



Université Constantine 1 - Frères Mentouri

Faculté des Sciences Exactes

Département de Chimie

N° de Série : 03/CH/2024

N° d'ordre : 44/DS/2024

**Synthèse et caractérisation de quelques bases de Schiff et
Etude de leur activité biologique.**

THÈSE

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de
Doctorat en sciences**

Par

Aziza DELLOUCHE épouse CHOUITER

Devant le jury composé de :

Chaouki BOUDAREN	Président	Professeur	Université Constantine 1
Henia BOUZIDI MOUSSER	Directrice	Professeur	ENS Constantine
Aouatef CHEROUANA	Examinatrice	Professeur	Université Constantine 1
Abdelmalek BOURAIYOU	Examineur	Professeur	Université Constantine 1
Raouf BOULCINA	Examineur	Professeur	Université de Batna 2
Rym BENALI CHERIF	Examinatrice	MCA	Université de Khenchela

Soutenue publiquement

Le : 29/09/2024

Dédicaces

À la mémoire de mon père, dont la sagesse, le soutien inébranlable et l'amour infini ont été ma source d'inspiration constante. Ton héritage continue de vivre à travers chaque mot de cette thèse. Tu me manques énormément.

À la mémoire de ma défunte mère, pilier de force et source inépuisable d'amour à qui je souhaite le paradis inchallah. Cette thèse lui est dédiée, en témoignage de mon admiration et de ma gratitude.

À mon mari, mon plus grand soutien. Cette thèse est dédiée à toi, en reconnaissance de tout ce que tu as sacrifié pour que je puisse réaliser mes rêves.

À mes enfants, mes plus grands trésors et ma plus grande motivation, à ma belle-fille et ma petite fille. Merci pour vos engagements et encouragements tout au long de ce parcours. Que ce travail soit un témoignage de l'amour infini que je vous porte et de mon engagement à créer un avenir meilleur pour vous. Leur soutien constant, leurs conseils avisés et leur compréhension ont été des sources de force et de motivation inestimables.

À mes amis et collègues, qui ont été mes compagnons de route tout au long de cette aventure académique. Votre soutien inestimable, vos conseils précieux ont été des piliers essentiels dans la réalisation de cette thèse. Cette dédicace vous est adressée avec gratitude, en témoignage de notre collaboration fructueuse. Je cite en particulier, Dr Hamdouni Noujoud, Pr Bicha Sabrina, Pr Boudine Salah sans oublier docteur May Abdelghani. Merci pour votre contribution, directe ou indirecte, à cette réalisation.

À tous ceux que je n'ai pas cité mais qui ont croisé ma route et enrichi mon expérience, cette thèse vous est également dédiée.

Remerciements

Je suis reconnaissante envers Allah pour m'avoir accordé la force, la persévérance et les ressources nécessaires pour mener à bien ce travail de recherche. Sa générosité infinie a été manifeste à chaque étape de ce voyage.

Je prie Allah pour qu'Il accepte ce modeste effort comme une contribution positive à la connaissance et à la société.

Le travail de la présente thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Physicochimie Analytique et Cristallographie de Matériaux Organométalliques et Biomoléculaires, université Frères Mentouri Constantine 1, sous la direction du Professeur Henia Bouzidi Mousser, dont l'engagement et l'expertise ont été d'une valeur inestimable tout au long de ce voyage académique. Ses conseils avisés, ont été les piliers de ce travail de recherche Je tiens à lui exprimer ma sincère gratitude.

Mes remerciements vont également au Professeur Chawki Boudaren, de l'Université Frères Mentouri de constantine1, pour avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. J'ai toujours admiré l'ampleur de vos connaissances, votre modestie et vos qualités humaines.

Je remercie vivement Madame Cherrouana Aouatef, Monsieur Bouraiou abdelmalek Professeurs à l'Université Frères Mentouri de constantine1, Monsieur Boulcina Raouf, Professeur à l'Université de Batna 2 et Madame Benali Cherif Rym, maître de conférences A à l'Université Abbes Laghrour Khenchela, d'avoir accepté de faire partie du jury. Que leurs remarques et leurs critiques soient les bienvenues.

En outre, je tiens à remercier l'ensemble du corps professoral et du personnel administratif de l'Université Frères Mentouri de constantine1 et de l'Université Salah Boubnider constantine3 pour leur environnement propice à la recherche et à l'apprentissage.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance envers Monsieur Bensouici Chawki, directeur de recherche et Madame Khettabi Latiffa, ingénieur de recherche pour leur bon accueil et collaboration durant mon stage au sein du laboratoire du centre national de recherche et de biotechnologie CRBT de Constantine pour la réalisation de mes tests biologiques.

Je ne finirais pas sans remercier Professeur Bendjedou Lamia pour l'enregistrement d'AZ1 et l'interprétation des structures d'AZ1 et AZ2, Docteur Adel Krid de l'Université Frères Mentouri de Constantine¹ et Mohamed Oussama Mousser, Doctorant à l'ENSET Skikda pour les calculs théoriques effectués dans le cadre de ma thèse.

Liste de Figures

Figure 1: structure d'une azine	6
Figure 2: Structures de résonnance de l'azine comportant deux groupements à effet électronique opposé	16
Figure 3: Différents types d'isomers de la 2-pyridinealdazine	16
Figure 4: Isométrie géométrique exhibée par l'azine sous irradiation lumineuse	17
Figure 5 : Azine possédant des propriétés (NLO)	22
Figure 6: Azine candidat des propriétés (NLO).....	23
Figure 7: structure de l'Orthovalin azine ester (OVAE).....	23
Figure 8: structure de la 9-Ethyl-3-carbazolecarbaldehyde azine.....	25
Figure 9: structure d'azine en tant qu'AIE	26
Figure 10: structure d'azine en tant qu'AIE chimiocepteur.....	26
Figure 11: Structure d'un complexe fer (II) d'azine	27
Figure 12: Quelques azines biologiquement actives.....	28
Figure 13: Structure d'azine antiproliférative.....	28
Figure 14: structure d'azine antitumorale	29
Figure 15: Structures d'azines en tant qu'inhibiteurs du cholinestérase.....	29
Figure 16: Structures d'azines en tant qu'inhibiteurs de cholinestérase.....	30
Figure 17 : Structures d'azines en tant qu'inhibiteurs de la tyrosinase	30
Figure 18: Structure d'azine à effet antibactérien.....	31
Figure 19: Structure d'une azine inhibitrice de de l' α -amylase	31
Figure 20: structure d'azines à effet antidiabétique	32
Figure 21: structure d'azines en tant qu'inhibiteur de l'histone désacétylase.....	32
Figure 22: structure d'azines possédant une activité antioxydante	33
Figure 23: Structure d'azines possédant une activité antioxydante.....	33
Figure 24: Structure d'azines possédant une activité antiglycation.....	34
Figure 25: Spectre IR du ligand AZ1.....	50
Figure 26: Spectre IR du ligand AZ2.....	51
Figure 27: Spectre IR du ligand AZ3.....	52
Figure 28: Spectre IR du ligand AZ4.....	53
Figure 29: Spectre UV-vis du ligand AZ1	55
Figure 30: Spectre UV-vis du ligand AZ2	56

Figure 31: Spectre UV-vis du ligand AZ3	56
Figure 32: Spectre UV-vis du ligand AZ4	57
Figure 33: Spectre RMN ^1H du ligand AZ1	58
Figure 34: Spectre RMN ^1H du ligand AZ2	59
Figure 35: Spectre RMN ^1H du ligand AZ3	60
Figure 36 : Spectre RMN ^1H du ligand AZ4	61
Figure 37: Spectre RMN ^{13}C du ligand AZ4.....	62
Figure 38 : Unité asymétrique de la structure AZ1.....	68
Figure 39: Unité asymétrique de la structure AZ2.....	68
Figure 40: Représentation de l'empilement cristallin de AZ1 montrant les liaisons hydrogène de type C-H $\cdots\pi$	69
Figure 41: La chaîne bidimensionnelle C(14) et C(13) formée par des liaisons hydrogène intermoléculaires C-H $\cdots\text{O}$ dans AZ2 [codes de symétrie : (i) $-x+1/2, -y+2, z+1/2$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$]	71
Figure 42: Unités asymétriques des structures AZ3 (gauche) AZ4 (droite).....	74
Figure 43: Représentation de l'empilement cristallin de AZ3 montrant les interactions de type $\pi \cdots \pi$	75
Figure 44: Représentation de l'empilement cristallin de AZ4 montrant les interactions de type $\pi \cdots \pi$	76
Figure 45: structures optimisées des ligands	81
Figure 46: orbitales moléculaires (FMO) des composés AZ1 et AZ2.....	87
Figure 47: orbitales moléculaires (FMO) des composés AZ3 et AZ4.....	87
Figure 48: Meps des ligands	89
Figure 49 : Superposition de la (-) -galanthamine co-cristallisée (orange) et de la meilleure pose ancrée (violet) avec une valeur RMSD de 0,265 Å. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.	90
Figure 50: Representation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ1 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).....	94
Figure 51: Représentation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ2 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).....	94

Figure 52: Représentation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ3 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).....	95
Figure 53: Représentation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ4 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).....	95
Figure 54: Quelques Médicaments pour Anti-Alzheimer.....	97
Figure 55: Principe de la réaction colorimétrique d'Ellman.....	97

Liste de Schémas

Schéma 1: Synthèse de la 1,2-bis(1-phenylethylidene) hydrazine	7
Schéma 2: synthèse de l'azine (3Z,3'E)-3,3'-(hydrazine-1,2-diylidène)diindolin-2-one.....	7
Schéma 3: Synthèse directe de l'azine à partir d'alcool et d'hydrazine hydrate Catalysée par un complexe de pinces au ruthénium.....	8
Schéma 4: Synthèse de cétazines à l'aide d'un catalyseur hétérogène à base de Ni	8
Schéma 5: Homocouplage d'oximes catalysé par le cuivre pour générer des azines.....	8
Schéma 6: synthèse azines symétriques avec la méthode de microondes	9
Schéma 7: synthèse d'azine symétrique assistée par microondes 1,2bis (4methoxybezylidene)	9
Schéma 8: synthèse d'azine symétrique en une seule étape en présence du sulfate d'hydrazine	10
Schéma 9: synthèse d'azines asymétriques en une seule étape en présence d'hydrazine hydrate.	11
Schéma 10: synthèse d'azines non symétriques à partir de 4-hydroxycoumarine.....	12
Schéma 11: synthèse d'azines non symétriques dérivés de fluorène.....	12
Schéma 12: Préparation de l'hydrazone	13
Schéma 13: synthèse d'azines asymétriques en deux étapes.	13
Schéma 14: Synthèse d'azines asymétriques par microondes	14
Schéma 15: synthèse d'azines asymétriques assistée par microondes en présence de CSA. ..	14
Schéma 16 : Tautomères dans la 9(E)-phenanthrene-9-10[(1Z)-3,3-Dimethyl-3,4-Dihydroisoquinoline-(2H)-ylidene]	18
Schéma 17 : Tautomérisation d'azines hydrazone dans les 2-cetomethylquinolinazine.....	19
Schéma 18: Tautomérisation azine- hydrazone dans le ligand (Z)-3-(2-(thiazol-2-yl)hydrazineylidene)pyridine-2,6(1H,3H)-dione	19
Schéma 19: représentation des formes tautomères du Guanabenz : a (amidinohydrazone) et b (1,1-diamino-2,3-diazabutadiene azine)	20
Schéma 20: L'ESIPT et formes isomères de la SAA	21
Schéma 21: Structure d'azines présentant un isomorphisme (m = 6 ~16)	24
Schéma 22: Synthèse des azines AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4.....	46
Schéma 23: Mécanisme réactionnel de formation des azines.....	49

Liste de Tableaux

Tableau 1: Caractéristiques physico-chimiques des ligands.....	48
Tableau 2 : Principales bandes caractéristiques (IR) d’AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4.....	53
Tableau 3: Données cristallographiques et détails d’affinement de la structure pour les composés AZ1 et AZ2	66
Tableau 4 : Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) du composé AZ1. Cg1 est le centre de gravité du noyau C1-C6 et Cg2 est le centre de gravité du noyau C10-C15.....	70
Tableau 5: Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) du composé AZ2.....	72
Tableau 6: Données cristallographiques et détails d’affinement de la structure pour les composés AZ3 et AZ4	73
Tableau 7: Géométrie des liaisons $\pi \cdots \pi$ (Å) du composé AZ3. Cg1 est le centre de gravité du noyau C5-C10	75
Tableau 8 : Géométrie des liaisons $\pi \cdots \pi$ (Å) du composé AZ4. Cg1 est le centre de gravité du noyau C 3-C7	76
Tableau 9: Paramètres pertinents B3LYP et DRX expérimentaux pour le composé AZ1	82
Tableau 10: Paramètres pertinents B3LYP et XRD expérimentaux pour le composé AZ2	83
Tableau 11: Paramètres pertinents B3LYP et XRD expérimentaux pour le composé AZ3....	84
Tableau 12: Paramètres pertinents B3LYP et XRD expérimentaux pour le composé AZ4....	85
Tableau 13: Les orbitales moléculaire frontière (FMO) calculées et les descripteurs moléculaires pour les composés AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4	88
Tableau 14 : Interactions de résidus du Docking moléculaire (longueur de liaison Å) pour les composés AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4.....	92
Tableau 15: Résultats in vitro et in silico relatifs à l'inhibition de l'AChE et la BChE	99
Tableau 16: Coordonnées atomiques et paramètres de déplacement isotrope équivalents(Å ²) du composé AZ1. U(eq) est défini comme un tiers de la trace du tenseur Uij orthogonalisé. Coordonnées atomiques et paramètres de déplacement atomique isotopiques (Å ²).....	111
Tableau 17: Longueurs de liaison (Å) et angles (°) du composé AZ1	113
Tableau 18: Paramètres d’agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule (Å ²) du composé AZ1	114
Tableau 19: Coordonnées atomiques et paramètres de déplacement atomique isotropiques (Å ²) du composé AZ2	115
Tableau 20: Longueurs de liaison (Å) et angles (°) du composé AZ2	117

Tableau 21 : Paramètres de déplacement anisotrope ($\text{\AA}^2$) du composé AZ2.....	118
--	-----

Abréviations

AZ : azine

RMN : Raisonance Magnétique Nucléaire

IR : Infra-Rouge

UV : Ultraviolet.

