



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Sciences de la matière

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière

Filière : chimie

Option : Chimie organique

Thème :

**RÉCEPTEUR MOLÉCULAIRE POUR L'OPTIQUE : SYNTHÈSE,
CARACTÉRISATION ET ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE LA
RECONNAISSANCE DES IONS**

Présenter par :

Nour El-houda AOUIMEUR

Devant le jury :

Mr. Brahim HARKATI	Professeur	U. Tébessa	Président
Mme. Amel ZITOUNI	M.C.B	U. Tébessa	Encadrante
Mme. Sabrina BOUGUessa	M.C.A	U. Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 22-06-2022



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département de science de la matière

Filière : **Chimie**

Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat (A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)

Nom et prénom : **Nour el-houda AOUIMEUR**

Régulièrement inscrit (e) : **Master 2^{ème} année**

N de carte d'étudiant : **161634023060**

Année universitaire : **2021/2022**

Domaine : **Science de la matière**

Filière : **Chimie**

Spécialité : **Chimie organique**

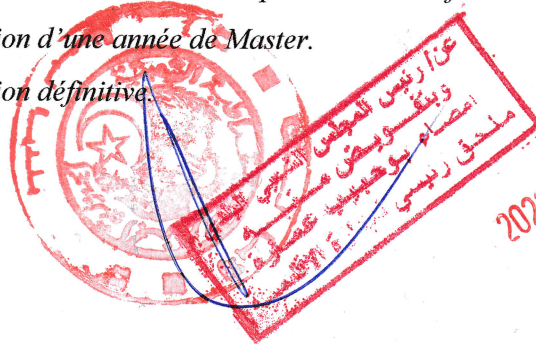
Intitulé : Récepteur moléculaire pour l'optique : synthèse, caractérisation et étude préliminaire de la reconnaissance des ions.

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

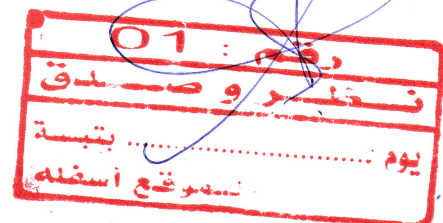
L'étudiant sera convoqué devant le conseil discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.



Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant (e)





Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département sciences de la matière.....

Filière : Chimie.....

Spécialité : Chimie organique.....

Année universitaire : 2021/2022



Formulaire de levée de réserves après soutenance d'un Mémoire de Master

Données d'identification du candidats (es) :

Nom et prénom du candidat : *Nour El-houda ADUIMEUR*

Intitulé du Sujet : *Récepteur moléculaire pour l'optique : synthèse, caractérisation et étude préliminaire de la reconnaissance des ions*

Données d'identification du membre de jury :

Nom et prénom : *HARKAT IBRAHIM*

Grade : *Professeur*

Lieu d'exercice : Université Larbi Tébessi – Tébessa-

Vu le procès-verbal de soutenance de la thèse sus citée comportant les réserves suivantes :

Quelques fautes (Introduction + chapitre III)

Et après constatation des modifications et corrections suivantes :

Toutes les fautes ont été corrigées

Je déclare en ma qualité de président de jury de soutenance que le mémoire cité remplit toutes les conditions exigées et permet au candidat de déposer son mémoire en vue de l'obtention de l'attestation de succès.

Le :

Président de jury de soutenance : (Nom/Prénom et signature)

[Signature] *06/07/2022*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

En premier lieu je tiens à remercier dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, le courage, la volonté et la patience et qu'il m'a inspiré les bons pas afin de réaliser ce modeste travail.

*Je tiens à remercier Mme **Amel ZITOUNI**, mon encadrante, de m'avoir conseillé, guidé et soutenue pendant cette année. Je la remercie d'avoir su me transmettre son savoir scientifique et son goût pour la recherche. Merci de sa disponibilité, de sa patience, de sa générosité scientifique et de son ouverture d'esprit, qui ont été à l'origine de nombreuses idées ambitieuses et intéressantes. Je lui suis particulièrement reconnaissante de la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ce travail.*

*Mes plus sincères remerciements au monsieur le professeur **Abdelkrim GOUASMIA**, directeur du laboratoire de matériaux organique et hétérochimie (LMOH), de m'avoir accueilli au sein du laboratoire, me permettant de mener à bien ce travail dans d'excellentes conditions.*

Je remercie sincèrement tous les membres du jury d'avoir accepté de lire et de juger ce travail :

*Monsieur **Brahim HARKATI** Professeur à l'université Larbi Tébessi, Tébessa pour m'avoir honoré de présider le jury de ce travail.*

*Madame **Sabrina BOUGUESSA**, Maitre de conférences à l'université Larbi Tébessi, Tébessa, pour m'avoir participé avec intérêt à mon jury de mémoire en qualité d'examinatrice.*

*Je remercie vivement Madame **Mabrouka BENHEDJ** enseignante au département de biologie Université Larbi Tébessi, Tébessa, pour son aide et ses conseils lors de la réalisation des tests d'activité antimicrobienne.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur **Abdelatif HLAÏMIA** pour leur inestimable aide et leur très grande gentillesse.*

*Je tiens également à remercier Monsieur **HMAÏDIA Hassen** pour son aide précieuse et collaborations.*

Je remercie plus particulièrement l'ensemble du personnel du laboratoire de matériaux organiques et hétérochimie

Il est de mon devoir d'exprimer mes remerciements à toute l'équipe pédagogique responsable de la formation de chimie.

Enfin, mes remerciements vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

A mes parents

Je vous dois tout. Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Aucune dédicace ne pourrait refléter la profondeur de mon amour. Vous trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance pour les sacrifices, la compréhension et le soutien dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

A mes sœurs et mes frères

Votre fraternité me réchauffe le cœur. Vous m'avez inlassablement soutenu et encouragé tout au long de mes études, que vous trouveriez dans ce travail l'expression de mon amour et mon profond respect.

« Abd El-alim, Khacula, Abd El-hakim, Chayma, Marouane »

A ma nièce

« Ouejdane »

A tous la famille

Un affectueux hommage

A tous mes amis (es)

En reconnaissance des liens de solidarité et de sympathie qui nous ont toujours réunis

« Chayma, Nacera »

Grand Merci à

« Mme. Zitouni »

Nour El-houda ...

Résumé

Les hydrazones constituent une classe importante de composés organiques qui a reçu beaucoup d'intérêts ces dernières années, à cause de leurs applications dans divers domaines tels que : la biologie, la chimie supramoléculaire et la catalyse.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au cours de ce travail, à la synthèse de nouvelles architectures moléculaires capables de détecter à la fois des cations métalliques et / ou des anions inorganiques.

L'accès à ce type de molécules nécessite l'utilisation d'une réaction de condensation acido-catalysée entre le 5-Bromopyridine-3-carboxaldehyde et une hydrazine commerciale. L'identification des nouveaux récepteurs a été établie par les techniques spectroscopiques RMN1H, IR et UV-Vis et ont fait l'objet d'une étude électrochimique et théorique.

Une étude de reconnaissance des ions par spectroscopie UV-Visible a été réalisée. Ces architectures moléculaires montrent une efficacité importante de détecter les anions avec une meilleure sélectivité pour l'anion fluorure. Une bonne affinité vis-à-vis un nombre important de cations métallique a été également observée. Une étude préliminaire de réversibilité pour régénérer le récepteur protoné a été réalisée.

Une étude préliminaire de l'activité biologique (antioxydante, antibactérienne et antifongique) des récepteurs synthétisés a été étudiée in vitro. Le composé testé présente une activité antioxydante considérable, mais inférieure à celle de l'acide ascorbique utilisé comme référence. Tandis que, l'activité antibactérienne et l'activité antifongique ont été évaluées par la méthode des disques où l'un des deux récepteurs a légèrement inhibé la croissance de quelques souches bactériennes avec des zones d'inhibition variées entre 9 et 11 mm.

Mots clés :

Récepteur, Hydrazone, Reconnaissance Moléculaire, Activité Antioxydante, Fluorure, Spectroscopie UV-Visible, Inhibition.

Abstract

Hydrazones are an important class of organic compounds that has received a lot of interest in recent years, because of their applications in various fields such as biology, supramolecular chemistry and catalysis.

In this context, we have been interested during this work, in the synthesis of new molecular architectures capable of detecting both metallic cations and/ or inorganic anions.

Access to these types of molecules requires the use of an acid-catalyzed condensation reaction between 5-Bromopyridine-3-carboxaldehyde and a commercial hydrazine. The identification of the new receptors was established by the spectroscopic techniques NMR¹H, IR and UV-Vis and were the subject of an electrochemical and theoretical study.

An ion recognition study by UV-Visible spectroscopy was carried out. These molecular architectures show an important efficiency to detect anions with better selectivity for fluoride anion. A good affinity with a large number of metallic cations was also observed. A preliminary reversibility study to regenerate the protonated receptor was conducted.

A preliminary study of the biological activity (antioxidant, antibacterial and antifungal) of the synthesized receptors was studied in vitro. The compound tested has considerable antioxidant activity, but less than the ascorbic acid used as a reference. While, antibacterial activity and antifungal activity were evaluated by the method of disks where one of the two receptors slightly inhibited the growth of some bacterial strains with various inhibition zones between 9 and 11 mm.

Keywords:

Receptor, Hydrazone, Molecular Recognition, Antioxidant Activity, Fluoride, UV-Visible Spectroscopy, Inhibition.

ملخص

تعد الهيدرازونات فئة مهمة من المركبات العضوية التي حظيت باهتمام كبير في السنوات الأخيرة، بسبب تطبيقاتها في مجالات مختلفة مثل: علم الأحياء، الكيمياء فوق الجزيئية والتحفيز.

في هذا السياق، نحن مهتمون خلال هذا العمل بتركيب بنى جزيئية جديدة قادرة على اكتشاف كل من الكاتيونات المعدنية و/أو الأنيونات غير العضوية.

الوصول إلى هذا النوع من الجزيئات يتطلب استخدام تفاعل تكثيف محفز بالحمض بين 5-بروموبيريدين-3-كربوكسالديهايد وهيدرازين تجاري. تم تحديد هوية المستقبلات الجديدة بواسطة تقنيات التحليل الطيفي: الرنين المغناطيسي النووي، مطيافية الأشعة تحت الحمراء ومطيافية الأشعة فوق البنفسجية المرئية وكانت موضوع دراسة كهروكيميائية ونظرية.

تم إجراء دراسة التعرف على الأيونات بواسطة التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية. تُظهر هذه البنى الجزيئية كفاءة كبيرة في اكتشاف الأنيونات مع انتقائية أفضل لأنيون الفلوريد. كما لوحظ تقارب جيد مع عدد كبير من الكاتيونات المعدنية. تم إجراء دراسة أولية لقابلية الانعكاس لتجديد المستقبل غير منزوع البروتون.

تمت دراسة أولية للنشاط البيولوجي (مضاد الأكسدة، مضاد البكتيريا ومضاد الفطريات) للمستقبلات المركبة في المختبر. يُظهر المركب الذي تم اختباره نشاطاً كبيراً مضاداً للأكسدة، ولكنه أقل من نشاط حمض الأسكوربيك المستخدم كمرجع. بينما تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا والنشاط المضاد للفطريات من خلال طريقة الأقراص حيث أدى أحد المستقبلين إلى تثبيط نمو بعض السلالات البكتيرية مع مناطق تثبيط مختلفة تتراوح بين 9 و 11 ملم.

الكلمات المفتاحية:

مستقبلات، هيدرازون، التعرف الجزيئي، نشاط مضادات الأكسدة، الفلوريد، التحليل الطيفي للأشعة المرئية وفوق البنفسجية، التثبيط.

Table de matière

Introduction générale	1
------------------------------------	----------

Chapitre I : Synthèse bibliographique concernant la chimie supramoléculaire

I. La chimie supramoléculaire.....	3
I.1 Les types des systèmes supramoléculaires	6
I.2 Les types d'interactions dans la chimie supramoléculaire	7
II. Notion générale sur les récepteurs moléculaires	8
II.1 Les différents types de récepteurs moléculaires	9
II.2 Les éthers couronnes, les cryptands et les sphérands	9
II.2.1 Les cyclophanes et les cavitands	10
II.2.2 Les capsules moléculaires	11
II.2.3 Les cyclodextrines	11
II.2.4 Les calixarènes	12
II.2.5 Les rotaxanes	13
II.2.6 Les caténanes.....	13
II.2.7 Clip moléculaire	14
II.3 Les intérêts des quelques récepteurs.....	15
III. La reconnaissance moléculaire	16
III.1 Facteurs influençant la reconnaissance moléculaire.....	16
III.2 La reconnaissance des cations	17
III.3 La reconnaissance des anions	18
III.3.1 Reconnaissance des ions par des récepteurs chargés.....	20
III.3.2 Reconnaissance des ions par des récepteurs neutres	20
IV. Intérêts biologiques des dérivés d'hydrazones.....	21
IV.1 Activité antibactérienne.....	21
IV.2 Activité anti-tumorale.....	22
IV.3 Activité analgésique et anti-inflammatoire.....	22
IV.4 Activité antioxydante	23

Chapitre 2 : Synthèse et caractérisation des nouveaux récepteurs moléculaires

I. Bases de Schiff du type hydrazone	24
I.1 Description des hydrazones	24

I.1.1	La tautomérie.....	25
I.1.2	L'auto-oxydation	25
I.1.3	L'isomérisation géométrique	25
I.2	Méthodes de synthèse.....	26
I.2.1	Condensation avec un composé carbonylé.....	26
I.2.2	Couplage de Japp-Klingemann.....	26
I.2.3	Addition nucléophile sur un sel de diazonium	27
I.3	Propriétés et Réactivité.....	27
I.3.1	Propriétés des hydrazones	27
I.3.2	Réactivité des hydrazones	29
I.3.2.1	Réactivité vis-à-vis des Nucléophiles.....	30
I.3.2.2	Réactivité vis-à-vis d'électrophiles	30
I.3.3	La stabilité des hydrazones.....	30
II.	L'objectif du travail	31
II.1	Synthèse de molécule cible	32
II.1.1	Analyse rétrosynthétique.....	32
II.1.2	Synthèse de récepteurs L_{N1} et L_{N2}	32
II.1.3	Mécanisme réactionnel.....	33
II.2	Caractérisations	35
II.2.1	Spectroscopie UV-Visible.....	35
II.2.2	Spectroscopie infra-rouge.....	38
II.2.3	Spectroscopie RMN1H.....	38
II.3	Propriétés électrochimiques des ligands L_{N1} - L_{N2}	39
II.4	Etude des propriétés de solvatochromisme	41
II.5	Calculs théoriques	43

Chapitre 3 : Etude de la reconnaissance des ions et étude d'activités biologiques

I.	Etude de la reconnaissance des anions.....	46
I.1	Reconnaissance des Fluorures (F^-)	47
I.2	Reconnaissance de dihydrogenophosphates ($H_2PO_4^-$).....	48
I.3	Reconnaissance des ions hydroxydes (OH^-).....	48
I.4	Reconnaissance des Cyanures (CN^-)	50
I.5	Reconnaissance de tétrafluoroborates, bromures, perchlorate, hexafluorophosphate et hydrogensulfate	51
I.6	Comportement de L_{N1} avec le DMF.....	51
II.	Étude de la sélectivité.....	52

III. Etude préliminaire de la réversibilité.....	53
IV. Les complexes de métaux de transition à base de ligands hydrazone	56
IV.1 Coordination avec les métaux de transition.....	57
IV.1.1 Coordination avec le Cuivre.....	58
IV.1.2 Coordination avec le Fer	59
IV.1.3 Coordination avec le chrome.....	60
IV.1.4 Coordination avec le Mercure	60
IV.1.5 Coordination avec l'Aluminium.....	61
IV.1.6 Coordination avec le Zinc	62
IV.2 Détermination de la stœchiométrie du complexe formé.....	62
V. Evaluation biologique de nos ligands	64
V.1 Evaluation de l'activité antioxydante	65
V.1.1 Mode opératoire du test antioxydant	66
V.1.2 Résultats et discussion.....	67
V.2 Evaluation de l'activité antimicrobienne.....	68
V.2.1 Mise en œuvre pratique	69
V.2.2 Résultats et discussion.....	72
Conclusion générale	75

Liste des abréviations

4-NPH :	4-nitrophenylhydrazine.
ACN :	Acétonitrile
AcOEt :	Acétate d'éthyle
B3LYP :	Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr
BHA :	Butylhydroxyanisole
BHT :	Butylhydroxytoluène
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CD :	Cyclodextrine
DCM :	Dichlorométhane
DFT :	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF :	Diméthylformamide
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
DMSO-6 :	Diméthylsulfoxyde deutéré
DNPH :	2,4-dinitrophenylhydrazine
DPPH :	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl.
HOMO :	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
IC50 :	Concentration inhibitrice à 50%
IR :	Infra rouge
LUMO :	Orbitale moléculaire la plus basse inoccupée
MeOH :	Méthanol
MH :	Muller Hinton
<i>n</i>-BuLi :	<i>n</i> -butyllithium
RMN :	Résonance magnétique nucléaire

TBAF :	Tétrabutylammonium fluoride
TCI :	Transfert de charge moléculaire
THF :	Tétrahydrofurane
U.V :	UltraViolet
X :	Diamètres des zones d'inhibition
éq :	équivalente
M :	Molaire
λ :	Longueur d'onde
ν :	Nombre d'onde
Å° :	Angström
Pf :	Point de fusion
Rf :	Rapport frontal
Rdt :	Rendement
Hz :	Hertz
J :	Constante de couplage
χ :	Electronégativité
η :	Dureté
s :	Mollesse

Liste des figures

Figure 1 : lien hydrazonique associés avec la pyridine pour la reconnaissance de cations.....	2
Figure I.1 : modèle : clé - serrure.....	4
Figure I.2 : De la chimie moléculaire à la chimie supramoléculaire.	4
Figure I.3 : Les structures de la première cryptates (J-M. Lehn), corand (Pederson) et sphérand (D-J. Cram).....	5
Figure I.4 : Systèmes supramoléculaires hôte-invité.	6
Figure I.5 : Systèmes supramoléculaires auto-assemblé.....	6
Figure I.6 : Concept du récepteur moléculaire.....	8
Figure I.7 : (a) Exemple d'un éther couronne avec le cation K^+ , (b) éther couronne avec NH_3	9
Figure I.8 : Exemples d'un cryptand avec le cation de potassium.....	9
Figure I.9 : (a) Exemple d'un sphérand avec le Li^+ . (b) sphérand avec le Na^+	10
Figure I.10 : (a) Exemple de cyclophane (deltaphane) avec le cation Ag^+ . (b) Exemple de cyclophane avec naphthalène.	10
Figure I.11 : Exemples des cavitands.....	11
Figure I.12 : Exemple de capsule moléculaire.	11
Figure I.13 : Les caractéristiques des cyclodextrines.....	12
Figure I.14 : Formation de complexe d'inclusion.....	12
Figure I.15 : (a) Structure du Calix[n]arène. (b) un complexe de calix[6]arène.....	13
Figure I.16 : (a) Représentation schématique d'un rotaxane. (b) Rotaxane capteur d'ion Bromure.	13
Figure I.17 : (a) Représentation schématique de caténane. (b) caténane à base de TTF. (c) caténane à base de 1, 2,3-triazoles.	14
Figure I.18 : Exemple d'un clip pour la complexation d'une molécule neutre.....	15
Figure I.19 : Principe de la reconnaissance moléculaire ou ionique.	16
Figure I.20 : (a) Représentation schématique sur la complexation du cryptant avec cation (b) Représentation schématique sur la complexation d'éther couronne avec un cation.	17
Figure I.21 : Exemple sur la complexation d'un récepteur acyclique avec Cu(I).....	18
Figure I.22 : Exemples de récepteurs chargés.....	20
Figure I.23 : Exemple d'un récepteur neutre.	21
Figure I.24 : Structure des stérols hydrazones 1 et 2.	22
Figure I.25 : Structure d'un dérivé d'hydrazinoquinoxaline (composé 3).....	22
Figure I.26 : Structure de Composé 4.	22
Figure I.27 : Structure du composé 5.	23
Figure I.28 : Structure des composés 6.	23
Figure II. 1 : Structure générale des hydrazones.....	25
Figure II. 2 : Tautomérisation de l'hydrazone.	25
Figure II. 3 : Isomères configurationnelles d'une N-arylhydrazone.	26
Figure II. 4 : Classification des centres de réactivité.....	28
Figure II. 5 : Hydrazone équivalent d'une imine et d'énamine.	28
Figure II. 6 : Sites de réactivité typiques des hydrazones.	29

Figure II. 7 : Modèle structural des molécules cibles.	31
Figure II. 8 : Cristaux du récepteurs L_{N1} sous microscope.	33
Figure II. 9 : Cristaux du récepteurs L_{N2} sous microscope.	33
Figure II. 10 : Spectre d'absorption UV-visible de L_{N1} ($5.5 \times 10^{-5} M$), 3-Bromo-5-formylpyridine (10^{-4}) et 2,4-DNPH (10^{-4}).	35
Figure II. 11 : Spectre d'absorption UV-visible de L_{N2} ($6.2 \times 10^{-5} M$), 3-Bromo-5-formylpyridine ($10^{-4} M$) et 4-nitrophénylhydrazine ($1.3 \times 10^{-4} M$).	36
Figure II. 12 : Spectre d'absorption UV-visible de L_{N1} ($5.5 \times 10^{-5} M$) et L_{N2} ($6.2 \times 10^{-5} M$).	37
Figure II. 13 : Spectre IR du composé L_{N1}	38
Figure II. 14 : Spectre RMN1H du composé L_{N1}	39
Figure II. 15 : Volampérogramme cyclique des ligands L_{N1} - L_{N2} (DMSO- Bu_4NBF_4 ($10^{-1} M$), $v = 1000$ mV/s. ET en platine).	40
Figure II. 16 : Spectres d'absorption de a) ligand L_{N1} , b) Ligand L_{N2} et c) l'effet chromique de L_{N1} et L_{N2} dans différents solvants ($10^{-5} M$).	41
Figure II. 17 : Géométries optimisées pour L_{N1} et L_{N2} a) Vue 1 et b) Vue 2.	43
Figure III. 1 : combinaison TTF - DNPH, réponse colorimétrique en présence des anions.	46
Figure III. 2 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de F^- . (b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N2} en présence de F^-	47
Figure III. 3 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de $H_2PO_4^-$. (b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N2} en présence de $H_2PO_4^-$	48
Figure III. 4 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de OH^- . (b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N2} en présence de OH^-	49
Figure III. 5 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de CN^- . (b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N2} en présence de CN^-	50
Figure III. 6 : (a) Spectre UV-Vis de L_{N1} en présence de 4 équivalents de ClO_4^- , HSO_4^- , BF_4^- , Br^- et PF_6^- . (b) Spectre UV-Vis de L_{N2} en présence de 4 équivalents de ClO_4^- , HSO_4^- , BF_4^- , Br^- et PF_6^-	51
Figure III. 7 : (a) Évolution du spectre UV-visible de L_{N1} dans le DCM lors de l'ajout de DMF. (b) Évolution du spectre UV-visible et effet chromique de L_{N1} dans le DMF lors de l'ajout de F^-	52
Figure III. 8 : (a) spectre UV-Vis de L_{N1} en présence de 0.5éq de F^- , 4éq et 15.8éq d' $H_2PO_4^-$. (b) spectre UV-Vis de L_{N2} en présence de 1.5éq de F^- et 4éq d' $H_2PO_4^-$	53
Figure III. 9 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de F^- . (b) Évolution du spectre UV-vis et effet chromique de ($L_{N1}+F^-$) lors de l'ajout de Ni^{+2}	54
Figure III. 10 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de ($L_{N1}+OH^-$) lors de l'ajout de H^+ . (b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de ($L_{N2}+OH^-$) lors de l'ajout de H^+	55
Figure III. 11 : (a) Changements dans le rapport de l'absorbance à 392 et 509 nm de L_{N1} . (b) Changements dans le rapport de l'absorbance à 415 et 563 nm de L_{N2}	56
Figure III. 12 : Évolution du spectre UV-visible de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Cu^{2+}	58
Figure III. 13 : (a) Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Fe^{3+} . (b) Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Fe^{2+}	59
Figure III. 14 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Cr^{3+}	60

Figure III. 15 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Hg^{2+}	61
Figure III. 16 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Al^{3+}	61
Figure III. 17 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Zn^{2+}	62
Figure III. 18 : (a) Illustration d'un job plot pour une stœchiométrie 1 :1. (b, c) Illustration d'un job plot pour une stœchiométrie 1 : 2.....	63
Figure III. 19 : (a) Job plots obtenus à partir des données d'absorbance (b) effet chromique du récepteurs L_{N1} et L_{N2} lors de l'interaction avec les ions F^-	64
Figure III. 20 : Variation de % d'inhibition en fonction de la concentration de l'acide ascorbique.....	67
Figure III. 21 : Pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de composé L_{N2}	67
Figure III. 22 : Préparation des milieux de culture.	70
Figure III. 23 : Ensemencement et application de test antibactérienne.	71
Figure III. 24 : Antibiogrammes de la souche bactérienne Bacillus cereus.	73
Figure III. 25 : Antibiogrammes de la souche bactérienne Pseudomonas. A.	73
Figure III. 26 : Antibiogrammes de la souche bactérienne S. aureus.	73
Figure III. 27 : Antibiogrammes de la souche bactérienne E. coli.	74
Figure III. 28 : Antibiogrammes de la souche levure Candida albicans L23 avec le Témoin.....	74
Figure III. 29 : Antibiogrammes de la souche levure Candida albicans L43 avec le Témoin.....	74

Liste des schémas

Schéma II. 1 : Auto-oxydation de l'hydrazone.	25
Schéma II. 2 : Condensation avec un composé carbonylé.	26
Schéma II. 3 : Couplage de Japp-Klingemann.	27
Schéma II. 4 : Synthèse d'hydrazone avec addition de butyl-lithium sur α -diazo ester.	27
Schéma II. 5 : Caractère nucléophile et électrophile.	28
Schéma II. 6 : Synthèse d'amines chirales.	30
Schéma II. 7 : Exemple d'addition électrophile.	30
Schéma II. 8 : Principales formes mésomère de résonance d'une hydrazone.	31
Schéma II. 9 : Rétrosynthétique des molécules visées.	32
Schéma II. 10 : Synthèse de récepteurs L_{N1} et L_{N2}	32
Schéma II. 11 : Mécanisme de formation des récepteurs cibles.	34
Schéma II. 12 : formes limites L_{N1} et L_{N2}	44
Schéma III. 1 : mécanisme de déprotonation par OH^-	49
Schéma III. 2 : mécanisme de déprotonation par F^-	50
Schéma III. 3 : Réduction du radical libre DPPH• en DPPH—H.	66

Liste des tableaux

Tableau I. 1 : Interactions non-covalentes.	8
Tableau II. 1 : Caractéristiques physicochimiques des récepteurs L_{N1} et L_{N2}	34
Tableau II. 2 : Valeurs des potentiels cathodique et anodique des composés L_{N1} - L_{N2}	40
Tableau II. 3 : Données spectrales d'absorption pour les récepteurs L_{N1} et L_{N2} dans différents solvants organiques de polarités différentes.	42
Tableau II. 4 : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO des composés synthétisés.	44
Tableau II. 5 : Paramètres énergétiques des composés L_{N1} - L_{N2}	45
Tableau III. 1 : différentes fractions en volumes de récepteur et TBAF dans chaque solution. .	64
Tableau III. 2 : Pourcentages d'inhibition à 10, 100 et 400 $\mu\text{g/ml}$ et les valeurs IC_{50} (μM) du L_{N2} et l'acide ascorbique.	68
Tableau III. 3 : Sensibilité et degré d'activité selon le diamètre d'inhibition.	71
Tableau III. 4 : Diamètre de zone d'inhibition (mm) des composés L_{N1} et L_{N2} vis-à-vis des souches testées.	72

Introduction

Générale

Les bases de Schiff constituent une catégorie intéressante de composés organiques qui sont très utilisés ces dernières années dans les différents domaines de la chimie. Leurs préparations se font aisément par la transformation de composés carbonyles sur action d'une variété d'amines primaires.

Ce type de composés organiques est doté d'une grande aptitude de réagir en qualité d'agents chélatants dans la complexation¹ des métaux de transition en raison de la présence dans leurs structures des groupements potentiellement donneurs de doublets électroniques et constituent aussi des intermédiaires importants en synthèse organiques et agents biologiquement actifs². Ils sont intensivement étudiés à cause de la flexibilité synthétique, sélectivité et sensibilité envers une grande variété de métaux et/ou des anions et se sont révélés très utiles dans la médecine comme antibiotiques, agents anti-inflammatoires et également dans l'industrie comme composés possédant des propriétés anticorrosives et leurs complexes dans la catalyse.

Il est à noter que la littérature est très abondante quant aux études des propriétés physico-chimiques des divers types de bases de Schiff³.

Les dérivés d'hydrazones de structure $R_1R_2C=N-NHR_3$ ⁴ sont des bases de Schiff largement utilisées en synthèse organique⁵ qui permettent et peuvent participer à un grand nombre de réactions, notamment comme précurseurs importants dans la synthèse de nombreux hétérocycles azotés. Ils sont obtenus par la conversion de dérivés carbonyles en composés imines, sur action de l'hydrazine. Une diversité de bases de Schiff hydrazone a pu être préparée par l'intermédiaire de ce type de réaction de condensation qui fait apparaître dans leurs structures le groupement azométhine et des fois la présence d'autres groupements fonctionnels. L'ensemble des chromophores confère aussi à ces composés des propriétés biologiques intéressantes et fait de ces dérivés hydrazones d'excellents agents en reconnaissance moléculaire des cations

¹ Ravikant, K. R., Review on synthesis and application of Schiff base and its transition metal complexes. *Res. J. Chem. Environ. Sci* **2014**, *2*, 1-4.

² (a) Temel, H.; İlhan, S.; Kilic, A.; Tas, E., Preparation and spectral characterization of new macrocyclic Ni (II) and Co (II) complexes derived from 1, 4-bis (2-carboxyaldehydephenoxy) butane and various diamines. *Journal of Coordination Chemistry* **2008**, *61* (9), 1443-1454. (b) İlhan, S., Synthesis and spectral studies of Cu (II), Ni (II), Co (II) macrocyclic complexes by template reaction of (\pm)-trans-1, 2-diaminocyclohexane, metal (II) nitrate and salicylaldehyde derivatives. *Journal of Coordination Chemistry* **2008**, *61* (22), 3634-3641.

³ (a) Ourari, A.; Ouari, K.; Moumeni, W.; Sibous, L.; Bouet, G. M.; Khan, M. A., Unsymmetrical tetradentate Schiff base complexes derived from 2, 3-diaminophenol and salicylaldehyde or 5-bromosalicylaldehyde. *Transition metal chemistry* **2006**, *31* (2), 169-175. (b) Sibous, L.; Bentouhami, E.; Maïza, A.; Bouet, G. M.; Khan, M. A., Synthesis, Characterization and Electrochemical Behavior of CoII, NiII and CdII Complexes with N2O2 Donor Ligands Derived from 4, 4'-Diaminobiphenyl and 2-Hydroxybenzaldehyde or 2, 4-Dihydroxybenzaldehyde. *Journal of solution chemistry* **2010**, *39* (4), 511-521.

⁴ Uppal, G.; Bala, S.; Kamboj, S.; Saini, M., Therapeutic review exploring antimicrobial potential of hydrazones as promising lead. *Der Pharma Chemica* **2011**, *3* (1), 250-268.

⁵ Lazny, R.; Nodzewska, A., N, N-dialkylhydrazones in organic synthesis. From simple N, N-dimethylhydrazones to supported chiral auxiliaries. *Chemical reviews* **2010**, *110* (3), 1386-1434.

métalliques et/ou des anions inorganiques. Ils peuvent trouver des applications en nanoscience, biologie, médecine, catalyse, chimie analytique, science des matériaux ou industrie alimentaire⁶.

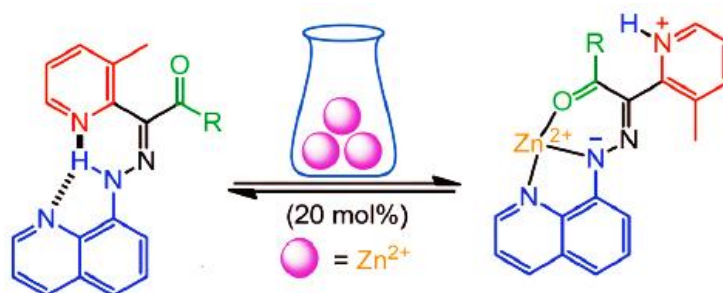


Figure 1 : lien hydrazonique associés avec la pyridine pour la reconnaissance de cations.

Le travail réalisé dans cette mémoire s'inscrit dans le cadre du développement d'une jeune discipline au sein de laboratoire des matériaux organique et hétérochimie (LMOH), en mettant en application les méthodologies développés au laboratoire à la synthèse de molécules d'intérêt biologique. L'objectif principale de ce travail consiste donc à réaliser la synthèse de nouveaux composés azotés, dérivés bases de Schiff, capables de détecter les anions et les cations métallique.

