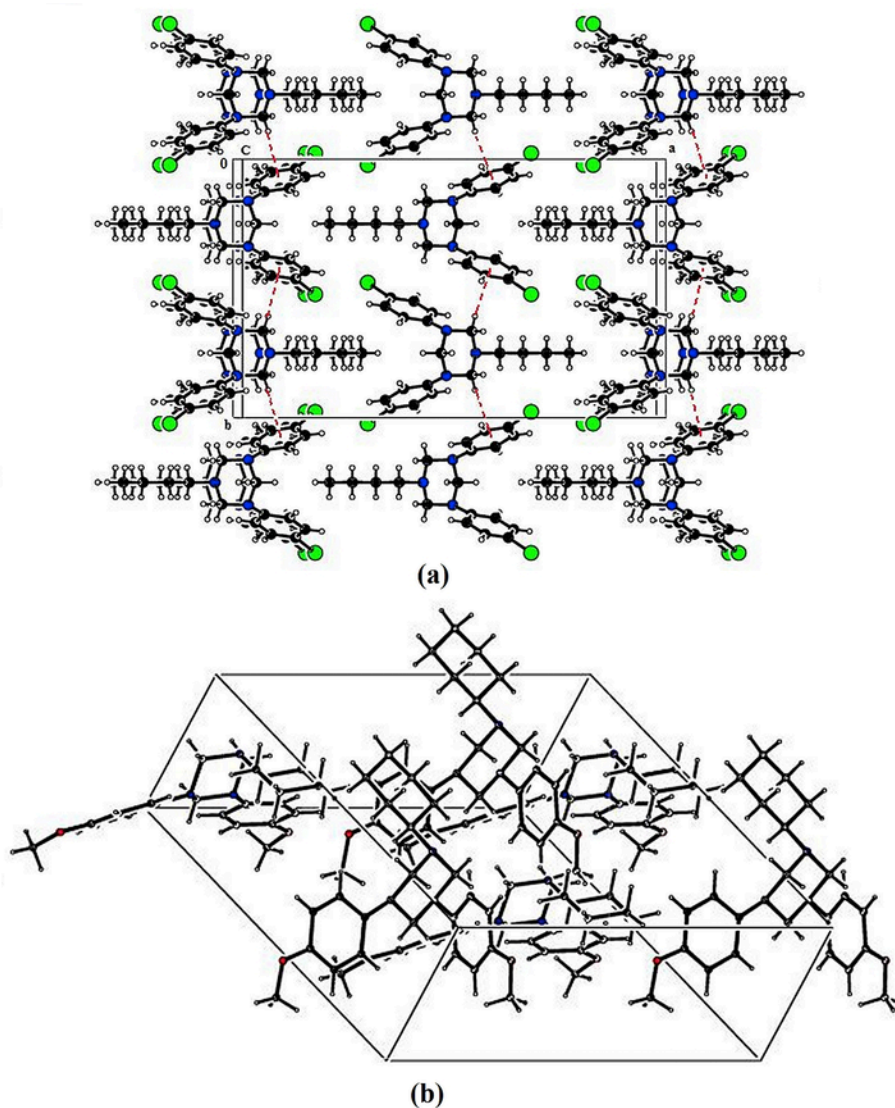


Fig. 2. Packing views of 1b (a) and 2b (b).

compound can bind to nucleophilic or electrophilic region of the receptor. One of the important approach for the analysing of the drug and receptor binding mechanism is EPS [17]. Electrostatic potential energy maps of 1b and 2b are given in Fig. 5. According to results, electrophiles interact red areas which seem as the most probable candidates as active sites for the compounds while nucleophiles attack blue regions.

#### 4. Conclusions

The study related with two new unsymmetrically substituted (1,3,5) triazacyclohexanes derivatives prepared from two amines and formaldehyde allowed to clarify the conformational consequences and showed that the triazacyclohexane rings prefer chair conformation by an equatorial form of alkyl group and diaxial orientation of aryl groups for 1b and diequatorial forms of aryl groups and an axial

orientation of alkyl group for 2b. Both structures crystallize in orthorhombic lattice systems by different space group and hall symbol. 1b has halogen chloro atoms as pharmacophore and it showed better antimicrobial activity proving probably the relation between structure and activity, as compared with the used microorganisms. The biological activity of 1,3,5-triazacyclohexene derivatives increases with the presence of two p-chlorophenyl substituents in the axial position. It has been also found theoretically that the compound 1b with lower energy for the lowest unoccupied orbital concluded its higher activity. For the all investigations, there are good agreements between the experimental and theoretical findings.