UV-VIS : Ultraviolet visible

°C : Degré Celsius

Tf : Température de fusion

Δ : Chauffage au reflux

IMO : Irradiation microondes

MeOH : Méthanol

EtOH : Ethanol

DMF : Diméthyle formamide

DMSO : Diméthyle Sulfoxyde

CSA : Acide sulfurique de cellulose

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

FT-IR : Infra Rouge a Transformé de Fourier

Rdt : Rendement

Tf : Point de fusion

λ_{max} : Longueur d'onde maximale

λ : Longueur d'onde

% : Pourcentage.

A : Absorbance

T : Transmittance

DRX : Diffraction des Rayons X

eV : Électron volt

C : Concentration d'inhibiteur

ΔG : L'énergie libre

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité ou (Density Functional Theory)

HOMO: Orbitale Moléculaire Haute Occupée ou (Highest Occupied Molecular Orbital)

LUMO : Orbitale Moléculaire Basse Occupée ou (Lowest Occupied Molecular Orbital)

B3LYP : Corrélation fonctionnelle des trois paramètres hybride de Becke Lee-Yang-Parr ou (Becke Three Parameters Lee-Yang-Parr)

E HOMO: Energie d'Orbitale Moléculaire Haute Occupée ou (Energy of the Highest Occupied Molecular Orbital)

E LUMO: Energie d'Orbitale Moléculaire Basse Occupée ou (Energy of the Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

ΔE : Le gap énergétique

I : Le potentiel d'ionisation

A : L'affinité électronique

η : La dureté

σ : La mollesse

μ : Potentiel chimique

ω : Indice d'électrophilicité globale

χ : Electronegativité absolue

MEP : Potentiel électrostatique moléculaire

AChE : acétylcholinestérase

BChE : butyrylcholinestérase

DPPH : 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl

IC₅₀ : représente la concentration qui inhibe l'activité de 50%

µg/ml : microgramme/ millilitre

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	4
I.1 Introduction	5
I.2 Structures des azines	6
I.3 Synthèse des azines	6
I.3.1 Synthèse des azines symétriques	6
I.3.2 Synthèse des azines asymétriques (mixtes)	10
I.4 Propriétés des azines	14
I.4.1 Délocalisation (Conjugaison).....	15
I.4.2 Isomérisation.....	16
I.4.3 Tautomérisation	17
I.4.4 Propriétés optiques non linaires (NLO)	22
I.4.5 Mésomorphisme.....	23
I.5 Applications des azines	24
I.5.1 Dans le domaine de la chimie	24
I.5.2 Dans le domaine de la physique.....	25
I.5.3 En chimie de coordination	26
I.5.4 Dans le domaine biologique.....	27
REFERENCES	35
CHAPITRE II: SYNTHÈSE ET CARACTERISATION PAR LES TECHNIQUES SPECTROSCOPIQUES	45
II.1 Synthèse des azines bases de Schiff	46
II.1.1 Procédure générale de préparation.....	46
II.1.2 Propriétés physiques et données spectrales.....	46
II.1.3 Synthèse de l'azine AZ1	47

II.1.4	Synthèse de l'azine AZ2	47
II.1.5	Synthèse de l'azine AZ3	47
II.1.6	Synthèse de l'azine AZ4	48
II.1.7	Mécanisme réactionnel	48
II.2	Caractérisation des azines	49
II.2.1	Caractérisation par spectroscopie Infra-rouge	49
II.2.2	Caractérisation par spectroscopie UV-visible.....	54
II.2.3	Caractérisation par Résonance magnétique nucléaire (RMN).....	57
CHAPITRE III: ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE		63
III.1	Introduction	64
III.1.1	Résolution structurale par diffraction des rayons X sur monocristal des Azines	64
CHAPITRE IV: ETUDE PAR LA DFT ET LE DOCKING MOLECULAIRE		78
IV.1	Cadre théorique.....	79
IV.1.1	Théorie de la fonctionnelle de la densité	79
IV.1.2	B3LYP	79
IV.1.3	Gaussian 09	79
IV.2	Domaines d'applications de la DFT	79
IV.3	Optimisation géométrique	80
IV.3.1	Introduction :.....	80
IV.3.2	Illustration :.....	81
IV.4	Paramètres de la chimie quantique	85
IV.4.1	La théorie des orbitales frontières.....	85
IV.4.2	Descripteurs globaux de réactivité.....	86
IV.5	Résultats et discussions :	86
IV.5.1	Paramètres de la chimie quantique	86

IV.5.2	Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	88
IV.6	Evaluation de l'activité anticholinestérase in vitro et par le docking moléculaire	89
IV.6.1	Docking moléculaire	89
IV.6.2	Évaluation In vitro des activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE)	96
IV.6.3	Relation structure activité :	99
CONCLUSION.....		101
RÉFÉRENCES		104
ANNEXES.....		110
RESUMÉS		119

INTRODUCTION GENERALE

Les bases de Schiff, également connues sous le nom d'imines, sont des composés organiques polyfonctionnels possédant un intérêt grandissant dans le domaine de la chimie. Elles sont formées par la condensation d'une amine primaire avec un dérivé carbonylé. Cette classe de composés doit son nom au chimiste allemand Hugo Schiff, qui les a découvertes au 19^e siècle [1]. Les bases de Schiff présentent une structure azote-carbone doublement liée, ce qui leur confère une réactivité chimique particulière. Elles sont largement utilisées en synthèse organique pour la fabrication de divers produits tels que des colorants, des médicaments et des agents de coordination métallique. Les bases de Schiff ont été étudiées en détail en raison de leur polyvalence et de leur potentiel dans la conception de molécules complexes. Leur réactivité a été exploitée dans de nombreuses réactions élargissant ainsi leur champ d'application. Des recherches approfondies ont été menées pour comprendre leur mécanisme de formation et leurs propriétés, ce qui a conduit à des avancées significatives dans de nombreux domaines de la chimie organique [2-4]. Parmi cette classe de composés on note particulièrement les azines Schiff de bases qui font l'objet d'une étude par nos soins à travers les travaux réalisés dans ce manuscrit. En effet Les azines sont des bases de Schiff comportant un groupe fonctionnel azote-carbone doublement lié. Ils peuvent être considérées comme des analogues des imines, mais avec un groupe ($R-CH=N-N=CH-R$), plutôt que $R-N=C-R'$. Ces composés sont souvent utilisés comme intermédiaires dans la synthèse organique, participant à diverses réactions telles que les réductions, les oxydations, et les réarrangements. Ils ont également trouvé des applications dans la synthèse de produits naturels et de composés pharmaceutiques en raison de leur polyvalence et de leur capacité à introduire une diversité de motifs dans les molécules cibles. Les azines ont été largement étudiées et caractérisées pour leur réactivité et leurs propriétés physico-chimiques. Leur structure et leur comportement ont été examinés en détail à l'aide de techniques analytiques avancées telles que la spectroscopie RMN, la spectroscopie infrarouge et la cristallographie aux rayons X. Des recherches ont également été menées pour comprendre les mécanismes de formation des azines ainsi que leurs réactions subséquentes, ce qui a permis d'élargir leur utilisation dans la synthèse de composés complexes et la conception de nouvelles méthodologies de synthèse [5].

Dans ce manuscrit nous présentons nos travaux de recherche sous forme de quatre chapitres distincts, précédés par une introduction générale.

En effet le premier chapitre sera consacré à une recherche bibliographique sur les azines en présentant certains travaux relatifs à la synthèse, la caractérisation, les différents domaines d'application, intérêt et bien d'autres propriétés et utilisation de ces composés.

Le second chapitre présente la partie expérimentale concernant la synthèse et la caractérisation de nouvelles bases de Schiff de type azines par les méthodes spectroscopiques usuelles telles : la spectroscopie FT-IR, l'UV-vis et la technique RMN.

Dans le troisième chapitre nous discuterons la caractérisation par la méthode diffraction des rayons X sur monocristal (DRX) de deux nouvelles azines AZ1 et AZ2 et revoir brièvement celles relatifs aux azines AZ3 et AZ4.

Le quatrième chapitre se rapporte à l'étude computationnelle en utilisant la théorie de DFT (Density Functionnal Theory) d'une part et l'investigation concernant l'évaluation de l'activité biologique anticholinestérase par les approches in vitro et le Docking moléculaire de nos ligands d'autre part.

En fin, le manuscrit est achevé par une conclusion générale résumant les résultats établis et le bilan de nos travaux.

Chapitre I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Introduction

Les bases de Schiff de type azines sont des composés organiques dérivées de la réaction entre l'hydrazine, un aldéhyde ou une cétone et caractérisés par la présence d'une liaison diimine ($\text{R-CH} = \text{N-N} = \text{CH-R}$), considérée comme responsable de leurs activités biologiques remarquables. Également connues sous le nom de bis bases de Schiff, elles représentent des dérivés fonctionnels azotés importants au sein de cette catégorie de produits. Ces azines sont largement exploitées en médecine [6,7]. En effet de nombreuses activités biologiques ont été rapportées pour ces composés, notamment leurs effets antitumoraux [8-11], antibactériens [12,13], anti-inflammatoires [14], antiviraux [15], antipaludiques [16], et anticonvulsivants [17,18]. Les azines émergent comme des candidats potentiels dans la recherche sur le développement de médicaments [19]. De plus, les dérivés d'azines trouvent des applications en chimie organique en tant que composés hétérocycliques azotés fonctionnels [20], dont certains démontrant une excellente activité anti-leucémique [21] et sont largement utilisés comme ligands chélatants en raison de leur flexibilité de coordination autour de la liaison N-N [22, 23]. Leurs propriétés structurales, électroniques et leur réactivité inhabituelle les positionnent aussi comme des molécules potentiellement remarquables dans divers domaines. Ils sont de plus en plus étudiés par exemple pour la conception de cristaux liquides [24], leur activité photocatalytique et leur rôle dans la catalyse [25-28], en tant que matériaux optiques non linéaires prometteurs [29,30], fluorocapteurs sensibles et photosensibilisateurs [31, 32] n'en est pas non plus négligeable. Leur importance dans le développement des technologies de communication et d'informatique est soulignée [33], avec des applications signalées dans les mémoires moléculaires et les commutateurs [34].

Un autre aspect qui a particulièrement retenu l'attention concerne les avantages potentiels des bases de Schiff de type azine dans le domaine biologique, en tant qu'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase associées à la maladie d'Alzheimer [35,36]. Cela a motivé notre contribution dans le cadre de nos travaux de synthèse de nouvelles bases de Schiff de type azines, conformément au protocole classique décrit dans la littérature. Ces azines ont été élucidées par spectroscopie IR, UV-Vis, et RMN ^1H et ^{13}C , avec leurs structures confirmées par la diffraction des rayons X sur monocristal. Des calculs théoriques par la méthode DFT/B3LYP ont montré un excellent accord avec les données expérimentales. Des études de docking ont également été entreprises pour évaluer les inhibitions potentielles des azines contre les cholinestérases, complétant ainsi les analyses in vitro en tenant compte des

enzymes AChE et BChE. Les inhibiteurs des cholinestérases représentent des perspectives prometteuses pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

I.2 Structures des azines

Selon les données de la littérature les azines sont des composés aux propriétés chimiques, physiques et biologiques multiples. Elles possèdent une structure générale dont le squelette est apparenté à la 2,3-diaza du 1,3-butadiène et sont caractérisées par la présence de la connectivité $R_1R_2C=N-N=CR_3R_4$, Figure 1.

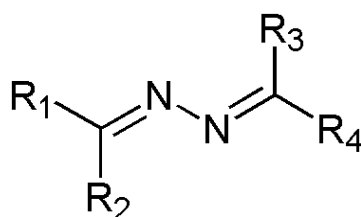


Figure 1: structure d'une azine

En outre les azines résultant de la réaction de deux molécules de composés carbonylés identiques sont dites (azines symétriques¹) et inversement (azines asymétriques²) lorsque les deux composés carbonylés sont différents (Figure 1). Selon que le composé carbonylé est un aldéhyde ou une cétone, les composés sont appelés aldazines ou kétazines, respectivement.

I.3 Synthèse des azines

Les azines sont classiquement synthétisées par les méthodes conventionnelles à partir de la réaction de condensation de l'hydrazine avec un excès de cétone ou d'aldéhyde, dont beaucoup des itinéraires alternatifs sont également disponibles. Il faut noter toutefois que les azines symétriques sont plus facilement préparées par rapport à leurs homologues asymétriques [37]. Et plusieurs approches pour leurs synthèses ont été décrites dans la littérature montrant, qu'elles ont en commun la formation initiale d'une hydrazone [38].