Le présent manuscrit se présente sous forme de trois chapitres. Le premier donne un aperçu bibliographique sur la chimie supramoléculaire, les grandes familles de récepteurs moléculaire ainsi quelques généralités sur la reconnaissance moléculaire des ions.

Dans le second chapitre, nous présentons dans un premier temps un aperçu sur des travaux relatifs aux stratégies de synthèses des bases de schiff dérivés d'hydrazones et les intérêts biologiques des hydrazones et ces dérivés. La deuxième partie du chapitre regroupe la synthèse de molécules cible et leurs caractérisations au moyen des méthodes spectroscopiques classiques à savoir : IR, UV-visible et RMN1H. Enfin, on termine par la présentation des propriétés électrochimiques et des calculs DFT afin d'appréhender la géométrie et les propriétés de ces composés.

Le troisième chapitre se focalise sur l'étude de la reconnaissance moléculaire des anions et des cations métalliques et la valorisation des produits synthétisés par le biais de tests biologiques in vitro, à savoir ; l'activité antioxydante, antibactérienne et antifongique.

Enfin, ce mémoire sera clôturé par une conclusion générale et les perspectives envisagées.

⁶ (a) Verma, G.; Marella, A.; Shaquiquzaman, M.; Akhtar, M.; Ali, M. R.; Alam, M. M., A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* **2014**, 6 (2), 69. (b) Negi, V.; Sharma, A.; Negi, J.; Ra, V., Biological activities of hydrazone derivatives in the new millennium. *Int J Pharm Chem* **2012**, 4, 100-9.

Chapitre 9 :

Synthèse bibliographique

concernant la chimie

supramoléculaire

La chimie supramoléculaire permet la conception d'architectures parfois complexes, le plus souvent inaccessibles par le seul biais de la liaison covalente. Cette chimie s'appuie sur l'utilisation raisonnée des liaisons non covalentes, dites « faibles ». Elles sont utiles pour assembler différentes molécules entre elles de façon non covalente, conduisant à la multiplicité en plein essor de leurs applications potentielles.

Ce domaine scientifique vaste et varié, a considérablement évolué depuis plus d'une quinzaine d'années. Globalement, la chimie supramoléculaire reste donc dans le domaine de la création et la conception d'objets nouveaux, doués de propriétés spécifiques, propriétés souvent inatteignables avec des systèmes covalents conventionnels. Cette part de créativité fondamentale et l'aspect transdisciplinaire doivent être encouragés. Quelques exemples d'application peuvent être cités ce qui, compte tenu de la variété des domaines concernés, est évidemment très réducteur. Ainsi des propriétés de reconnaissance entre un récepteur et un invité peuvent conduire avec une grande sélectivité à des systèmes complexes, trouvant des applications tant dans le domaine de la biologie (détection, vectorisation, libération contrôlée,...), que dans celui des matériaux à propriétés spécifiques ou encore de l'environnement (séparation, détection,...). Dans cette partie introductive nous allons présenter d'abord un état de l'art sur la chimie supramoléculaire, les différents types de récepteurs moléculaires et quelques généralités sur la reconnaissance moléculaire des ions.

I. La chimie supramoléculaire

Dans tous les domaines de la science, la nouveauté est liée au passé. D'où viennent les racines de la chimie supramoléculaire ? C'est Paul Ehrlich en 1907 qui s'est rendu compte que les molécules n'agissent pas si elles ne se fixent pas⁷, et qui a introduit ainsi le concept de récepteur ; mais cette fixation doit être sélective, une notion énoncée par Emil Fischer en 1894 et présentée par lui de façon très expressive par la célèbre image "clé et serrure" (**figure I.1**)⁸ de l'adaptation stérique impliquant la complémentarité géométrique sur laquelle repose la reconnaissance moléculaire.

⁷ Ehrlich, P., *Experimental researches on specific therapeutics*. HK Lewis: **1908**.

⁸ Fischer, E., Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1894**, 27 (3), 2985-2993.

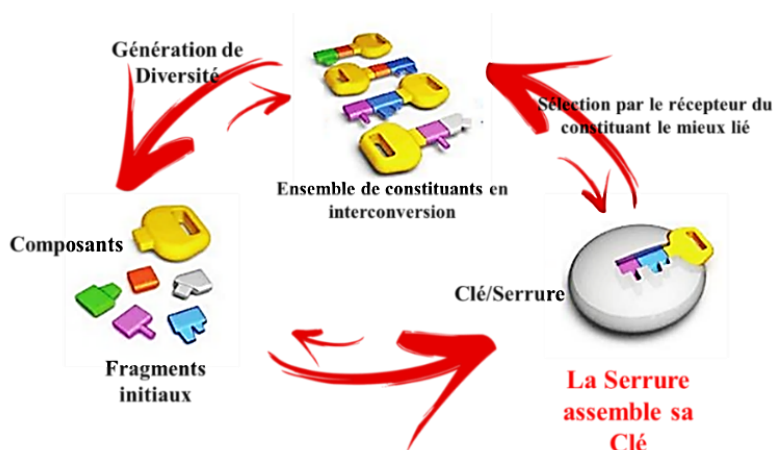


Figure I.1 : modèle : clé - serrure.

La fixation sélective exige une interaction, une affinité entre les partenaires que l'on peut relier à l'idée de coordination, la chimie supramoléculaire étant ainsi une généralisation de la chimie de coordination.

Cependant l'apparition réelle de ce terme de chimie supramoléculaire a été introduite en 1978 par J-M. Lehn qui a défini la chimie supramoléculaire comme « *la chimie supramoléculaire est la chimie des assemblages moléculaires de molécules relativement simples qui s'unissent à l'aide des forces intermoléculaires non-covalentes pour donner des entités de complexités supérieures* », dans son ouvrage « *La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives* ». Encore, selon son leçon Inaugurale au Collège de France en 1980, J-M. Lehn explique que : « *Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, s'étend ainsi un domaine qu'on peut nommer supramoléculaire : la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, les complexes, et de la liaison intermoléculaire* »⁹.

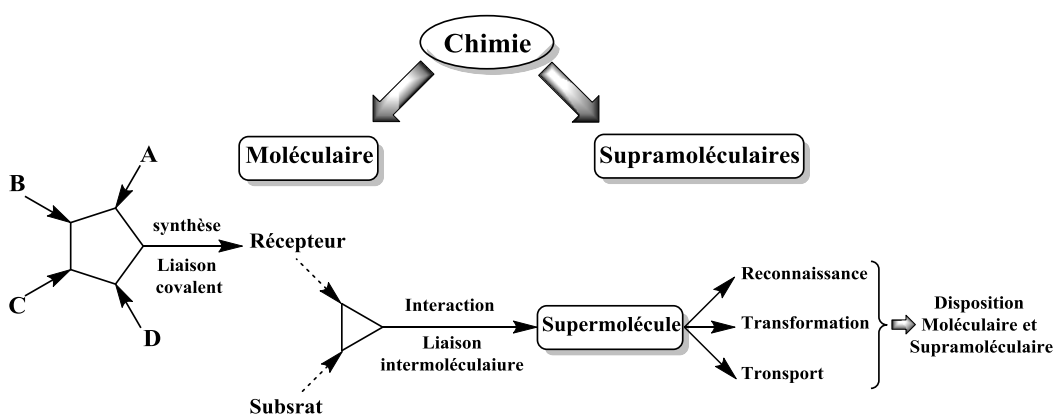


Figure I.2 : De la chimie moléculaire à la chimie supramoléculaire.

⁹ Lehn, J., Leçon Inaugurale, Collège de France. 1980.

Quand l'Académie royale des sciences de Suède a décidé d'attribuer le prix Nobel de chimie 1987 conjointement à J.-M. Lehn, D.-J. Cram et C. J. Pedersen « for their development and use of molecules with structure-specific and interactions of high selectivity »¹⁰, la chimie supramoléculaire obtenait ses « lettres de noblesse » et prenait une dimension internationale.

Les trois chercheurs travaillaient sur les cryptates (J.-M. Lehn), Les sphérands (D.-J. Cram) et les corands (C. J. Pedersen), qui sont conçues principalement pour lier des cations de manière spécifique et hautement sélective (**figure I.3**)¹¹. Ils ont étudié les propriétés chimiques et physiques de ces complexes et ont élucidé les facteurs qui déterminent la capacité des molécules à se reconnaître et à s'emboîter comme une clé dans une serrure.

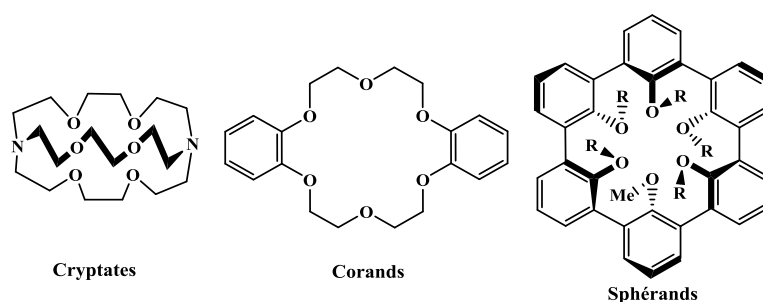


Figure I.3 : Les structures de la première cryptate (J.-M. Lehn), corand (Pederson) et sphérand (D.-J. Cram).

Lors de son discours pour la réception de son prix Nobel, Lehn expliqua que la chimie supramoléculaire est régie par liaison **non-covalentes**, elle s'intéresse à des entités plus complexes que les molécules elles-mêmes, des assemblages maintenus ensemble et organisés au moyen d'interactions liantes intermoléculaires. Cependant, les forces intermoléculaires sont en général nettement plus faibles que les liaisons covalentes, si bien que les espèces supramoléculaires sont thermodynamiquement moins stables, cinétiquement plus labiles et dynamiquement plus flexibles que les molécules. La chimie supramoléculaire s'occupe donc de liaisons molles et représente une "chimie douce"¹². Un des avantages de la « faiblesse » de ces interactions est qu'elles sont réversibles. Donc, si lors de l'assemblage moléculaire il y'a des erreurs qui déstabilisent le système, l'ensemble peut revenir en arrière et corriger ces erreurs.

¹⁰ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/>

¹¹ (a) Lehn, J., Cryptates, a new class of cation complexes. *Angewandte Chemie (International Edition)* **1970**, 9 (2), 175-175. (b) Lehn, J. M.; Sauvage, J.; Dietrich, B., Cryptates. Cation exchange rates. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92 (9), 2916-2918. (c) Cram, D. J., Preorganization—from solvents to spherands. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1986**, 25 (12), 1039-1057. d) Pedersen, C. J., The discovery of crown ethers (Noble Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* **1988**, 27 (8), 1021-1027.

¹² Lehn, J.-M., *La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives*. De Boeck Supérieur: Paris, **1997**, 273.

I.1 Les types des systèmes supramoléculaires

On peut diviser la chimie supramoléculaire en deux grands domaines, principalement par la taille et la forme de la nouvelle structure formée :

Les systèmes hôte-invité : Qui se caractérisent par deux espèces : une de grande taille appelée hôte et une deuxième plus petite, appelée invité, liées entre eux par des interactions non-covalentes¹³. Ainsi en 1986, D. Cram définit l'hôte comme étant une molécule synthétique dont les sites de reconnaissance convergent vers l'intérieur du complexe hôte-invité. Au contraire, l'invité possède des sites de reconnaissance arrangés de manière divergente (**figure I. 4**)¹⁴.

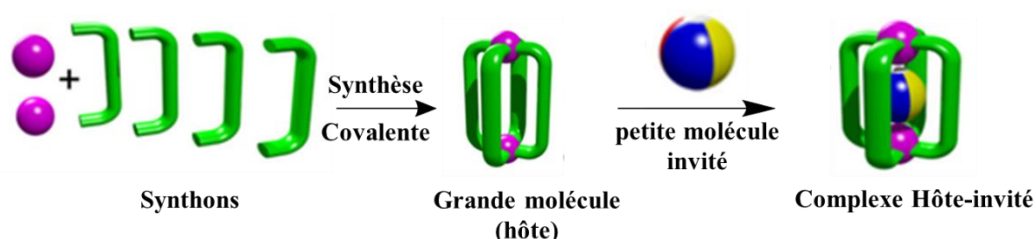


Figure I.4 : Systèmes supramoléculaires hôte-invité.

Les assemblages moléculaires : sont des entités poly moléculaires qui résultent de l'association spontanée d'un nombre indéfini de composants en une phase spécifique dotée d'une organisation microscopique plus ou moins bien définie et des caractéristiques macroscopiques liées à sa nature (couches, membranes, vésicules, micelles, phases mésomorphes, etc...)¹⁵ (**figure I. 5**).

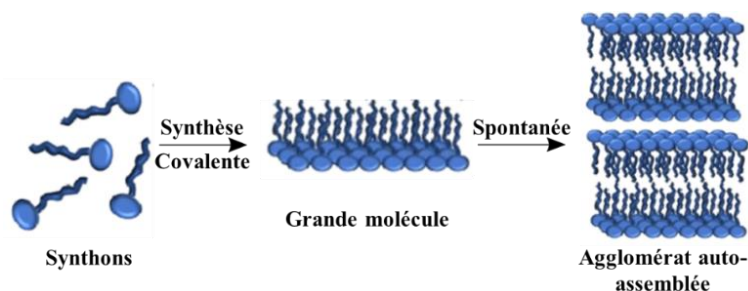


Figure I.5 : Systèmes supramoléculaires auto-assemblé.

¹³ (a) Lehn, J.-M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, J.; Chevrier, B.; Moras, D., Spontaneous assembly of double-stranded helicates from oligobipyridine ligands and copper (I) cations: structure of an inorganic double helix. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1987**, 84 (9), 2565-2569. (b) Pfeil, A.; Lehn, J.-M., Helicate self-organization: positive cooperativity in the self-assembly of double-helical metal complexes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1992**, (11), 838-840. (c) Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T., Molecular self-assembly and nanochemistry: a chemical strategy for the synthesis of nanostructures. *Science* **1991**, 254 (5036), 1312-1319.

¹⁴ Cram, D. J., Preorganization—from solvents to spherands. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1986**, 25 (12), 1039-1057.

¹⁵ Fendler, J. H., *Membrane mimetic chemistry: characterizations and applications of micelles, microemulsions, monolayers, bilayers, vesicles, host-guest systems, and polyions*. Wiley: **1982**.

I.2 Les types d'interactions dans la chimie supramoléculaire

Les interactions non-covalentes participent au maintien des espèces supramoléculaires ensemble. Elles sont considérablement plus faibles (2 à 300 kJ/mol) que les liaisons covalentes (150 à 450 kJ/mol). Néanmoins, l'utilisation de ces forces de manière coopérative va permettre l'existence des assemblages supramoléculaires. Le facteur énergétique joue un rôle important dans l'interaction entre les éléments de construction. Plusieurs types d'interaction sont envisagés :

- **Les interactions ioniques** : interactions électrostatiques Ion-ion qui s'établie entre deux composés de charges opposées (ex : NaCl)
- **Les interactions π** : Il existe plusieurs types d'interactions π : Cation – π , π – π , Anion– π et C-H – π .
- **Les interactions de van der Waals** : des interactions de faibles énergies, composées de trois interactions majeures : Les forces de Keesom, Les forces de Debye, Les forces de London
- **Liaison hydrogène** : représente le système le plus souvent rencontré dans les structures supramoléculaires, cette interaction se fait entre un donneur d'hydrogène (N—H, O—H) et un accepteur d'hydrogène (doublet non liant).
- **L'effet hydrophobe** : caractérisé par l'exclusion de molécules (complexes d'inclusion) ou de groupements (repliement des protéines) non-polaires dans des solutions aqueuses.

Les principales interactions **non-covalentes** sont présentées dans le Tableau I.1¹⁶.

¹⁶ Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J., *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*. John Wiley & Sons: 2007.

Tableau I. 1 : Interactions non-covalentes.

Interaction	Type	Énergie (KJ/mol)	Exemple
Ionique	Ion-ion	200-300	NaCl – nBu ₄ NCl
	Ion-dipole	50-200	Cryptands
Interaction π	Cation- π	5-80	K ⁺ avec benzene
	Anion- π		Iodure / C ₆ F ₆
	CH- π		Protéines
	π - π	0-50	Benzène / graphite
Van der Waals	Dipole-dipole	5-50	Acétone/ Acétone
	Dipole- dipole induit		Acétone/ n-hexane
	dipole induit- dipole induit		n-octane/ n-hexane
Liaison H	-	4-120	H ₂ O
Éffet Hydrophobe	-	Interaction solvant-solvant	Complexe d'inclusion de cyclodextrines

II. Notion générale sur les récepteurs moléculaires

Un récepteur moléculaire peut être défini comme une structure organique possédant une cavité ou un site de reconnaissance maintenue par des liaisons covalentes et capables de fixer sélectivement des substrats ioniques ou moléculaires (ou les deux) au moyen d'interactions intermoléculaires diverses, aboutissant à un assemblage d'au moins deux espèces.

La notion de récepteur moléculaire fait donc intervenir deux types de molécules : la molécule hôte comportant la cavité et la molécule invitée¹⁷. Les deux molécules « hôte et invitée » doivent posséder des caractéristiques (taille, potentiel électrostatique, solubilité,...) compatibles entre-elles (**figure I. 6**).

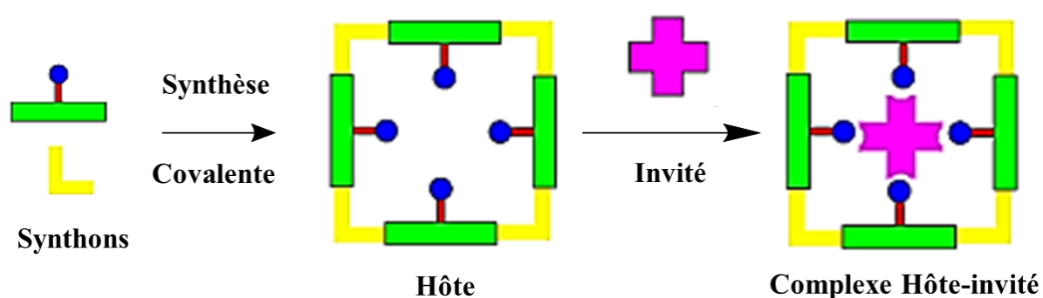


Figure I.6 : Concept du récepteur moléculaire.

¹⁷ Cram, D. J., Preorganization—from solvents to spherands. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1986**, 25 (12), 1039-1057.

II.1 Les différents types de récepteurs moléculaires

Depuis les travaux de J-M. Lehn, D-J. Cram et de C. Pedersen, la chimie supramoléculaire a fortement évolué suivant une approche biomimétique, Les récepteurs moléculaires développés pour l'étude de systèmes hôte-invité sont généralement des macrocycles. De nombreuses architectures ont été synthétisées ces dernières années. Plusieurs familles de récepteurs moléculaires ont été décrites dans la littérature citons : les éthers couronnes, les cyclodextrines, les calixarènes, les cavitands, les pinces moléculaires, les caténanes, les rotaxanes ainsi que les cryptophanes.

II.2 Les éthers couronnes, les cryptands et les sphérands

Les éthers couronnes, ont été les premiers macrocycles synthétiques décrits dans le domaine de la chimie supramoléculaire, sont obtenus par répétition de l'unité éthylèneoxy- ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)_n (où $n \geq 4$). Ils forment des complexes stables avec les sels alcalins et alcalino-terreux (**figure I. 7**)¹⁸.

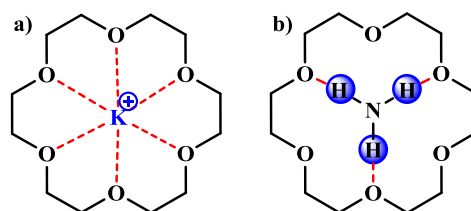


Figure I.7 : (a) Exemple d'un éther couronne avec le cation K^+ , (b) éther couronne avec NH_3 .

Les cryptands constituent une famille de composés polycycliques, équivalents aux éthers-couronnes possèdent des structures bidimensionnelles, forment des complexes avec les métaux de transition et présentent une grande sélectivité pour les métaux lourds comme le cadmium, le plomb ou le mercure (**figure I. 8**)¹⁹.

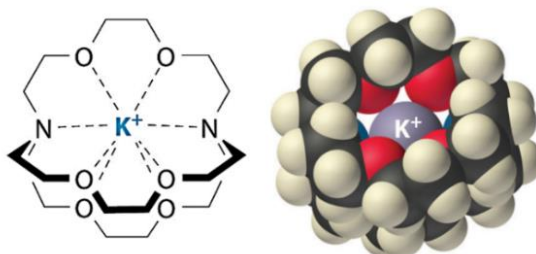


Figure I.8 : Exemples d'un cryptand avec le cation de potassium.

¹⁸ Pedersen, C. J., Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, 89 (26), 7017-7036.

¹⁹ (a) Gisselbrecht, J.; Gross, M., Electrochemical and Spectrochemical Studies of Biological Redox Components. *Adv. Chem. Ser.*, 201, Am. Chem. Soc. **1982**, 109. (b) Bazin, H., Les cryptates et leurs applications au domaine de la santé. *L'Actualité chimique* **2009**, (330), 20.

Les sphérands, des dérivés d'éthers-couronnes sont de loin les composés les plus sélectifs de former des interactions avec les ions métalliques, car ces composés contenant des cavités imposées et totalement organisées durant la phase de synthèse, plutôt que durant l'étape de complexation (**figure I. 9**)²⁰.

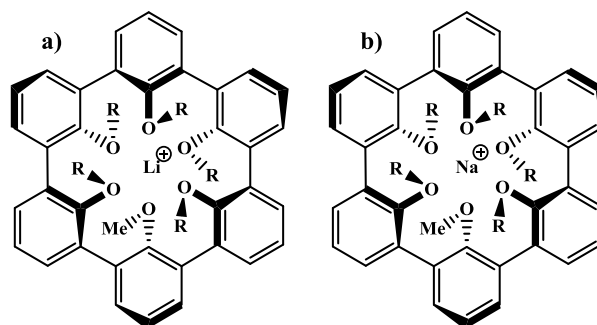


Figure I.9 : (a) Exemple d'un sphérand avec le Li^+ . (b) sphérand avec le Na^+ .

II.2.1 Les cyclophanes et les cavitands

Les cyclophanes forment un type de récepteurs moléculaires qu'a apparenté aux cryptands ; ils ont la particularité d'être plus grands et plus rigides que ces derniers. L'utilisation d'espaceurs de type alcynes et cycles aromatiques permet de synthétiser une cage dont la cavité est rigide et bien pré-organisée dans l'espace, tout en restant accessible pour le substrat (**figure I. 10**).

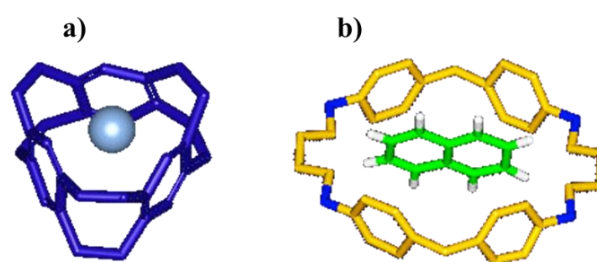


Figure I.10 : (a) Exemple de cyclophane (deltaphane) avec le cation Ag^+ . (b) Exemple de cyclophane avec naphthalène.

Le terme "cavitand" a été défini par D-J. Cram en 1982, désigne une famille de récepteurs organiques synthétiques qui comportent une cavité rigide dont les dimensions sont au moins égales à celles de petits ions comme (Li^+ , F^-), d'atomes (He) ou de molécules (O_2 , CH_4). De plus, ces composés contenant des cavités ne sont imposés durant la phase de synthèse, plutôt que

²⁰ Cram, D. J.; Kaneda, T.; Helgeson, R. C.; Lein, G. M., Spherands-ligands whose binding of cations relieves enforced electron-electron repulsions. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, 101 (22), 6752-6754.

durant l'étape de complexation. Selon leurs formes et leurs tailles, plusieurs cavitands ont été décrits dans la littérature²¹.

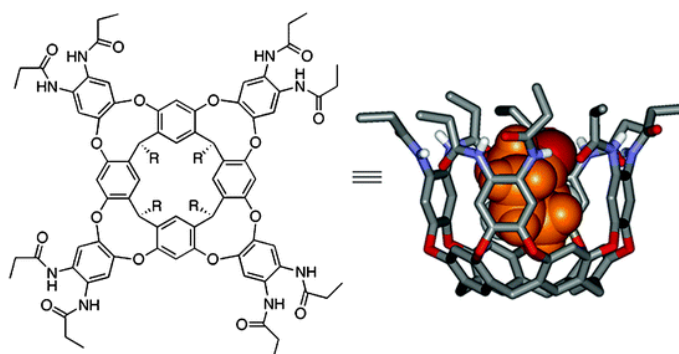


Figure I.11 : Exemples des cavitands.

II.2.2 Les capsules moléculaires

Les capsules moléculaires sont une autre classe de récepteur moléculaire capables de piéger des invités solides, liquides ou à l'état de gaz. La capsule présente une longueur de 24 Å et un volume de 620 Å³, Un exemple représentatif décrit par Rebek et al²² constitué d'une architecture auto-assemblée, maintenue par des liaisons hydrogènes (figure I. 12).

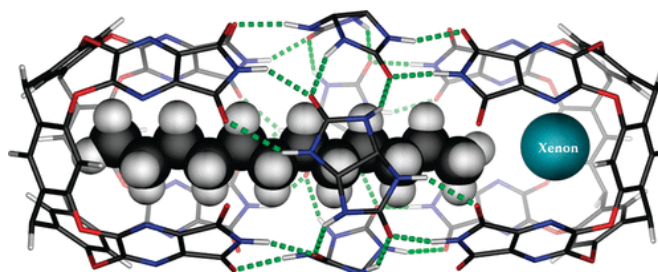


Figure I.12 : Exemple de capsule moléculaire.

II.2.3 Les cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) sont des malto-oligosaccharides cycliques, il s'agit d'une famille chimique bien connue constituée essentiellement de trois membres : la α -CD, la β -CD, et

²¹ (a) Chen, Y.-Q.; Guan, H.-W.; Kanagaraj, K.; Rebek, J.; Yu, Y., Metal coordination to a deep cavitant promotes binding selectivities in water. *Chinese Chemical Letters* **2022**. (b) Guan, H.-W.; Zhu, Y.-J.; Peters, J.; Brea, O.; Himo, F.; Rebek, J.; Yu, Y., Recognition of hydrophilic molecules in deep cavitant hosts with water-mediated hydrogen bonds. *Chemical Communications* **2021**, 57 (66), 8147-8150. (c) Pinalli, R.; Dalcanale, E., Supramolecular sensing with phosphonate cavitands. *Accounts of chemical research* **2013**, 46 (2), 399-411. (c) Pinalli, R.; Suman, M.; Dalcanale, E., Cavitands at work: From molecular recognition to supramolecular sensors. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 2004 (3), 451-462.

²² (a) Ajami, D.; Rebek Jr, J., More chemistry in small spaces. *Accounts of chemical research* **2013**, 46 (4), 990-999. (b) Ajami, D.; Rebek Jr, J., Multicomponent, hydrogen-bonded cylindrical capsules. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74 (17), 6584-6591. (c) Rebek Jr, J., Molecular behavior in small spaces. *Accounts of chemical research* **2009**, 42 (10), 1660-1668.

la γ -CD formées respectivement de 6, 7, et 8 unités d' α -1,4-D-glucopyranoses, obtenues généralement par dégradation enzymatique de l'amidon (**Figure I.13**)²³.

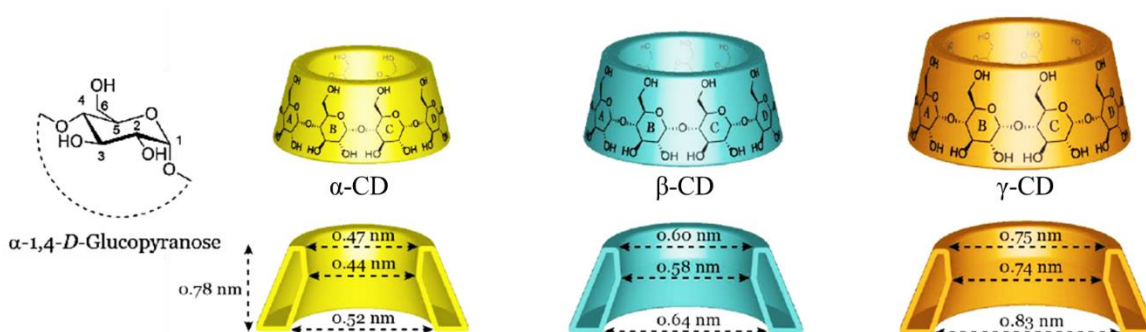


Figure I.13 : Les caractéristiques des cyclodextrines.

Les cyclodextrines sont utilisées comme récepteurs moléculaires d'ions ou de molécules neutres. Ils disposent de deux couronnes hydrophiles (primaire, secondaire) et d'une cavité pouvant accueillir des molécules hydrophobes (**Figure I.14**)²⁴.

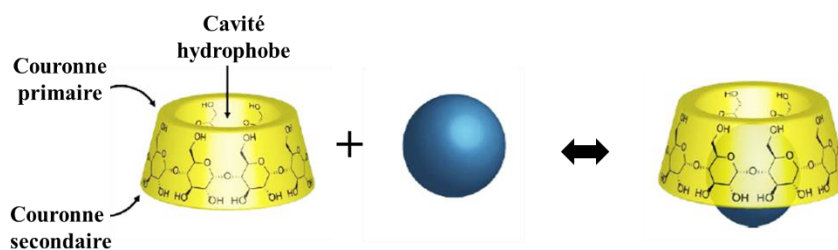


Figure I.14 : Formation de complexe d'inclusion.

II.2.4 Les calixarènes

Les calixarènes (calix[n]arènes)²⁵ sont des macrocycles ou oligomères cycliques formés de n unités phénoliques (n varie de 4 à 20) reliées entre elles, soient par des ponts méthyléniques (calixarènes) ou bien par des ponts soufrés (thiacalixarènes) au niveau des positions ortho par rapport au groupement hydroxyle (**figure I.15.a**)²⁶. La cavité des calixarènes est hydrophobe entre les noyaux benzéniques ; et hydrophile au niveau des groupements OH qui génèrent une

²³ (a) Sonnendecker, C.; Zimmermann, W., Change of the product specificity of a cyclodextrin glucanotransferase by semi-rational mutagenesis to synthesize large-ring cyclodextrins. *Catalysts* **2019**, 9 (3), 242. (b) Qi, Q.; Mokhtar, M. N.; Zimmermann, W., Effect of ethanol on the synthesis of large-ring cyclodextrins by cyclodextrin glucanotransferases. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2007**, 57 (1), 95-99.

²⁴ (a) Del Valle, E. M., Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry* **2004**, 39 (9), 1033-1046. (b) Crini, G., A history of cyclodextrins. *Chemical reviews* **2014**, 114 (21), 10940-10975.

²⁵ Calixarène a été attribué par Gutsche en **1989**. Calix : mot grec signifie calice = vase, arène : noyaux aromatiques.

²⁶ (a) Vicens, J.; Harrowfield, J.; Baklouti, L., *Calixarenes in the Nanoworld*. Springer: **2007** Chap. 1. (b) C-D. Gutsche, Calixarenes revisited, Royal Society of Chemistry, **1998**.

forte polarisation qui peut attirer les cations. Un complexe hôte-invité très stable est alors formé pour cela leur capacité de complexation des cations, d'anions et de molécules neutres a fait d'eux un motif standard de la chimie supramoléculaire²⁷.

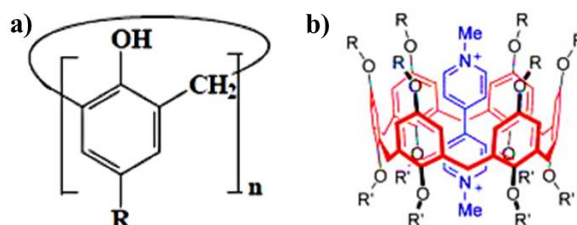


Figure I.15 : (a) Structure du Calix[n]arène. (b) un complexe de calix[6]arène.

II.2.5 Les rotaxanes

Un rotaxane (du latin «rota » signifiant « roue » et du mot axe) est une structure moléculaire constituée d'un ou plusieurs macrocycles liés mécaniquement à un édifice moléculaire linéaire²⁸. Le macrocycle est susceptible de translater le long de l'axe et bloquer par des « bouchons » placés aux extrémités de l'axe (figure I.16. a).