#### Acknowledgements

Authors would like to acknowledge Prof. Mustapha Bouhenguel from University of Larbi Ben Mhidi for providing synthesis facilities.

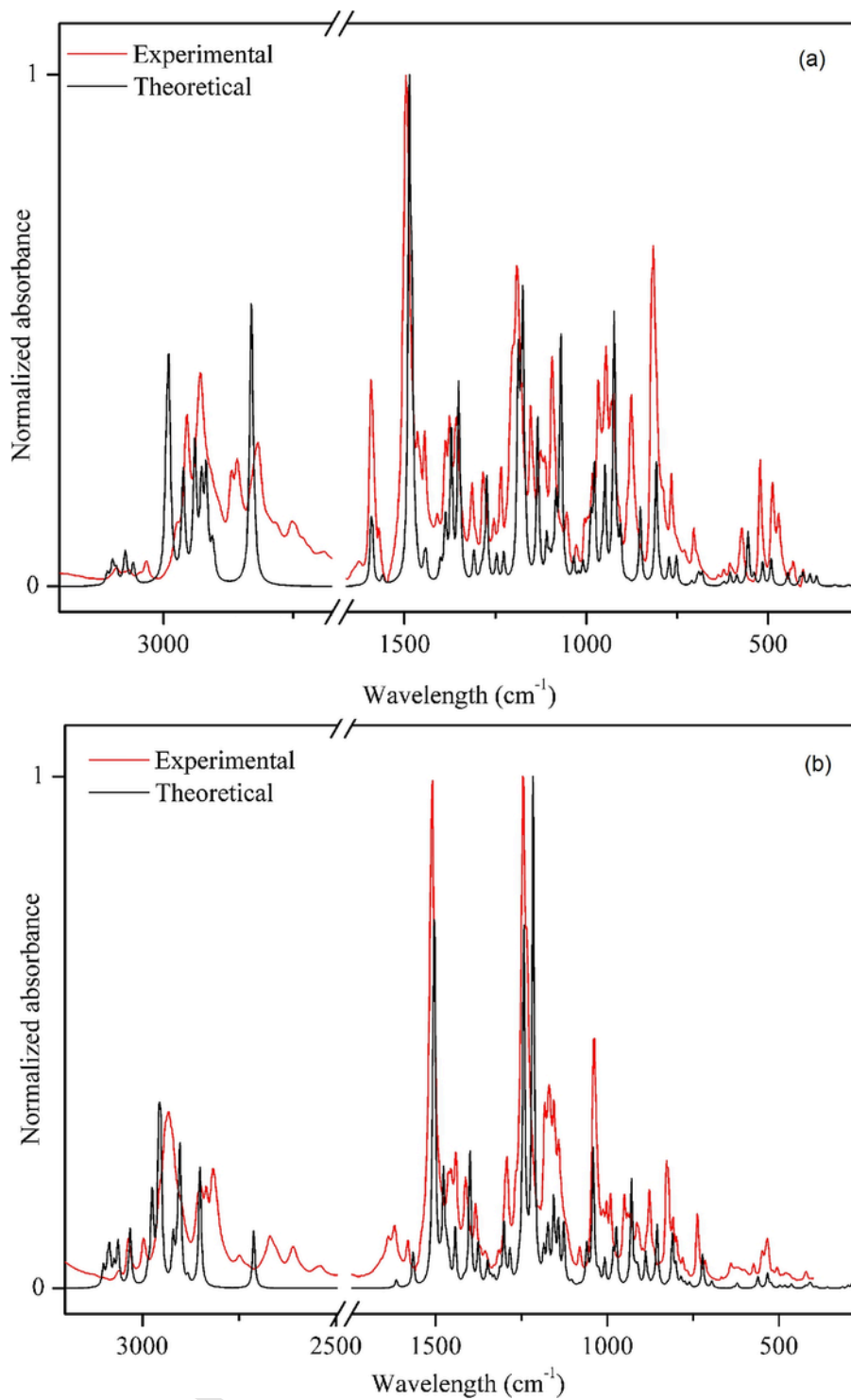
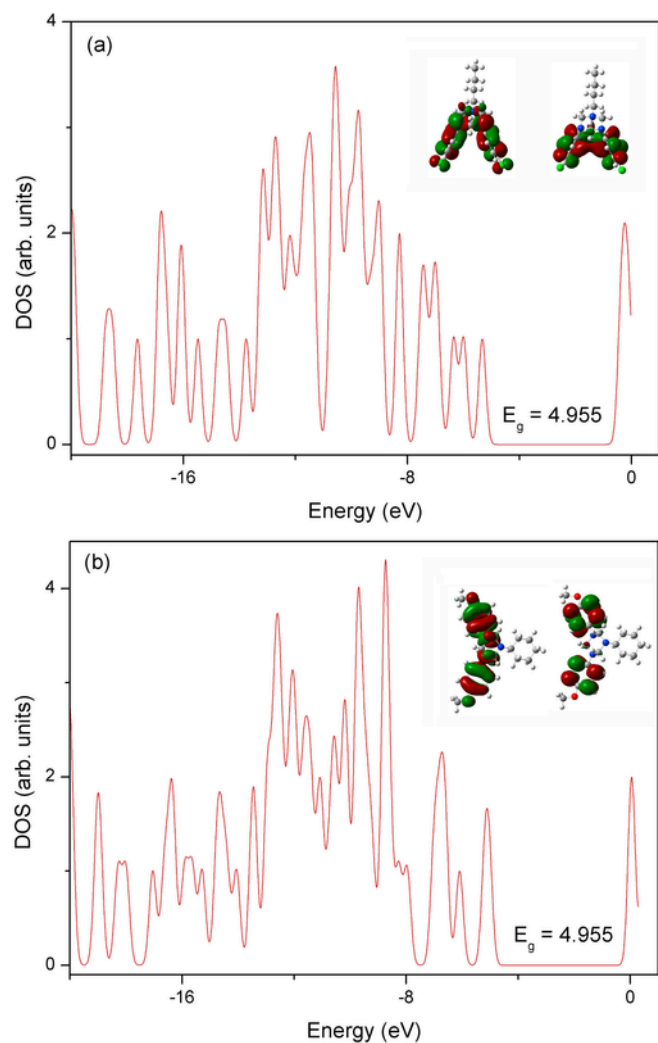