I.3.1 Synthèse des azines symétriques

I.3.1.1 Par les méthodes conventionnelles

I.3.1.1.1 En présence d'hydrazine hydrate

Beaucoup de travaux scientifiques ont rapporté que la synthèse des azines symétriques se déroule en une seule étape par la réaction de l'hydrazine avec un excès d'aldéhyde ou de cétone sous reflux en présence d'un catalyseur généralement de l'acide acétique glacial [39] et avec un rendement relativement important [40], tel est le cas de la structure ci-dessous (Schéma 1) qui compte parmi les plus récentes azines synthétisée en 2024 par Sushma *et coll.*

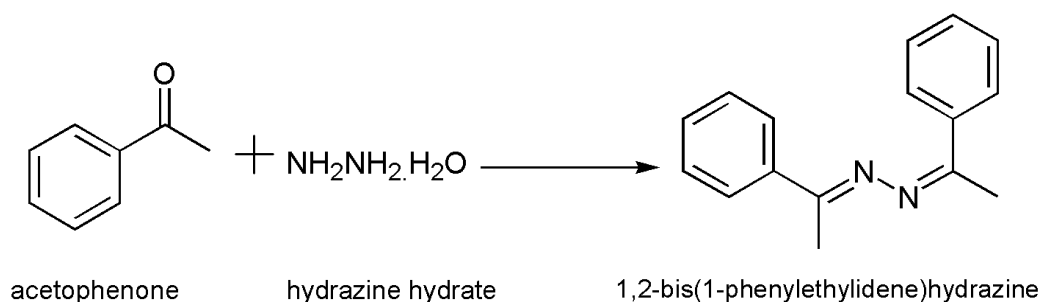


Schéma 1: Synthèse de la 1,2-bis(1-phenylethylidene) hydrazine

I.3.1.2 En présence de dihydrazide phosphonique

En 2020 La synthèse de l'azine (Schéma 2), réalisée par Khidre et coll, [41] représente une autre alternative de préparation d'azine symétrique en faisant réagir l'indoline-2,3-dione avec le dihydrazide phosphonique sous chauffage à reflux selon le schéma réactionnel ci-dessous .

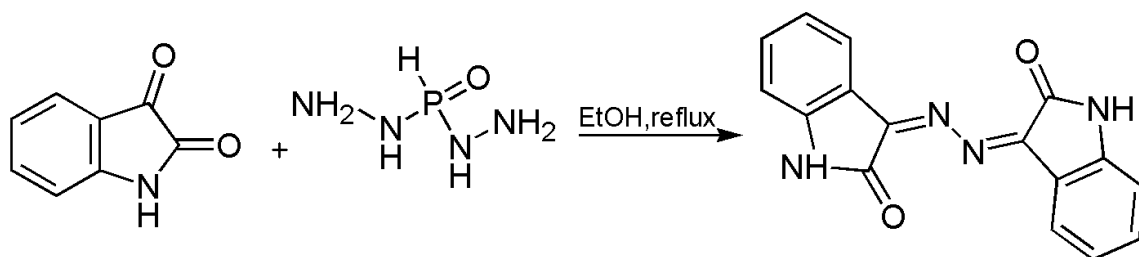


Schéma 2: synthèse de l'azine (3Z,3'E)-3,3'-(hydrazine-1,2-diylidène)diindolin-2-one

I.3.1.3 Synthèse catalysée par des métaux

I.3.1.3.1 Synthèse directe d'azines symétriques à partir d'alcools et catalysée par un complexe de pinces au ruthénium

La Synthèse directe d'azines symétriques à partir d'alcools et d'Hydrazine catalysée par un complexe de pinces au ruthénium a été également élaborée en 2016 par Bauer et coll. [42] (Schéma 3)

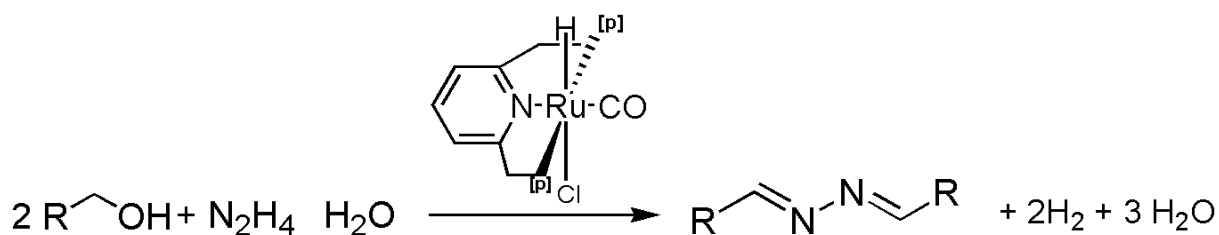


Schéma 3: Synthèse directe de l'azine à partir d'alcool et d'hydrazine hydrate Catalysée par un complexe de pinces au ruthénium

Un autre procédé a été décrit par Medjahed et coll. [43] pour la Synthèse de cétazines en utilisant un catalyseur hétérogène (Ni) comme reporté sur le schéma réactionnel ci-dessous.

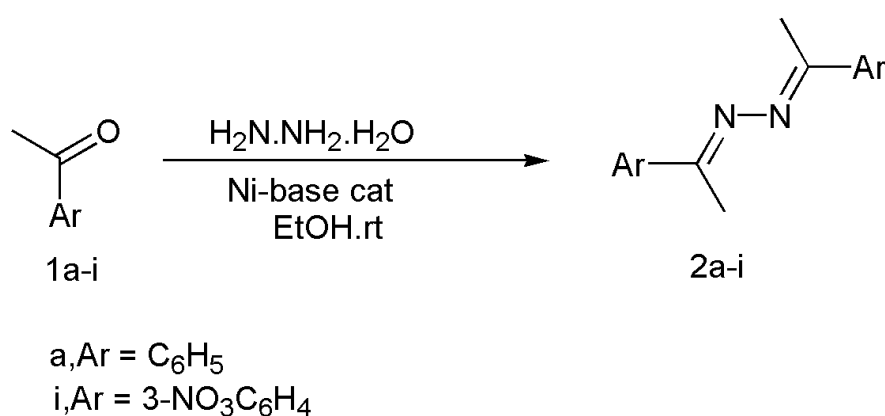


Schéma 4: Synthèse de cétazines à l'aide d'un catalyseur hétérogène à base de Ni

I.3.1.3.2 Synthèse directe d'azines symétriques à partir d'oxime catalysé par le cuivre en présence du Bisulfite de sodium (NaHSO₃)

En 2012, Zhao et coll [44] , ont pu développer un nouveau protocole de préparation d'azines symétriques (Schéma 5) catalysé par le cuivre en présence du Bisulfite de sodium (NaHSO₃) par homocouplage de cétoximes impliquant le clivage de la liaison N – O, avec un bon rendement (90%)

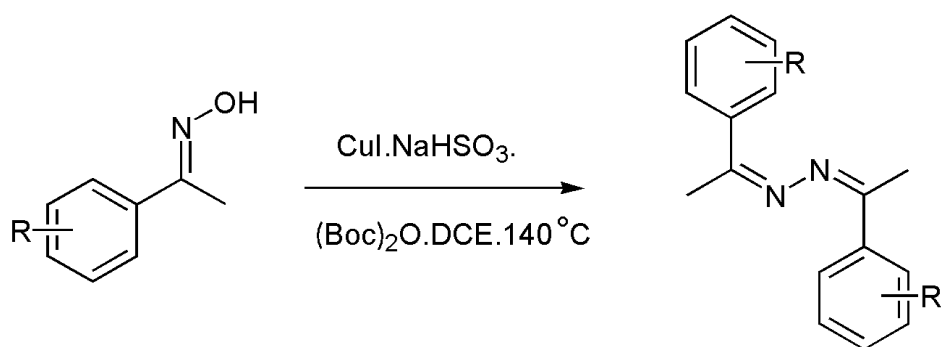


Schéma 5: Homocouplage d'oximes catalysé par le cuivre pour générer des azines.

I.3.1.4 Par les méthodes assistées par micro-ondes

Ces méthodes rapides, efficaces et sans danger pour l'environnement, ont l'avantage d'économiser de l'énergie par rapport aux méthodes conventionnelles. Simonov et coll. Ont développé en 2008[45] une synthèse en une seule étape efficace et sans danger pour l'environnement par traitement d'aldéhyde avec du chlorhydrate de semicarbazide ou le carbazate de t-butyle sous irradiation aux micro-ondes(IMO). En effet le passage par la formation de semicarbazone ou de carbazate intermédiaires, conduisant à l'azine (Schéma 7) a été reporté.

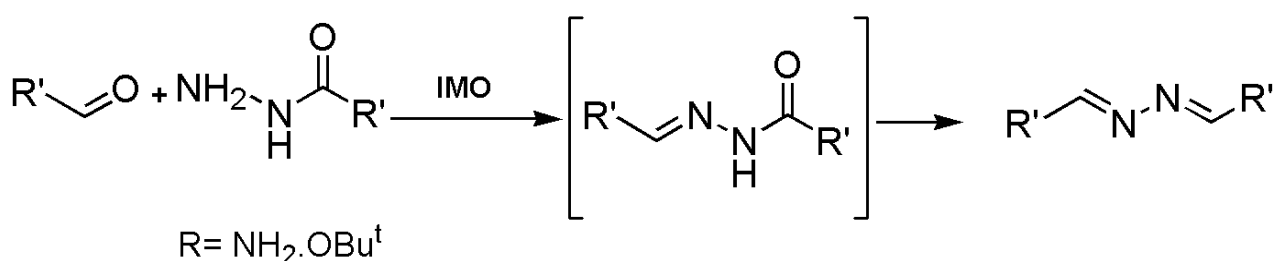


Schéma 6: synthèse azines symétriques avec la méthode de microondes

En 2023 Subramanian et coll. [46] ont préparée avec succès et dans les mêmes conditions opératoires sous irradiation aux micro-ondes, la molécule nommée : 1,2bis (4-methoxybenzylidene) hydrazine (Schéma 6) à partir de la 4-methoxybenzaldehyde et l'hydrazine hydrate.

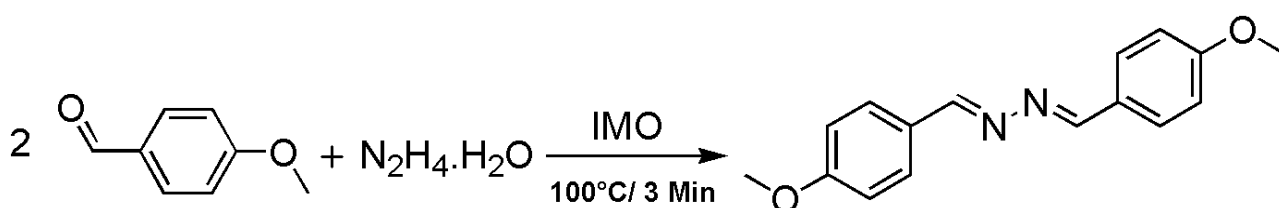


Schéma 7: synthèse d'azine symétrique assistée par microondes 1,2bis
(4methoxybezylidene)

I.3.2 Synthèse des azines asymétriques (mixtes)

I.3.2.1 Par les méthodes conventionnelles

La synthèse des azines asymétriques avec un bon rendement représente un challenge, car leurs obtentions ne se fait pas systématiquement avec les mêmes conditions requises pour leurs homologues symétriques. En fait leur préparation nécessite, en général, le passage par deux étapes qui débute d'abord par l'élaboration d'hydrazone par condensation du dérivé carbonyle avec l'hydrazine. Cette dernière va réagir à son tour avec un autre dérivé carbonyle de formule distincte. Néanmoins la synthèse en une seule étape d'azines asymétriques par condensation de dérivés d'aldéhydes aromatiques avec du sulfate d'hydrazine dans une solution de triéthylamine et d'éthanol absolu a été signalé par Safari et coll. en 2014 [47] (Schéma 8).

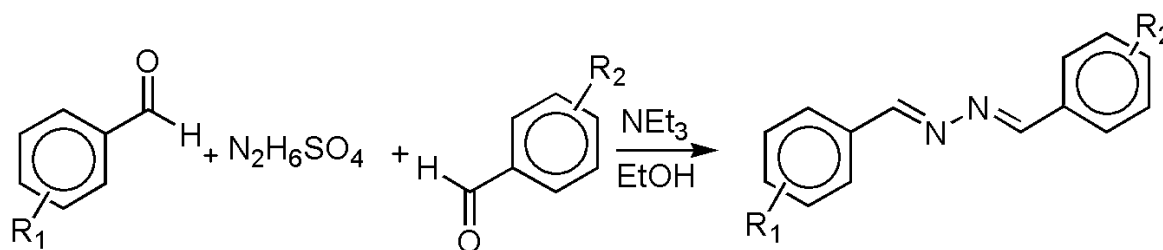
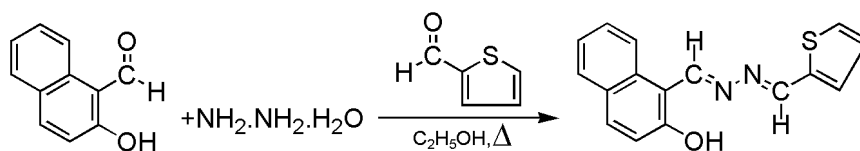
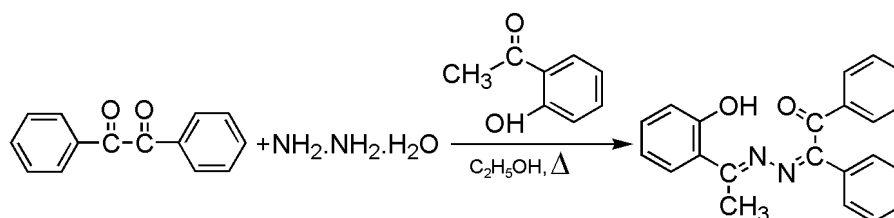


Schéma 8: synthèse d'azine symétrique en une seule étape en présence du sulfate d'hydrazine

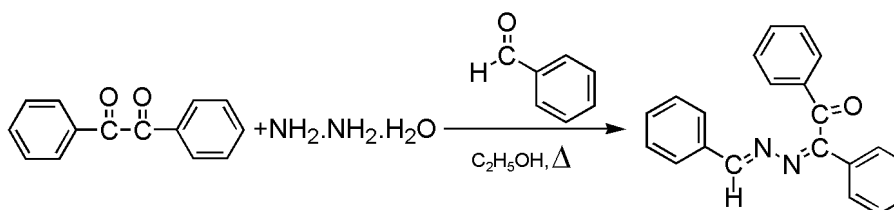
En 2019 Yahyaoui et coll. [48] ont synthétisé pour la première fois les azines ci-dessous (Schéma 9) en l'occurrence : (L1), (L2) et (L3).