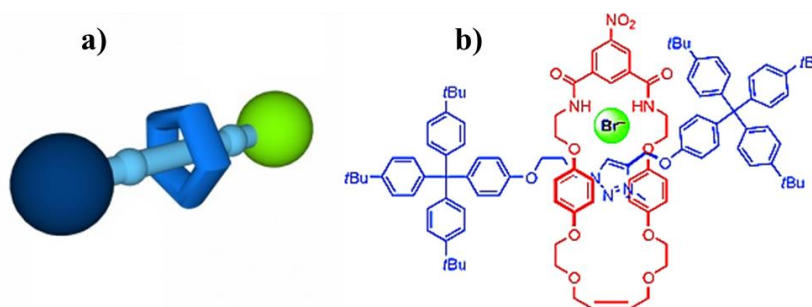


Figure I.16 : (a) Représentation schématique d'un rotaxane. (b) Rotaxane capteur d'ion Bromure.

II.2.6 Les caténanes

Les caténanes sont des structures macromoléculaires dans lesquelles au moins deux cycles sont imbriqués topologiquement. Quand deux cycles sont entrelacés ensemble la structure est appelée [2]-caténane, et si trois cycles sont connectés les uns aux autres le composé est appelé [3]-caténane. Par exemple, des caténanes à base de 1, 2,3-triazoles ont été synthétisés par Mortezaei et coll²⁹ (figure I.17).

²⁷ Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A., Synthesis of chiral calix [4] arenes bearing aminonaphthol moieties and their use in the enantiomeric recognition of carboxylic acids. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9 (2), 571-580.

²⁸ Tseng, H. R.; Vignon, S. A.; Stoddart, J. F., Toward chemically controlled nanoscale molecular machinery. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, 42 (13), 1491-1495.

²⁹ Miljanić, O. Š.; Dichtel, W. R.; Mortezaei, S.; Stoddart, J. F., Cyclobis (paraquat-p-phenylene)-based [2] catenanes prepared by kinetically controlled reactions involving alkynes. *Organic letters* **2006**, 8 (21), 4835-4838.

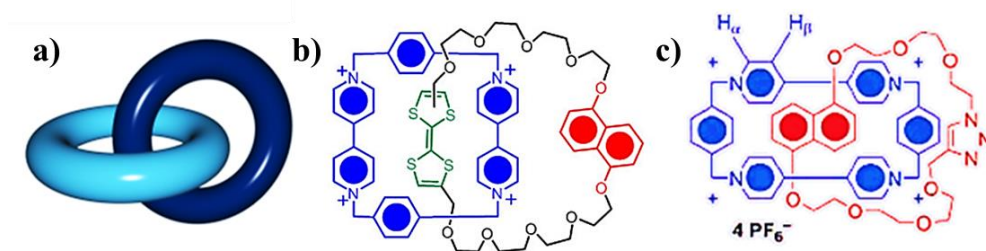


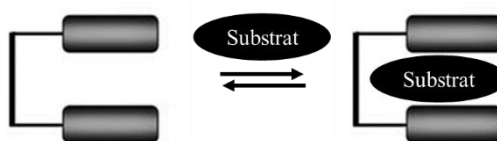
Figure I.17 : (a) Représentation schématique de caténane. (b) caténane à base de TTF. (c) caténane à base de 1, 2,3-triazoles.

II.2.7 Clip moléculaire

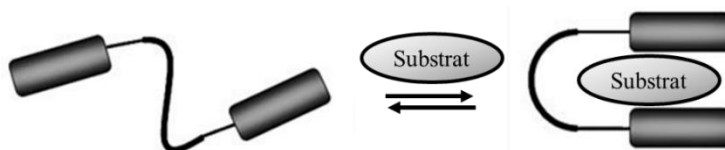
Un clip moléculaire est un système acyclique comporte au moins deux unités de reconnaissance identique et reliées par un lien espaceur permettant l'assemblage moléculaire qui doit placer les deux parois à une distance de 7 Å pour l'inclusion de molécules planes.

Selon la nature de la plate-forme qui connecte les deux parois, on peut classer les clips moléculaires dans trois catégories :

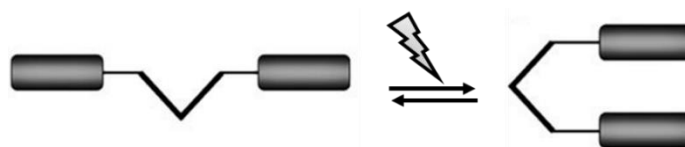
- La plate-forme rigide (« lock and Key model »):



- La plate-forme flexible où la reconnaissance d'un substrat va induire un changement de conformation (« induced-fit model ») :



- La plate-forme pré organisée répondant à un stimulus extérieur :



L'exemple ci-contre illustre une complexation d'un clip moléculaire avec une molécule 2,4,7-trinitro-9H-fluoren-9-one (**figure I .18**).

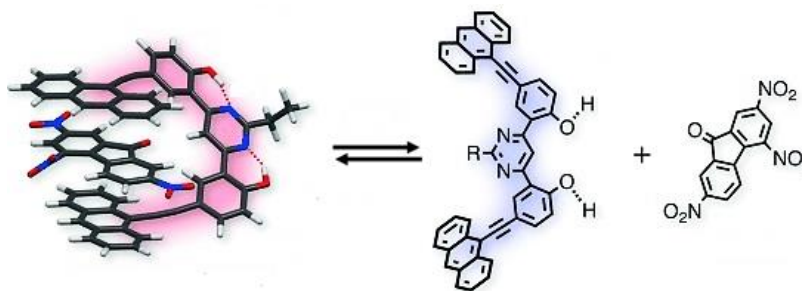


Figure I.18 : Exemple d'un clip pour la complexation d'une molécule neutre.

II.3 Les intérêts des quelques récepteurs

Les récepteurs moléculaires notamment acycliques, possèdent des intérêts intéressante dans différents domaines d'application tels que : biologie, industrie, médecine, ... etc.). À titre d'exemple, les cyclodextrines sont utilisées depuis longtemps dans différents secteurs industriel. Une liste non exhaustive d'applications des cyclodextrines a été rapportée citons : le domaine pharmaceutique, agroalimentaire et cosmétique, la chimie catalytique. Les cyclodextrines sont également utilisées en industries textiles dans le but de capter les odeurs ou favoriser la coloration du tissu³⁰.

Les rotaxanes sont employés pour la conception de colorants pour des applications de bioimagerie optique, comme agents de transport cellulaires, et les rotaxanes sensibles aux enzymes pour la délivrance de médicaments³¹.

Les éthers couronnes, connus par leurs diverses applications de la chimie à la biologie. Leur pouvoir de coordination a été employé dans la catalyse chimique, et pour la séparation/purification sélective des métaux précieux dans les processus miniers³².

Le domaine d'application des récepteurs à base de calixarènes s'étend du traitement de l'eau au traitement de l'air par l'utilisation des fibres à base de calixarènes- éther couronne capable de capter sélectivement des isotopes radioactifs ou des métaux lourds³³.

³⁰ Tilloy, S.; Monnaert, V.; Fenart, L.; Bricout, H.; Cecchelli, R.; Monflier, E., Methylated β -cyclodextrin as P-gp modulators for deliverance of doxorubicin across an in vitro model of blood-brain barrier. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2006**, *16* (8), 2154-2157.

³¹ Ciancone, M. Complexes de métal-bis (dithiolène) pour la théranostique du cancer: thérapie photothermique, délivrance photocontrôlée de principes actifs et propriétés photoacoustiques. Rennes 1, **2019**.

³² Kelly, T. R.; Kim, M. H., Relative binding affinity of carboxylate and its isosteres: Nitro, phosphate, phosphonate, sulfonate, and δ -lactone. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (16), 7072-7080.

³³ (a) Diamond, D.; Nolan, K., Calixarenes: designer ligands for chemical sensors. *Analytical Chemistry* **2001**, *73* (1), 22A-29A. (b) Lynam, C.; Jennings, K.; Nolan, K.; Kane, P.; McKervey, M. A.; Diamond, D., Tuning and

III. La reconnaissance moléculaire

La reconnaissance moléculaire ou ionique est définie comme un processus d'association sélective entre deux entités chimiques mettant en oeuvre une double complémentarité à la fois géométrique et d'interactions entre récepteur et substrat (molécule ou ion invité) (**figure I.19**). Le phénomène de reconnaissance est lié à une modification mesurable d'une des propriétés physico-chimiques (luminescence, pH, électroactivité...) du récepteur. Dans le cas d'une espèce cible chargée, on parle de reconnaissance ionique, alors que la reconnaissance moléculaire fait intervenir un analyte neutre.

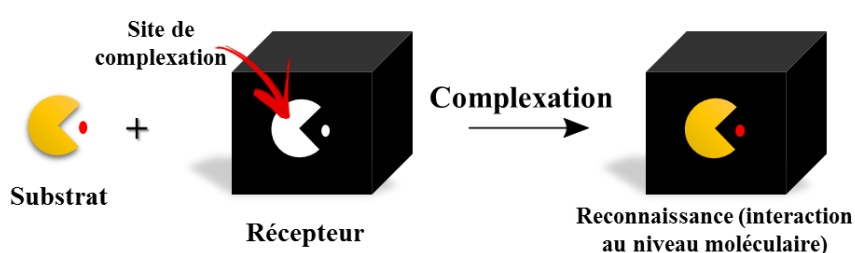


Figure I.19 : Principe de la reconnaissance moléculaire ou ionique.

III.1 Facteurs influençant la reconnaissance moléculaire

Pour réaliser de grandes différences d'affinité et d'une bonne reconnaissance par une molécule réceptrice, il faut prendre en compte de nombreux facteurs ³⁴:

- La complémentarité stérique (forme et taille) entre le substrat et le récepteur.
- La complémentarité d'interaction, c'est-à-dire la présence de sites de fixation complémentaires (électrostatiques comme positive/négative, charge/dipôle, dipôle/dipôle, donneur/accepteur de liaison hydrogène ...) correctement placés sur le récepteur et le substrat de façon à assurer des distributions électroniques et nucléaires (électrostatiques, liaisons hydrogène et de Van der Waals).
- Des domaines de contact étendu entre eux contenant : des sites d'interaction multiples car les interactions non covalentes sont plutôt faibles comparés aux liaisons covalentes et une fixation globale forte.

enhancing enantioselective quenching of calixarene hosts by chiral guest amines. *Analytical Chemistry* **2002**, 74 (1), 59-66.

³⁴ (a) Delecluse, M. Synthèses d'hémicryptophanes pour la reconnaissance et vers la catalyse d'oxydation du méthane. Ecole Centrale de Marseille, **2018**. (b) Lehn, J.-M., *La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives*. De Boeck Supérieur : Paris, **1997**, 273.

En outre, le milieu joue un rôle crucial dans la force et la sélectivité de la reconnaissance, à cause de l'interaction des molécules de solvant avec les deux partenaires, et entre elles. A titre d'exemple les solvants protiques, donneurs de lien hydrogène, peuvent former de forts liaisons hydrogène avec les anions. Les interactions ioniques sont en général dominantes sur toutes les autres et sont particulièrement importantes pour stabiliser un anion en solution.

III.2 La reconnaissance des cations

La reconnaissance des cations ou « la chimie de coordination des cations alcalins » ne s'est développée qu'il y a une quinzaine d'années avec la découverte de plusieurs types des ligands macrocycliques ou acycliques naturels ou synthétiques plus ou moins puissants et sélectifs (éther-couronnes de Pedersen et leurs dérivés). Les complexes métalliques sont des composés de coordination biochimique impliquant un ou plusieurs ions métalliques coordonnés à des groupements organiques parfois volumineux et complexes, Les propriétés chimiques de complexe qui en résulte dépendent de la nature de la liaison entre l'ion métallique et les ligands (ion-dipôle, ionique) ainsi de l'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central, lui-même contrôlé par les propriétés électroniques de l'ion et des ligands. Lorsqu'un ion s'entoure de ligands pour former un complexe, on parle de réaction de complexation, ces réactions provoquent souvent des changements de couleur, démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ.

La reconnaissance moléculaire des cations se produit grâce aux des récepteurs cycliques et des récepteurs acycliques. Pour les récepteurs cycliques, la reconnaissance moléculaire des substrats peut être sélective en fonction du diamètre de cavité qui ne peut contenir que des molécules ou des cations moléculaires capable de se glisser à l'intérieur de cette cavité (**figure I.20**)³⁵.

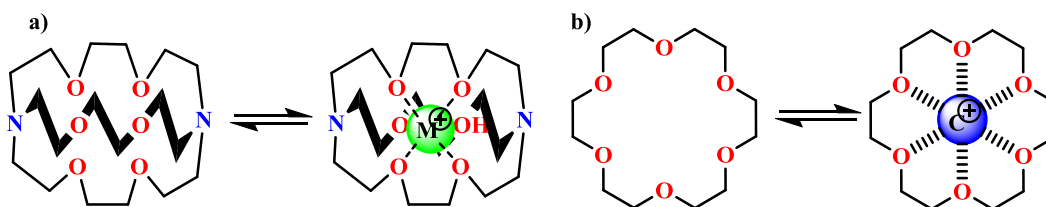


Figure I.20 : (a) Représentation schématique sur la complexation du cryptant avec cation (b) Représentation schématique sur la complexation d'éther couronne avec un cation.

³⁵ Sivanatham, M.; Venkata Rao Tata, B.; Anand Babu, C., Synthesis of crown ether functionalized polyacrylamide gel beads and their extraction behaviour for strontium ions. *Desalination and Water Treatment* **2012**, 38 (1-3), 8-14.

Les récepteurs acycliques, ont un champ d'action très important, ils peuvent créer des complexes avec les cations et les anions sont des composés aminés en raison de l'atome d'azote qui est présenté dans de nombreuses molécules naturelles (**figure I.21**). Parmi les différentes classes de ces composés on distingue les dérivés des hydrazones, qui constituent une classe de composés versatiles en chimie organique car ils possèdent des propriétés particulièrement intéressantes dans différents domaines.

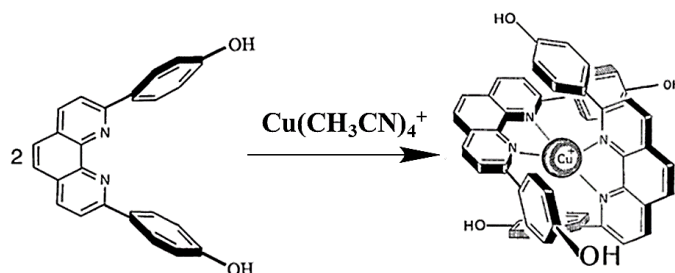


Figure I.21 : Exemple sur la complexation d'un récepteur acyclique avec Cu(I).

III.3 La reconnaissance des anions

Le design de systèmes efficaces pour la reconnaissance des ions est un enjeu important à cause de l'importance des anions dans les systèmes biologiques notamment dans de nombreux processus enzymatiques³⁶, de transport ou encore de stockage d'information³⁷, et dans l'environnement³⁸. Ces entités chargées sont omniprésentes dans les systèmes biologiques, ils peuvent être identifiés par des récepteurs utilisant l'azote comme site de reconnaissance.

En comparaison avec les récepteurs pour cations, un autre domaine de recherche relativement plus récent, implique la conception de récepteurs pour anions qui a été étudiée depuis plus d'une dizaine d'années³⁹, et bien que quelques contributions importantes dans le domaine de la complexation des anions aient été publiées, ce n'est pas avant la fin des années 80

³⁶ (a) Collin, S. n. Complexes cavitands biomimétiques pour la reconnaissance moléculaire et la catalyse: des milieux organiques vers l'eau. Université Sorbonne Paris Cité, **2018**. (b) Delecluse, M. Synthèses d'hémicryptophanes pour la reconnaissance et vers la catalyse d'oxydation du méthane. Ecole Centrale de Marseille, **2018**.

³⁷ (a) Laurent, E. Synthèse et optimisation de séquences de poly (phosphodiester) s à haute capacité de stockage d'information et à lecture facilitée. Université de Strasbourg, **2020**. (b) Gravel, J., Perturbation de la membrane cellulaire par des composés cationiques : transport transmembranaire contrôlé et applications biologiques. **2018**. (c) Schneider, H.-J., *Applications of supramolecular chemistry*. CRC Press: **2012**.

³⁸ Schneider, H.-J., 7 Industrial and Environmental Applications. *Applications of Supramolecular Chemistry* **2012**, 1, 159.

³⁹ (a) Pang, X.; Ge, J.; Yu, X.; Li, Y.; Shen, F.; Wang, Y.; Ren, J., An "off-on" fluorescent naphthalimide-based sensor for anions: Its application in visual F⁻ and AcO⁻ discrimination in a self-assembled gel state. *New Journal of Chemistry* **2019**, 43 (26), 10554-10559. (b) Bowman-James, K.; Bianchi, A.; García-España, E., *Anion coordination chemistry*. John Wiley & Sons: **2012**. (c) Gale, P. A., Anion receptor chemistry: highlights from 2008 and 2009. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (10), 3746-3771.

que la communauté des chimistes s'est impliquée de manière forte dans la chimie supramoléculaire de complexation des anions.

Notons les travaux réalisés par Gale et ses collaborateurs⁴⁰ dans le domaine de la chimie de coordination des anions. Alors la chimie de coordination des anions est en train de se construire progressivement comme nouveau domaine de la chimie de coordination.

La chimie de complexation des anions a connu un développement beaucoup plus lent par rapport à celle des cations, probablement à cause de la très grande variété des topologies rencontrées, du plus grand rayon ionique de ces espèces ou encore de leur importante énergie libre de solvation en milieu aqueux. Tous ces facteurs rendent difficiles la conception de récepteurs multidentates efficaces en particulier en milieu aqueuse.

Parmi les applications de ces systèmes, le dosage des nitrates dans les rivières ou des fluorures dans l'eau potable qui sont des ions délétères pouvant causer hypertension, troubles nerveux,

Ces récepteurs peuvent être classés en deux grandes familles distinctes : les récepteurs chargés et les récepteurs neutres. Les récepteurs chargés, quant à eux, sont pour la plupart du temps constitués de motifs polyammonium, imidazolium, Pyridinium ou guanidinium⁴¹ afin d'établir des interactions ioniques avec l'anion. Les récepteurs neutres (acycliques ou macrocycliques) impliquent souvent des groupes donneurs de liaison H de type sulfonamide⁴², amide⁴³, urée⁴⁴, pyrrole⁴⁵, carbazole⁴⁶ ou indole⁴⁷.

⁴⁰ (a) Gale, P. A., Anion coordination and anion-directed assembly: highlights from 1997 and 1998. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 199 (1), 181-233. (b) Gale, P. A., Anion receptor chemistry: highlights from 1999. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, 213 (1), 79-128. (c) Gale, P. A., Anion and ion-pair receptor chemistry: highlights from 2000 and 2001. *Coordination Chemistry Reviews* **2003**, 240 (1-2), 191-221. (d) Gale, P. A.; Busschaert, N.; Haynes, C. J.; Karagiannidis, L. E.; Kirby, I. L., Anion receptor chemistry: highlights from 2011 and 2012. *Chemical Society Reviews* **2014**, 43 (1), 205-241.

⁴¹ (a) Graf, E.; Lehn, J. M., Anion cryptates: highly stable and selective macrotricyclic anion inclusion complexes. *Journal of the American Chemical Society* **1976**, 98 (20), 6403-6405. (b) Wong, W. W.; Vickers, M. S.; Cowley, A. R.; Paul, R. L.; Beer, P. D., Tetrakis (imidazolium) macrocyclic receptors for anion binding. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, 3 (23), 4201-4208. (c) Alcalde, E.; Mesquida, N.; Pérez-García, L., Imidazolium-Based [14] Heterophanes as Models for Anion Recognition. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3988-3996. (d) Wallace, K. J.; Belcher, W. J.; Turner, D. R.; Syed, K. F.; Steed, J. W., Slow anion exchange, conformational equilibria, and fluorescent sensing in venus flytrap aminopyridinium-based anion hosts. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125 (32), 9699-9715.

⁴² Davis, A. P.; Perry, J. J.; Williams, R. P., Anion recognition by tripodal receptors derived from cholic acid. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119 (7), 1793-1794.

⁴³ Bondy, C. R.; Loeb, S. J., Amide based receptors for anions. *Coordination Chemistry Reviews* **2003**, 240 (1-2), 77-99.

III.3.1 Reconnaissance des ions par des récepteurs chargés

Parmi les récepteurs chargés qui peuvent complexer les ions, les composés azotés du type polyazaalcanes protonés (**figure I.22**) qui sont capables de complexer les espèces anioniques comme les anions sulfate, carboxylate, phosphate ou les nucléotides phosphate⁴⁸. En milieu aqueux l'intérêt suscité par ce type de récepteur capable de développer des interactions électrostatiques et des liaisons hydrogènes avec des anions s'explique par son analogie avec les récepteurs biologiques.

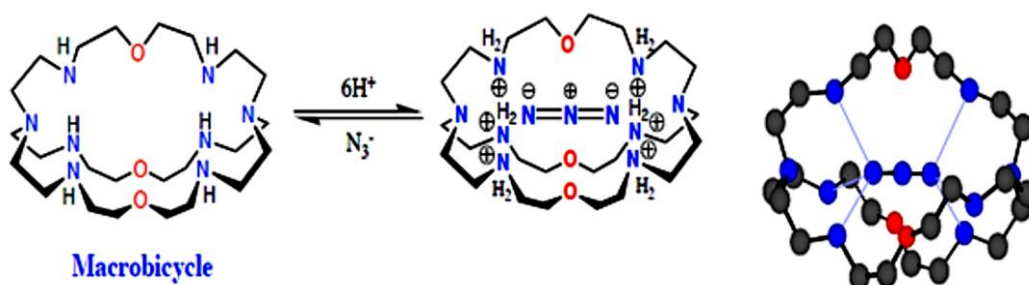


Figure I.22 : Exemples de récepteurs chargés.

III.3.2 Reconnaissance des ions par des récepteurs neutres

La majorité des composés possèdent des fonctions (amide, urée, thiourée, ...) sont susceptibles de former des liaisons hydrogène avec les espèces anioniques (les oxoanions : carboxylate, phosphate, sulfonate, ou de molécules oxygénées comme des lactones et des dérivés nitrés⁴⁹) (**figure I.23**). Les principaux avantages de ce type de récepteurs résident dans leur électroneutralité et leur capacité à former simultanément plusieurs liaisons dans divers

⁴⁴ Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E., Urea vs. thiourea in anion recognition. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, 3 (8), 1495-1500.

⁴⁵ Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; White, A. J.; Garozzo, D.; Messina, A., Syntheses, Structures, and Anion-Binding Properties of Two Novel Calix [2] benzo [4] pyrroles. *Chemistry—A European Journal* **2007**, 13 (2), 649-656.

⁴⁶ (a) Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J., 1, 8-Diamino-3, 6-dichlorocarbazole: a promising building block for anion receptors. *Organic letters* **2004**, 6 (20), 3501-3504. (b) Piątek, P.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L., Calix [4] pyrrole [2] carbazole: A new kind of expanded calixpyrrole. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (49), 16073-16076.

⁴⁷ (a) Curiel, D.; Cowley, A.; Beer, P. D., Indolocarbazoles: a new family of anion sensors. *Chemical Communications* **2005**, (2), 236-238. (b) Curiel, D.; Espinosa, A.; Mas-Montoya, M.; Sanchez, G.; Tarraga, A.; Molina, P., A new open benzodipyrrole-based chemosensor for hydrogenpyrophosphate anion in aqueous environment. *Chemical Communications* **2009**, (48), 7539-7541. (c) Sessler, J. L.; Cho, D.-G.; Lynch, V., Diindolylquinoxalines: effective indole-based receptors for phosphate anion. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128 (51), 16518-16519.

⁴⁸ Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.; Sessions, R., Anion receptor molecules. Synthesis and anion-binding properties of polyammonium macrocycles. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103 (5), 1282-1283.

⁴⁹ Kelly, T. R.; Kim, M. H., Relative binding affinity of carboxylate and its isosteres: Nitro, phosphate, phosphonate, sulfonate, and delta.-lactone. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116 (16), 7072-7080.

arrangements. Cette souplesse de construction ouvre des possibilités presque illimitées dans la conception de récepteurs synthétiques.

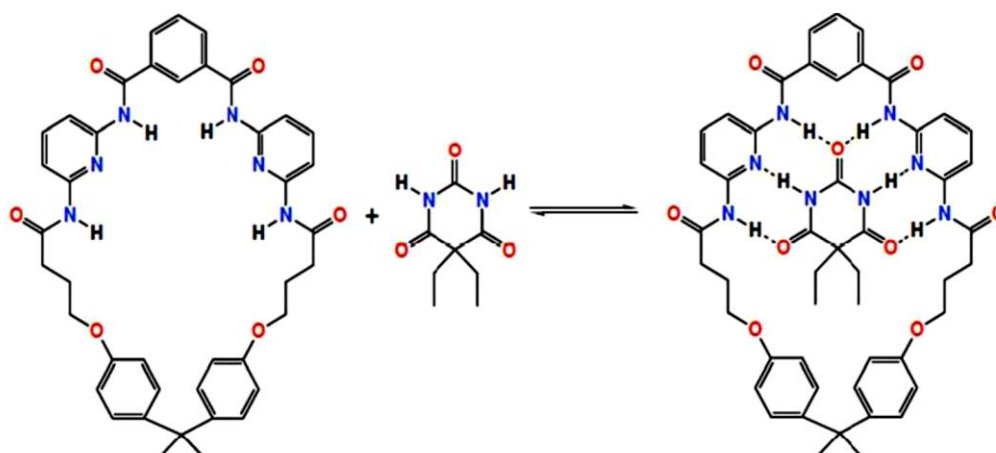


Figure I.23 : Exemple d'un récepteur neutre.

IV. Intérêts biologiques des dérivés d'hydrazones

La chimie des hydrazones et de leurs composés métalliques a connu un développement très rapide pendant les dernières années, à cause de leurs propriétés biologiques intéressantes⁵⁰, telles que l'activité anti-inflammatoire⁵¹, antituberculeuse, antitumorale, antioxydante, anticancéreuse, antifongique et antimicrobienne⁵². De nombreuses études ont montré que l'activité biologique de ces composés augmente par complexation, tandis que leur toxicité diminue⁵³.

IV.1 Activité antibactérienne

Les hydrazones (composé 1 et composé 2) (**figure I.24**) joue le rôle d'un inhibiteur spécifique de stérol méthyltransférase, enzyme essentielle du parasite⁵⁴.

⁵⁰ Rollas, S.; Güniz Küçükgülzel, Ş., Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules* **2007**, *12* (8), 1910-1939.

⁵¹ Salgın-Gökşen, U.; Gökhan-Kelekçi, N.; Göktaş, Ö.; Köysal, Y.; Kılıç, E.; Işık, Ş.; Aktay, G.; Özalp, M., 1-Acylthiosemicarbazides, 1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thiones, 1, 3, 4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2007**, *15* (17), 5738-5751.

⁵² Vicini, P.; Zani, F.; Cozzini, P.; Doytchinova, I., Hydrazones of 1, 2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *European journal of medicinal chemistry* **2002**, *37* (7), 553-564.

⁵³ Rodríguez-Argüelles, M. C.; Cao, R.; García-Deibe, A. M.; Pelizzi, C.; Sanmartín-Matalobos, J.; Zani, F., Antibacterial and antifungal activity of metal (II) complexes of acylhydrazones of 3-isatin and 3-(N-methyl) isatin. *Polyhedron* **2009**, *28* (11), 2187-2195.

⁵⁴ Visbal, G.; Marchán, E.; Maldonado, A.; Simoni, Z.; Navarro, M., Synthesis and characterization of platinum-sterol hydrazone complexes with biological activity against *Leishmania (L.) mexicana*. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, *102* (3), 547-554.

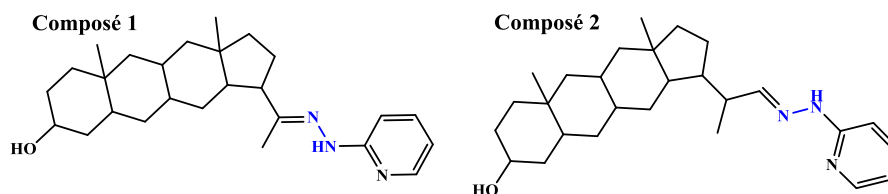


Figure I.24 : Structure des stérols hydrazones 1 et 2.

De dérivés hydrazinoquinoxalines ont été synthétisés et évalués in vitro pour leurs activités antibactériennes contre *Escherichia coli* (figure I. 25)⁵⁵.

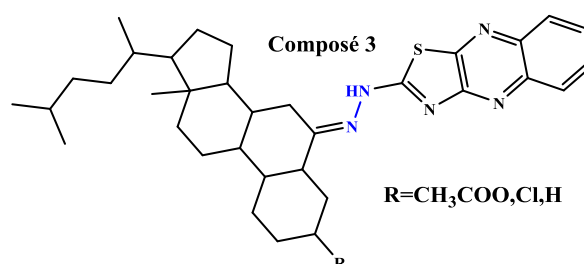


Figure I.25 : Structure d'un dérivé d'hydrazinoquinoxaline (composé 3).

IV.2 Activité anti-tumorale

Les hydrazones sont aussi importants dans le domaine thérapeutique, les dérivées de la 2,6-diméthylimidazo [2,1-b][1, 3,4] thiadiazole-5-carbohydrazide (Composé 4) ont montré une cytotoxicité favorable contre plusieurs lignées cellulaires tumeurs humaine⁵⁶.

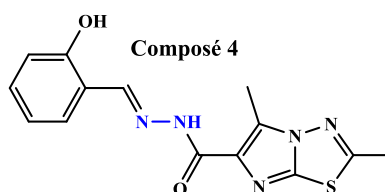


Figure I.26 : Structure de Composé 4.

IV.3 Activité analgésique et anti-inflammatoire

Le N'-((1H-indol-3-yl) méthylène)-4 méthylbenzène sulfonohydrazide (composés 5) (figure I. 27) a une activité anti-inflammatoire et anti-analgésique très intéressantes⁵⁷.

⁵⁵ (a) Khan, S. A.; Saleem, K.; Khan, Z., Synthesis, characterization and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiazolo quinoxalines. *European journal of medicinal chemistry* **2007**, *42* (1), 103-108. (b) Khan, S. A.; Yusuf, M., Synthesis, spectral studies and in vitro antibacterial activity of steroidal thiosemicarbazone and their palladium (Pd (II)) complexes. *European journal of medicinal chemistry* **2009**, *44* (5), 2270-2274. (c) Saleem, Z.; Hassali, M. A.; Godman, B.; Versporten, A.; Hashmi, F. K.; Saeed, H.; Saleem, F.; Salman, M.; Rehman, I. U.; Khan, T. M., Point prevalence surveys of antimicrobial use: a systematic review and the implications. *Expert review of anti-infective therapy* **2020**, *18* (9), 897-910.

⁵⁶ Terzioglu, N.; Gürsoy, A., Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2, 6-diméthylimidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole-5-carbohydrazide. *European journal of medicinal chemistry* **2003**, *38* (7-8), 781-786.

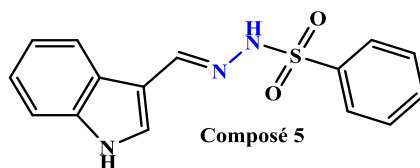


Figure I.27 : Structure du composé 5.

IV.4 Activité antioxydante

Les hydrazones dérivées de syringaldehyde (composés 6) (figure I.28) ont montré des activités antioxydants dont cette dernière est améliorée par la présence du groupement méthoxy⁵⁸.

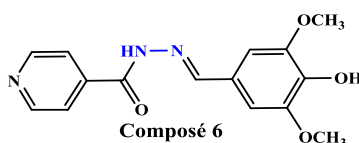


Figure I.28 : Structure des composés 6.

⁵⁷ M. sham, M. Dinodia, A. Kumai, Bioorganic & Medicinal chemistry, **2006**, 14. 4657.

⁵⁸ Belkheiri, N.; Bouguerne, B.; Bedos-Belval, F.; Duran, H.; Bernis, C.; Salvayre, R.; Nègre-Salvayre, A.; Baltas, M., Synthesis and antioxidant activity evaluation of a syringic hydrazones family. European journal of medicinal chemistry **2010**, 45 (7), 3019-3026.

Chapitre 2 :

Synthèse et caractérisation

des nouveaux récepteurs

moléculaires

La chimie des hydrazones et de leurs composés métalliques constituent une classe polyvalente de composés en chimie organique. C'est grâce à leurs propriétés spécifiques que les composés hydrazoniques font l'objet de nombreuses études notamment dans le domaine de la chimie supramoléculaire. En effet, la reconnaissance moléculaire constitue un thème de recherche particulièrement actif de la chimie supramoléculaire. Ces dernières années l'étude de la complexation des cations métalliques et/ou des anions inorganiques a connu un essor considérable.

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité participer à l'investigation de nouvelles architectures moléculaires capables de détecter à la fois des cations métalliques et /ou des anions inorganiques.