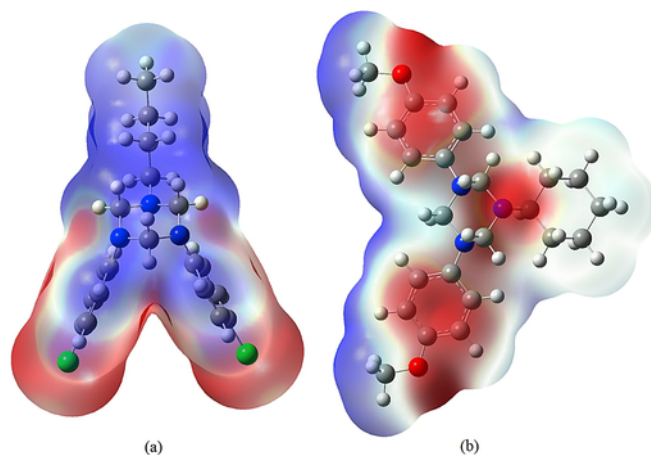
Fig. 3. Experimental and theoretical IR spectra of 1b (a) and 2b (b).

**Table 2**  
Screening of anti-bacterial and anti-fungal activities.

Compound	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
1b	14	18	25	17
2b	9	10	15	21
Penicilin	18	25	40	17
Dms0	–	–	–	–
Compound	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Pencillium chrysogenum</i>	<i>Fusirium moneliforme</i>
1b	–	–	+	+
2b	+	–	–	+
Greseofulvin	–	–	–	–
Control	+	+	+	+



**Fig. 4.** DOS spectra and molecular frontier orbitals of 1b (a) and 2b (b).



**Fig. 5.** Electrostatic potential maps of 1b (a) and 2b (b).

## References

- [1] J.G. Miller, E.C. Wagner, Reduction studies of schiff bases. II. The polymeric states and the structures of methylene-aniline and methylene-para-toluidine. The condensation of aniline and acetaldehyde, *J. Am. Chem. Soc.* 54 (1932) 3698–3706.
- [2] M.V. Baker, M.C. Palermo, B.W. Skelton, A.H. White, Titanium (IV) imido complexes of 1,3,5-trialkyl-1,3,5-triazacyclohexanes, *Aust. J. Chem.* 52 (1999) 179–184.
- [3] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformations of 1,3,5-triaryl-1,3,5-triazacyclohexanes: comparison of the o-, m-, and p-fluorophenyl compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1989) 585–587.
- [4] M. Chebbah, A. Messai, D. Bilge, A. Bouchemma, C. Parlak, New unsymmetrically substituted triazacyclohexanes: synthesis, characterisation, antimicrobial properties and DFT study, *J. Mol. Struct.* 1129 (2017) 152–159.
- [5] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al., Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [6] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors, *J. Phys. Chem.* 111 (2007) 11683–11700.
- [7] S. Latreche, A. Bouchemma, S. Bouacida, M. Bouhenguel, A. Mousser, 3,5-Bis(4-fluorophenyl)-1-propyl-1,3,5-triazacyclohexane, *Acta Cryst. E* 62 (2006) o4674–o4675.
- [8] L. Lefrada, A. Bouchemma, M. Bouhenguel, A. Ferhati, M. Chebbah, Synthesis and characterization of 1,3-bis(4-bromophenyl)-5-propyl-1,3,5-triazine, *Eur. J. Chem.* 3 (2012) 404–405.
- [9] N.W. Larsen, E.L. Hansel, F.M. Nicolais, Far infrared investigation of aniline and 4-fluoroaniline in the vapour phase, Inversion and torsion of the amino group, *Chem. Phys. Lett.* 43 (1976) 584–586.
- [10] R. Cervellati, A. Dal Borgo, D.G. Lister, The microwave spectrum of N,N-dimethylaniline, *J. Mol. Struct.* 78 (1982) 161–167.
- [11] A. Hastie, D.G. Lister, R.L. McNeil, J.K. Tyler, Substituent effects in benzene: the microwave spectrum of p-fluoroaniline, *J. Chem. Soc. D.* (1970) 108–109.
- [12] A. Bouchemma, P.H. McCabe, G.A. Sim, Conformation of 1,3,5-tricyclohexyl-1,3,5-triazacyclohexane, *Acta Cryst. C* 44 (1988) 1469–1472.
- [13] Z. Niu, J.E. Boggs, The structure of aniline, *J. Mol. Struct. Theochem.* 109 (1984) 381–389.
- [14] D. Adam, P.H. McCabe, G.A. Sim, A. Bouchemma, Conformational study of 1,3,5-tris-(o-methoxyphenyl)-1,3,5-triazacyclohexane and 1,3,5-tris-(p-methoxyphenyl)-1,3,5-triazacyclohexane, *Acta Cryst. C* 51 (1995) 246–249.
- [15] J. Kawakami, H. Kakinami, N. Matsushima, A. Nakane, H. Kitahara, M. Nagaki, S. Ito, Structure-activity relationship analysis for antimicrobial activities of tryptanthrin derivatives using quantum chemical calculations, *J. Comput. Chem. Jpn.* 12 (2013) 109–112.
- [16] A.K. Bhattacharjee, D.J. Skancho, B. Jennings, T.H. Hudson, J.J. Brendle, K.A. Werbovetz, Analysis of stereoelectronic properties, mechanism of action and pharmacophore of synthetic indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-dione derivatives in relation to antileishmanial activity using quantum chemical, cyclic voltammetry and 3-d-QSAR Catalyst procedures, *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002) 1979–1989.
- [17] A.M. Bernardino, H.C. Castro, I.C. Frugulhetti, et al., SAR of a series of anti-HSV-1 acridone derivatives, and a rational acridone-based design of a new anti-HSV-1 3H-benzo[b]pyrazolo[3,4-h]-1,6-naphthyridine series, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 313–321.