(L1)



(L2)



(L3)

Schéma 9: synthèse d'azines asymétriques en une seule étape en présence d'hydrazine hydrate.

Ristić et coll. en 2019 [49] ont préparé aussi une série d'azines non symétriques à partir de l'acétylation de la 4-hydroxy coumarine (1) selon les étapes du protocole de synthèse décrites dans le Schéma 10 suivant :

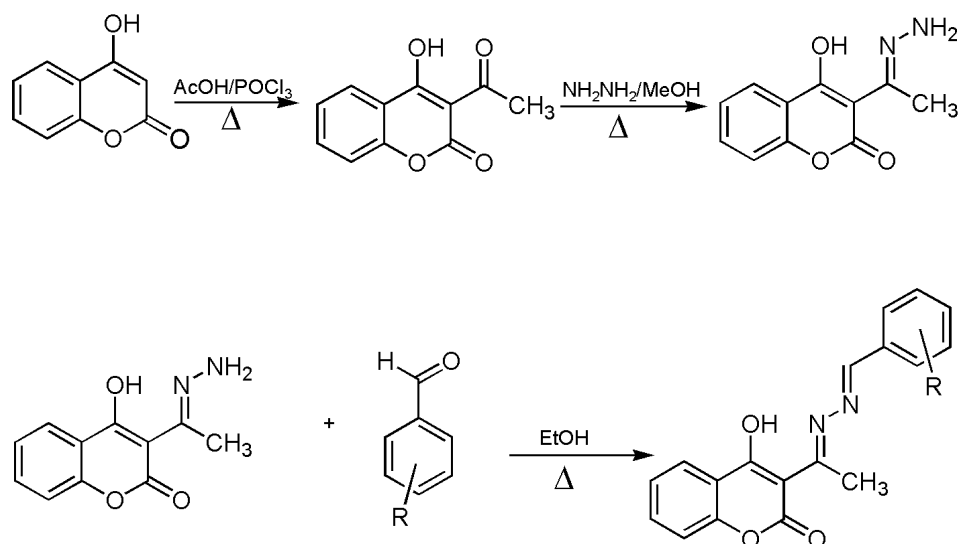


Schéma 10: synthèse d'azines non symétriques à partir de 4-hydroxycoumarine

En 2023 Bensegueni et coll. ont préparé deux nouvelles molécules de type azine (Schéma 11), en faisant réagir la 1-(9H-fluoren-9-ylidene) hydrazine avec l'aldéhyde correspondant sous reflux [50].

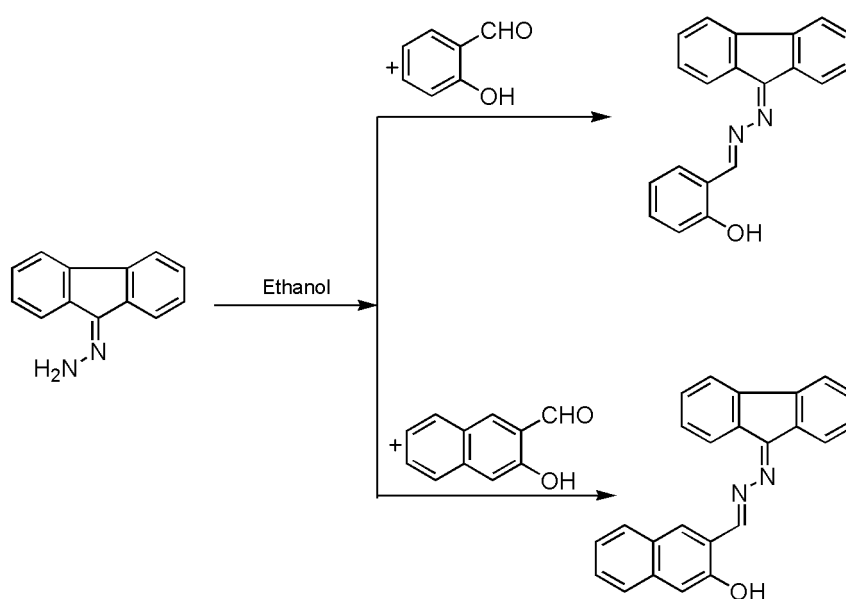


Schéma 11: synthèse d'azines non symétriques dérivés de fluorène

Parmi les travaux de recherche très récents rapportés aussi en 2023 Bandok et ses co-auteurs [51] ont pu élaborer une série d'azines non symétriques en deux étapes telle que décrits dans le (Schéma 12, 13).

I.3.2.1.1 Préparation de l'hydrazone

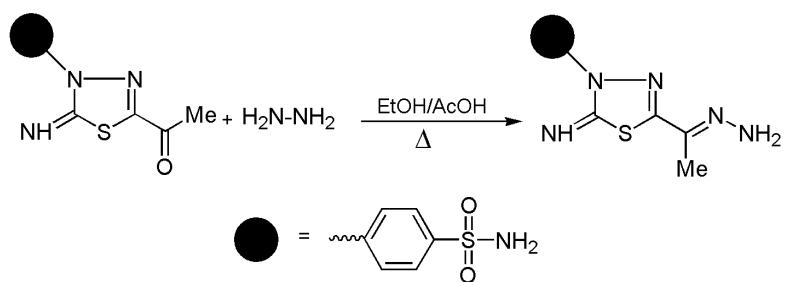


Schéma 12: Préparation de l'hydrazone

I.3.2.1.2 Réaction de l'hydrazone avec l'aldéhyde

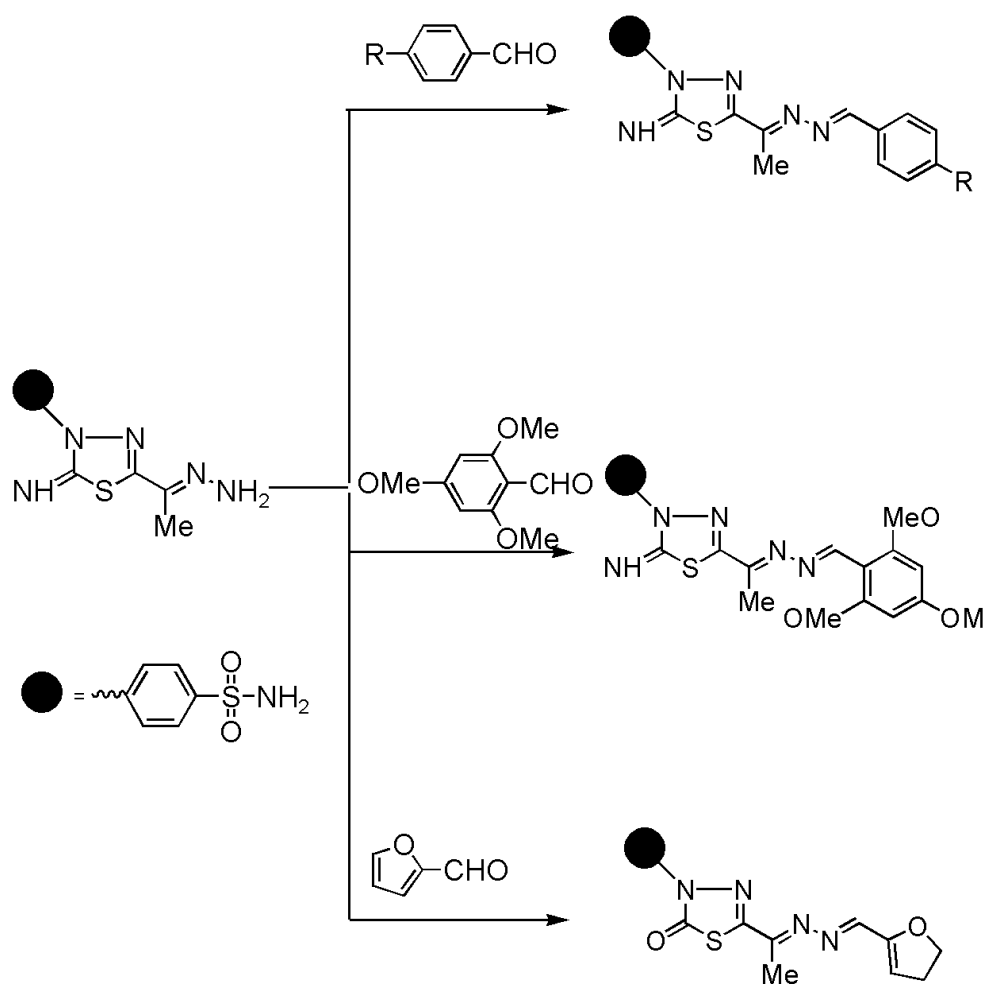


Schéma 13: synthèse d'azines asymétriques en deux étapes.

I.3.2.2 Par méthodes assistées par micro-ondes

En 2017 Aly *et coll.* [52] ont obtenu des azines asymétriques 3a–c par la réaction des thiosemicarbazones 1a–c avec les nitriles activés 2a, b dans le DMF catalysées par la triéthylamine, sous irradiation micro-ondes en quelques minutes (Schéma 14) fournissant divers types d'azines.

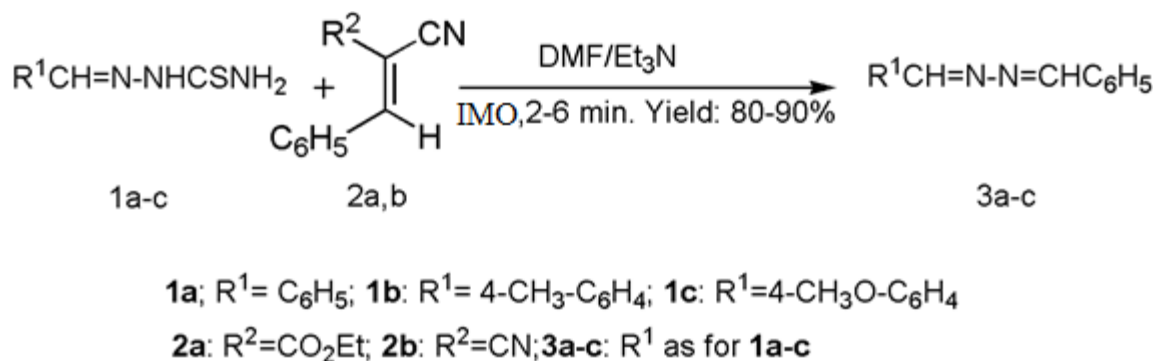


Schéma 14: Synthèse d'azines asymétriques par microondes

Par ailleurs les travaux scientifiques réalisés en 2023 dans ce sens et dirigées par Comba et coll. [53] qui a synthétisé des azines asymétriques suite à la condensation de la 1-(2-thiényl)éthylidène)hydrazine (1) avec des aldéhydes aromatiques en présence de CSA (Acide sulfurique de cellulose) comme catalyseur biodégradable et réutilisable en solution éthanoïque, sous irradiation micro-ondes à 120 °C et avec de bons rendements

(Schéma 15).

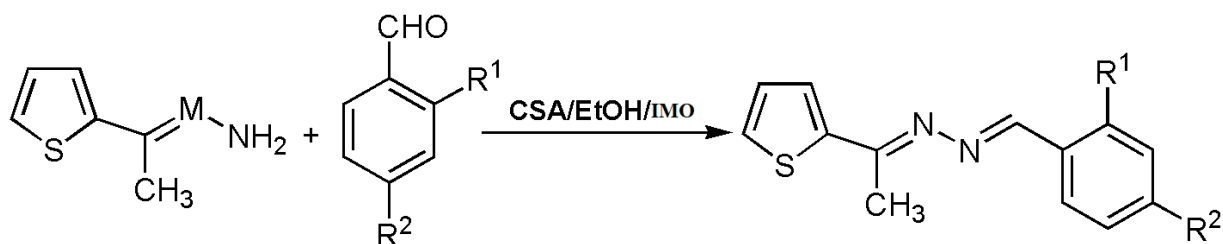


Schéma 15: synthèse d'azines asymétriques assistée par microondes en présence de CSA.