I. Bases de Schiff du type hydrazone

I.1 Description des hydrazones

Les hydrazones sont des composés polyvalents considérés comme étant des bases de Schiff dont la structure semi développée est $R_1R_2C=N-NH_2$ (**Figure II.1**). Ce sont des composés très utiles en synthèse organique grâce à leurs facilités de synthèse, leur stabilité et leurs diversités structurales. Ils peuvent participer à un grand nombre de réactions, notamment des réactions d'addition radicalaire, nucléophile ou électrophile⁵⁹. Les hydrazones sont également utilisées pour l'interconversion de groupes fonctionnels et possèdent une application dans l'industrie pharmaceutique ou agrochimique⁶⁰. De plus, Ces composés sont très convoités en chimie de coordination pour la conception de complexes de métaux de transition dotés de propriétés physico-chimiques très recherchées⁶¹.

⁵⁹ Lazny, R.; Nodzevska, A., N, N-dialkylhydrazones in organic synthesis. From simple N, N-dimethylhydrazones to supported chiral auxiliaries. *Chemical reviews* **2010**, *110* (3), 1386-1434.

⁶⁰ (a) Sousa-Pedrares, A.; Camiña, N.; Romero, J.; Durán, M. L.; García-Vázquez, J. A.; Sousa, A., Electrochemical synthesis and crystal structure of cobalt (II), nickel (II), copper (II), zinc (II) and cadmium (II) complexes with 2-pyridinecarbaldehyde-(2'-aminosulfonylbenzoyl) hydrazone. *Polyhedron* **2008**, *27* (16), 3391-3397. (b) Sönmez, M.; Celebi, M.; Berber, I., Synthesis, spectroscopic and biological studies on the new symmetric Schiff base derived from 2, 6-diformyl-4-methylphenol with N-aminopyrimidine. *European journal of medicinal chemistry* **2010**, *45* (5), 1935-1940.

⁶¹ Sreeja, P.; Kurup, M. P.; Kishore, A.; Jasmin, C., Spectral characterization, X-ray structure and biological investigations of copper (II) ternary complexes of 2-hydroxyacetophenone 4-hydroxybenzoic acid hydrazone and heterocyclic bases. *Polyhedron* **2004**, *23* (4), 575-581.

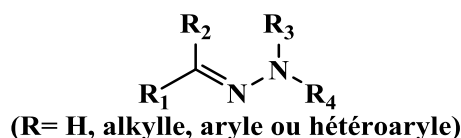


Figure II. 1 : Structure générale des hydrazones.

Il existe trois considérations principales en traitant des réactions impliquant des hydrazones : la tautomérie, l'auto-oxydation et l'isomérisation géométrique ...

I.1.1 La tautomérie

Il existe une possibilité de deux formes tautomères pour les arylhydrazones primaires : l'isomère hydrazone (**A**) et l'isomère azo (**B**)⁶². La forme tautomère azo (**B**) est caractérisée par une coloration intense comparée à celle de la forme tautomère hydrazone (figureII.2).

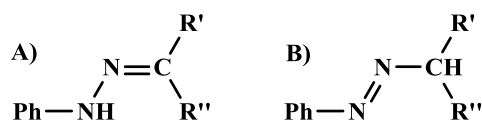


Figure II. 2 : Tautomérisation de l'hydrazone.

I.1.2 L'auto-oxydation

L'auto-oxydation de l'hydrazone provient d'une transformation du groupement "azométhine" en « azo » correspond à un processus radicalaire, suite à une exposition à la lumière⁶³. Ce phénomène explique la sensibilité des hydrazones envers l'oxygène, et elles seront oxydées en peroxydes comme indiqué sur le schéma II.1 ci-dessous.

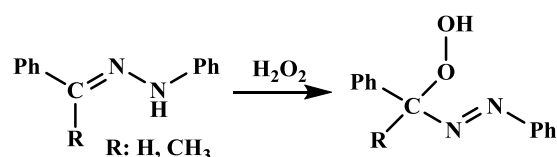


Schéma II. 1 : Auto-oxydation de l'hydrazone.

I.1.3 L'isomérisation géométrique

L'exposition des hydrazones à la lumière peut provoquer un bris homolytique de la liaison π C=N. ce qui donne deux isomères géométrique : **syn** (forme **A**) et **anti** (forme **B**). La

⁶² Kitaev, Y. P.; Buzykin, B. I.; Troepol'skaya, T. y. V., The structure of hydrazones. *Russian Chemical Reviews* **1970**, 39 (6), 441.

⁶³ Lynch, B. M.; Pausacker, K., The oxidation of phenylhydrazones. Part II. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1954**, 1131-1134.

spectroscopie RMN peut être utilisée pour différencier entre ces deux formes configurationnelles. Cette transformation est illustrée par les structures de la N-arylhyazone dans la figure suivante (**figure II.3**)⁶⁴.

Il existe une possibilité d'isomérisation géométrique (**cis-trans** ou **Z-E**).

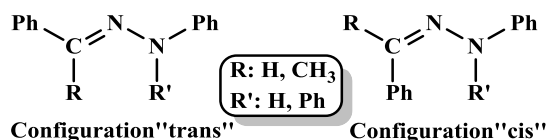


Figure II. 3 : Isomères configurationnelles d'une N-arylhyazone.

I.2 Méthodes de synthèse

I.2.1 Condensation avec un composé carbonylé

La méthode la plus utilisée pour préparer les hydrazones consiste à condenser une hydrazine sur un aldéhyde ou une cétone. Facile à mettre en œuvre, la réaction s'effectue à température ambiante pour les hydrazones d'aldéhydes⁶⁵. Néanmoins, des températures plus hautes ainsi que l'emploi d'acides de Brönsted sont souvent requis pour la synthèse d'hydrazones de cétones. Cette méthode permet d'obtenir des hydrazones mono- ou N,N-disubstituées.

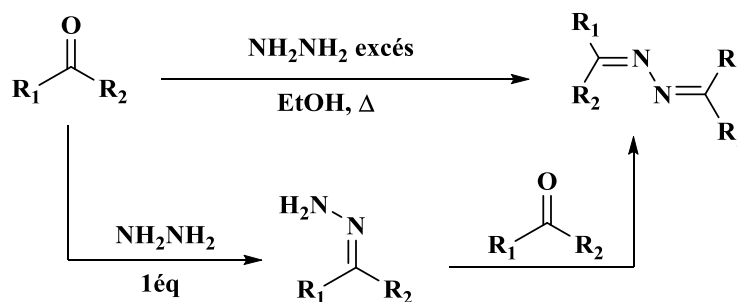


Schéma II. 2 : Condensation avec un composé carbonylé.

I.2.2 Couplage de Japp-Klingemann

Cette synthèse est spécifiquement utile pour préparer des α -cétohydrazones, pour lesquelles les rendements sont médiocres par la voie classique (condensation) du fait de la

⁶⁴ Kitaev, Y. P.; Buzykin, B. I.; Troepol'skaya, T. y. V., The structure of hydrazones. *Russian Chemical Reviews* **1970**, *39* (6), 441.

⁶⁵ (a) Lynch, C.; Lim, C.; Thomas, M.; Peters, T. J., Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2, 4-dinitrophenylhydrazine adducts. *Clinica Chimica Acta* **1983**, *130* (1), 117-122. (b) R. Caroline, *Des isonitriles aux hydrazones*, thèse, **2011**, 75-76.

compétition entre les deux groupes carbonyles lors de la condensation de l'hydrazine⁶⁶ (schéma II.3). C'est une addition d'un sel de diazonium sur un β -cétoester ou β -cétoacide possédant un méthylène activé, l'intermédiaire azo se réarrange en hydrazone.

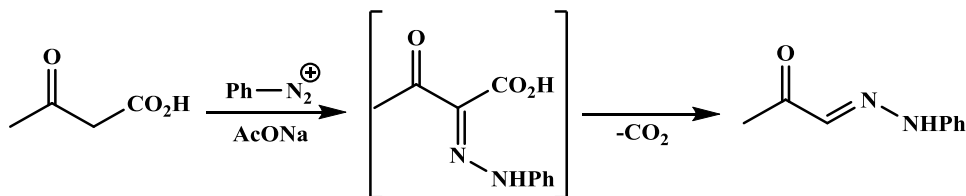


Schéma II. 3 : Couplage de Japp-Klingemann.

I.2.3 Addition nucléophile sur un sel de diazonium

En 1973, le groupe de Takamura a décrit la synthèse d'une Alkylhydrazone par une réaction entre le α -diazoester et le n-butyl lithium⁶⁷. Dans cet exemple, n-BuLi se comporte comme un nucléophile et s'additionne sur le diazo (Schéma II.4).

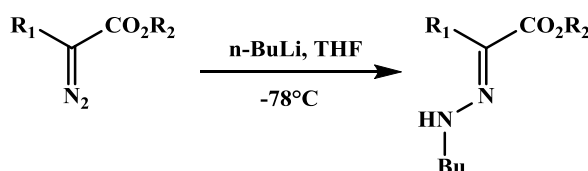


Schéma II. 4 : Synthèse d'hydrazone avec addition de butyl-lithume sur α -diazo ester.

I.3 Propriétés et Réactivité

I.3.1 Propriétés des hydrazones

Les hydrazones contiennent deux atomes d'azote liés de nature différente et une double liaison $\text{C}=\text{N}$ qui est conjuguée avec la paire d'électrons de l'atome d'azote terminal. Ces fragments structuraux sont principalement responsables des propriétés physiques et chimiques des hydrazones. Les deux atomes d'azote du groupe hydrazone possèdent un caractère nucléophile, bien que l'azote de type amino soit plus réactif. L'atome de carbone du groupe hydrazone est à la fois électrophile et nucléophile.

⁶⁶ Phillips, R.; Adams, R., Organic reactions. Vol. X, John Wiley and Sons 2004, 144-175.

⁶⁷ Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Yamada, S.-i., Stereoselective syntheses of trans-and cis-cinnamic acid esters from the phenylalanine derivatives. *Tetrahedron Letters* 1973, 14 (43), 4267-4270.

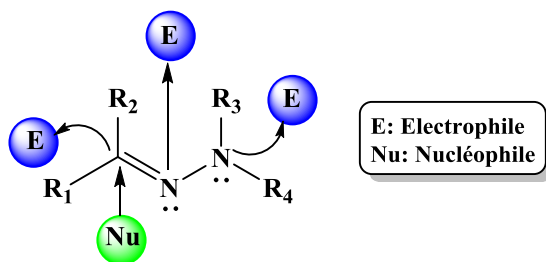


Figure II. 4 : Classification des centres de réactivité.

La présence dans la structure d'une hydrazone, du groupement $C=N-NR_1R_2$ confère à l'atome de carbone azométhine, à la fois un caractère électrophile, dû à la polarisation de la liaison double $C=N$, et nucléophile dû à la conjugaison de cette double liaison avec le doublet non liant de l'azote terminal (renversement de polarité, ou effet umpolung) comme le montre sur le schéma II.5. Cette propriété ambivalente qui confère à la fois un caractère électrophile et nucléophile au carbone azométhine, permet au groupement hydrazone de devenir aisément un dipôle-1,3 et permet d'envisager une multitude de réactions électrophiles et nucléophiles.

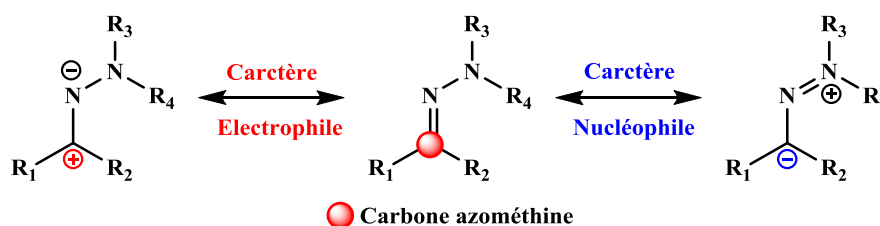


Schéma II. 5 : Caractère nucléophile et électrophile.

D'un point de vue structural, les hydrazones peuvent être assimilées à deux groupes fonctionnels :

- Des imines N-substituées par une amine : cette fonction leur confère un caractère électrophile, similaire à celui d'une imine.
- Des aza-énamines, équivalents azotés des énamines, possédant un caractère nucléophile (Figure II.5).

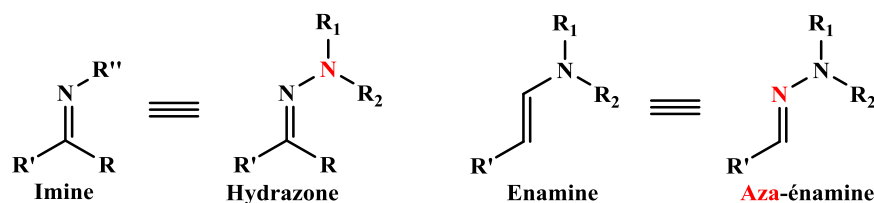


Figure II. 5 : Hydrazone équivalent d'une imine et d'énamine.

I.3.2 Réactivité des hydrazones

Les hydrazones ont deux liaisons sensibles au clivage, mais sont généralement suffisamment stables pour permettre des transformations sans problème dans d'autres parties de la molécule d'hydrazone. La liaison C=N est sensible au clivage hydrolytique, oxydatif et réducteur, restaurant le groupe carbonyle,⁶⁸ et la liaison N-N est prédisposée au clivage réducteur pour produire des amines primaires.

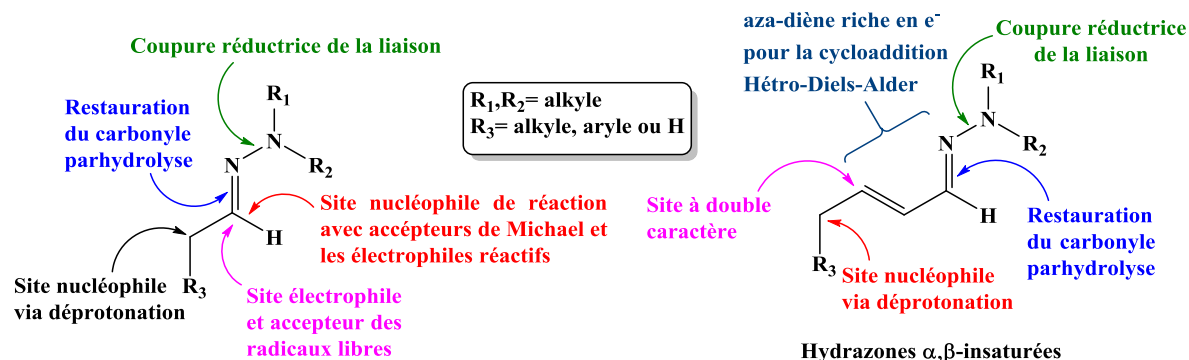


Figure II. 6 : Sites de réactivité typiques des hydrazones.

Comme le montre la figure précédente, la fonction hydrazone peut être transformée en différentes familles chimiques au regard de sa multiple réactivité. De plus, en tant qu'équivalents synthétiques de cétones, les hydrazones possèdent des propriétés similaires, telles que la présence de protons acides en position alpha. Ainsi, les hydrazones peuvent être impliquées dans des réactions électrophiles, nucléophiles, radicalaires, de fonctionnalisation C-H, d'hydrolyse et de réduction (accès à l'hydrazine ou à l'amine correspondante). En outre, Les hydrazones α, β -insaturées détiennent les réactivités précédemment citées mais ne sont pas limitées à celles-ci. Elles peuvent participer à des réactions d'addition 1,4 d'électrophiles ainsi qu'à des réactions d'hétéro-Diels-Alder.

⁶⁸ a) Enders, D.; Wortmann, L.; Peters, R., Recovery of carbonyl compounds from N, N-dialkylhydrazones. *Accounts of chemical research* **2000**, *33* (3), 157-169. b) Lazny, R.; Nodzewska, A., N, N-dialkylhydrazones in organic synthesis. From simple N, N-dimethylhydrazones to supported chiral auxiliaries. *Chemical reviews* **2010**, *110* (3), 1386-1434.

I.3.2.1 Réactivité vis-à-vis des Nucléophiles

L'une des applications la plus intéressante met en jeu des N,N-dialkylhydrazones chirales, qui subissent des additions nucléophiles stéréosélectives de divers composés organométalliques⁶⁹ tel que des organolithiens ou organomagnésiens sur le carbone azométhine.

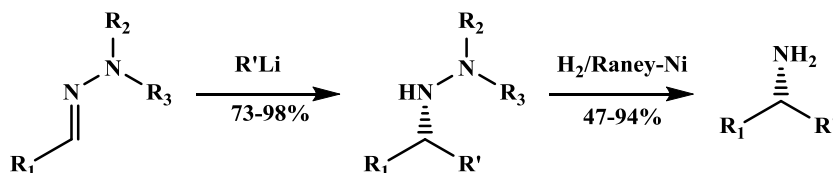


Schéma II. 6 : Synthèse d'amines chirales.

I.3.2.2 Réactivité vis-à-vis d'électrophiles

Les hydrazones d'aldéhydes N,N-disubstituées sont susceptibles d'exprimer le caractère nucléophile du carbone azométhine en présence d'espèces électrophiles très réactives, telles que des oléfines activées. Ceci rend la fonctionnalisation de ce type d'hydrazone relativement facile⁷⁰.

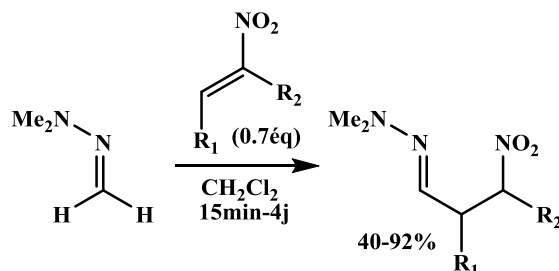


Schéma II. 7 : Exemple d'addition électrophile.

I.3.3 La stabilité des hydrazones

Les molécules possédant une double liaison carbone-azote sont d'une importance capitale tant dans un contexte purement chimique que biologique. Les hydrazones, tout comme les oximes possèdent une plus grande stabilité intrinsèque que les imines qui pourrait être expliquée par une participation de l'hétéroatome (X=O ou N-R₃) dans la délocalisation électronique.

⁶⁹ Denmark, S. E.; Weber, T.; Piotrowski, D. W., Organocerium additions to SAMP-hydrazones: general synthesis of chiral amines. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, 109 (7), 2224-2225.

⁷⁰ Lassaletta, J.-M.; Fernández, R., Michael addition of formaldehyde dimethylhydrazone to nitroolefins. A new formyl anion equivalent. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33 (25), 3691-3694.

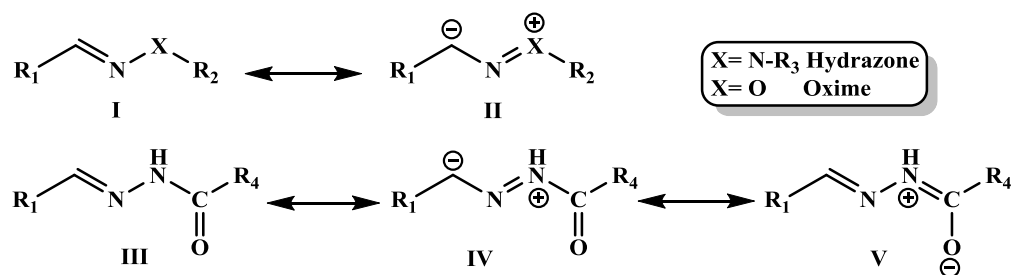


Schéma II. 8 : Principales formes mésomère de résonance d'une hydrazone.

La contribution de la forme de résonance **II** pour les alkylhydrazones et de la forme **IV** pour les acylhydrazones augmente la densité de charge négative sur l'atome de carbone, réduisant ainsi son électrophilie et par conséquent sa sensibilité à l'hydrolyse. Les hydrazones sont ainsi plus stables en général que les imines.

II. L'objectif du travail

L'intérêt porté dans ce travail repose essentiellement sur la conception de nouvelles architectures fonctionnalisées par un lien hydrazonique conçues pour la reconnaissance moléculaire des ions. Comme l'illustre le modèle structural schématisé ci-dessous, ces récepteurs comportent dans leur structure une fonction hydrazone et le groupement pyridyle.

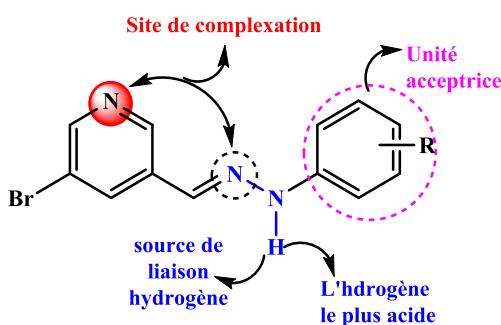


Figure II. 7 : Modèle structural des molécules cibles.

Le choix de la pyridine comme ligand aromatique azoté repose sur son aptitude de former des complexes de coordination avec un grand nombre de cations métalliques. Tandis que la présence du groupement phenylnitro, fortement électroattracteur, augmente l'acidité de l'hydrogène lié avec l'atome d'azote, ce qui facilite sa déprotonation en présence d'un anion inorganique. La présence du groupement **CH=N-NH** comme source de liaison hydrogène, possède deux sites donneurs d'hydrogène différents (**CH** et **NH**), ce qui pourrait fournir des capacités de liaison polyvalentes.

II.1 Synthèse de molécule cible

II.1.1 Analyse rétrosynthétique

La synthèse de nos molécules visées possédant un ligand aromatique azoté et une fonction hydrazone peut être envisagée selon l'approche rétrosynthétique illustré au Schéma II.9 :

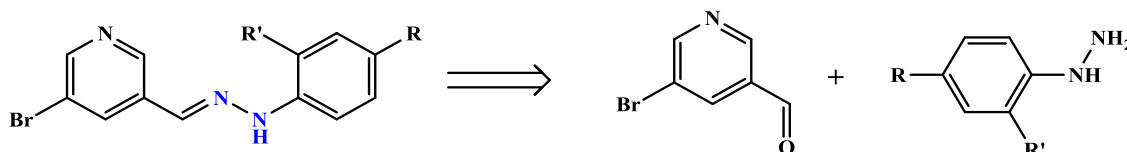


Schéma II. 9 : Rétrosynthétique des molécules visées.

La synthèse de ces molécules cibles fait apparaître comme voie de synthèse possible une réaction de condensation entre la fonction aldéhyde greffé sur la pyridine et une hydrazine adéquate.

II.1.2 Synthèse de récepteurs L_{N1} et L_{N2}

Comme le montre le schéma ci-dessous, nous avons réalisé une réaction de condensation entre le 5-Bromopyridine-3-carboxaldéhyde et une hydrazine commerciale (DNPH, 4-NPH) en présence d'une quantité catalytique de l'acide acétique.

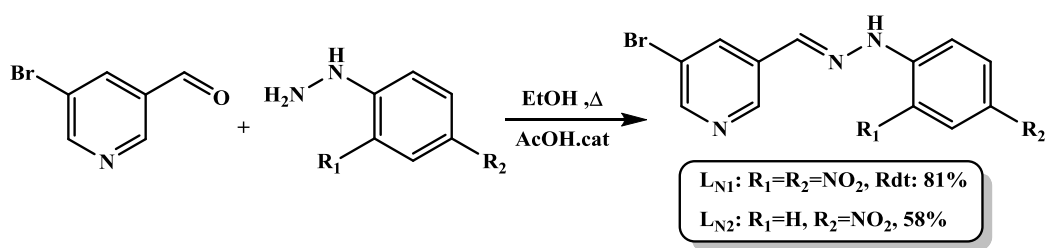


Schéma II. 10 : Synthèse de récepteurs L_{N1} et L_{N2} .

le 5-Bromopyridine-3-carboxaldéhyde est dissout dans l'éthanol à reflux, puis quelques gouttes de l'acide acétique sont ajoutées. Ensuite un équivalent (**1éq**) de l'hydrazine dans l'EtOH est ajouté goutte à goutte dans une période d'une demi-heure.

La progression de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), après deux heures de reflux, l'analyse du brut réactionnel, indique la présence d'une nouvelle tâche correspond au produit désiré accompagnée des produits de départ. Afin de consommer intégralement le produit de départ, nous avons prolongé le temps de réaction à 12 heures

supplémentaires. Les produits attendus précipitent dans le milieu réactionnel, après retour à température ambiante, sont filtré et séché sous vide pour donner les récepteurs L_{N1} et L_{N2} sous forme d'une poudre avec des rendements **81%** et **58%** respectivement.

Afin d'obtenir des cristaux de qualité suffisante pour l'analyse par diffraction des rayons X plusieurs essais de recristallisation ont été réalisés. Des aiguilles orange ont été obtenues par diffusion de vapeurs d'éther de pétrole dans une solution de dichlorométhane des récepteurs L_{N1} et L_{N2} , Les analyse par diffraction des rayons X sont en cours de réalisation.

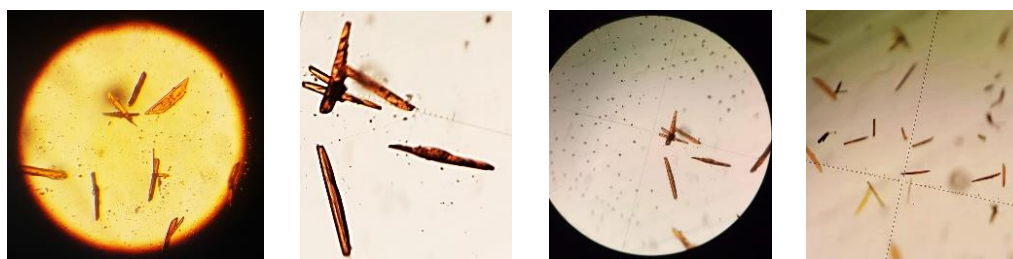


Figure II. 8 : *Cristaux du récepteurs L_{N1} sous microscope.*

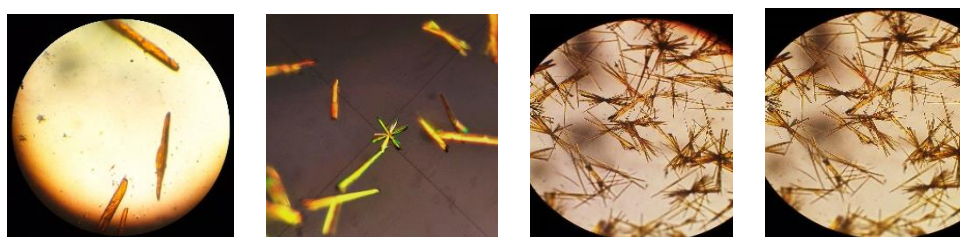


Figure II. 9 : *Cristaux du récepteurs L_{N2} sous microscope.*

II.1.3 Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de la réaction de condensation passe par quatre étapes, dont la première est une activation de la fonction aldéhyde par le proton de l'acide acétique. La deuxième consiste à un attaque nucléophile de la fonction amine de l'hydrazine sur le carbone de carbonyle protoné pour crée la liaison C-N. la troisième étape nécessite un transfert du proton de l'azote vers l'oxygène pour protoner le groupement hydroxyle ce qui augmente leur pouvoir nucléofuge. Enfin, la dernière étape implique une déshydratation conduisant à la formation d'hydrazone correspondant ainsi la régénération du catalyseur (H^+) (**Schéma II.11**).

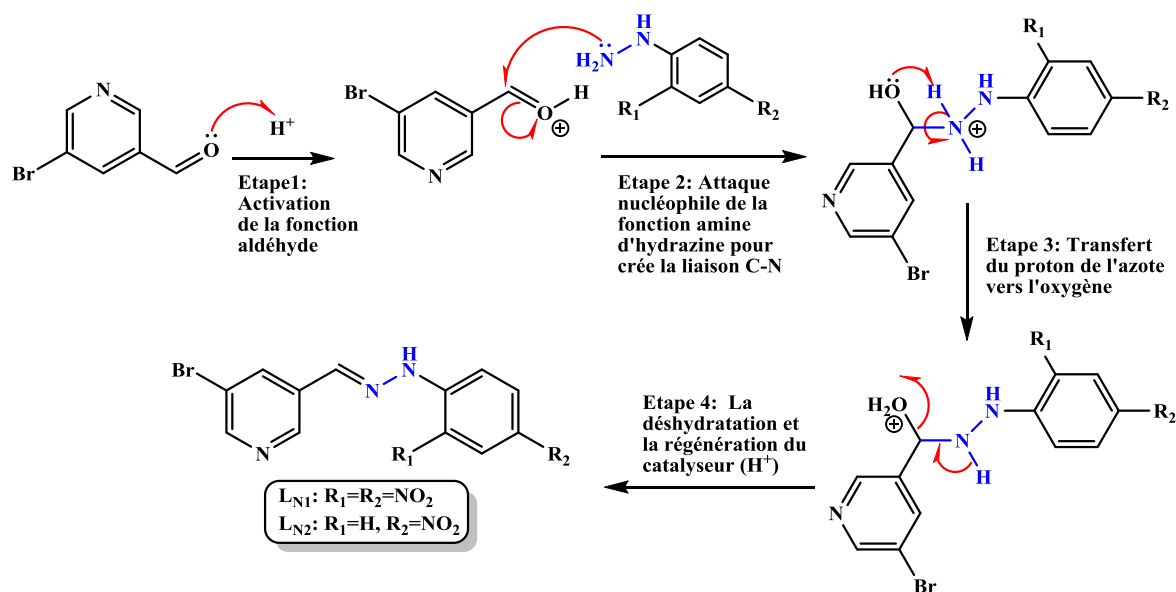


Schéma II. 11 : Mécanisme de formation des récepteurs cibles.

Les caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau II. 1 : Caractéristiques physicochimiques des récepteurs L_{N1} et L_{N2} .

Composés		
Caractéristiques	L_{N1} : 3-bromo-5-((2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazineylidene)méthyl)pyridine	L_{N2} : 3-bromo-5-((2-(4-dinitrophenyl)hydrazineylidene)méthyl)pyridine
Rdt (%)	81	58
Pf (°C)	266.5	250.4
Rf	0.82 (DCM/EtOAc) (6 :4)	0.41 (DCM/EtOAc) (6 :4)
Aspect	Poudre orange	Poudre marron

II.2 Caractérisations

Les nouveaux récepteurs ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (spectroscopie UV-Visible, RMN ^1H et Infra Rouge).

II.2.1 Spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie UV-Visible est la plus ancienne des méthodes spectroscopiques utilisées par le chimiste. C'est une méthode largement utilisée pour la caractérisation des composés colorés. Les hydrazones présentent souvent une forte coloration due aux phénomènes de transfert de charge caractérisée par la présence de large bande d'absorption⁷¹. Pour mettre en évidence ces exaltations, des mesures ont été faites sur nos deux composés avec les produits de départ. Les spectres sont enregistrés à température ambiante, dans le domaine (200-800) nm en milieu de dichlorométhane (DCM) avec des concentrations de l'ordre de 10^{-5} M.

➤ Récepteur L_{NI}

La figure II.10 montre la superposition des spectres d'absorption du : récepteur L_{NI} , 3-Bromo-5-formylpyridine et le (2,4-dinitrophenyl) hydrazine (DNPH).

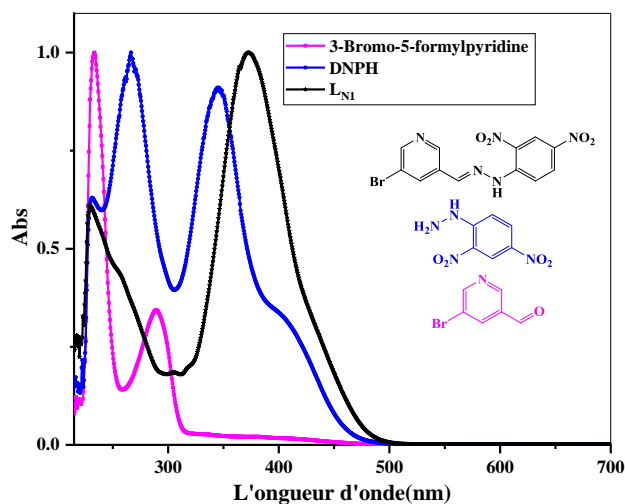


Figure II. 10 : Spectre d'absorption UV-visible de L_{NI} (5.5×10^{-5} M), 3-Bromo-5-formylpyridine (10^{-4}) et 2,4-DNPH (10^{-4})

L'analyse du spectre de 3-Bromo-5-formylpyridine indique la présence de deux bands d'absorption, dont une intense localisée à $\lambda = 233$ nm, et la deuxième moins intense à $\lambda = 289$

⁷¹ (a) Romero, E. L.; D'Vries, R. F.; Zuluaga, F.; Chaur, M. N., Multiple dynamics of hydrazone based compounds. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26*, 1265-1273. (b) Shang, X.-F.; Xu, X.-F., The anion recognition properties of hydrazone derivatives containing anthracene. *BioSystems* **2009**, *96* (2), 165-171.

nm associés respectivement aux transitions de type : $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$. Le spectre de 2,4 dinitrophénylhydrazine montre la présence des bandes s'étalant dans la région **240-350 nm**.

La comparaison du spectre du récepteur **L_{N1}** avec les spectres des produits de départ (5-bromonicotinaldéhyde et DNPH) indique des changements au niveau des bandes d'absorption. En effet, le spectre de la molécule cible montre l'existence de deux bandes d'absorption vers les hautes énergies, dont l'une est moins intense localisée à $\lambda = 230 \text{ nm}$, associées aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ caractéristiques du système insaturé⁷². La deuxième bande est plus intense située dans la région du visible vers $\lambda = 372 \text{ nm}$ attribuée à une transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe azométhine $C=N$ ⁷³. Cette dernière est due à un probable transfert de charge intramoléculaire (TCI) du groupe hydrazone vers les groupements accepteurs nitrobenzène.

➤ Récepteur **L_{N2}**

Nous avons également effectué l'enregistrement du spectre d'absorption UV-Visible pour le récepteur **L_{N2}** dans les mêmes conditions que précédemment, La figure **II.11** montre la superposition des spectres d'absorption du : récepteur **L_{N2}**, 3-Bromo-5-formylpyridine et le 4-nitrophenylhydrazine (4-NPH).

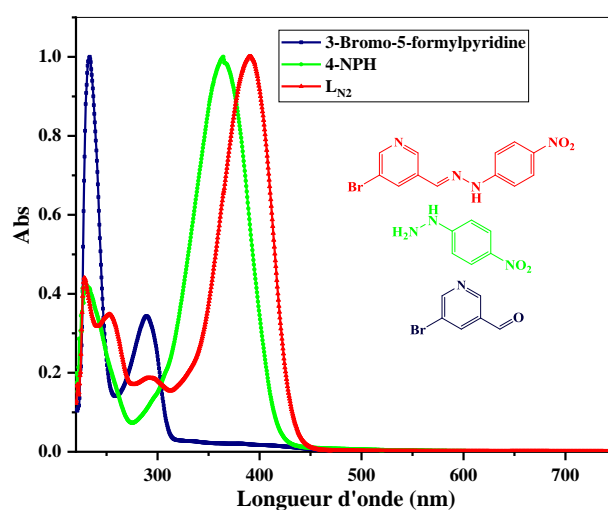


Figure II. 11 : Spectre d'absorption UV-visible de **L_{N2}** ($6.2 \times 10^{-5} M$), 3-Bromo-5-formylpyridine ($10^{-4} M$) et 4-nitrophenylhydrazine ($1.3 \times 10^{-4} M$).

⁷² Issa, R. M.; Khedr, A. M.; Rizk, H., 1H NMR, IR and UV/VIS Spectroscopic Studies of Some Schiff Bases Derived from 2-Aminobenzothiazole and 2-Amino-3-Hydroxypyridine. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2008**, 55 (4), 875-884.

⁷³ Banerjee, S.; Gangopadhyay, J.; Lu, C. Z.; Chen, J. T.; Ghosh, A., Nickel (II) complexes incorporating pyridyl, imine and amino chelate ligands: Synthesis, structure, isomer preference, structural transformation and reactivity towards nickel (III) derivatives. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2004**, 2004 (12), 2533-2541.

L'analyse du spectre de 4-nitrophénylhydrazine montre la présence d'une bande intense à $\lambda = 365 \text{ nm}$ et une deuxième d'intensité moyenne à $\lambda = 230 \text{ nm}$.

Le récepteur L_{N2} a un spectre qui montre l'existence de deux bandes d'absorption caractéristiques. L'une plus intense, située dans la région du visible vers $\lambda = 390 \text{ nm}$ correspond à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe azométhine $C=N$. Cette dernière est due à un probable transfert de charge intramoléculaire (TCI) du groupe hydrazone vers les groupements accepteurs nitrobenzène. La deuxième bande est moins intense, localisée à $\lambda = 228 \text{ nm}$, associées aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ caractéristiques du système insaturé accompagné par deux épaulements (à $\lambda = 251 \text{ nm}$ et à $\lambda = 299 \text{ nm}$).

La figure II.12 montre la superposition des spectres d'absorption UV-visible des deux récepteurs L_{N1} et L_{N2} :

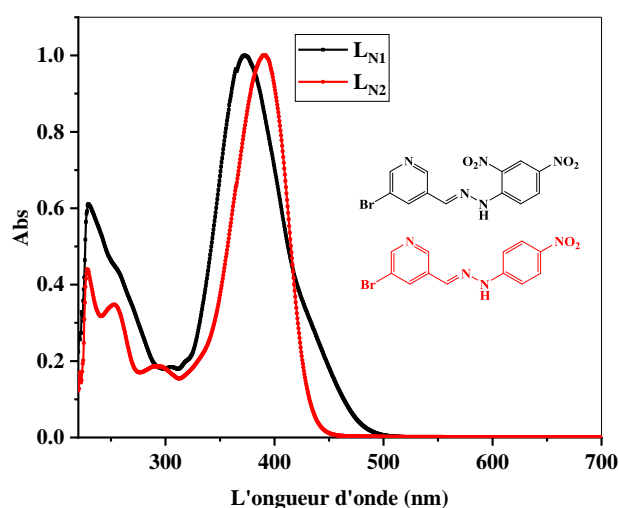


Figure II. 12 : Spectre d'absorption UV-visible de L_{N1} ($5.5 \times 10^{-5} M$) et L_{N2} ($6.2 \times 10^{-5} M$).

Comme le montre la figure II.12, les spectres d'absorption des deux récepteurs L_{N1} et L_{N2} sont comparables et présentent principalement des bandes d'absorption caractéristiques des dérivés hydrazoniques dans la région du visible⁷⁴.

En comparant les maxima d'absorption des deux récepteurs L_{N1} et L_{N2} on constate un déplacement bathochrome dans le cas de L_{N2} par rapport au L_{N1} avec un écart de **18 nm**. Cela est expliqué par la présence du groupe nitro en position ortho du noyau benzénique dans le récepteur L_{N1} qui exerce un effet hypsochrome (décalage vers le bleu) pour ce dernier.

⁷⁴ Khattab, T. A.; Allam, A. A.; Othman, S. I.; Bin-Jumah, M.; Al-Harbi, H. M.; Fouda, M. M., Synthesis, solvatochromic performance, pH sensing, dyeing ability, and antimicrobial activity of novel hydrazone dyestuffs. *Journal of Chemistry* **2019**, 2019.

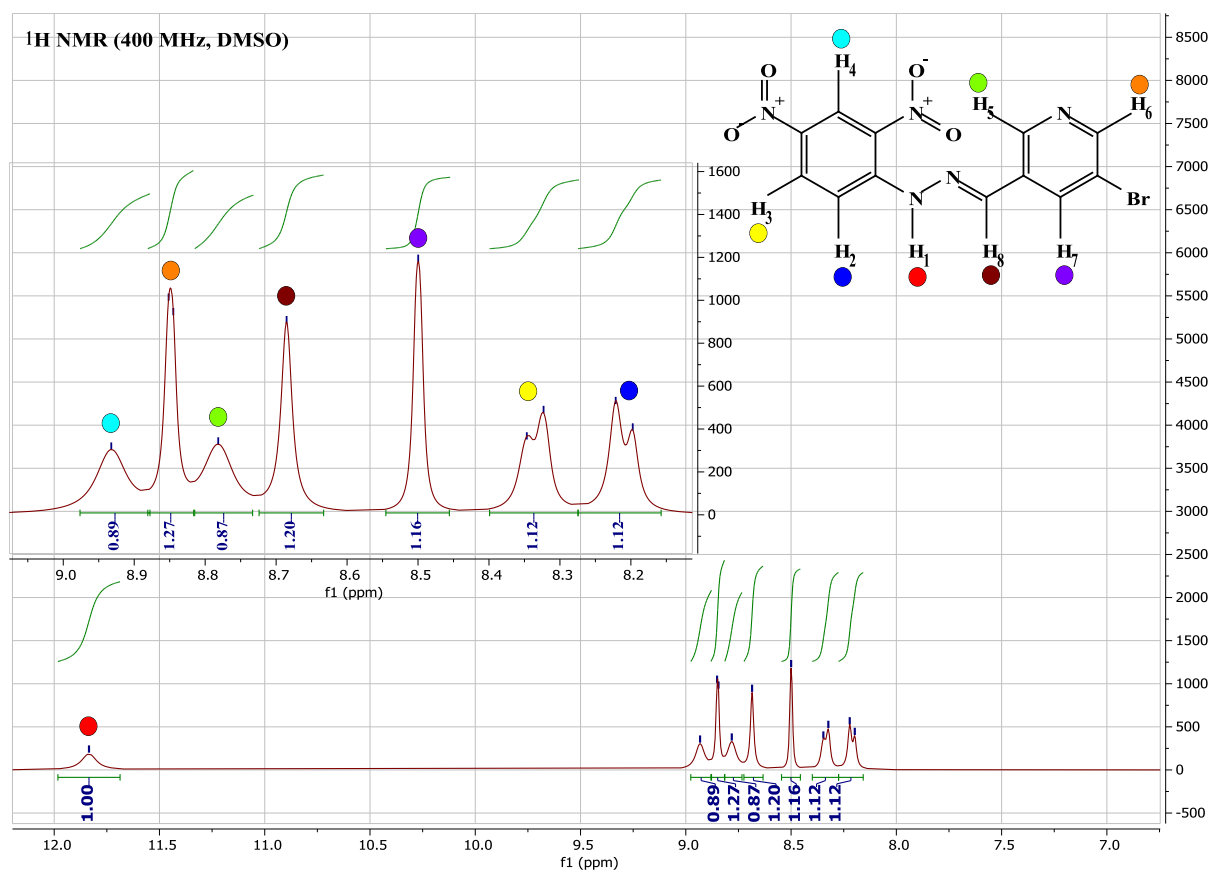


Figure II. 14 : Spectre RMN1H du composé L_{N1} .

Le spectre du composé L_{N1} montre l'apparition de deux signaux caractéristiques des hydrazones (les protons NH et $=CH$), où le proton NH sort sous forme d'un singlet large $\delta = 11.83$ ppm, et le proton sp^2 ($=CH$) apparaît sous forme d'un singlet à $\delta = 8.69$ ppm. Les protons de la pyridine résonnent comme suit : un singlet à $\delta = 8.85$ ppm correspond au proton en position 6 (H_6), un singlet à $\delta = 8.50$ ppm correspond au proton en position 7 (H_7) et le proton en position 5 (H_5) résonne sous forme d'un singlet à $\delta = 8.78$ ppm. En ce qui concerne le proton en position 4 (H_4) du noyau aromatique sort à $\delta = 8.93$ ppm sous forme d'un singlet, à cause de l'effet électroattracteur exercé par les deux groupements nitro. De même le proton en position 3 (H_3) résonne à $\delta = 8.33$ ppm sous forme d'un doublet et avec un constante de couplage $J = 9.4$ Hz. Un doublet à 8.21 ppm correspond au proton en position 2 (H_2) du cycle aromatique avec $J = 9.6$ Hz.

II.3 Propriétés électrochimiques des ligands L_{N1} - L_{N2}

Afin de contrôler le comportement électrochimique de nos récepteurs L_{N1} - L_{N2} , des études de voltammétrie cyclique ont été effectuées dans le DMSO avec une vitesse de balayage de 100

mV.s⁻¹. L'électrolyte support utilisé est le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium (TBABF₄) (10⁻¹ M). L'électrode de référence est un fil d'Argent, l'électrode de travail et la contre-électrode sont en platine.

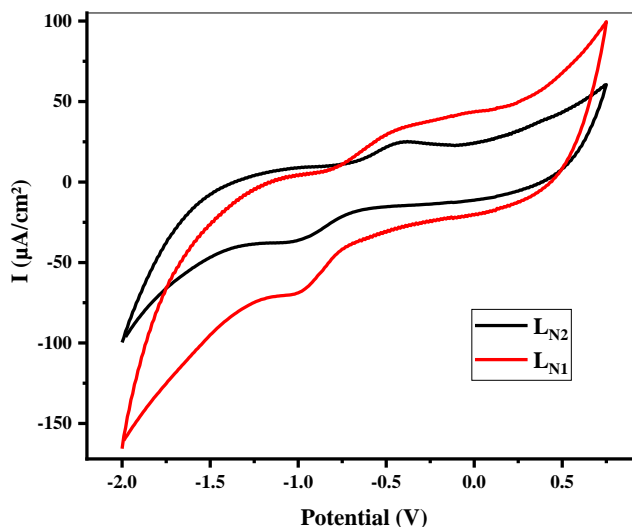


Figure II. 15 : Voltampérogramme cyclique des ligands L_{N1} - L_{N2} (DMSO- Bu_4NBF_4 (10⁻¹ M), $v = 1000$ mV/s. ET en platine).

Les voltampérogrammes cycliques de récepteur L_{N1} et L_{N2} montrent la présence d'une vague quasi-réversible. La vague d'oxydation peut être attribué à la formation d'un radical cation (perte d'un électron sur le doublet non liant de l'atome d'azote amine du groupement NH de la fonction hydrazone). Au balayage retour, l'observation d'un seul pic cathodique accordé à la réduction de la fonction imine⁷⁵.

Les valeurs des potentiels **Epa- Epc** pour les deux récepteurs sont rassemblées dans le tableau **II.2**.

Tableau II. 2 : Valeurs des potentiels cathodique et anodique des composés L_{N1} - L_{N2} .

Composé	Epa (mV)	Epc (mV)
L_{N1}	-290	-1040
L_{N2}	-380	-1070

En comparant les potentiels d'oxydation obtenus pour les deux récepteurs L_{N1} et L_{N2} , la voltamétrie cyclique montre un léger déplacement d'environ **90 mV** vers du potentiel d'oxydation pour L_{N2} en comparaison avec celui du composé L_{N1} . Ceci est probablement expliqué par la présence de deux groupements nitro au sein du récepteur L_{N1} .

⁷⁵ REGUIG ABDELLATIF, Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen, 2013

II.4 Etude des propriétés de solvatochromisme

Le solvatochromisme est la propriété d'une molécule à changer de couleur selon la polarité du solvant dans lequel elle est dissoute. On distingue le *solvatochromisme négatif* correspondant à un déplacement hypsochromique de la bande d'absorption et le *solvatochromisme positif* relatif à un déplacement bathochromique. Le signe du solvatochromisme dépend de la différence du moment dipolaire entre l'état fondamental et l'état excité du chromophore⁷⁶.

L'effet de solvant : la position, l'intensité et la forme des bandes d'absorption des composés en solution dépendent du solvant. Ces changements traduisent les interactions physiques soluté-solvant qui modifient la différence d'énergie entre état fondamental et excité. L'étude du déplacement des bandes d'absorption par effet de la polarité des solvants peut aider à reconnaître et/ou à confirmer la nature électronique des transitions observées.

Dans cette optique, on s'est engagé pour cette étude ; dans laquelle nous avons étudié l'influence des solvants sur les propriétés photophysiques de deux récepteurs synthétisés **LN₁** et **LN₂**.

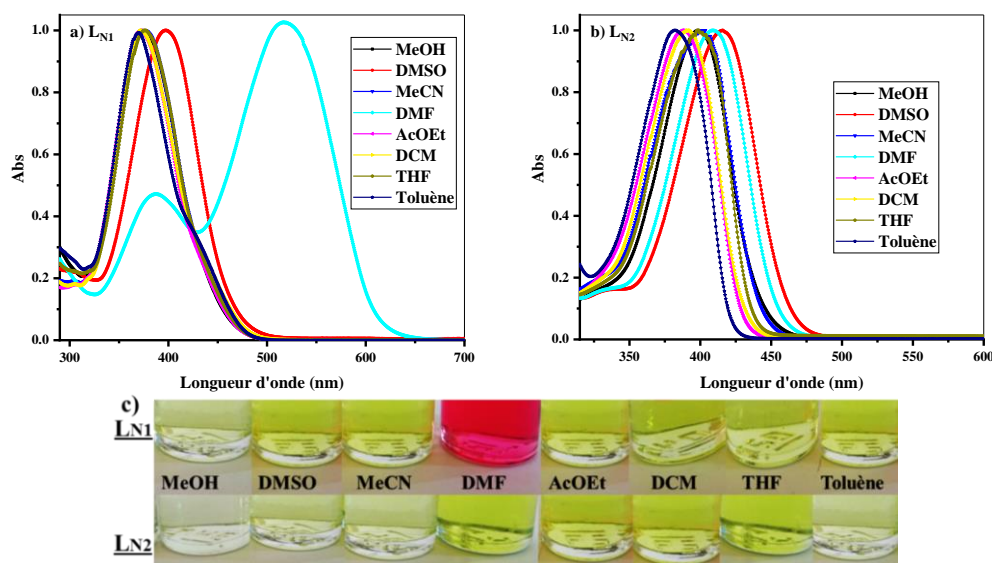


Figure II. 16 : Spectres d'absorption de a) ligand L_{N1} , b) Ligand L_{N2} et c) l'effet chromatique de L_{N1} et L_{N2} dans différents solvants ($10^{-5}M$).

Cependant, les spectres d'absorption électronique ont été enregistrés dans des solvants organiques de polarités différentes, à savoir ; Méthanol (MeOH), diméthylsulfoxyde (DMSO), acétonitrile (ACN), diméthylformamide (DMF), acétate d'éthyle (AcOEt), dichlorométhane


⁷⁶ (a) Choudhari, A. S.; Patil, S. R.; Sekar, N., Solvatochromism, halochromism, and azo–hydrazone tautomerism in novel V-shaped azo-azine colorants—consolidated experimental and computational approach. *Coloration Technology* **2016**, 132 (5), 387-398. (b) Khattab, T. A., Novel solvatochromic and halochromic sulfahydrazone molecular switch. *Journal of Molecular Structure* **2018**, 1169, 96-102.

(DCM), tétrahydrofurane (THF) et Toluène, avec une concentration de l'ordre de 10^{-5} M. Les bandes d'absorption UV-visible ont été surveillées dans les gammes de longueurs d'onde 370–517 et 382–416 nm pour les ligands **L_{N1}** et **L_{N2}** respectivement (**figure II.16**).

Les résultats (**Figure II.16, Tableau II.3**) indiquent que, dans les gammes de longueurs d'onde étudiées la bande d'absorption intense des deux hydrazones est influencée par la nature du solvant utilisé. En effet, cette bande présente un solvatochromisme positif et se déplacent vers les grandes longueurs d'onde (vers le rouge) dans le sens de l'augmentation de la polarité des solvants, ce qui reflète une stabilisation accrue de l'état excité dans les solvants polaires et confirme une transition de transfert de charge intermoléculaire.

Cependant, un comportement différent est observé dans le cas du composé **L_{N1}** dans le DMF, le spectre montre l'existence de deux bandes : l'une est moins intense située à $\lambda = 388$ nm, l'autre bande est plus intense localisée à $\lambda = 372$ nm, la discussion de ce comportement étrange sera détaillée ultérieurement.

Tableau II. 3 : Données spectrales d'absorption pour les récepteurs **L_{N1}** et **L_{N2}** dans différents solvants organiques de polarités différentes.

	Solvant	λ_{max} (nm)	
		L_{N1}	L_{N2}
Polaire protique	MeOH	375	399
 Polaire aprotique	DMSO	397	416
	MeCN	376	400
	<u>DMF</u>	<u>517 – 388</u>	<u>409</u>
	AcOEt	372	388
	DCM	372	390
	THF	376	398
Non polaire aprotique	Toluène	370	382

II.5 Calculs théoriques

Afin de déterminer, d'une part, la nature des transitions correspondant aux bandes d'absorption observées en UV-visible, et d'autre part de mieux comprendre les effets des substituants sur les propriétés électroniques des ligands synthétisés, des calculs théoriques du type DFT ont été effectués sur les deux ligands à l'aide du logiciel Gaussian09W.

Dans un premier temps, nous avons effectué une optimisation géométrique en utilisant les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)⁷⁷, la fonctionnelle hybride Becke3LYP (B3LYP) et les bases atomiques 6-31G (d, p). Le tableau ci-dessous regroupe les différentes géométries obtenues pour les deux récepteurs.

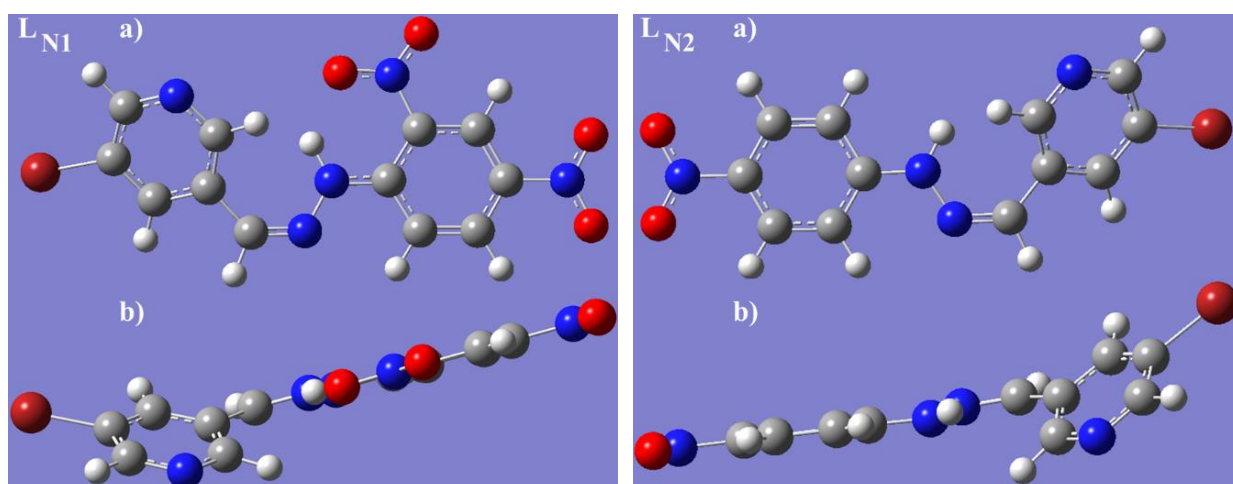


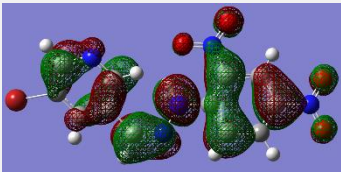
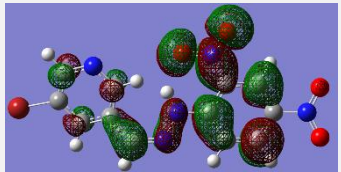
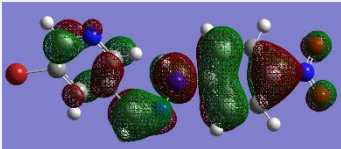
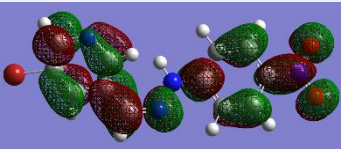
Figure II. 17 : Géométries optimisées pour L_{N1} et L_{N2} a) Vue 1 et b) Vue 2.

D'un point de vue structural, l'optimisation géométrique montre clairement que les récepteurs L_{N1} et L_{N2} présentent une configuration non planaire à cause d'une légère torsion observée entre le lien hydrazonique et le noyau aromatique azoté.

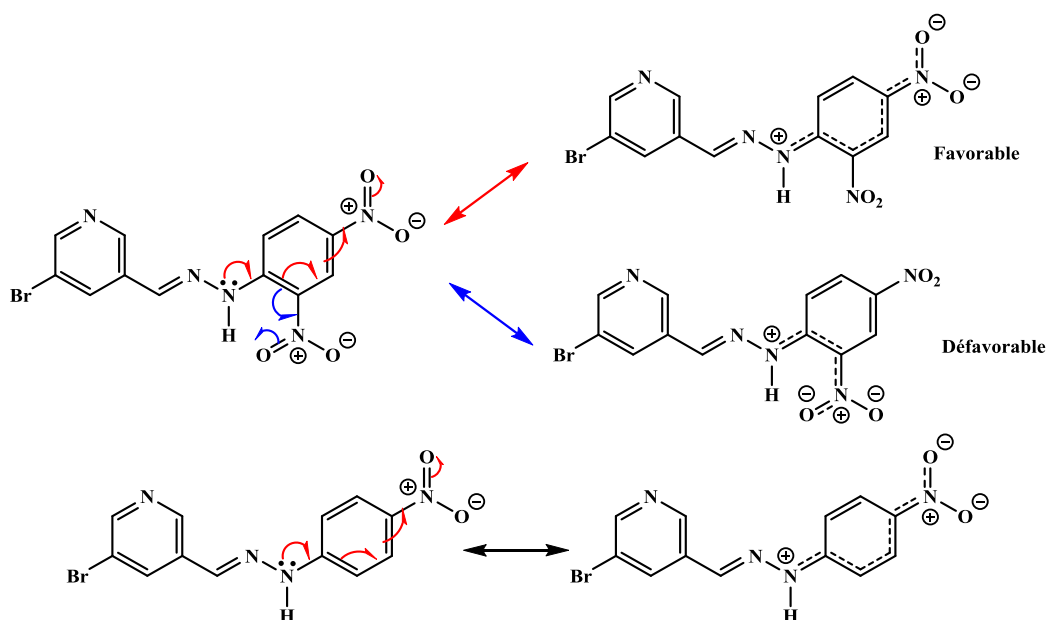
Les orbitales moléculaires frontières ont pour but de déterminer la manière dont laquelle la molécule interagit avec d'autres espèces. La HOMO (Orbitale moléculaire la plus haute occupée) ou **HO** (Haute Occupée) est considéré comme l'orbitale qui contient des électrons de valence susceptible d'être cédés facilement. Quant à la LUMO (Orbitale moléculaire la plus basse inoccupée) ou **BV** (Basse Vacante) est vue comme l'orbitale vacante capable de recevoir des électrons. Les orbitales frontières de nos ligands sont présentées dans le tableau suivant :

⁷⁷ Obot, I.; Macdonald, D.; Gasem, Z., Density functional theory (DFT) as a powerful tool for designing new organic corrosion inhibitors. Part 1: an overview. *Corrosion Science* **2015**, *99*, 1-30.

Tableau II. 4 : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO des composés synthétisés.

Composé	HOMO	LUMO
LN1	 -0.24 eV	 -0.11 eV
LN2	 -0.22 eV	 -0.08 eV

Dans les deux cas, la **HOMO** est de type π , occupe l'espace englobant les cycles nitrophenyl-lien hydrazonique et des parties du noyau aromatique azoté. Par contre, la **LUMO**, également de type π , localisée sur le fragment 2,4-dinitrophényle pour **LN1**. En revanche, elle est répartie sur le fragment nitrophénylhydrazone avec une légère localisation sur le cycle pyridine (composé **LN2**) ceci pourrait être expliqué par une densité d'électron élevée (effet de conjugaison).

Schéma II. 12 : formes limites $LN1$ et $LN2$.

On note également, que dans le cas de composé **L_{N1}**, l' E_{HOMO} est un peu plus basse que celle du **L_{N2}**, cela est probablement dû à la présence des deux groupements nitro, fortement électroattracteurs, dans la structure de **L_{N1}**.

Selon la théorie des orbitales moléculaires frontières, la réactivité chimique est fonction d'interactions entre les orbitales HOMO et LUMO. L' E_{HOMO} est associée à la capacité de la molécule à donner des électrons à un accepteur approprié avec des orbitales d vides et l' E_{LUMO} indique sa capacité à accepter des électrons. La littérature montre que plus la valeur de l' E_{LUMO} est basse, plus la capacité de la molécule à accepter des électrons est grande. De la même façon, plus la valeur d' E_{HOMO} d'une molécule est élevé, plus son pouvoir donneur d'électrons à l'orbital inoccupé est grand. Comme le montre le tableau II.6, la valeur HOMO de la molécule **L_{N1}** ($E_{\text{HOMO}} = -0,24 \text{ eV}$) confirme le bon pouvoir accepteur de cette dernière par rapport à la molécule **L_{N2}** ($E_{\text{HOMO}} = -0,22 \text{ eV}$).

La différence d'énergie entre les deux niveaux HOMO et LUMO, appelé "gap", donne des informations cruciales sur la stabilité de la molécule. Plus la valeur du gap « E_{gap} » est élevé, plus la molécule sera stable et par conséquent non réactive. En comparant les valeurs des deux composés, on constate que le composé **L_{N1}** présente une grande stabilité par rapport au **L_{N2}**.

Tableau II. 5 : Paramètres énergétiques des composés **L_{N1}**-**L_{N2}**.

Composés	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	$\Delta E_{\text{gap}}(\text{eV})$	$I(\text{eV})$	$A(\text{eV})$	$\chi(\text{eV})$	$\eta(\text{eV})$	$s(\text{eV}^{-1})$
L_{N1}	-0.24	-0.11	-0.13	0.24	0.11	0.175	0.065	15.38
L_{N2}	-0.22	-0.08	-0.14	0.22	0.08	0.15	0.07	14.28

L'affinité électronique est l'énergie dégagée lors de la capture d'un électron par une molécule. Une valeur élevée de A indique que la molécule à tendance à prendre facilement des électrons. Donc, il est clair que le composé (**L_{N1}**) est le meilleur accepteur que (**L_{N2}**).

Le potentiel d'ionisation (I), est défini comme étant la quantité d'énergie nécessaire pour arracher un électron d'une molécule. Une haute énergie d'ionisation est un gage de stabilité et d'inertie chimique, par contre une faible énergie indique une forte réactivité. Le composé (**L_{N2}**) a la faible valeur de potentiel d'ionisation ($I = 0,22 \text{ eV}$), ce qui indique qu'il est le meilleur donneur d'électrons que (**L_{N1}**). Globalement, les calculs théoriques confirment les observations effectuées en spectroscopie UV-Visible à savoir la complexation avec les cations métalliques et la reconnaissance des anions.

Chapitre 3 :

*Etude de la reconnaissance
des ions et étude d'activités
biologiques*

I. Etude de la reconnaissance des anions

La fonction hydrazone est un candidat de choix utilisée pour la reconnaissance des ions. En effet, la présence du groupement **NH** peut établir des liaisons hydrogènes avec les anions. Elle peut donc servir à créer un mono-lien avec un halogénure, par exemple ou un bi-lien avec deux atomes d'oxygène d'un carboxylate, dihydrogénophosphate, ...

Plus récemment, plusieurs structures ont été synthétisés en combinant la fonction hydrazone avec l'unité tétrathiafulvalène, ces récepteurs ont montré une efficacité dans le domaine de la détection des anions et présentent une meilleure sélectivité pour l'anion fluorure⁷⁸.

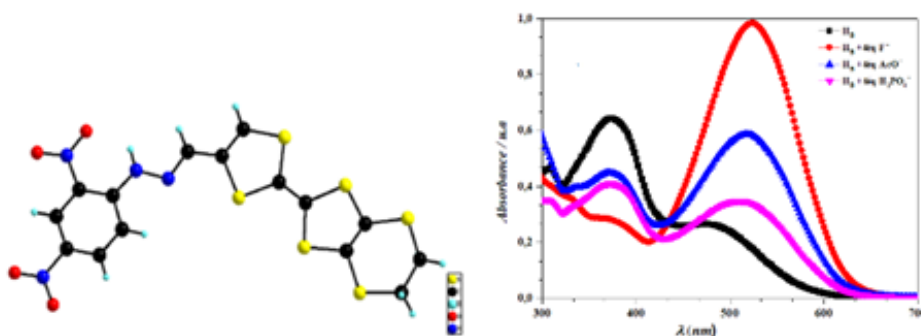


Figure III. 1 : combinaison TTF - DNPH, réponse colorimétrique en présence des anions.

Dans ce contexte, nous avons voulu étudier le comportement colorimétrique de nos récepteurs synthétiques vis-à-vis des anions inorganiques par spectroscopie UV-Visible. Pour atteindre cet objectif nous avons testés les anions suivants : les Fluorures (F^-), les bromures (Br^-), les tétrafluoroborates (BF_4^-), les dihydrogénophosphates ($H_2PO_4^-$), les hexafluorophosphates (PF_6^-), les perchlorate (ClO_4^-) et les hydrogensulfates (HSO_4^-) pris sous forme de sels de tétrabutylammonium suite à leur disponibilité commerciale et à leur solubilité dans les solvants organiques.

Nous avons examiné l'évolution des spectres UV-Visible par addition progressive de micro-volumes d'une solution de différents anions (2.8×10^{-3} M dans le DCM). Tous les spectres UV-Visible ont été effectués, à température ambiante, à partir d'une solution de récepteur de concentration d'ordre 10^{-5} M dans le DCM.

⁷⁸ a) Zitouni, A. ; Gouasmia, A. synthèse et caractérisation de composés hétérocycliques à propriétés spécifiques. **2018** جامعة الإخوة منتوري قسنطينة (b) Xiong, J.; Cui, L.; Liu, W.; Beves, J. E.; Li, Y.-Y.; Zuo, J.-L., Large and selective electrochemical response to fluoride by a tetrathiafulvalene-based sensor. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (15), 1998-2000. (c) A. Ayadi, A. ElAlamy, O. Alévêque, M. Allain, N. Zouari, M. Bouachrine and A. El-Ghayoury, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1379.