I.4 Propriétés des azines

Les azines, qu'elles soient symétriques ou non, se caractérisent par la présence de deux doubles liaisons carbone-azote conjuguées. Leur étude par spectroscopie vibrationnelle permet de comprendre leurs propriétés physiques et chimiques, notamment leurs réactions spécifiques et

leurs transitions de phases. En chimie de coordination par exemple, les azines sont prisées comme ligands en raison de leur souplesse autour de la liaison N-N, offrant ainsi différentes possibilités de complexation.

Dans ce qui suit, nous décrivons les principales propriétés observées pour cette catégorie de composés.

I.4.1 Délocalisation (Conjugaison)

Dans plusieurs études, les azines ont été caractérisées comme étant des analogues structuraux 2,3-diaza de 1,3-butadiène. Cette similitude structurale suggère une délocalisation électronique, conduisant ainsi à la présence de deux structures de résonance comme le montre la Figure 2. Cependant, bien que cette notion soit établie, peu de preuves tangibles ont été présentées dans la littérature pour la confirmer. Les données provenant de la cristallographie, de la résonance magnétique nucléaire, des études spectroscopiques et des calculs théoriques ont été examinées, mais elles n'ont pas encore fourni de validation concluante.

En effet, les deux liaisons imines ($C=N-N=C$) constituant la fraction azine peuvent être interprétées comme des groupes accepteurs polaires orientés dans des directions opposées, reliés par la liaison N-N qui agit comme un pont, empêchant ainsi la délocalisation étendue entre les systèmes. Ce phénomène est communément désigné sous le terme de "bouchon de conjugaison", comme illustré dans la structure de résonance Figure 2. Cette interprétation est étayée par des études antérieures menées par Glaser et coll. en 1998 [54] qui ont examiné les azines symétriques et asymétriques dérivées de l'acétophénone. Leurs conclusions suggèrent que le motif azine agit effectivement comme un "bouchon de conjugaison", du moins dans l'état solide, même si le fragment ($C=N-N=C$) semble posséder les caractéristiques structurales nécessaires pour fonctionner comme un bon pont de conjugaison.

Ces résultats ont été appuyés par les travaux de Sauro et coll. [55] qui ont porté sur l'évaluation de l'étendue de la conjugaison dans les azines d'acétophénone à substitution aryle symétriques et asymétriques à l'aide de méthodes électrochimiques.

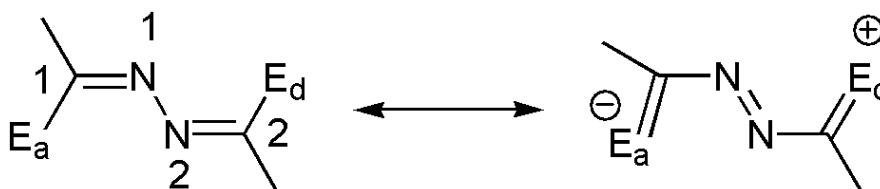


Figure 2: Structures de résonance de l'azine comportant deux groupements à effet électronique opposé

I.4.2 Isomérisation

L'isomérisation des azines peut se produire de plusieurs manières, selon les substitutions présentes sur les atomes de carbone et la nature des groupes fonctionnels adjacents. Ces différents types d'isomérisation peuvent avoir des implications importantes en chimie organique, influençant la réactivité, la stabilité et les propriétés physico-chimiques des azines.

Compte tenu de leur diversité structurale, les azines peuvent présenter principalement trois types d'isomérisation en l'occurrence les configurations : (E,E), (E,Z) et (Z,Z). Soit une isomérisation géométrique, due à la présence de la liaison imine C=N, et une isomérisation conformationnelle, en raison de la libre rotation autour de la liaison simple N-N. Les azines aromatiques adoptent préférentiellement la configuration (E,E) sous forme de conformères S-Trans par rapport à la liaison N-N minimisant ainsi les interactions dues au fragment (C=N-N=C) de l'azine. Tel est le cas rapporté par Karmakar et ses collaborateurs [56] sur les différents arrangements possibles de la 2-pyridinealdazine telles représentées sur la Figure 3.

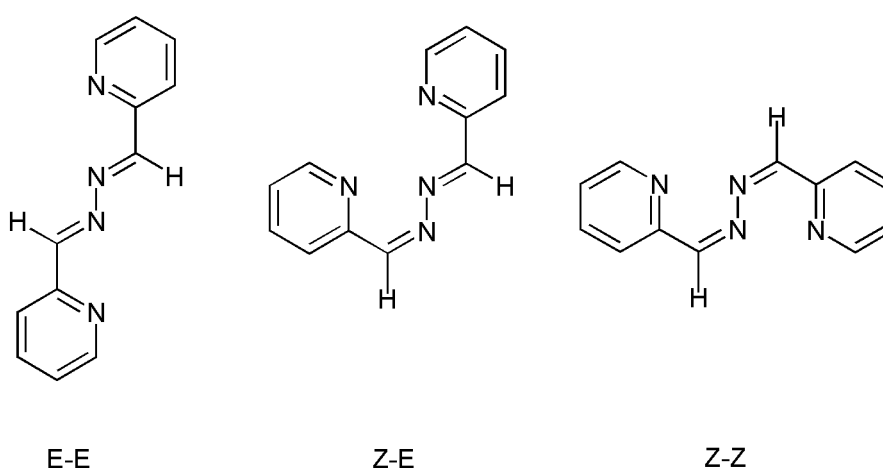


Figure 3: Différents types d'isomères de la 2-pyridinealdazine

Le cas d'une étude très récente développée par Hazarika et coll. en 2024 [57] illustre bien l'importance accordée dans la conception d'azines photoswitches (commutateurs) qui représente une classe de molécules capables de s'isomériser sous irradiation lumineuse passant d'un état stable à un état d'isomère métastable de plus haute énergie (Figure 4). Exploités pour concevoir des matériaux intelligents photosensibles en raison de leur capacité à subir une isomérisation $E \leftrightarrow Z$ autour de la liaison $-N-N-$.

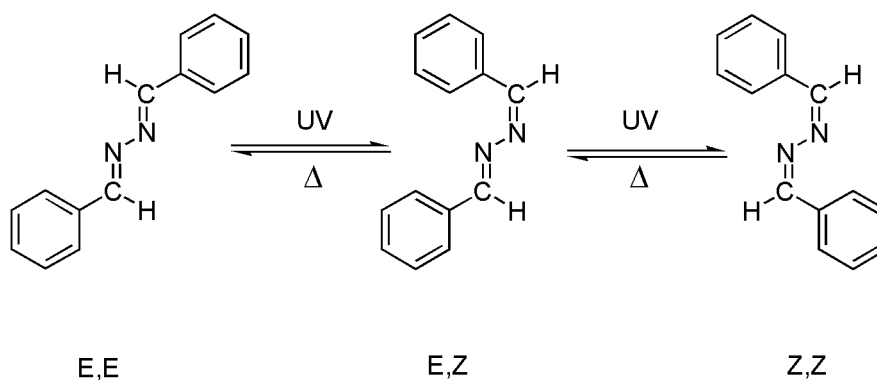


Figure 4: Isomérisation géométrique exhibée par l'azine sous irradiation lumineuse

I.4.3 Tautomérisation

La tautomérisation des azines est un cas particulier de l'isomérisation par laquelle les tautomères sont interconvertis. Le processus dans lequel ces composés peuvent passer entre différentes formes isomériques, appelées tautomères, en transférant un atome d'hydrogène et un doublet d'électrons entre les atomes d'azote et de carbone adjacents. Plusieurs facteurs peuvent influencer la tautomérisation des azines, notamment la nature des substituants sur la molécule, le solvant utilisé et les conditions réactionnelles telles que la température et la pression. Des facteurs stériques et électroniques peuvent également jouer un rôle dans la cinétique et la thermodynamique de la réaction de tautomérisation. Le phénomène de déplacement prototrope observé dans les azines a gagné en importance. L'équilibre entre les formes azo, azine et hydrazone est un exemple de tautomérie qui a attiré l'attention de nombreux scientifiques.

Ainsi Davydov et coll. [58] au cours de leur travaux en 2009, ont réalisé la synthèse de l'azine ci-dessous, afin d'étudier sa capacité à former des composés de coordination avec des sels métalliques connus pour leurs diverses propriétés pharmacologiques. Les caractéristiques

structurelles présentes dans cette molécule suggèrent qu'elle peut présenter un équilibre tautomérie azo -azine- hydrazone comme illustré dans le Schéma 16.

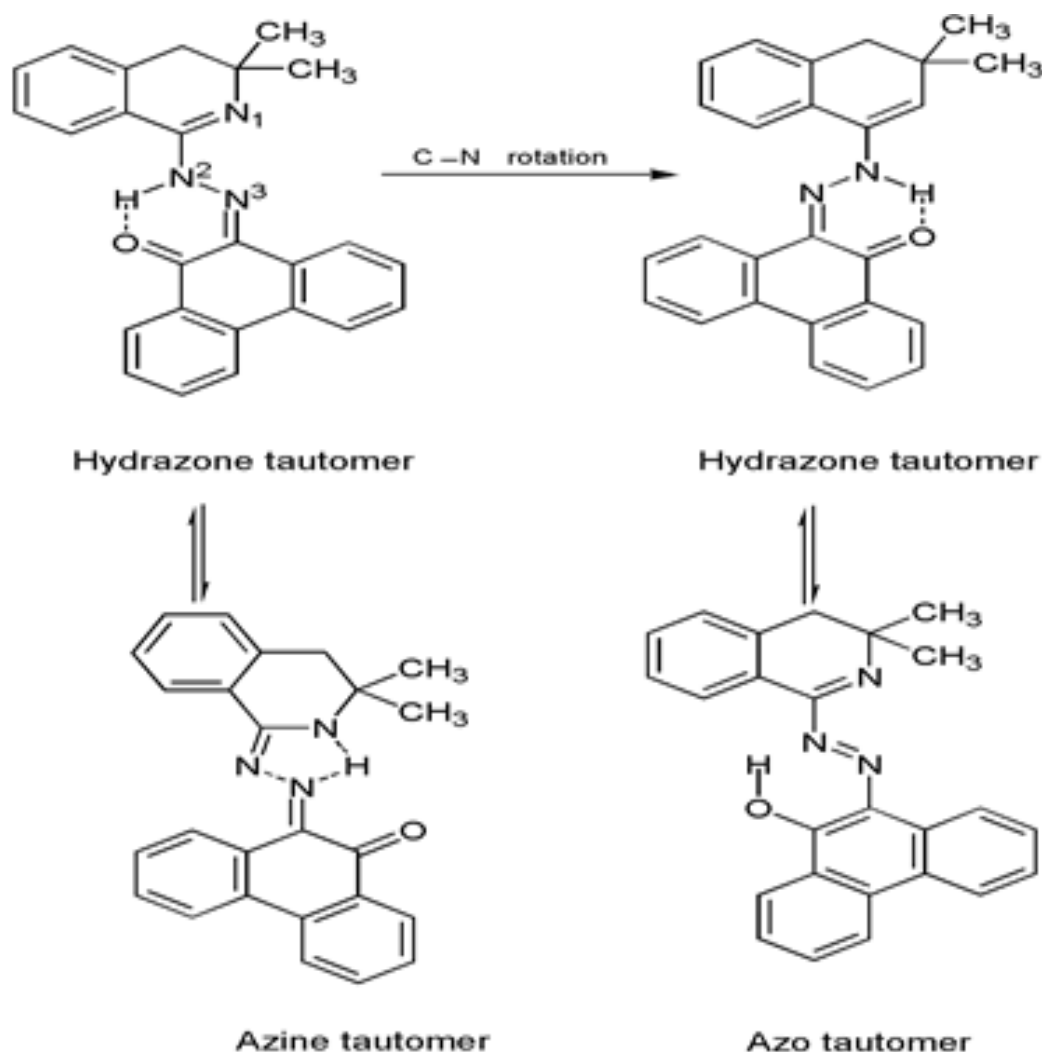


Schéma 16 : Tautomères dans la 9(E)-phenanthrene-9-10[(1Z)-3,3-Dimethyl-3,4-Dihydroisoquinoline-(2H)-ylidene]

En 2013 Loghmani-Khouzani et coll. [59] ont étudié la tautomérie du 2-cétométhylquinoléinazines à l'état aqueux par la spectroscopie RMN. Ils ont observé la présence d'azine (74B) et le tautomère hydrazone (74A) en équilibre dans CDCl₃ pour la plupart des composés synthétisés. Basé sur les données UV, IR et RMN, il a été rapporté que dans le cas de trois composés, l'équilibre était déplacé vers les tautomères azines, alors que dans un cas exclusif la forme d'hydrazone a été rapportée (Schéma 17).

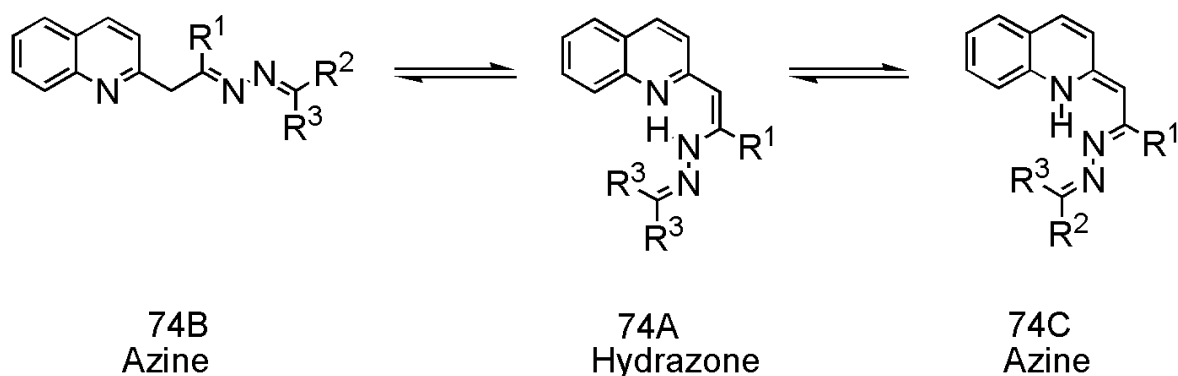


Schéma 17 : Tautomérisation d'azines hydrazone dans les 2-cetomethylquinolinazine

En 2021 une autre étude sur la tautomérisation azo-azine-hydrazone, a été menée par Phiromphu et coll. [60] via les techniques spectroscopiques en comparaison avec l'étude computationnelle et les rayons X sur monocristal. Les résultats expérimentaux de la RMN ^1H ont indiqué la coexistence de deux structures tautomères (AZINE1 et HYD1) du composé (Schéma 19) Tandis que la structure cristalline suggère que le même composé à l'état solide existait sous la forme de HYD1 qui correspond aux résultats IR aussi. Par contre les calculs DFT ont montré que dans le système aqueux, la structure la plus favorable était HYD1 avec une énergie totale optimale la plus basse. Cependant, la coexistence de HYD1 et AZINE1 a été confirmée par les résultats expérimentaux RMN ^1H . Les deux structures peuvent donc se tautomériser dans la solution car leurs énergies totales sont inférieures à l'autre forme.

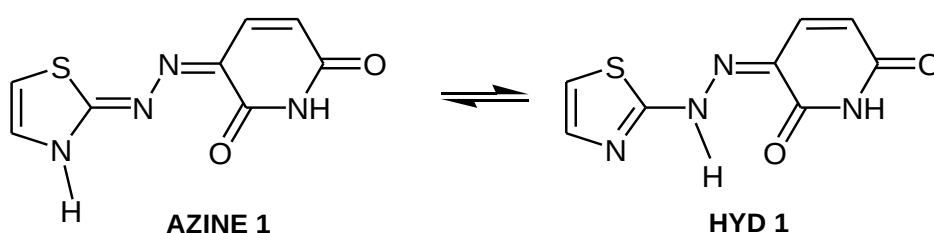


Schéma 18: Tautomérisation azine- hydrazone dans le ligand (Z)-3-(2-(thiazol-2-yl)hydrazineylidene)pyridine-2,6(1H,3H)-dione

Une autre étude dirigée par Ramakrishnan et coll. en 2015 [61] a permis d'explorer les préférences tautomériques entre l'azine et l'hydrazone des composés par les calculs théoriques qui ont démontré que les formes azines sont plus stables que les formes hydrazones. L'étude a

montré aussi que les effets des substituants et des solvants influencent la tautomérie azine $\rightleftharpoons$ hydrazone, préférant principalement l'état tautomère azine. Par exemple, dans le guanabenz, un récepteur adrénergique α -2 agoniste, qui est commercialisé comme agent antihypertenseur, la forme azine est plus stable de 5,96 kcal/mol et avec un meilleur score d'amarrage et des interactions avec le récepteur, que sa forme hydrazone (Schéma 19).

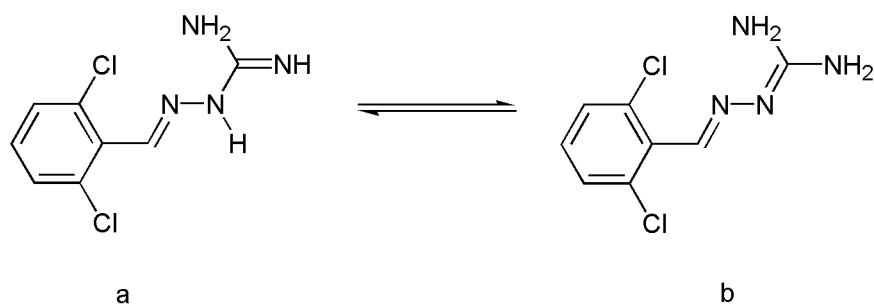


Schéma 19: représentation des formes tautomères du Guanabenz : a (amidinohydrazone) et b (1,1-diamino-2,3-diazabutadiène azine)

I.4.3.1 Cas particulier de l'ESIPT dans la salicyaldéhyde azine (SAA)

L'État Excité Intramoléculaire (ESIPT, pour l'anglais Excited-State Intramolecular Proton Transfer) est un phénomène observé dans certains composés chimiques, y compris les azines. Dans le cas de ces composés, l'ESIPT se produit souvent entre un atome d'azote et un groupe fonctionnel, généralement un groupe hydroxyle ou un groupe amine. Lorsque la molécule d'azine est excitée, généralement par absorption d'un photon, un transfert de proton se produit du groupe donneur au groupe accepteur au sein de la molécule. Ce processus conduit à la formation d'une espèce tautomère dans l'état excité.

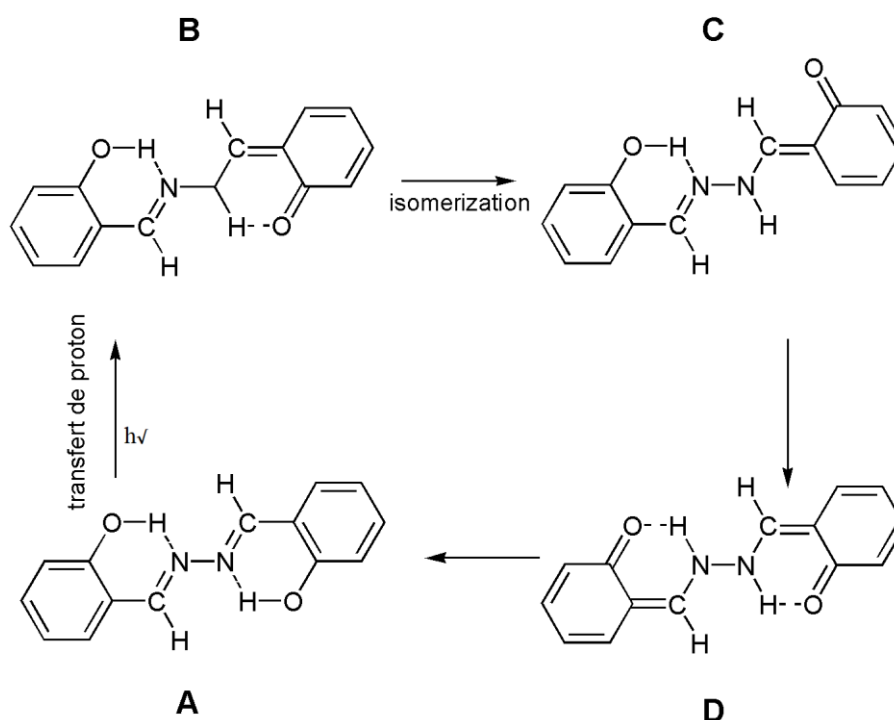


Schéma 20: L'ESIPT et formes isomères de la SAA

L'ESIPT et la dynamique d'isomérisation de la SAA dans des solvants de différentes polarités ont été étudiés en détail par spectroscopie ultrarapide et calculs théoriques

En 2024, Wang et coll [62] ont investigué les propriétés ESIPT et la dynamique d'isomérisation de la SAA dans des solvants de différentes polarités qui ont été étudiés en détail par spectroscopie ultrarapide et calculs théoriques dans la salicylaldéhyde azine (SAA). Leurs résultats ont abouti au fait que cette base de Schiff est typique et présente de bonnes perspectives d'application en photochimie, optique et supramoléculaire, ainsi que dans la conception de capteurs et de sondes. Les auteurs ont clairement confirmé que deux formes définies comme l'énol normal et les formes céto tautomères, comme le montrent le Schéma 20 (A et B), sont impliquées dans les processus ESIPT de la SAA.

Au cours du processus ESIPT, la SAA effectue la conversion de l'énol en céto lorsque l'hydrogène de l'hydroxyle phénolique se transfère à l'azote. Malgré la structure symétrique, certaines études ont montré que le SAA subit un transfert de protons unique plutôt qu'un double transfert. De plus, le double transfert de protons ne peut pas se produire lors de la photoexcitation car il présente un processus exothermique.

I.4.4 Propriétés optiques non linéaires (NLO)

Les azines présentent un intérêt croissant en tant que matériaux pour les propriétés optiques non linéaires (PONL). Ces propriétés, qui ne suivent pas la loi de proportionnalité avec l'intensité de la lumière incidente, peuvent être exploitées dans diverses applications telles que la génération d'harmoniques, la modulation optique et la commutation optique. Les azines possèdent des structures moléculaires spécifiques qui leur confèrent une polarisation élevée, mais l'exploitation efficace de leurs (PONL) dépend de plusieurs facteurs tels que leur structure, la présence de groupes fonctionnels spécifiques et leur symétrie moléculaire.

Les matériaux optiques non linéaires (NLO) et leurs propriétés uniques ont éveillé l'imagination des scientifiques, car ils permettent une large gamme de processus et d'applications utiles, tels que le dans les télécommunications, l'informatique et l'optique.

Les azines ont récemment suscité l'intérêt en raison de leur Propriétés (NLO). Un moment dipolaire macroscopique établi avec des substituants donneurs ou accepteurs appropriés sur l'azine, fait d'eux de bons candidats pour les matériaux NLO.

Custodio et coll. ont exploité en 2019[63] les résultats de l'étude du potentiel d'optique non linéaire d'une nouvelle azine asymétrique : (7E, 8E)-2-(3-methoxy-4-hydroxy17 benzylidene)-1-(4-Nitrobenzylidene)-hydrazine Figure 5.

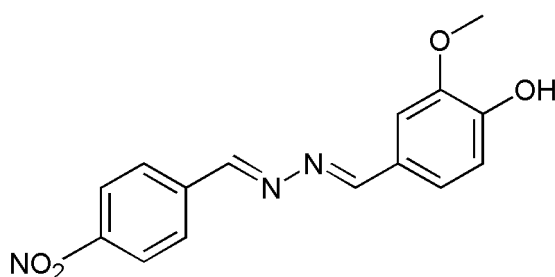


Figure 5 : Azine possédant des propriétés (NLO)

Par contre Vaz et ses co-auteurs [64] ont caractérisé une nouvelle azine (1E,2E)-1-(4-éthoxybenzylidène)-2-(1-(4-nitrophényl)éthylidène)hydrazine par la DRX. L'investigation par les calculs DFT sur les (hyper)polarisabilités ont confirmé que ce cristal était un bon candidat pour les dispositifs photoniques et les applications en optique. Les résultats des calculs ab initio sur les (hyper)polarisabilités dérivées de processus itératifs ont confirmé ce cristal comme un bon candidat pour les dispositifs photoniques et les applications de puissance optique (NLO) Figure 6.

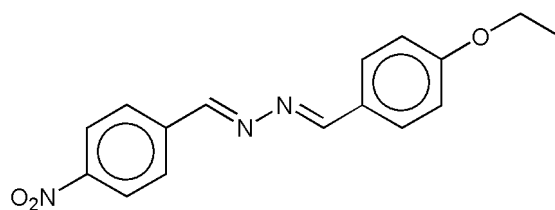


Figure 6: Azine candidat des propriétés (NLO)

En 2023 Kagatkar et coll. [65] ont mis au point un nouveau matériau fonctionnel pour appareils électroniques organiques en l'occurrence l'Orthovanillin ester azine(OVAE) (Figure 7)

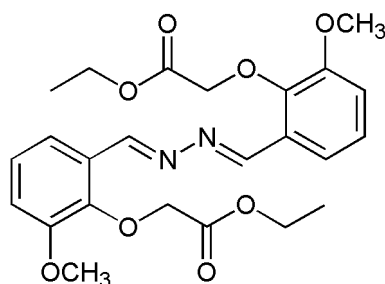


Figure 7: structure de l'Orthovalin azine ester (OVAE).

En fait une diode à base l'OVAE a été effectivement fabriquée et ses caractéristiques témoignent de son utilisation en tant que semi-conducteur pour une application potentielle comme matériau fonctionnel à petites molécules dans les appareils électroniques. Le super condensateur symétrique fabriqué en utilisant OVAE affichait une capacité spécifique avec un taux de balayage de l'ordre 10 mV s^{-1} , et pourrait servir de candidat idéal pour améliorer la capacité spécifique d'un super condensateur.

I.4.5 Mésonorphisme

L'état mésomorphe présente une organisation intermédiaire entre celle d'un solide monocristallin et celle d'un liquide.

En tant que matériaux mésomorphes, les azines ont trouvé des applications dans des domaines aussi différents qu'en optique et en visualisation mettant à profit les propriétés optiques spécifiques des cristaux liquides. Les cycles aromatiques contribuent aux propriétés mésomorphes par la rigidité qu'ils induisent dans la molécule.

D'après Singh et son équipe en 2009 [66], il a été démontré que les azines asymétrique, N-(o-hydroxybenzylidène)-N'-(4-n-alcoxybenzylidène) azines (Schéma 25) présentaient des propriétés mésomorphes. Les propriétés cristallines liquides du N-(o-hydroxybenzylidène)-N'-(4-n-alcoxybenzylidène) azines 3a-i et leurs complexes de cuivre (II) ont été étudiés par microscopie optique polarisante ($m = 6 \sim 16$).