Notons que le spectre du récepteur L_{N1} montre la présence de deux bandes d'absorptions, une intense à $\lambda = 372 \text{ nm}$ et une moyenne à $\lambda = 230 \text{ nm}$. Semblablement, le ligand L_{N2} absorbe dans le domaine de visible à $\lambda = 390 \text{ nm}$ et à $\lambda = 228 \text{ nm}$ avec deux épaulements ($\lambda = 251 \text{ nm}$ et $\lambda = 299 \text{ nm}$).

I.1 Reconnaissance des Fluorures (F^-)

L'influence des micro-ajouts des ions Fluorures (F^-) sur les propriétés optiques de L_{N1} et L_{N2} est présentée dans la figure (III.2).

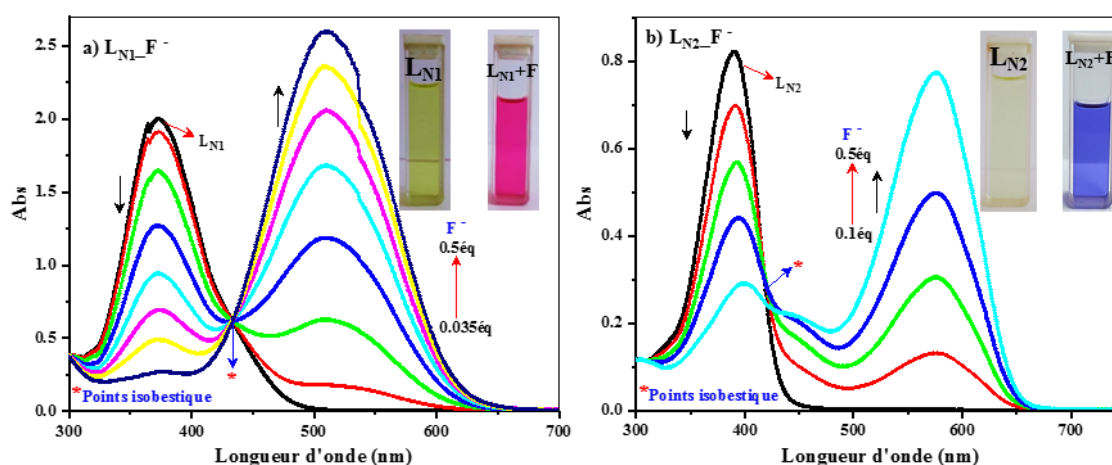


Figure III. 2 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de F^- .
(b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N2} en présence de F^- .

Comme le montre le spectre (Figure III.2a), l'addition des micro-ajouts des anions fluorures se traduit par une modification significative sur les propriétés du récepteur L_{N1} ($\lambda = 230 \text{ nm}$, et $\lambda = 372 \text{ nm}$ dans le DCM). Le spectre d'absorption montre une disparition de l'absorbance de la bande d'absorption située à $\lambda = 372 \text{ nm}$ après l'ajout d'un demi équivalent (0.5équiv) des ions fluorures, et l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption intense à $\lambda = 509 \text{ nm}$. Ce phénomène s'accompagne d'un changement remarquable de couleur du jaune (L_{N1}) vers du rose bonbon ($L_{N1}+F^-$). Un point isobestique a été observé à $\lambda = 433 \text{ nm}$ indique qu'un équilibre s'est établi en solution entre deux espèces bien définies et indique une forte interaction entre le récepteur et l'anion.

Dans le cas du récepteur L_{N2} (Figure III.2b), on observe la décroissance de la bande d'absorption initiale à $\lambda = 390 \text{ nm}$ au profit d'une nouvelle bande d'absorption de forte intensité à $\lambda = 576 \text{ nm}$ observée pour le ($L_{N2}+F^-$). Un point isobestique à $\lambda = 421 \text{ nm}$ ainsi qu'un changement de couleur (du jaune clair au violet) sont également observés.

I.2 Reconnaissance de dihydrogenophosphates (H_2PO_4^-)

L'étude avec le dihydrogenophosphates (H_2PO_4^-) est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment (figure III.3).

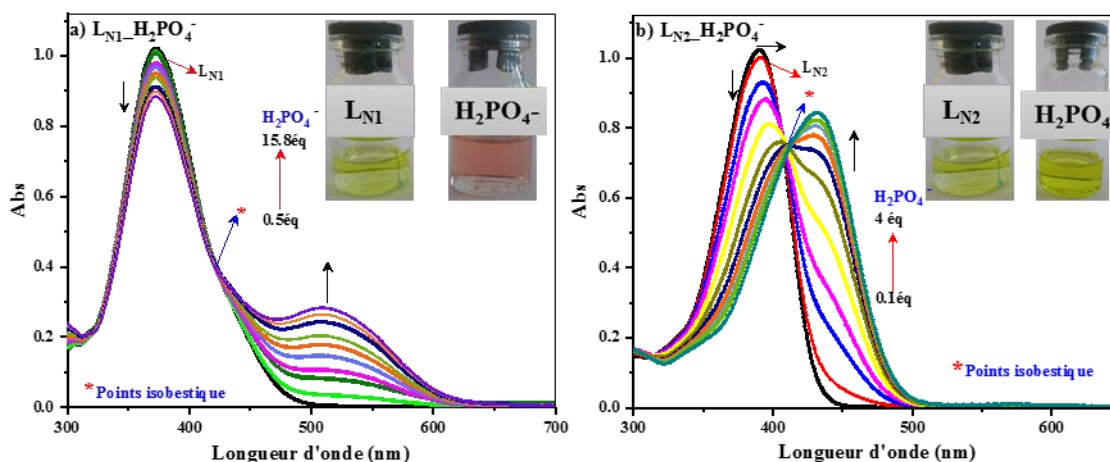


Figure III. 3 : (a) Évolution du spectre Uv-Vis et effet chromatique de LN_1 en présence de H_2PO_4^- .
(b) Évolution du spectre Uv-Vis et effet chromatique de LN_2 en présence de H_2PO_4^- .

Pour le récepteur LN_1 , on constate que l'ajout de **15 équivalents** provoquent des dihydrogenophosphates provoquent une légère diminution de l'intensité de la bande d'absorption située à $\lambda = 372 \text{ nm}$ accompagnée par l'apparition d'une nouvelle bande de faible intensité à $\lambda = 508 \text{ nm}$ (figure III.3a). Un point isobestique à $\lambda = 421 \text{ nm}$ ainsi qu'un changement de couleur du jaune rose clair sont également observés.

Avec les anions dihydrogenophosphates (H_2PO_4^-), le récepteur LN_2 présente un comportement différent que LN_1 (figure III.3b). Toutefois, l'ajout de 4 équivalents des dihydrogenophosphates se traduit par une décroissance de l'absorbance de la bande d'absorption située à $\lambda = 390 \text{ nm}$ avec un léger déplacement bathochromique d'environ 20 nm, au profit d'une nouvelle bande d'absorption à $\lambda = 432 \text{ nm}$. Un point isobestique à $\lambda = 410 \text{ nm}$ est également observé ainsi la solution est devenue jaune foncé.

I.3 Reconnaissance des ions hydroxydes (OH^-)

Afin de comprendre le mécanisme qui se déroule lors de l'addition des ions fluorures dans la solution du récepteur nous avons réalisé une étude avec l'ion hydroxyde (OH^-). Comme l'hydroxyde de tétrabutylammonium n'est pas disponible au niveau du laboratoire, nous avons maintenu le même procédé en utilisant l'hydroxyde de sodium comme source de l'ion OH^- et un mélange DMSO/Eau (9:1) comme solvant.

Les spectres de L_{N1} et L_{N2} dans le DMSO/Eau montre que les bandes d'absorption du L_{N1} sont localisés à **252** et **392 nm** et ceux des bandes du L_{N2} à **253** et **415 nm**.

Des quantités croissantes d'une solution aqueuse de NaOH (PH = 8) ont été ajoutées à la solution du récepteur (concentration d'ordre de $10^{-5}M$ dans le DMSO/Eau 9 : 1) et l'évolution du spectre UV-visible et l'effet chromique de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout des ions OH^- a été suivis au cours du titrage.

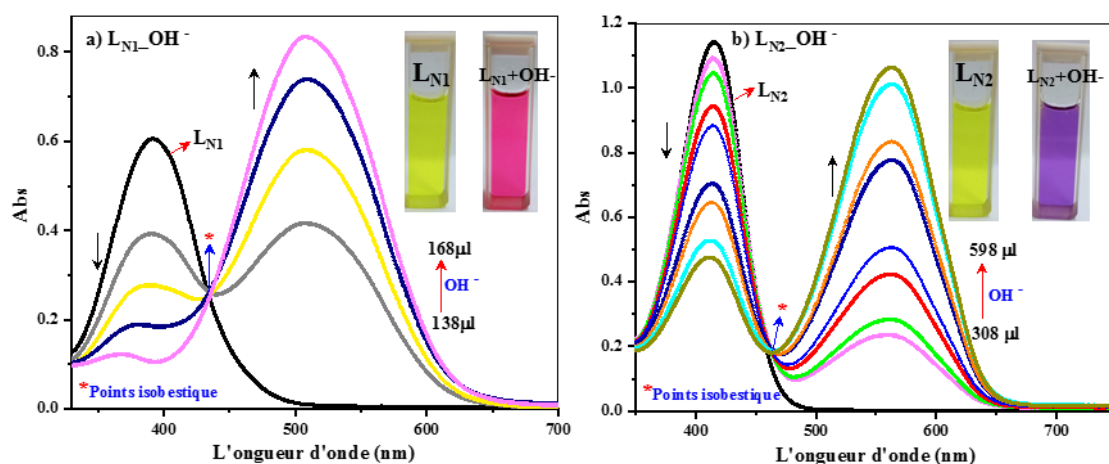


Figure III. 4 : (a) Évolution du spectre Uv-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de OH^- .
(b) Évolution du spectre Uv-Vis et effet chromique de L_{N2} en présence de OH^- .

Comme le montre la figure III.4a, l'addition de **168μl** de la base (NaOH) sur une solution de L_{N1} provoque une disparition de l'absorbance de la bande située à $\lambda = 392 \text{ nm}$, et l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption intense à $\lambda = 509 \text{ nm}$. Un point isobestique est observé à $\lambda = 435 \text{ nm}$ et la couleur jaunâtre de la solution devenue rose. Cependant l'ajout de **598μl** des ions OH^- sur une solution de L_{N2} entraîne une diminution de la bande située à $\lambda = 415 \text{ nm}$ et donne la naissance d'une nouvelle bande d'absorption à $\lambda = 563 \text{ nm}$ (III.4b). Nous observons également un point isobestique à $\lambda = 463 \text{ nm}$ et un remarquable changement de couleur.

Ces résultats indiquent clairement que la présence du groupement nitro augmente l'acidité du proton hydrazonique, ce qui facilite sa déprotonation par les ions hydroxydes.

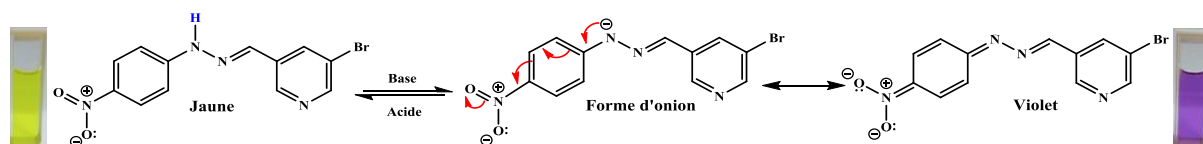


Schéma III. 1 : mécanisme de déprotonation par OH^-

En se basant sur cette étude, le mécanisme de déprotonation probable lors de l'ajout des ions fluorures est le suivant :

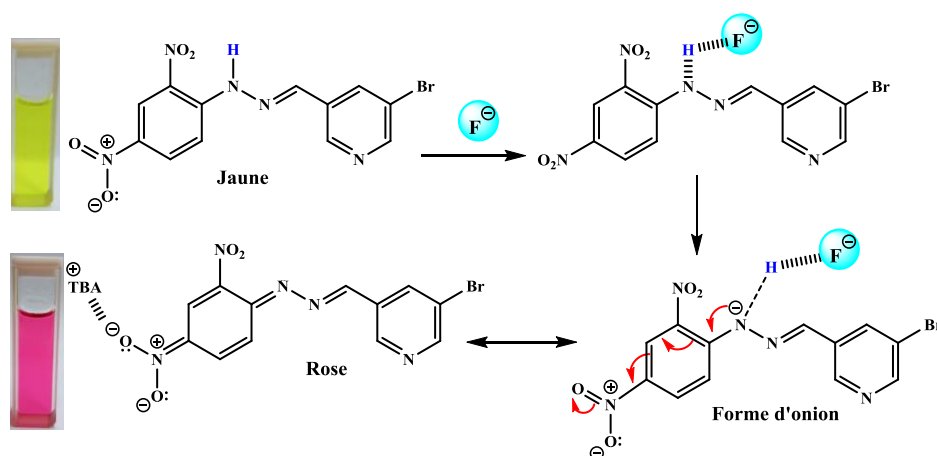


Schéma III. 2 : mécanisme de déprotonation par F^-

I.4 Reconnaissance des Cyanures (CN^-)

L'utilisation d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium comme source d'ion hydroxyde nous a encouragées d'utiliser un sel minéral c'est le cyanure de potassium comme source des ions cyanures suite à leur disponibilité et à leur solubilité dans l'eau. Pour cela, nous avons maintenu le même procédé d'une solution récepteur L_{N1} et L_{N2} de ($10^{-5}M$) dans le DMSO/Eau (9 : 1) avec une solution aqueuse de cyanures de potassium ($2.8 \times 10^{-3}M$).

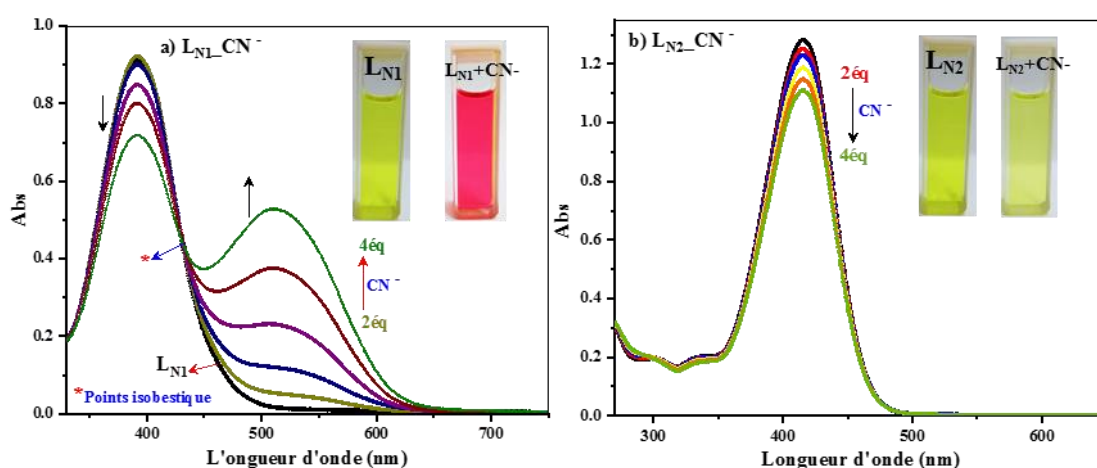


Figure III. 5 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N1} en présence de CN^- .
(b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromique de L_{N2} en présence de CN^- .

L'addition progressive des ions CN^- favorise la décroissance de l'absorbance de la bande caractéristique du L_{N1} située à $\lambda = 392 \text{ nm}$ en faveur d'une deuxième bande à $\lambda = 509 \text{ nm}$ (solution de couleur rose bonbon) avec point isobestique à $\lambda = 431 \text{ nm}$.

D'une façon surprenante, aucune signature colorimétrique n'a été observée lors de dosage avec 4 équivalents des ions CN^- pour le récepteur LN_2 .

I.5 Reconnaissance de tétrafluoroborates, bromures, perchlorate, hexafluorophosphate et hydrogensulfate

L'étude de la reconnaissance avec les tétrafluoroborates (BF_4^-), les bromures (Br^-), perchlorate (ClO_4^-), hexafluorophosphate (PF_6^-) et hydrogensulfate (HSO_4^-) a été réalisée dans les mêmes conditions. L'ajout de plus de 4 équivalents de ces anions n'entraîne aucune modification notable dans les spectres d'absorption de LN_1 et LN_2 (Figure III.6) et par conséquent aucune variation de couleur n'a été observée. L'absence de modification des propriétés spectroscopiques en présence de ces anions implique que ces derniers sont inertes envers ce type de récepteurs.

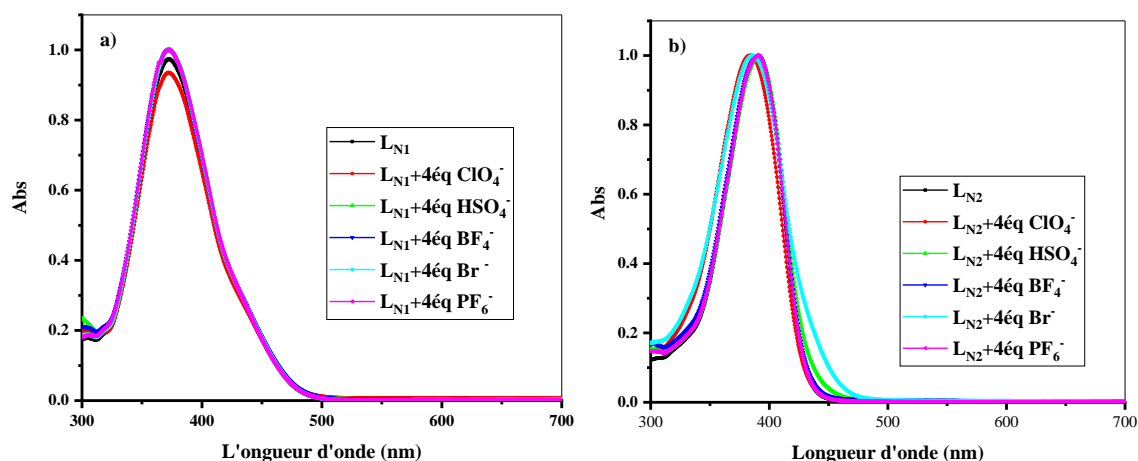


Figure III. 6 : (a) Spectre UV-Vis de LN_1 en présence de 4 équivalents de ClO_4^- , HSO_4^- , BF_4^- , Br^- et PF_6^- .
(b) Spectre UV-Vis de LN_2 en présence de 4 équivalents de ClO_4^- , HSO_4^- , BF_4^- , Br^- et PF_6^- .

I.6 Comportement de LN_1 avec le DMF

Lors de l'étude de l'effet solvatochrome, nous avons observé un comportement étrange du composé LN_1 dans le DMF. Pour comprendre qu'est-ce qui se passe dans la solution, nous avons pensé à réaliser un dosage avec le DMF. Pour cela, des quantités croissantes de DMF sont additionnées à une solution de composé LN_1 dans le DCM (10^{-5}M).

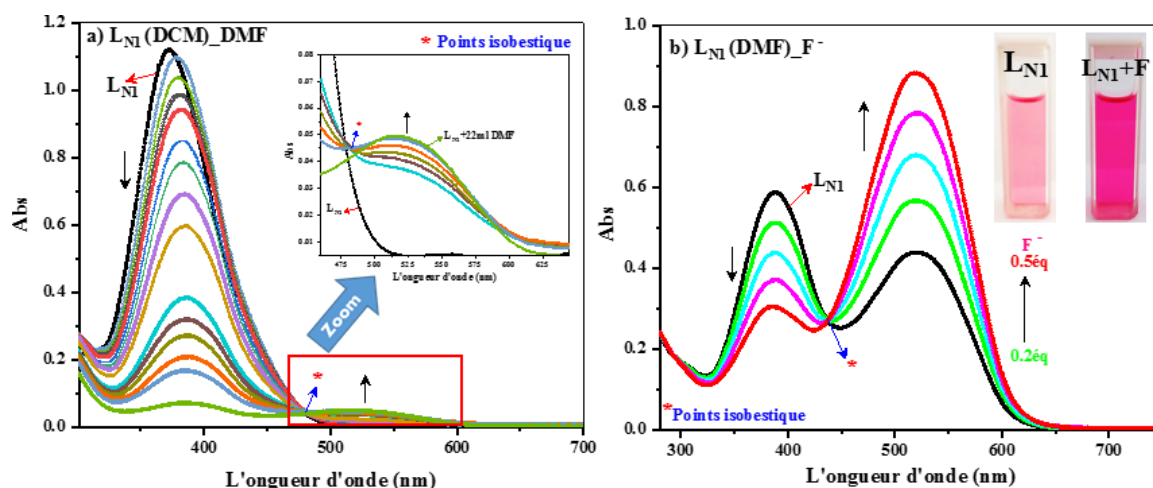


Figure III. 7 : (a) Évolution du spectre UV-visible de L_{N1} dans le DCM lors de l'ajout de DMF. (b) Évolution du spectre UV-visible et effet chromique de L_{N1} dans le DMF lors de l'ajout de F^- .

Une diminution de la bande d'absorption caractéristique à $\lambda = 390 \text{ nm}$, avec une très légère augmentation de l'absorbance de la bande $\lambda = 520 \text{ nm}$ sont observés lors de l'ajout progressif de DMF (jusqu'à 20 ml). La couleur de la solution est devenue rose et le point isobestique est apparu à $\lambda = 490 \text{ nm}$. Cela est probablement expliqué par le caractère basique (faible) de l'atome d'azote de DMF.

Parallèlement, nous avons étudié le comportement du récepteur dans le DMF avec les fluorures. L'addition de 0.5 équivalent de TBAF se manifeste à une décroissance de la bande d'absorption centrée à $\lambda = 388 \text{ nm}$ avec une augmentation de l'absorbance de la bande localisée à $\lambda = 520 \text{ nm}$. Cette fois-ci le point isobestique est observé à $\lambda = 435 \text{ nm}$ ainsi la solution est devenue rose foncé.

II. Étude de la sélectivité

Afin de mieux comprendre la sélectivité de nos récepteurs envers le fluorure par rapport au l'ion dihydrogenophosphates, nous avons examiné le comportement de détection colorimétrique de ce dernier vis-à-vis de ces deux anions figure III.8.

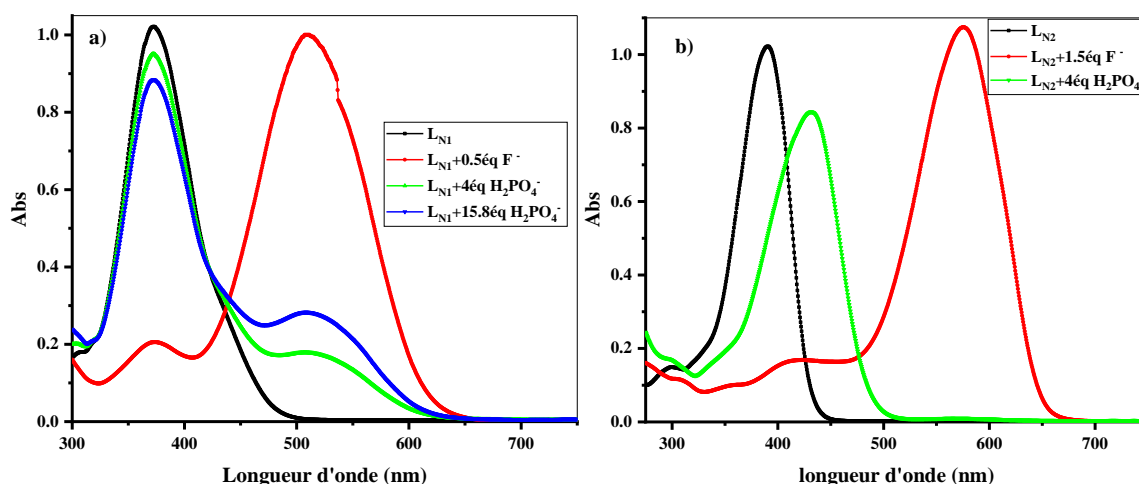


Figure III. 8 : (a) spectre Uv-Vis de L_{N1} en présence de 0.5 éq de F^- , 4 éq et 15.8 éq d' $H_2PO_4^-$.
(b) spectre Uv-Vis de L_{N2} en présence de 1.5 éq de F^- et 4 éq d' $H_2PO_4^-$.

Pour les deux récepteurs L_{N1} et (L_{N2}) (III.8), on constate que l'ajout de 0.5 équivalents et (1.5 éq) de fluorure (F^-) provoque l'apparition de la nouvelle bande à $\lambda = 509$ nm et (à $\lambda = 575$ nm) (Abs = 1 u.a) avec la disparition de la bande caractéristique du récepteur située à $\lambda = 372$ nm et (à $\lambda = 390$ nm). Cependant, l'ajout de 4 équivalents d' $H_2PO_4^-$ entraîne une diminution de l'intensité de la première bande caractéristique située à $\lambda = 372$ nm et l'apparition de la nouvelle bande d'absorption à $\lambda = 509$ nm avec une valeur d'absorbance qui ne dépasse pas la valeur de **0.18 u.a** pour L_{N1} et la valeur de **0.8 u.a** pour L_{N2} à $\lambda = 431$ nm

Cette étude comparative nous a permis de confirmer que les récepteurs L_{N1} et L_{N2} possèdent une importante sélectivité vis-à-vis de l'anion fluorure par rapport au dihydrogénophosphate ($F^- \gggg H_2PO_4^-$).

L'ensemble de ces résultats montre que les ions fluorures, cyanures, dihydrogénophosphates agissent comme des bases faibles déprotonnent l'atome d'azote du fragment hydrazonique ce qui favorise le transfert de charge intramoléculaire de l'unité aromatique et de l'azote (NH) vers le groupement nitrophenyl.

III. Etude préliminaire de la réversibilité

Les récepteurs d'hydrazone et leurs dérivés sont de meilleurs donneurs de liaisons hydrogène. Cependant, les récepteurs porteurs un ou plusieurs groupes nitro (NO_2) peuvent polariser le fragment de NH et augmenter le caractère donneur de la liaison hydrogène et par la suite faciliter la rupture de la liaison N—H. Dans le cas des anions hautement basiques comme

F^- et $H_2PO_4^-$ interagissent avec le récepteur via le groupe NH au moyen d'une faible interaction de type liaisons hydrogène⁷⁹. La présence d'un excès d'anion peut même provoquer une déprotonation, entraînant une réaction classique de type acide-base de Bronsted.

Théoriquement, la récupération du récepteur protoné est possible selon un mécanisme de protonation. Les solvants donneurs de la liaison hydrogène comme l'eau et les alcools sont en concurrence avec les anions invités pour arracher le proton hydrazonique (N-H)⁸⁰. En revanche, l'eau pouvait difficilement régénérer le récepteur protoné même lorsque de grandes quantités ont été utilisées. Très peu d'exemples sur la réversibilité sont rapportés dans la littérature, les travaux de S. Das et al.⁸¹ ont montré que des changements observés lors de la reconnaissance des anions peuvent être significativement inversés par l'ajout de cations métalliques (M^{2+}).

Dans ce contexte, nous avons voulu vérifier dans une étude préliminaire l'effet d'un cation métallique (Ni^{2+}) sur la régénération du récepteur L_{Ni} déprotoné par l'anion F^- .

Pour cela, nous avons réalisé une étude préliminaire de la réversibilité par spectroscopie UV-Visible, en examinant l'évolution de spectre ($L_{Ni} + F^-$) par l'addition progressive de micro-volumes d'une solution de $NiCl_2$ (figure III.9b).

L'étude effectuée précédemment avec les ions fluorures montre que l'addition de 0.5 équivalents de F^- sur le récepteur L_{Ni} provoque une diminution de l'absorbance de la bande située à $\lambda = 372$ nm, l'apparition d'une nouvelle bande à $\lambda = 509$ nm avec un point isobestique à $\lambda = 433$ nm.

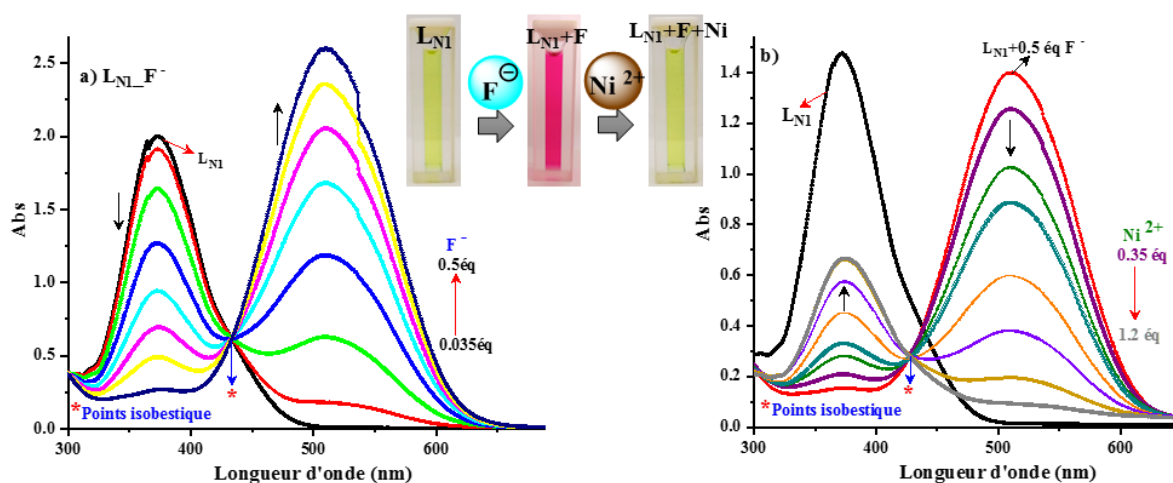


Figure III. 9 : (a) Évolution du spectre Uv-Vis et effet chromique de L_{Ni} en présence de F^- .
 (b) Évolution du spectre UV-vis et effet chromique de $(L_{Ni} + F^-)$ lors de l'ajout de Ni^{2+}

⁷⁹ Y-M. Zhang, Q. Li, Q-S. Zhang, Q .Lin, C .Cao, M.-X. Liu, T-B .Wei. *Chin. J. Chem*, **2011**, 29, 1529.

⁸⁰ (a) Bao, X.-P.; Zhou, Y.-H. *Sens. Actuators B: Chem.* **2010**, 147, 43, (b) Shao, J.; Lin, H.; Lin, H.-K. *Dyes Pigm.* **2009**, 80, 259.

⁸¹ S. Das, S. Karmakar , S. Mardanya and S. Baitalik , *Dalton Trans.*, **2014**, 43 , 3767 —3782.

L'analyse du spectre montre que l'addition de Ni^{2+} à la solution du récepteur ($\text{L}_{\text{N1}}+\text{F}$) modifie significativement le spectre d'absorption. En effet, on observe une décroissance de la bande localisée à $\lambda = 509 \text{ nm}$ au profit de la bande initiale caractéristique du récepteur seul à $\lambda = 372 \text{ nm}$. L'existence de nouvelles espèces dans la solution est confirmée par l'apparition d'un point isobestique à $\lambda = 427 \text{ nm}$. Ce phénomène s'accompagne d'un remarquable changement de couleur rose ($\text{L}_{\text{N1}}+\text{F}$) vers jaune ($\text{L}_{\text{N1}}+\text{F}+\text{Ni}^{2+}$). Ces observations indiquent l'existence d'une forte interaction entre le métal et l'anion.

➤ Influence du PH sur la réversibilité

Nous avons vu précédemment que la présence du groupe attracteur sur l'arylhydrazone génère un proton hydrazone NH acide capable de créer une base conjuguée (un ion arylhydrazone). Cet ion agit comme un groupement donneur d'électrons en conjugaison avec les groupements dinitrophényl (L_{N1}) et nitrophényl (L_{N2}), fortement déficient en électrons, ce qui conduit à une commutation spectrale intéressante d'un système moléculaire donneur-accepteur sous stimulation du PH^{82} . Dans ce contexte, une commutation moléculaire au moyen d'un stimulus de pH a été étudiée par addition d'acide/base à une solution de récepteur dans DMSO. Pour cela des expériences de titrage dans des conditions acides (HCl, pH 4) ainsi que dans des conditions alcalines (NaOH, pH 8) ont été réalisées.