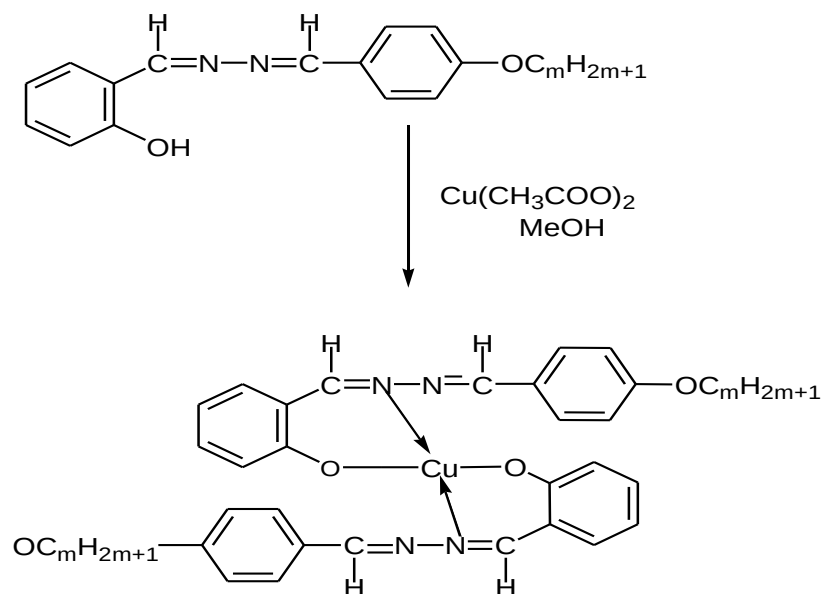


Schéma 21: Structure d'azines présentant un isomorphisme ($m = 6 \sim 16$)

I.5 Applications des azines

I.5.1 Dans le domaine de la chimie

Les azines trouvent de nombreuses applications en chimie, notamment en tant que substrats pour la génération de composés hétérocycliques en synthèse organique. Cette utilisation a été largement explorée par de nombreux chimistes et a conduit au développement de composés médicalement importants tels que les purines, triazoles, diazépines et pyrazoles [67]. En plus de servir de dipolarophiles pour des réactions d'addition de type 1,3-cyclo par le biais de réaction de cycloaddition entrecroisée [68], subissant différents types de réactions de cycloaddition [69]. Les azines peuvent également être utilisés dans des transformations synthétiques impliquant la formation de liaisons [70-71] et dans des applications en chimie analytique [72]. Leurs propriétés électrochimiques intéressantes, notamment en termes

d'inhibition de la corrosion, suscitent également un vif intérêt dans ce domaine. Kagatkar et ses collègues en 2020 [73] ont étudié l'utilisation d'une molécule spécifique (9-Ethyl-3-carbazolecarbaldehyde azine (CCA)), illustrée ci-dessous, comme matériau anticorrosif en utilisant des méthodes électrochimiques et la DFT.

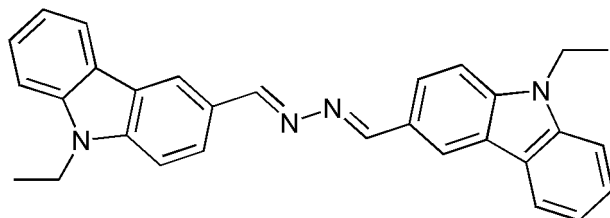


Figure 8: structure de la 9-Ethyl-3-carbazolecarbaldehyde azine

I.5.2 Dans le domaine de la physique

En plus de leurs propriétés précédemment citées en tant que matériaux organiques optiques non linéaires (NLO), les azines ont été aussi introduits comme de bons matériaux conducteurs (polyazines) [74], d'enregistrement d'images, dans la génération de lasers. Des études portant sur les propriétés photochromiques des substances organiques pouvant être utilisées pour la fabrication des dosimètres pour le rayonnement ultraviolet, des écrans pour panneaux latéraux protégeant les yeux et les dispositifs optiques contre les puissantes sources de lumière, ont été largement développées

- **En tant que des molécules actives par l'AIE :** l'émission induite par l'agrégation de l'acronyme en anglais (aggregation-induced emission (AIE))

L'émission induite par l'agrégation chez les azines fait référence au phénomène où la proximité ou l'agrégation de molécules d'azines entraîne des changements dans leurs propriétés d'émission lumineuse. Ce phénomène est important dans le domaine de la chimie supramoléculaire et de la nanotechnologie, où la maîtrise de l'auto-assemblage des molécules est cruciale pour la conception de nouveaux matériaux et dispositifs. En comprenant les mécanismes sous-jacents à cette émission induite par l'agrégation, il devient possible de concevoir des matériaux avec des propriétés optiques optimisées pour une gamme d'applications, allant de la photonique à la bioimagerie.

Récemment Tharmalingam et coll. [75] ont contribué à la conception d'une nouvelle azine qui s'est avérée présenter des caractéristiques (AIE) remarquables et utilisée comme chimiocapteur dans les mélanges DMSO-H₂O (Figure 9). L'azine était utilisée comme sonde pour la

reconnaissance des ions métalliques. Elle est constituée de groupes pyrrole NH, OH phénolique comme sites de coordination et unité de fluorophore naphthyle et elle pourrait donc détecter sélectivement l'ion métallique Cu^{2+} et trouver des applications pour smartphones et portes logiques. De plus les agrégats rouges ont été utilisés efficacement pour visualiser les empreintes digitales latentes (LFP). Les résultats de l'imagerie (LFP) avec la sonde active (AIE) conduit au résultat que la technique pourrait être adaptée aux applications en médecine légale.

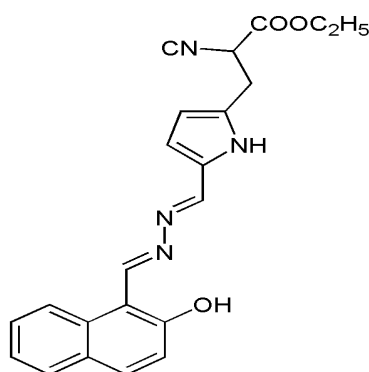


Figure 9: structure d'azine en tant qu'AIE

L'azine 1-((E)-((E)-(4-(benzyloxy) benzylidène) hydrazono) méthyl) naphthalène-2-ol, une nouvelle base de Schiff présentant aussi des caractéristiques AIE a été développée et utilisée comme chimiocapteur pour l'acide picrique dans des milieux aqueux par Arshad et coll. en 2024[76].

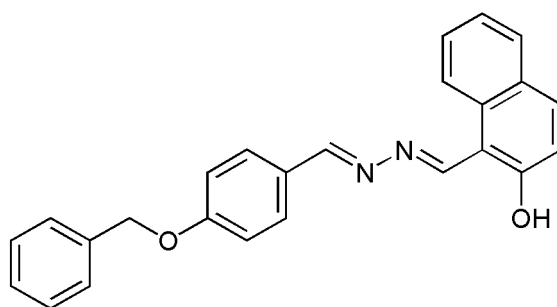


Figure 10: structure d'azine en tant qu'AIE chimiocapteur

I.5.3 En chimie de coordination

Les complexes d'azines sont des composés où les molécules d'azines agissent comme ligands coordonnants autour d'un ion métallique central. Ces composés sont essentiels dans divers

domaines de la chimie, tels que la chimie de coordination et la catalyse, offrant une multitude d'applications potentielles. Les propriétés de ces complexes peuvent être ajustées en fonction des azines et des ions métalliques utilisés, ce qui les rend utiles dans des domaines allant de la pharmacologie à la catalyse, ce qui en fait d'eux des candidats prometteurs pour le développement de médicaments ou de catalyseurs. De plus, en agissant comme ligands, les azines peuvent également influencer les caractéristiques optiques, électriques et magnétiques des complexes, ouvrant ainsi la voie à des applications dans des domaines comme l'imagerie médicale et l'électronique.

Un nouveau complexe de fer (II) portant une azine asymétrique, $[\text{Fe}(\text{HLH})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{MeCN}$ ($\text{HLH} = 2\text{-pyridylméthylidènehydrazono (4-imidazolyl) méthane}$), a été synthétisé exclusivement en 2024 par Hayibor et coll, [77] suite à la réaction de 2-pyridinecarboxaldéhyde, 1H-imidazole-4-carboxaldéhyde, hydrazine monohydrate et $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ selon le schéma réactionnel ci-dessous (Figure 11).

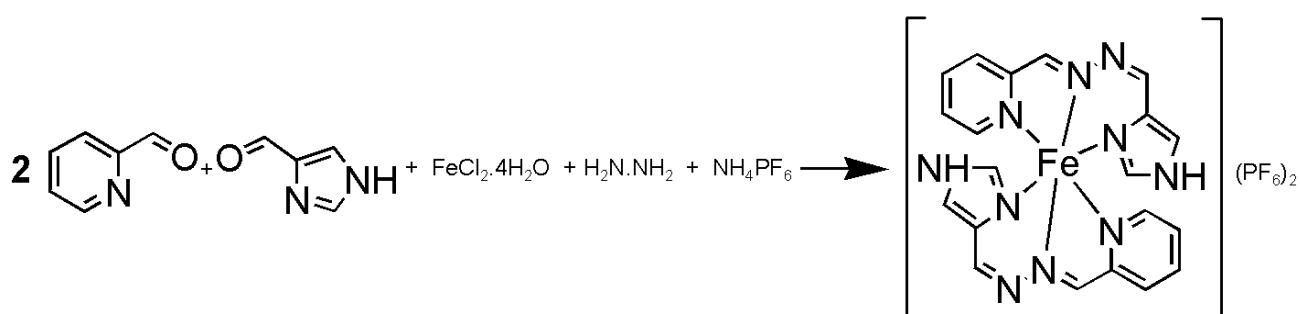


Figure 11: Structure d'un complexe fer (II) d'azine

I.5.4 Dans le domaine biologique

Les azines et leurs complexes sont largement reconnus comme une classe importante de composés organiques, présentant des propriétés biologiques significatives. En raison de leur rôle spécifique, elles sont des candidats prometteurs pour le développement de médicaments. Ces dernières années, il y a eu un intérêt croissant pour la conception et la synthèse de ligands azines ayant des propriétés biologiques, les rendant potentiellement utiles en tant qu'agents antibactériens, antifongiques, antidépresseurs, antiinflammatoires, antihypertensive, antiviraux et antitumoraux [78] dont certains exemples sont illustrés sur la Figure 12. Une compréhension approfondie de la structure chimique et des propriétés biologiques des composés actifs est essentielle pour évaluer leurs activités pharmacologiques. Afin d'explorer d'avantage cette

famille de produits chimiques présentant un intérêt thérapeutique potentiel, nous examinons ci-dessous les activités de quelques nouvelles azines.

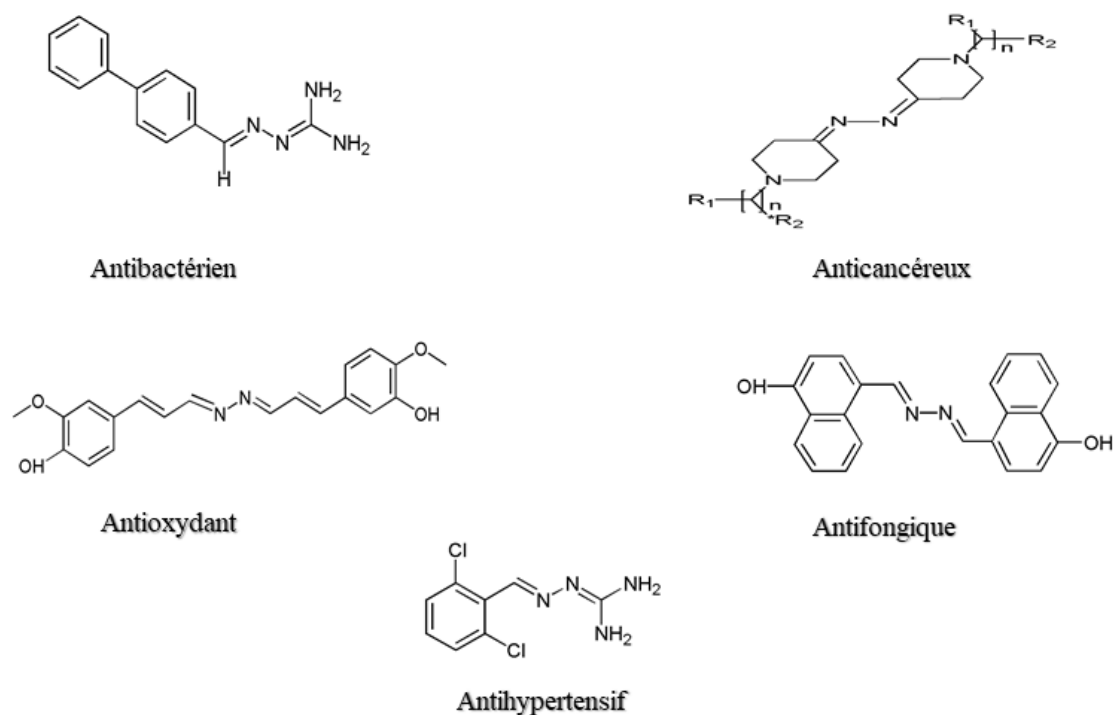


Figure 12: Quelques azines biologiquement actives.

I.5.4.1 Activité antiproliférative

En effet en 2007 Kalinowski et coll. Ont pu Synthétiser et caractérisé de nouveaux chélateurs de fer à activité antiproliférative entre autres le dimère de disulfure d'azine (Figure 13) [79].