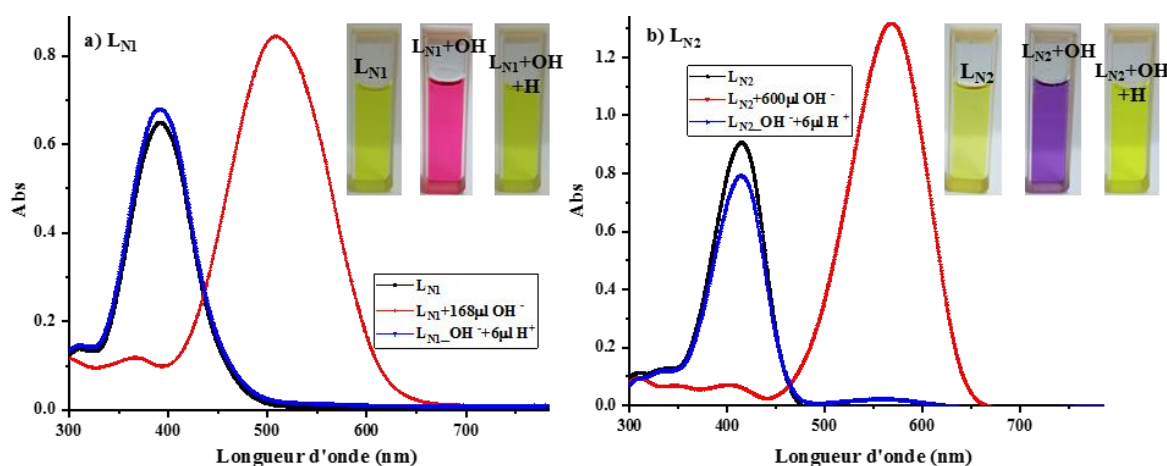


Figure III. 10 : (a) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromatique de ($\text{L}_{\text{N1}}+\text{OH}^-$) lors de l'ajout de H^+ .
(b) Évolution du spectre UV-Vis et effet chromatique de ($\text{L}_{\text{N2}}+\text{OH}^-$) lors de l'ajout de H^+ .

Notons que les spectres d'absorption du L_{N1} et L_{N2} dans le DMSO/Eau montre que les bandes caractéristiques situées à $\lambda = 392 \text{ nm}$ et à $\lambda = 415 \text{ nm}$ respectivement.

⁸² J. Xie, T. Zhang, F. Chen et al., *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 55, no. 8, pp. 2934–2938, 2016.

La figure III.10 montre les spectres d'absorption UV-visible et les changements de couleur du récepteur L_{N1} dissous dans un mélange DMSO/Eau 9 :1 (environ 10^{-5} M), sous le processus réversible de déprotonation et de protonation. L'ajout de 168 μ l d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (PH = 8) au composé L_{N1} , provoque un décalage bathochrome de la bande caractéristique à $\lambda = 392$ nm vers le rouge à $\lambda = 509$ nm accompagné d'un changement de couleur du jaune au rose. Ces observations sont inversées à l'état initial, à la fois spectre et couleur, par l'ajout de 6 μ l d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (PH = 4). Le même comportement a été observé pour le récepteur L_{N2} (III.10b).

Les cycles réversibles jaune-rose-jaune-rose ont été répétés plusieurs fois (3 fois) par addition alternée de 168 μ l des ions OH^- et environ 6 μ l des ions H^+ avec des cycles cohérents et continus (figure III.11).

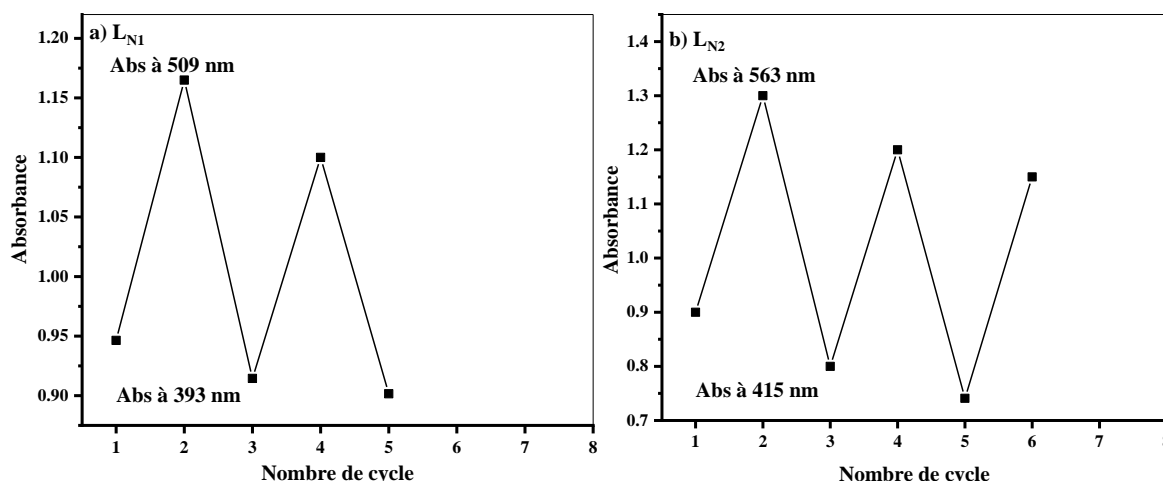


Figure III. 11 : (a) Changements dans le rapport de l'absorbance à 392 et 509 nm de L_{N1} .
(b) Changements dans le rapport de l'absorbance à 415 et 563 nm de L_{N2} .

IV. Les complexes de métaux de transition à base de ligands hydrazone

Les complexes de coordination sont un des sujets d'étude de la chimie inorganique contemporaine, ils possèdent des applications allant de la chimie des matériaux à la chimie médicinale en passant par la chimie analytique. Leurs propriétés physiques et chimiques particulières (échanges de ligands, oxydoréduction, réactions impliquant des ligands...) sont aujourd'hui bien comprises grâce à la chimie physique. Les chimistes ont commencé à se rendre compte que beaucoup de molécules biochimiques sont des composés de coordination impliquant

un ou plusieurs centres métalliques coordonnés à des groupements organiques parfois volumineux et complexes⁸³.

Les atomes métalliques qui constituent le cœur du complexe sont les métaux de transition qui ont été ainsi appelés parce qu'ils semblaient assumer la transition entre les éléments à caractères métalliques très prononcés et les non-métaux. Ces éléments occupent 90 % de la classification périodique. Leur particularité consiste dans leurs couches électronique «d» particulièrement remplies qui leur confèrent certaines propriétés particulières : couleur, magnétisme, conductivité⁸⁴.

Les bases de Schiff sont une classe importante de ligands qui aident à élucider les mécanismes de diverses réactions dans les systèmes biologiques et chimiques en raison de la présence d'un groupe imine dans leurs structures⁸⁵. Les bases de Schiff jouent un rôle important dans la chimie de coordination⁸⁶, car elles forment facilement des complexes stables⁸⁷ avec la plupart des ions de métaux de transition, alcalins, alcalino-terreux.

La chimie de coordination des composés hydrazoniques connaît un essor important en raison de la diversité des propriétés chimiques et catalytiques des complexes contenant dans leur sphère de coordination une ou plusieurs fonctions hydrazones⁸⁸.

IV.1 Coordination avec les métaux de transition

Dans cette partie nous avons voulu étudier le comportement de nos récepteurs vis-à-vis les métaux de transition. La spectroscopie UV-Visible considérée la méthode la plus utilisée pour étudier les phénomènes de complexation, du fait que le ligand absorbe différemment à l'état

⁸³ Franzpeter Emmenegger Cédric Rauzy. *Chimie des complexes. Les réactions de transferts de ligand*. Université de Fribourg.

⁸⁴ M. Gerloch, E.C.Constale. *Transition metal chemistry*. Editions VCH, Weinheim, New York, Tokyo, 2000.

⁸⁵ Altun, Ö.; Koçer, M. Ö., Pt (II) complex of Schiff base derived from L-phenylalanine and furfuraldehyde in the presence of 8-hydroxyquinoline: Structural analysis, composition of complex and biological activity. *Comptes Rendus. Chimie* 2020, 23 (2), 127-142.

⁸⁶ A.S. Fouda, M.M. Gouda, S.I.A. EL-Rahman, B. Korean, *Chem. Soc* 2000, 21, 1085

⁸⁷ R. Kumara, R. Ravikant, Res. J. Chem. *Environ. Scien* 2014. 2 (2), 01

⁸⁸ (a) Mahmoudi, G.; Afkhami, F. A.; Kennedy, A. R.; Zubkov, F. I.; Zangrando, E.; Kirillov, A. M.; Molins, E.; Mitoraj, M. P.; Safin, D. A., Lead (II) coordination polymers driven by pyridine-hydrazine donors: from anion-guided self-assembly to structural features. *Dalton Transactions* 2020, 49 (32), 11238-11248. (b) Caprice, K. Synthesis and conformational study of imine-and hydrazone-based [2] catenanes. University of Geneva, 2020. (c) Mboyi, C. D. Ligands imidazolo et cyclopropeno phosphines: chimie de coordination, réactivité et applications en catalyse de vinylation vs allylation. Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2015. (d) Boulguemh, I.-E.; Beghidja, C. Elaboration et caractérisation structurale et magnétique de complexes de coordination homonucléaires 3d et hétéronucléaires 3d-4f avec différentes bases de Schiff à propriétés anti-oxydantes et anti-alzheimer. *جامعة الإخوة منتوري قسنطينة*, 2020

libre par rapport à l'état complexé. Ainsi la variation des bandes d'absorption observée sur le spectre électronique suite à l'addition d'ion métallique permet de donner une information sur la stœchiométrie du complexe.

Afin d'examiner l'influence des cations métalliques sur les propriétés optiques de nos récepteurs, nous avons effectué des expériences de complexation par spectroscopie UV-Visible avec plusieurs cations métalliques : Cu (II), Fe (III), Fe (II), Hg (II), Zn (II), Cr (III), et Al(III). Pour se faire, une quantité croissante de sel métallique ($\sim 10^{-4}\text{M}$) est introduite dans une solution de récepteur ($\sim 10^{-5}\text{M}$) dans le dichlorométhane (DCM) à température ambiante. Après chaque ajout un spectre est enregistré et l'évolution de la titration est suivie par superposition des spectres.

IV.1.1 Coordination avec le Cuivre

Nous avons réalisé un titrage avec une solution de chlorure de cuivre (CuCl_2) dans le DCM (figure III.12). Le spectre de CuCl_2 montre la présence d'une bande d'absorption intense à $\lambda = 295 \text{ nm}$.

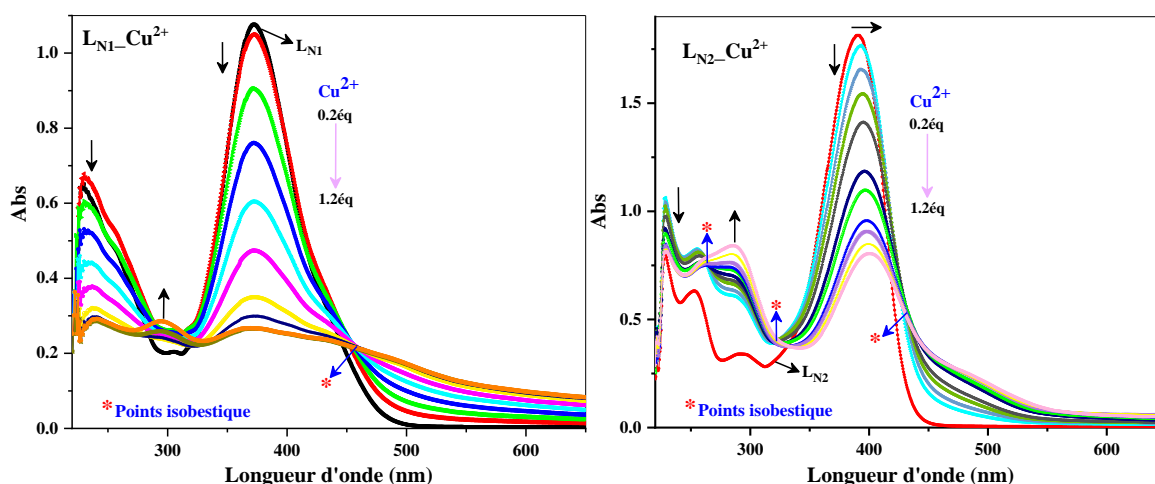


Figure III. 12 : Évolution du spectre UV-visible de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Cu^{2+} .

Les ajouts progressifs de micros-volumes de chlorure de cuivre, entraîne des changements significatifs au niveau des bandes d'absorption pour les deux ligands. Pour L_{N1} nous observons une décroissance de l'absorbance des deux bandes caractéristiques situées à $\lambda = 372 \text{ nm}$ et $\lambda = 230 \text{ nm}$, l'apparition d'un point isobestique à $\lambda = 456 \text{ nm}$ qui indique la formation de nouvelles entités dans la solution ($L_{N1}-\text{Cu}$) en équilibre avec le ligand libre. Au-delà de 1.2 équivalent de métal, nous avons remarqué une disparition quasi- totale des bandes d'absorption caractéristiques du ligand ($\lambda = 372 \text{ nm}$, $\lambda = 230 \text{ nm}$).

Un comportement différent est observé pour L_{N2} , à savoir la diminution de la bande centrée à **390 nm** avec un léger déplacement bathochromique d'environ de **10nm**, l'apparition de trois points isobestiques à **263, 321 et 430 nm**. De telles observations indiquent qu'il est fort probable que trois types de complexes se forment dans la solution.

IV.1.2 Coordination avec le Fer

L'étude est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment avec le chlorure ferrique ($FeCl_3$) et le fer ferreux ($FeCl_2$) qui absorbent dans les deux régions **320-360** et à **242-230 nm**. L'évolution des spectres en présence des quantités croissantes des ions Fe^{2+} et Fe^{3+} est présentée dans la figure III.13.

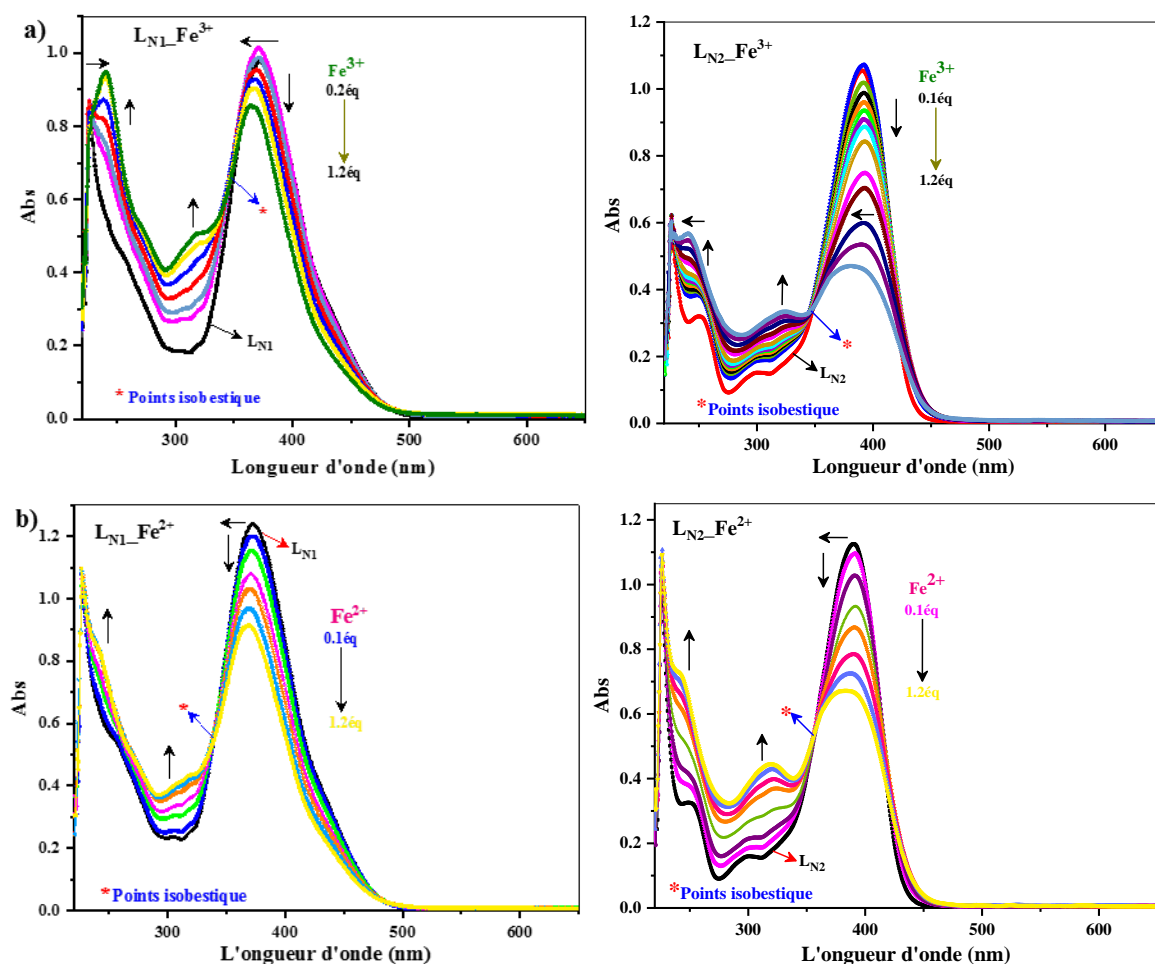


Figure III. 13 : (a) Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Fe^{3+} .
(b) Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Fe^{2+} .

Le ligand L_{N1} présente un comportement analogue avec les ions Fe^{2+} et Fe^{3+} , de même pour le ligand L_{N2} . L'analyse des spectres montre les changements suivants :

- Une diminution des bandes **372 nm** (L_{N1}) et **390 nm** (L_{N2}).
- Un léger décalage hypsochromique d'environ de **11 nm** pour les deux ligands.
- L'apparition de point isobestique pour L_{N1} à **339 nm** et pour L_{N2} à **356 nm** dans le cas de Fe^{2+} , et pour le cation ferrique à **348 nm** (L_{N1}) à **346 nm** (L_{N2}).
- Une augmentation de l'absorbance de la bande située à $\lambda = 230$ nm pour L_{N1} et L_{N2} .

IV.1.3 Coordination avec le chrome

De façon similaire, la complexation de L_{N1} et L_{N2} est réalisée en présence des quantités croissantes de chlorure de Chrome (III). Le spectre du métal montre la présence d'une bande intense située à $\lambda = 230$ nm.

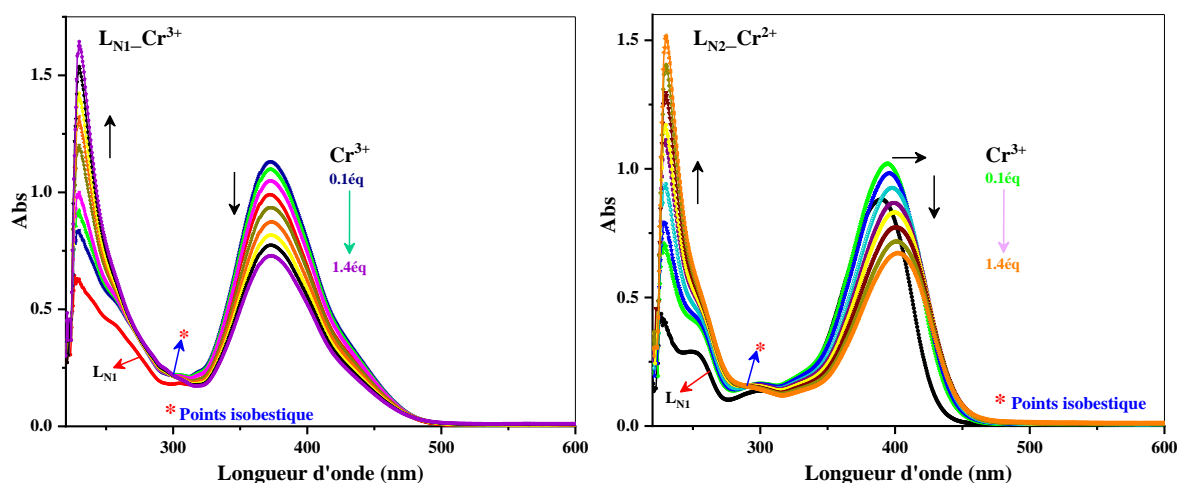


Figure III. 14 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Cr^{3+} .

Cette fois-ci l'addition du Cr^{3+} sur une solution de L_{N1} provoque une diminution de l'absorbance de la bande localisée à $\lambda = 372$ nm et une croissance d'absorbance de bande située à $\lambda = 230$ nm avec l'apparition d'un point isobestique à $\lambda = 300$ nm. Le ligand L_{N2} présente un comportement similaire avec un déplacement vers le rouge (**13 nm**) de la bande caractéristique à $\lambda = 390$ nm et le point isobestique localisé à $\lambda = 290$ nm.

IV.1.4 Coordination avec le Mercure

Le titrage cette fois-ci, est réalisé par l'ajoute séquentielle d'un chlorure de Mercure à une solution de ligand (L_{N1} et L_{N2}). Le spectre du sel est caractérisé par une bande intense à $\lambda = 234$ nm.

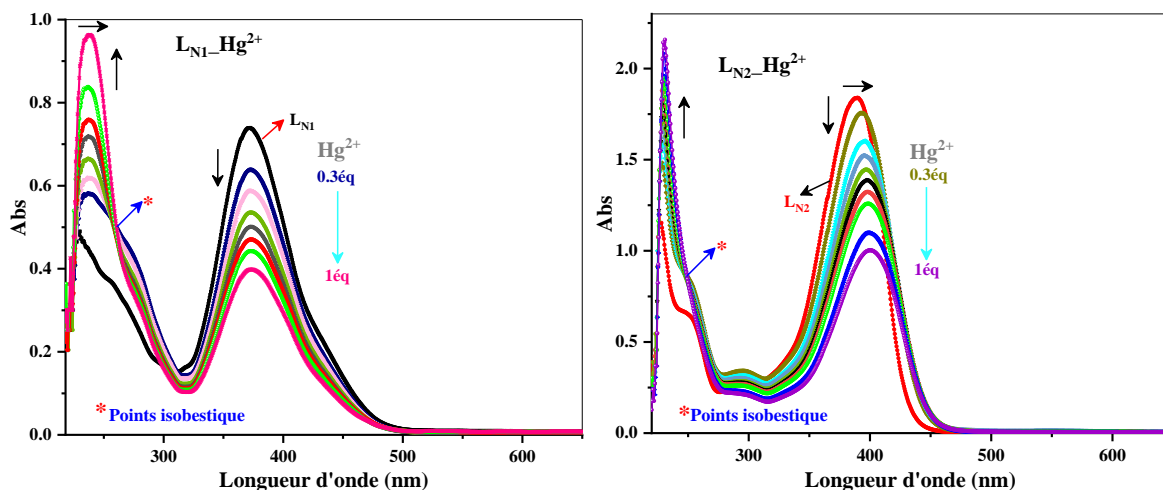


Figure III. 15 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Hg^{2+} .

Comme le montre la figure III.15, le même comportement a été observé pour les deux ligands comme avec le sel de chrome, sauf que le point isobestique est apparu à $\lambda = 259 \text{ nm}$ pour L_{N1} et à $\lambda = 249 \text{ nm}$ pour L_{N2} .

IV.1.5 Coordination avec l'Aluminium

De façon similaire, nous avons effectué un titrage avec une solution de chlorure d'aluminium de concentration $1.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ dans un mélange EtOH/DCM. Le spectre du métal présent deux bandes situées à $\lambda = 226 \text{ nm}$ et à $\lambda = 273 \text{ nm}$ et un large épaulement à 390 nm .

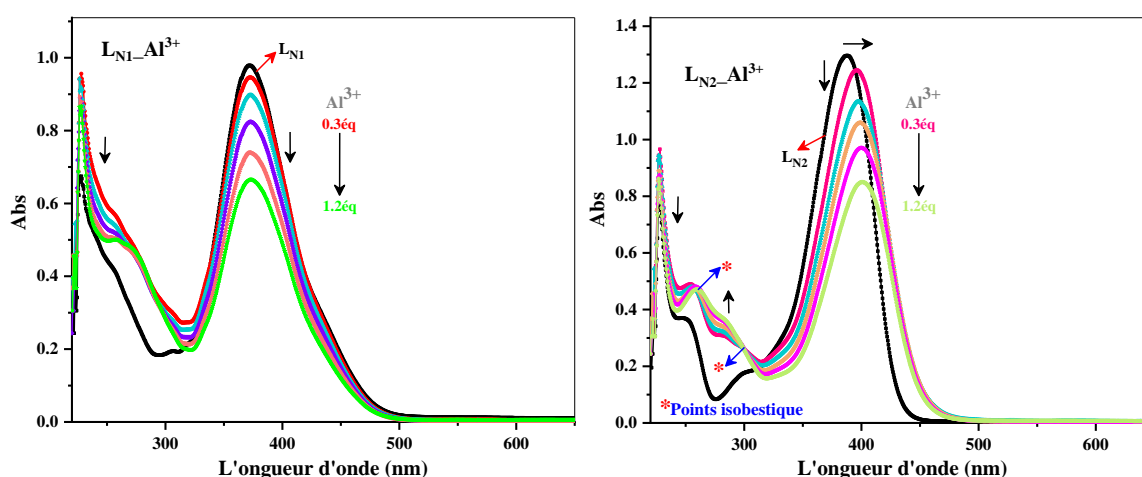


Figure III. 16 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Al^{3+} .

L'analyse des spectres d'absorption indique que les ajouts de quantités croissantes de sel métallique ($AlCl_3$) provoquent une diminution de l'absorbance des deux bandes caractéristiques des ligands L_{N1} et L_{N2} accompagné d'un déplacement bathochromique d'environ 13 nm et l'apparition de deux points isobestiques à 300 et 360 nm observé que pour le ligand L_{N2} .

IV.1.6 Coordination avec le Zinc

Nous avons également suivi la complexation avec le chlorure de zinc (bande faible à 225 nm), les résultats obtenus sont illustrés sur la figure III.17.

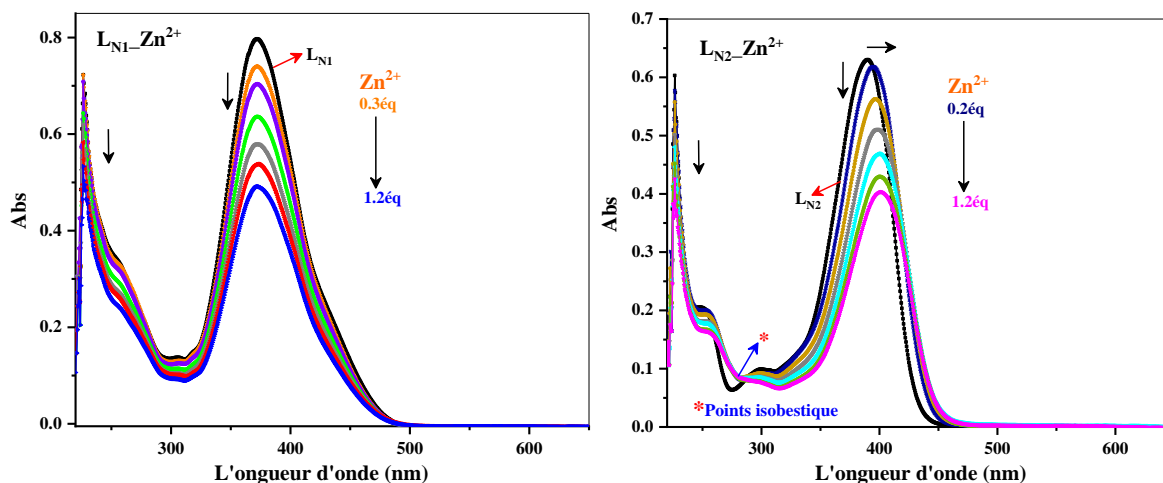


Figure III. 17 : Évolution du spectre UV-Vis de L_{N1} et L_{N2} lors de l'ajout de Zn^{2+} .

Les mêmes comportements qu'avec le chlorure d'aluminium ont été observés, à savoir la décroissance de la bande caractéristique L_{N2} , le décalage bathochromique et le point isobestique à **280 nm** qui montre la formation de nouvelles espèces (L_{N2} -Zn) dans la solution avec le L_{N2} . Parallèlement, la diminution des bandes d'absorption et l'absence de points isobestiques au cours du dosage de L_{N1} confirme que ce ligand ne forme pas de complexe avec le zinc.

Pour résumer, les études de complexation de L_{N1} et L_{N2} menées par spectroscopie UV-Visible ont mis en évidence que le ligand L_{N2} montre une grande aptitude de complexer les métaux testés. Cela probablement dû au gêne stérique du groupement nitro proche des atomes d'azote de la fonction hydrazone dans la structure de L_{N1} . Ce qui est en bon accord avec l'étude théorique réalisée.

IV.2 Détermination de la stœchiométrie du complexe formé

Plusieurs approches analytiques ont été développées pour déterminer la stœchiométrie du complexe formé lors d'un dosage. Parmi ces approches la méthode de « Job Plot » connue

également sur le nom de « Méthode de Variation Continue ». La dénomination de cette méthode provient du travail de P. Job, qui a proposé, pour la première fois, cette approche en 1928⁸⁹.

Cette méthode consiste à préparer une série de solutions contenant l'hôte et l'invité dans des proportions variables, de sorte qu'une gamme complète des rapports molaires soit disponible. La condition principale requise par la méthode est que la concentration totale (hôte+invité) soit la même pour chaque solution. Le paramètre que l'on détermine expérimentalement est la variation (augmentation ou diminution) de l'absorbance d'une bande d'absorption de l'hôte ou de l'invité qui est sensible à la formation du complexe. La position du maximum indique la stœchiométrie du complexe, Si la courbe de job plot est maximale, pour une fraction molaire de 0.5, la stœchiométrie du complexe est 1 : 1. Pour une stœchiométrie 1:2 le job plot n'est plus symétrique et le maximum de la courbe est décalé (Figure III.18), dans un sens ou dans l'autre selon que l'on repart des données de l'hôte ou de l'invité⁹⁰.

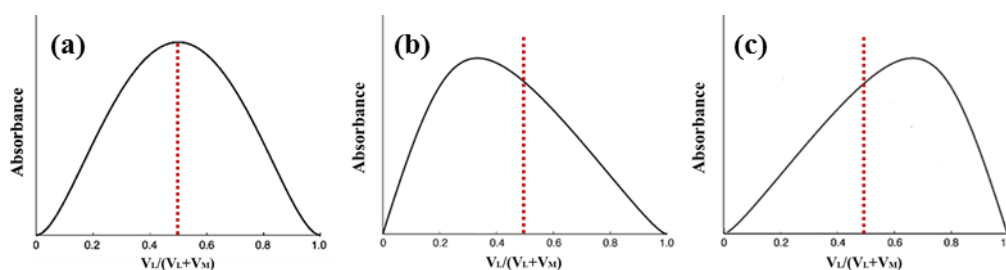


Figure III. 18 : (a) Illustration d'un job plot pour une stœchiométrie 1 :1. (b, c) Illustration d'un job plot pour une stœchiométrie 1 : 2

Nous avons mis en œuvre cette méthode pour connaître la composition du complexe formé pendant le dosage de nos récepteurs avec les ions fluorures. Pour ce faire, Une série de solutions est préparée dans laquelle la somme de la concentration totale de ligand et de métal reste constante, mais leur proportion varie continument (tableau III.1).

⁸⁹ (a) Job, P., Formation and stability of inorganic complexes in solution. *Ann. chim* **1928**, 9 (10), 113-203. (b) Job, P., About the bivalent cobalt, copper and nickel salts in hydrochloric and hydrobromic acids. *Ann. Chim.(Paris)* **1936**, 6, 97-144. (c) Altun, Ö.; Şuözer, M., Synthesis, spectral analysis, stability constants, antioxidant and biological activities of Co (II), Ni (II) and Cu (II) mixed ligand complexes of nicotinamide, theophylline and thiocyanate. *Journal of Molecular Structure* **2017**, 1149, 307-314.

⁹⁰ (a) L. Sebo., Molecular recognition of anions in protic solvents, Diss. ETH No 13333, **1999**. (b) Mozolea, D. C. Étude par Résonance Magnétique Nucléaire de complexes calixarène-cation métallique en solution. Université Henri Poincaré-Nancy 1, **2008**.

Tableau III. 1 : différentes fractions en volumes de récepteur et TBAF dans chaque solution.

L_{N1} ou L_{N2} (ml)	3	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3	0
TBAF (ml)	0	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3

Comme le montre la figure III.19, la courbe de Job plots représente l'évolution d'absorbance à $\lambda = 509 \text{ nm}$ et $\lambda = 576 \text{ nm}$ en fonction des fractions molaires de nos récepteurs **L_{N1}** et **L_{N2}** respectivement.

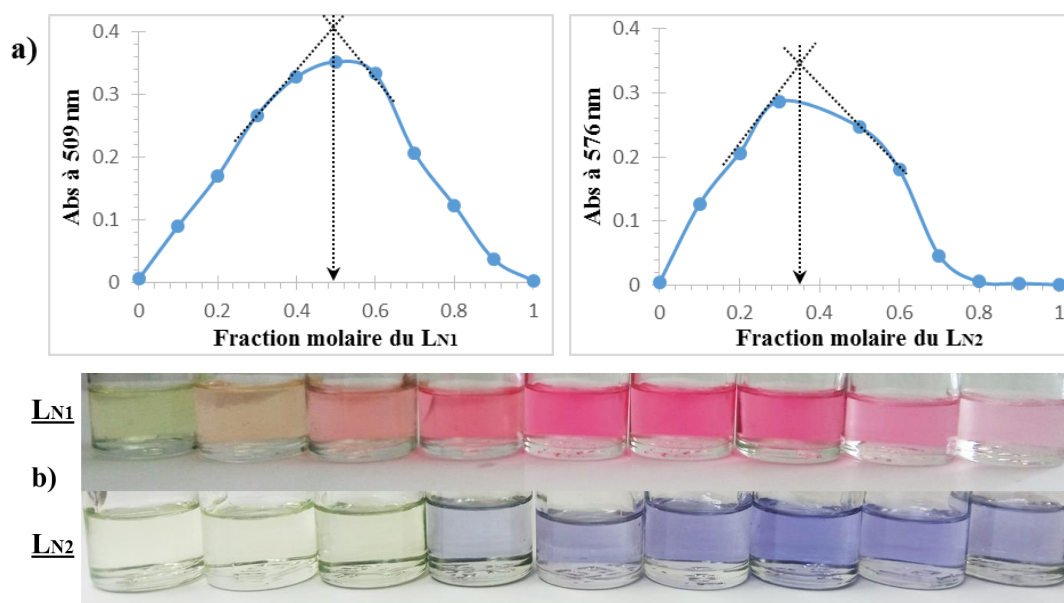


Figure III. 19 : (a) Job plots obtenus à partir des données d'absorbance (b) effet chromatique du récepteurs **L_{N1}** et **L_{N2}** lors de l'interaction avec les ions F^- .

Comme le montre la figure III.19, l'absorbance maximale est atteinte pour une fraction molaire de 0,5 de **L_{N1}**, alors que dans le cas du récepteur **L_{N2}** l'absorbance maximale atteinte pour une fraction molaire de 0,3. Donc la stœchiométrie obtenue pour **L_{N1}** s'avère **L_{N1}—F** soit une interaction de type 1:1, pour le **L_{N2}**, la valeur de 0,3 permettant d'établir une stœchiométrie **L_{N2}—F₂** (1 :2). Ceci pourrait s'expliquer par le fort caractère attracteur du substituant porté par le récepteur **L_{N1}** (deux groupement nitro).

V. Evaluation biologique de nos ligands

Le développement des nouvelles méthodologies de synthèse, et la recherche de nouvelles molécules possédant une activité thérapeutique potentielle constituent une préoccupation

majeure et permanente pour de nombreux chercheurs⁹¹. D'ailleurs, plusieurs activités biologiques sont largement exploitées dans le domaine de la biologie précisément dans l'évaluation thérapeutique des nouvelles molécules naturelles ou synthétiques, parmi les activités intéressantes nous citons : les activités antioxydantes, antibactériennes, anticancéreuses, antivirales, analgésiques et anti-inflammatoires⁹². Ces différentes activités restent des tests fiables et utilisables dans tous les laboratoires de recherche depuis longtemps et jusqu' à nos jours.

V.1 Evaluation de l'activité antioxydante

L'activité antioxydante est considérée comme la capacité à piéger les radicaux libres, par rapport d'un atome d'hydrogène ou d'un électron et la stabilisation des espèces formées. Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer l'activité antioxydante dans le système biologique in vitro. Elles peuvent être classées en deux groupes selon deux mécanismes : soit par le transfert d'atome d'hydrogène, soit par le transfert d'un simple électron. Parmi ces techniques, nous citons :

- La méthode d'ORAC (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène).
- La méthode FRAP (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants).
- La méthode du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).
- La méthode TRAP (Paramètre du piégeage du radical total).

La présence ou l'addition d'antioxydant se marque par un effet-retard ou un ralentissement dans l'apparition de l'oxydation, cet effet étant en fonction de la nature de l'antioxydant et de sa concentration.

La mise en évidence du pouvoir antioxydant de notre échantillon (**LN₂**) a été réalisée par la mesure de l'activité de piégeage d'un radical libre DPPH.

⁹¹ Balouiri, M.; Sadiki, M.; Ibsouda, S. K., Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis* **2016**, 6 (2), 71-79.

⁹² (a) Gherraf, N., Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de dérivés azotés obtenus à partir de composés carbonyles. **2021**. (b) Kovala-Demertzi, D.; Demertzi, M. A.; Miller, J.; Papadopoulou, C.; Dodorou, C.; Filousis, G., Platinum (II) complexes with 2-acetyl pyridine thiosemicarbazone: synthesis, crystal structure, spectral properties, antimicrobial and antitumour activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2001**, 86 (2-3), 555-563.

En présence des piègeurs de radicaux libres, le DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl) de couleur violette (absorbe à 517 nm) se réduit à la forme 2,2'-Diphényl-1-picryl hydrazine de couleur jaune en acceptant un atome d'hydrogène⁹³, selon la réaction suivante (Schéma III.3) :

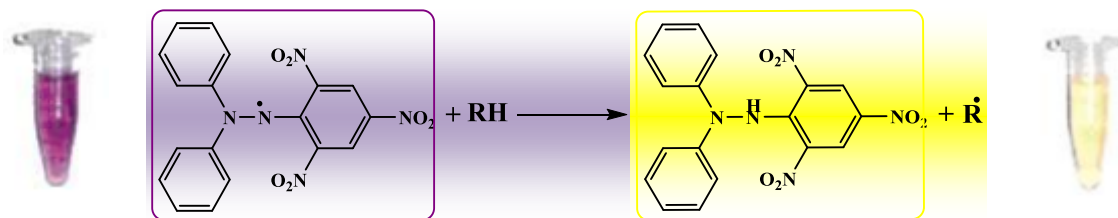


Schéma III. 3 : Réduction du radical libre DPPH• en DPPH—H.

Ce test consiste donc à suivre la variation (décroissance) par spectroscopie visible de la bande d'absorbance située à $\lambda = 517$ nm. Les absorbances mesurées servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH•, qui est proportionnel au pouvoir anti radicalaire de l'échantillon du produit étudié⁹⁴.

V.1.1 Mode opératoire du test antioxydant

Selon le protocole décrit par M. S. Blois⁹⁵ et al., une prise de 40 μ l d'une solution de LN_2 à différentes concentrations dans le DMSO (diméthylsulfoxyde) (préparée à partir d'une solution mère (2mg/ml)) ; est mise en présence de 160 μ l d'une solution de DPPH (0.02 mg/ml de DPPH dans le méthanol). Après une agitation et incubation à température ambiante pendant 30 min, la lecture de l'absorbance est faite contre un blanc préparé dans les mêmes conditions par le méthanol à 517 nm l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. La vitamine C (acide ascorbique) a été utilisée comme contrôle positif. A noter qu'une faible valeur d'absorbance de la réaction du mélange indique une activité de piégeage des radicaux libre supérieurs.

L'activité antioxydante, qui exprime la capacité de piéger le radical libre est généralement estimée par le pourcentage d'inhibition donné par la relation suivante :

$$\text{Inhibition}(\%) = ((A_{\text{contrôle}} - A_{\text{échantillon}}) / A_{\text{contrôle}}) \times 100$$

A_{control} : Absorbance du blanc.

$A_{\text{échantillon}}$: l'absorbance de l'échantillon.

⁹³ Molyneux, P., The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakar J. sci. technol* **2004**, 26 (2), 211-219.

⁹⁴ Parejo, I.; Viladomat, F.; Bastida, J.; Rosas-Romero, A.; Flerlage, N.; Burillo, J.; Codina, C., Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled Mediterranean herbs and aromatic plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2002**, 50 (23), 6882-6890.

⁹⁵ Blois, M. S., Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature* **1958**, 181 (4617), 1199-1200.

Des courbes d'étalonnages sont utilisées pour déterminer la concentration inhibitrice IC_{50} . (IC_{50} : concentration inhibitrice de 50 % est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50 % de radical DPPH•). Les valeurs de IC_{50} sont calculées graphiquement par les régressions logarithmique des courbes tracées ; pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations ($\mu\text{g/ml}$) des échantillons testées. Plus l' IC_{50} est petite, plus l'antioxydant a une activité plus importante.

V.1.2 Résultats et discussion

Les courbes ci-dessous montrent la variation du pourcentage du pouvoir inhibiteur en fonction de la concentration de l'échantillon testé (L_{N2}) et de l'acide ascorbique.

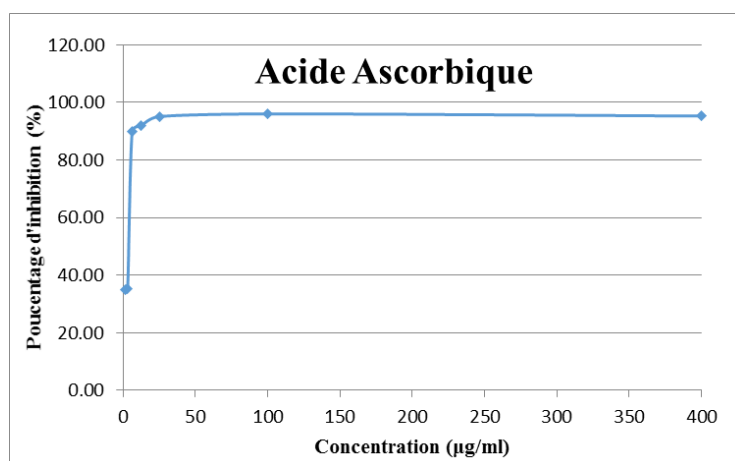


Figure III. 20 : Variation de % d'inhibition en fonction de la concentration de l'acide ascorbique.

Le pouvoir d'inhibition de l'acide ascorbique est très élevé (plus de 90%) à une concentration de 400 $\mu\text{g/ml}$. Le taux d'inhibition augmente peu à peu à des concentrations plus élevées pour atteindre environ 96% à la concentration de 2 mg/ml.

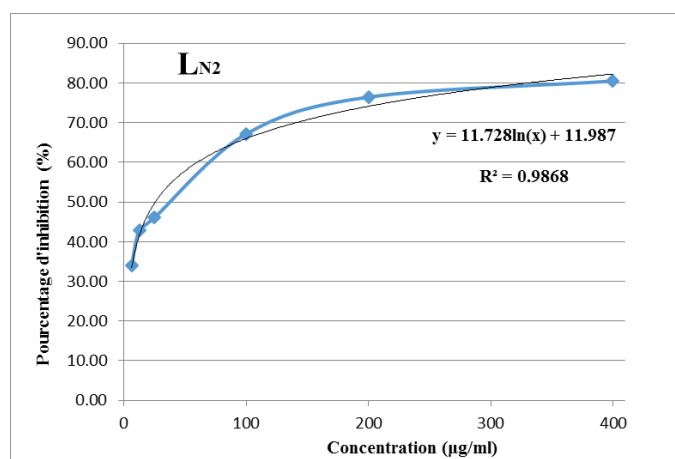


Figure III. 21 : Pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de composé L_{N2} .

Afin de faciliter la comparaison entre l'effet antioxydant du L_{N2} et de l'acide ascorbique, utilisé comme référence, nous avons regroupé les valeurs de pouvoir d'inhibition à 10, 100 et 400 $\mu\text{g/ml}$, ainsi les valeurs de IC_{50} exprimées en μM (Tableau III.2).

Tableau III. 2 : Pourcentages d'inhibition à 10, 100 et 400 $\mu\text{g/ml}$ et les valeurs IC_{50} (μM) du L_{N2} et l'acide ascorbique.

Echantillon	Pi(%)			IC ₅₀ (μM)
	10 $\mu\text{g/ml}$	100 $\mu\text{g/ml}$	400 $\mu\text{g/ml}$	/
L_{N2}	42.79	67.18	80.52	79.59
Acide ascorbique	89.98	91.92	96.05	32.33

D'après ces résultats, on constate que, pour une concentration de 400 $\mu\text{g/ml}$ (élevée), le pouvoir d'inhibition de l'échantillon atteint un pourcentage de **80,52%** avec un **IC₅₀ de 79.59 μM** , une valeur supérieure à celle de la vitamine C (**96.05%**, **IC₅₀ de 32.33 μM**).

Au bilan, le composé L_{N2} rend le radical libre DPPH• stable qui s'accompagne par son passage de la couleur violette à la couleur jaune (DPPH—H) et présente une activité antioxydante, mais celle-ci reste inférieure à celle de l'acide ascorbique.

V.2 Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les composés azotés constituent une gamme importante de molécules naturelles et sont d'un grand intérêt biologique et pharmacologique. Les résultats obtenus à travers une diversité de travaux rapportés, montrent que les composés azotés suscitent toujours un important intérêt dans les domaines de recherches chimiques, biologiques et pharmacologiques. Parmi ces composés les hydrazones et azines manifestent en effet des propriétés biologiques pertinentes. Des travaux de recherche sur ce type de bases de Schiff ont été menés pour essayer d'établir une relation entre les propriétés physico-chimiques découlant de leurs structures et leurs propriétés biologiques. Il a été mentionné que l'établissement de liaisons hydrogène intra ou intermoléculaire affecte de manière remarquable les propriétés biologiques de ce genre de composés⁹⁶.

⁹⁶ (a) Messaoud Yahiaoui, thèse de DOCTORAT, UNIVERSITE FERHAT ABBAS-SETIF-1, 2019. (b) Endo, H.; Hirota, M.; Ito, Y.; Takeuchi, I.; Hamada, Y., Infrared Spectra and Intramolecular Hydrogen Bonding of Some Salicylanilides of Pharmaceutical Interest. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1982**, 55 (5), 1564-1567. (c) Panneerselvam, P.; Nair, R. R.; Vijayalakshmi, G.; Subramanian, E. H.; Sridhar, S. K., Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents. *European journal of medicinal chemistry* **2005**, 40 (2), 225-229.

Les tests d'activité antimicrobienne sont réalisés au niveau du laboratoire de microbiologie de la Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie (FSESNV), Université Larbi Tebessi Tébessa.

L'étude de l'activité antibactérienne et antifongique des deux hydrazones, a été déterminée par la technique de diffusion sur agar en utilisant cinq souches bactériennes de différentes cibles à Gram positif et à Gram négatif ; cette méthode est basée sur la présence ou l'absence de zone d'inhibition en comparaison avec celle de l'antibiotique standard.

V.2.1 Mise en œuvre pratique

a. Les souches microbiennes testées :

L'activité antibactérienne de ligand de base de Schiff de type hydrazone a été déterminée par la technique de diffusion sur agar en utilisant cinq souches bactériennes de différentes cibles à Gram positif et à Gram négatif :

- Les bactéries : Staphylococcus aureus (Gram+), Bacillus cereus (Gram+), Pseudomonas Aeruginosa (Gram-) et Escherichia coli (Gram-).
- Levure : Candida albicans (L23 et L43).

b. Les milieux de culture

Les milieux de culture utilisés pour la réalisation des tests antimicrobiens sont les suivants :

- La gélose Mueller Hinton pour l'étude de la sensibilité des bactéries aux composés synthétiques.
- La gélose Sabouraud pour l'isolement et l'entretien de la levure et l'étude de sa sensibilité aux composés.

c. Préparation des disques

À l'aide d'une perforuse on a préparé les disques dont leurs diamètres est de 6 mm à partir du papier Wattman, ils sont mis dans un tube à essai et sont stérilisées dans l'autoclave pendant 30 min.

d. Préparation du milieu de culture :

La gélose Muller Hinton (MH) ou Sabouraud a été coulée dans des boîtes de pétrie stériles à 5 mm de hauteur, ensuite on le laisse quelques minutes à une température ambiante avant leur emploi jusqu'à la solidification.



Figure III. 22 : Préparation des milieux de culture.

e. Préparation de la suspension microbienne :

Des colonies bien séparées des souches bactériennes étudiées ont été prélevées à l'aide de l'anse de platine et homogénéisées dans 5 ml d'eau physiologique stérile par une faible agitation manuelle afin d'avoir une densité cellulaire initiale trouble. La suspension doit être ensemencée dans les 15 min qui suivent sa préparation. En refait cette étape pour toutes les bactéries et les champignons du test.

f. Ensemencement et application du test :

Les boîtes de pétrie préalablement coulées, sont ensemencées par étalage à l'aide d'un écouvillon stérile, l'ensemencement s'effectue de telle sorte à assurer une distribution homogène des bactéries.

Les disques stériles de papier Wattman (6 mm de diamètre) ont été déposés stérilement à l'aide d'une pince sur à la surface de la gélose, préalablement ensemencés par les souches microbiennes. Par la suite, on dépose à l'aide d'une micropipette sur chaque disque 15 μ l d'échantillons étudiés (2 mg/ml dans le DMSO). Laisser les boîtes près du bec benzène pendant quelque minute pour la pré-diffusion. Tous les essais ont été effectués en triple pour chaque échantillon

Les boîtes sont ensuite incubées dans l'étuve pendant 24-48 h à une température 37°C pour (*E. coli*, *S. aureus*/ *Candida albicans* L43), et 30°C pour (*Bacillus subtilis*, *Pseudomonas Aeruginosa*/ *Candida albicans* L23).

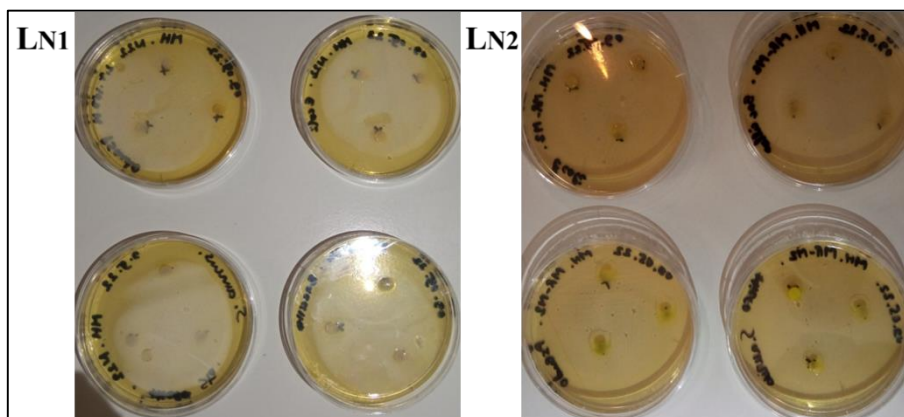


Figure III. 23 : Ensemencement et application de test antibactérienne.

g. Lecture

Les activités antibactériennes et antifongiques sont déterminées par la mesure à l'aide d'un pied à coulisse ou une règle le diamètre de la zone d'inhibition produite autour des disques après l'incubation, les résultats obtenus sont exprimés en millimètre (mm).

L'échelle d'estimation de l'activité antibactérienne et antifongique est classée selon la largeur du diamètre des zones d'inhibitions (X) de la croissance bactérienne selon le tableau suivant :

Tableau III. 3 : Sensibilité et degré d'activité selon le diamètre d'inhibition⁹⁷.

Diamètre du halo d'inhibition (X)	Degré de sensibilité des germes	Résultat
$X \leq 8$ mm	Résistante	-
$8 \text{ mm} < X < 14$ mm	Sensibilité limitée	+
$14 \text{ mm} < X < 20$ mm	Sensibilité moyenne	++
$X \geq 20$ mm	Très sensible	+++

⁹⁷ Duraffourd, C.; Lapraz, J.-C., *Traité de phytothérapie clinique: endobiogénie et médecine*. Elsevier Masson: 2002.

V.2.2 Résultats et discussion

Le diamètre de zone d'inhibition des composés L_{N1} et L_{N2} vis-à-vis des souches bactériennes et les levures testées sont représentés dans le tableau et les figures ci-dessous. Les valeurs indiquées sont les moyennes de trois répétitions indépendantes.

Tableau III. 4 : Diamètre de zone d'inhibition (mm) des composés L_{N1} et L_{N2} vis-à-vis des souches testées.

Souches testées		Diamètres des zones d'inhibition \pm écart types (mm)		Sensibilité	
		L_{N1}	L_{N2}	L_{N1}	L_{N2}
Bactéries	<i>S. aureus</i>	00.00 \pm 00	00.00 \pm 00	-	-
	<i>Bacillus cereus</i>	10.37 \pm 1.18	9.33 \pm 0.47	+	+
	<i>Pseudomonas. A</i>	00.00 \pm 00	00.00 \pm 00	-	-
	<i>E. coli</i>	00.00 \pm 00	00.00 \pm 00	-	-
Levures	<i>Candida albicans</i> <i>L23</i>	00.00 \pm 00	11 \pm 0.82	-	+
	<i>Candida albicans</i> <i>L43</i>	00.00 \pm 00	11.25 \pm 0.74	-	+

Concernant l'activité antibactérienne, l'examen des résultats obtenus montre que :

- La souche bactérienne **Bacillus cereus** possède une sensibilité limitée aux composés L_{N1} et L_{N2} avec une meilleure sensibilité au L_{N1} (**10.37 \pm 1.18mm**) que au L_{N2} (**9.33 \pm 0.47mm**).
- Les autres souches bactériennes testées sont résistantes aux L_{N1} et L_{N2} .

Les résultats déterminés à partir des diamètres des zones d'inhibition des composés montrent qu'un seul composé (L_{N2}) exerce une activité légèrement inhibitrice sur les deux souches fongiques testées :

- La souche la plus sensible au composé LN2 est la levure *Candida Albicans* L43 qui a provoqué un diamètre d'inhibition maximal de 11.25 ± 0.74 mm.
- La levure *Candida Albicans* L23 paraît moins sensible que L43 donnant un diamètre de 11 ± 0.82 mm avec le même composé LN2.

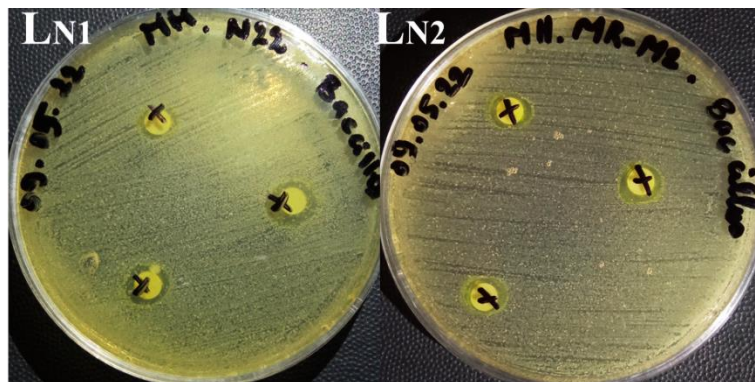


Figure III. 24 : Antibiogrammes de la souche bactérienne *Bacillus cereus*.

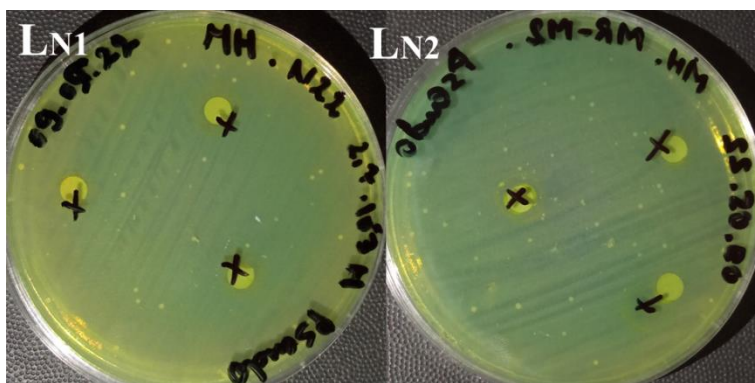


Figure III. 25 : Antibiogrammes de la souche bactérienne *Pseudomonas. A.*

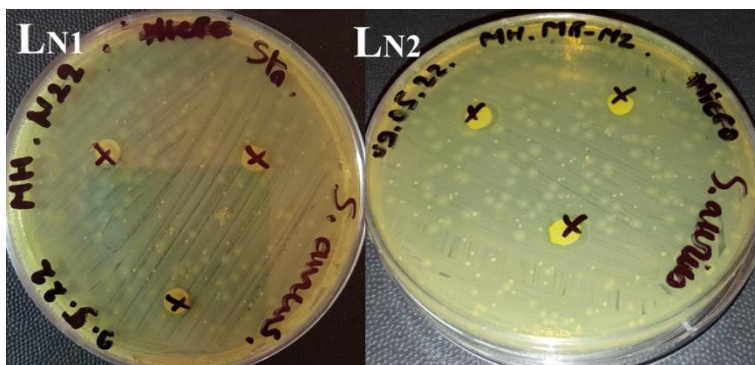


Figure III. 26 : Antibiogrammes de la souche bactérienne *S. aureus*.

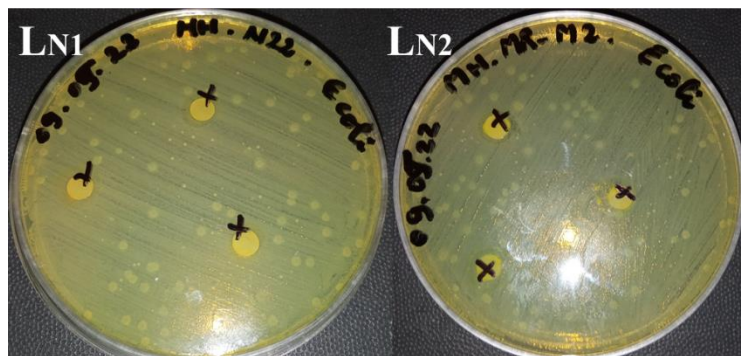


Figure III. 27 : Antibiogrammes de la souche bactérienne *E. coli*.



Figure III. 28 : Antibiogrammes de la souche levure *Candida albicans* L23 avec le Témoin.

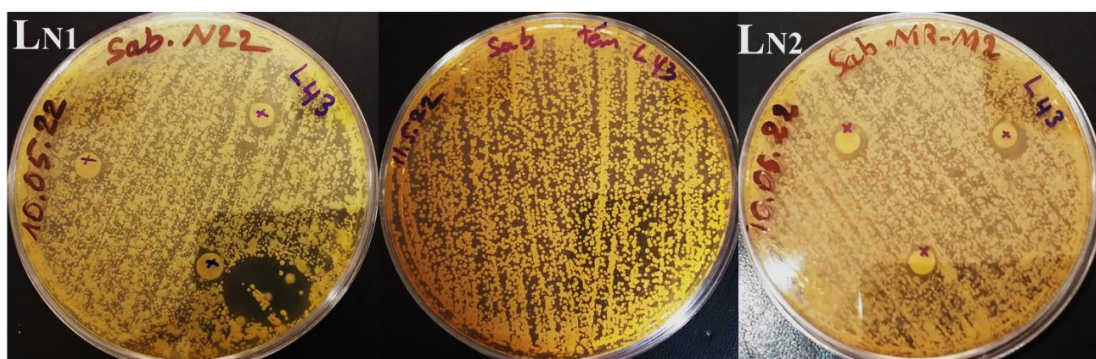


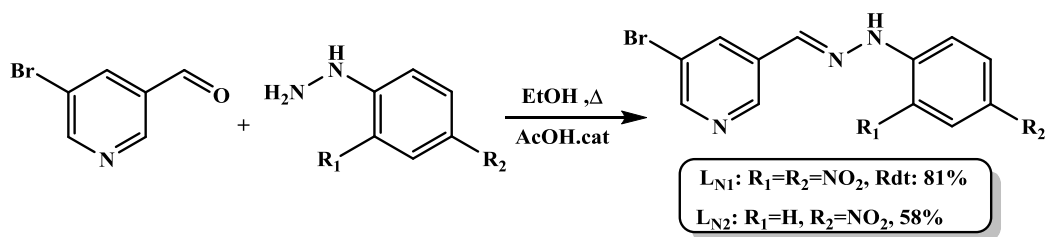
Figure III. 29 : Antibiogrammes de la souche levure *Candida albicans* L43 avec le Témoin.

Conclusion générale

Les bases de Schiff de type hydrazones, constituent une famille de composés organiques intensivement étudiées depuis plus d'un siècle. Vu leurs propriétés physico-chimiques très variées, ces systèmes trouvent des applications diverses notamment dans le domaine de la chimie supramoléculaire, la biologie et la catalyse.

Dans cette optique, nous avons orienté ce travail vers la synthèse d'une nouvelle famille de récepteurs moléculaires. Elle comporte d'une part, la fonction hydrazone connue par ses applications dans le domaine de la reconnaissance moléculaire et la biologie ; et d'autre part la pyridine comme ligand capable de complexer des métaux de transitions.

L'utilisation d'une réaction de condensation entre la fonction aldéhyde griffée sur le noyau aromatiques azotés (5-Bromopyridine-3-carboxaldehyde) et une hydrazine commerciale (DNPH, 4-NPH) conduit à la formation de nos récepteurs avec des bons rendements.



L'identité de ces composés a été confirmée par les différentes techniques d'analyse (UV-Visible, IR et RMN1H). Le comportement électrochimique et l'optimisation de la géométrie des deux récepteurs ont été également réalisés.

L'étude de l'influence de la nature de solvant sur les propriétés photophysiques de deux récepteurs L_{N1} et L_{N2} montre qu'un solvatochromisme positif est observé dans le sens de l'augmentation de la polarité des solvants. Tandis que, le récepteur L_{N1} présente un comportement différent avec le DMF, ce qui expliqué par le caractère basique (très faible) de l'atome d'azote de DMF.

Les systèmes synthétisés faisaient également l'objet des études de reconnaissance des ions par voie spectroscopiques. En général, les deux récepteurs ont montré, une bonne affinité pour les anions : F^- et H_2PO_4^- dans le DCM, CN^- et OH^- dans le mélange DMSO/Eau (9 :1), mais une sélectivité a été, particulièrement, observée envers le fluorure par rapport aux autres anions.

Afin d'étudier les processus de la réversibilité une étude préliminaire de la libération de l'anion a été réalisée par spectroscopie UV-visible. Le récepteur déprotoné ($\text{L}+\text{anion}$) montre

qu'un mécanisme de protonation est possible par l'ajout de cations métalliques (Ni^{2+}) ce qui permis la récupération du récepteur. Une commutation moléculaire au moyen d'un stimulus de pH a été également étudiée par addition d'acide/base à une solution de récepteur dans DMSO/Eau. Cette dernière montre que des cycles réversibles : ligand protoné-ligand déprotoné ont été répétés plusieurs fois par l'addition alternée des ions OH^- et des ions H^+ (systèmes réversibles).

Des études de complexation ont été menées sur nos récepteurs par spectroscopie UV-visible. Cette dernière montre que le ligand $\text{L}_{\text{N}2}$ possède une grande aptitude de complexer les métaux (Cu(II) , Fe(II) , Fe(III) , Zn(II) , Hg(II) , Al(III) , Cr(II)) par rapport à celui $\text{L}_{\text{N}1}$. Cela probablement dû au gêne stérique du groupement nitro proche des atomes d'azote de la fonction hydrazone présenté dans la structure de $\text{L}_{\text{N}1}$. Ces résultats sont en bon accord avec l'étude théorique réalisée.

Dans le but de déterminer la stœchiométrie du complexe formé pendant le dosage de nos récepteurs avec les ions fluorures une étude la méthode de « Job Plot » a été réalisée. La stœchiométrie obtenue pour $\text{L}_{\text{N}1}$ s'avère de type 1:1 ($\text{L}_{\text{N}1}\text{—F}$), et de type 1 :2 ($\text{L}_{\text{N}2}\text{—F}_2$) pour le récepteur $\text{L}_{\text{N}2}$. Ceci pourrait s'expliquer par le fort caractère attracteur du substituant porté par le récepteur $\text{L}_{\text{N}1}$ (deux groupement nitro).

Dans un second objectif, nous avons réalisé une étude préliminaire de l'activité biologique (antioxydante, antibactérienne et antifongique) pour les deux récepteurs synthétisés.

L'étude de l'activité antioxydante par la méthode de réduction du radical libre DPPH a montré que le composé testé ($\text{L}_{\text{N}2}$) présente une activité antioxydante très importante (IC_{50} de **79.59 μM**) qui a été pratiquement comparée à celle de BHA (IC_{50} de **87.32 μM**).

Tandis que, l'activité antibactérienne et l'activité antifongique ont été évaluées par la méthode des disques. Cette étude révèle que :

- La souche bactérienne **Bacillus cereus** possède une sensibilité limitée aux composés $\text{L}_{\text{N}1}$ et $\text{L}_{\text{N}2}$ avec une meilleure sensibilité au $\text{L}_{\text{N}1}$ (**10.37 \pm 1.18mm**) que au $\text{L}_{\text{N}2}$ (**9.33 \pm 0.47mm**).
- La souche la plus sensible au composé $\text{L}_{\text{N}2}$ est la levure *Candida Albicans* **L43** qui a provoqué un diamètre d'inhibition maximal de **11.25 \pm 0.74 mm**.

- La levure *Candida Albicans* **L23** paraît moins sensible que **L43** avec un diamètre de **11 ± 0.82 mm** avec le même composé **LN2**.

Les résultats obtenus semblent pertinents et suscitent à entreprendre ultérieurement des investigations plus approfondies. Comme perspectives, Il serait intéressant d'améliorer ce travail par des études complémentaires et ce en procédant par :

- Détermination structurale par Rayon-X pour les cristaux obtenus.
- Détermination de la stœchiométrie du complexe formé pendant le dosage avec les cations.
- Etude de comportement électrochimique pour les complexes.
- L'évaluation du pouvoir antioxydant de ces produit par d'autres méthodes comme le pouvoir réducteur des ions ferriques (FRAP : Ferricion Reducing Antioxidant Power).