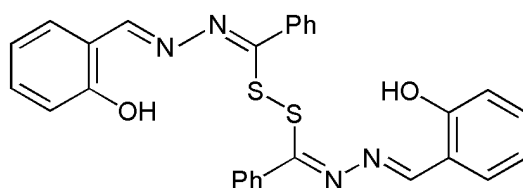


Figure 13: Structure d'azine antiproliférative

I.5.4.2 Activité antitumorale

En 2016 Bondock et coll. [80], ont rapporté l'élaboration sélective et l'estimation de l'activité antitumorale d'une série de nouvelles azines asymétrique. Les effets cytotoxiques de ces

nouvelles azines contre un panel de quatre lignées de cellules tumorales humaines, à savoir, cancer du sein (MCF-7), du poumon non à petites cellules (NCI-H460), le système nerveux central (SF268) et les fibroblastes pulmonaires (WI-38) ont été évalués. Les résultats ont montré que le composé (Figure 14) présentait une activité supérieure à celle de la Doxorubicine utilisé comme standard.

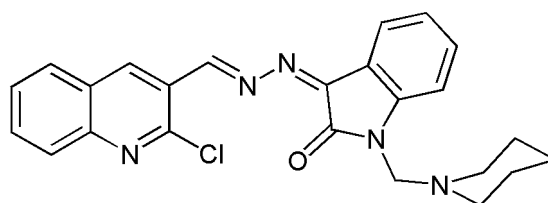


Figure 14: structure d'azine antitumorale

I.5.4.3 Activité anticholinestérase

En 2019, Kucukoglu et ses co-auteurs [81] ont signalé dans leur recherche, l'efficacité inhibitrice des composés d'hydrazone des séries N, P, R sur l'activité AChE (acétylcholinestérase) en utilisant la méthode selon le processus spectrophotométrique du test d'Ellman [82]. Ainsi, ces résultats montrent que ces composés (Figure 15) avaient un meilleur profil inhibiteur que le composé tacrine utilisé comme référence.

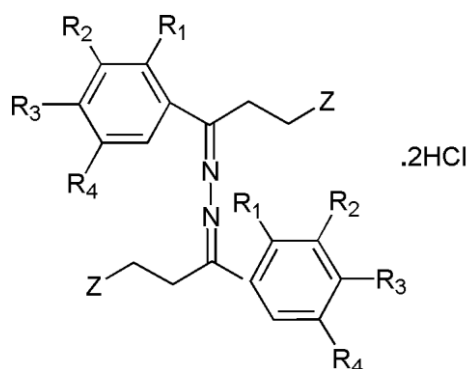


Figure 15: Structures d'azines en tant qu'inhibiteurs du cholinestérase

Z : Morpholine-4-yl de N-Séries, Piperidine-1-yl de P-séries, Pyrrolidine-1-yl de R-Séries (N1-N11, P1,P4-P8,R1-R6)

Un autre exemple très récent sur cette activité a été traité par Tabbiche et coll. en 2024 [83] où les molécules (figure ci-dessous) ont été évaluées en tant qu'inhibiteurs de la cholinestérase.

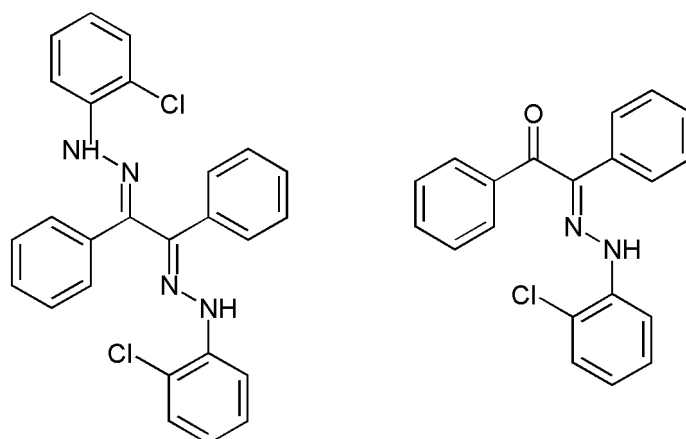


Figure 16: Structures d'azines en tant qu'inhibiteurs de cholinestérase

I.5.4.4 Activité tyrosinase

Karimian et coll. [84] après avoir synthétisé et évalué différents dérivés substitués d'azine contre la tyrosinase, ont abouti au résultat qui montre que le composé (Figure 17) portant le 2,4-dihydroxy sur le cycle benzyle était plus actif ($IC_{50} = 7,30 \pm 1,15 \mu M$) 3 fois supérieure à celle de l'acide kojique ($IC_{50} = 20.24 \pm 2.28 \mu M$) comme témoin positif.

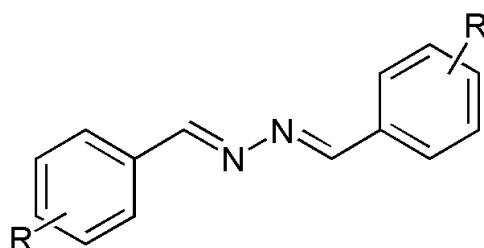


Figure 17 : Structures d'azines en tant qu'inhibiteurs de la tyrosinase

I.5.4.5 Activité antibactérienne

Ristic et coll. en 2019 [49], en plus de son activité antibactérienne remarquable, ont testé également l'azine illustré dans la figure ci-dessous par la méthode de piégeage des radicaux (DPPH : test de l'activité antioxydante) qui a montré une activité antioxydante prononcée pour cette dernière (Figure 18).

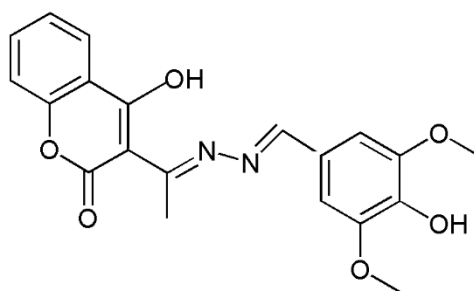


Figure 18: Structure d'azine à effet antibactérien

I.5.4.6 Activité antidiabétique

Le diabète sucré représente l'un des problèmes de santé mondiaux qui est causé par une production irrégulière d'insuline. Très récemment, en 2022, Diyali et coll. [85] ont élaboré une base de Schiff de type azine et ont démontré, lors de leur étude portant sur ses propriétés insulino-mimétiques, que la molécule a montré une excellente activité d'inhibition de l' α -amylase, avec une valeur de IC_{50} comparable à celle de l'acarbose, qui est utilisé comme étalon. Ce résultat est très prometteur pour la conception d'un agent antidiabétique potentiel et rentable.

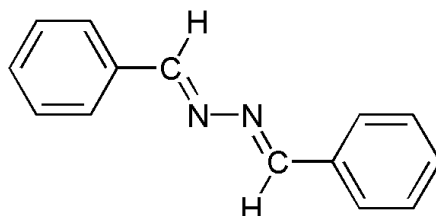


Figure 19: Structure d'une azine inhibitrice de de l' α -amylase

Ces résultats prometteurs mettent en lumière le potentiel thérapeutique de ces nouveaux inhibiteurs étudiés dans la gestion du diabète. Par conséquent, ces inhibiteurs ont un fort potentiel pour être utilisés comme molécules candidates à des médicaments antidiabétiques.

Une nouvelle série d'azines a été testée comme candidats potentielles pour le traitement du diabète par Khan et coll. en 2024 [86]. Cette étude a démontré la relation structure activité des composés parmi lesquelles celles possédant un meilleur taux (IC_{50}) comme illustrées sur la Figure 20).

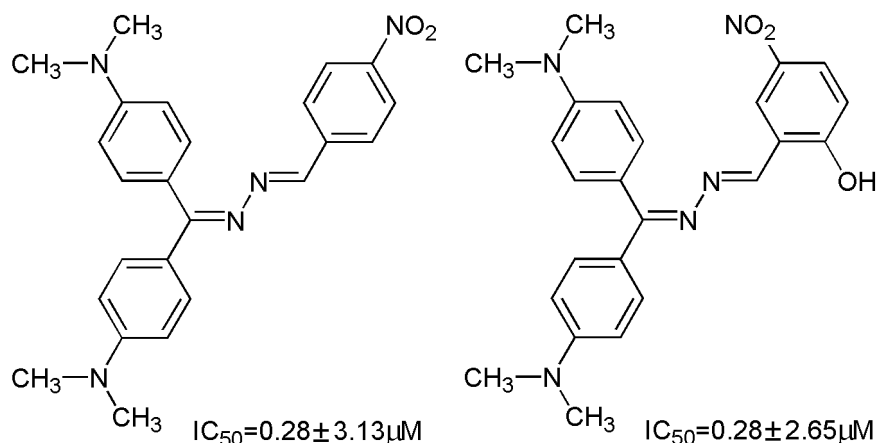


Figure 20: structure d'azines à effet antidiabétique

I.5.4.7 Activité anticancéreuse

Des travaux réalisés sur les dérivés d'azines en tant qu'inhibiteurs potentiels de l'histone désacétylase ciblant le carcinome hépatocellulaire ont été menés par l'équipe de Taghour et coll. [87] en 2021 (figure 21). Vingt-sept nouveaux dérivés de quinoxaline ont été synthétisés avec différentes substitutions pour étudier leur relation structure activité (SAR) comme candidats anticancéreux ciblant les enzymes HDAC (HDAC, sous-types HDAC4 et HDAC6), dont Vingt composés parmi cette série ont montré des effets cytotoxiques allant de très forts à modérés contre deux lignées cellulaires de cancer du foie (HepG-2 et HuH-7) Figure 21.

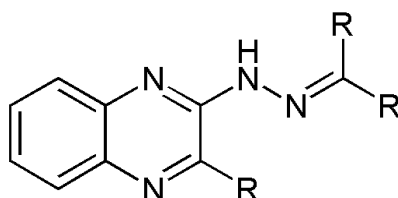


Figure 21: structure d'azines en tant qu'inhibiteur de l'histone désacétylase

I.5.4.8 Activité antioxydante DPPH : (activité de piégeage des radicaux libres) L'activité DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est souvent utilisée en chimie pour évaluer l'activité antioxydante des composés. Les azines peuvent être testées pour leur activité antioxydante en utilisant la méthode DPPH. Lors de l'étude dirigée par Ahmad et coll. [88] en 2023 les structures des dérivés synthétisés ont été évaluées pour la DPPH certains ont présenté une excellente activité, meilleure que l'acide ascorbique, un médicament standard, tandis que d'autres dérivés ont révélé une activité bonne à modérée. Le composé (Figure 22) possède un

($IC_{50}=26.1\pm10.1\ \mu M$) supérieure à celui l'acide ascorbique ($IC_{50}= 44.01\pm1.4\ \mu M$), un médicament standard.

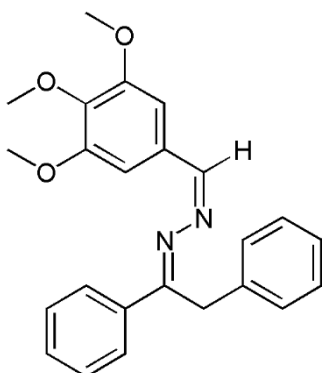


Figure 22: structure d'azines posédant une activité antioxydante

Dans une autre étude menée par l'équipe d'Adjissi en 2022 [89], les résultats effectués sur les hydrazones préparées présentaient une activité antioxydante(DPPH) élevée avec des taux IC_{50} variant entre $38,33 \pm 0,81$ et $143,07 \pm 1,3\ mM$, des valeurs supérieures au standard utilisé.

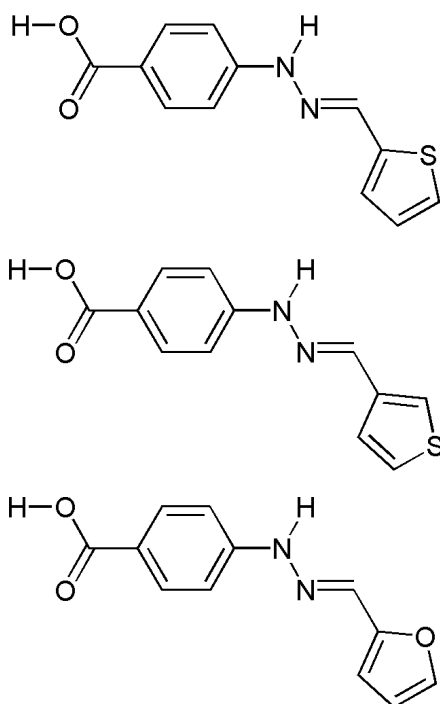


Figure 23: Structure d'azines posédant une activité antioxydante

I.5.4.8 Activité antiglycation

L'activité antiglycation des azines est une autre propriété qui peut être étudiée pour évaluer leur capacité à inhiber la glycation, un processus pathologique dans lequel les sucres réagissent avec

des protéines, formant des produits finaux de glycation avancée (AGEs). Les AGEs sont associés à diverses complications dans des conditions telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et le vieillissement. Les travaux de Mohammed Khan et coll. en 2013[90] sont prometteurs dans ce sens. En effet ils ont pu élaborer des dérivés de Base de Schiff (Benzophenonehydrazone) dont 7 composés parmi elles ont montré des activités antiglycation exceptionnelles ($IC_{50} = 25,7 \pm 0,003$ M à $67,9 \pm 0,001$ M), bien supérieures à celles de la rutine utilisée comme standard ($IC_{50} = 70,5 \pm 0,50$ M).

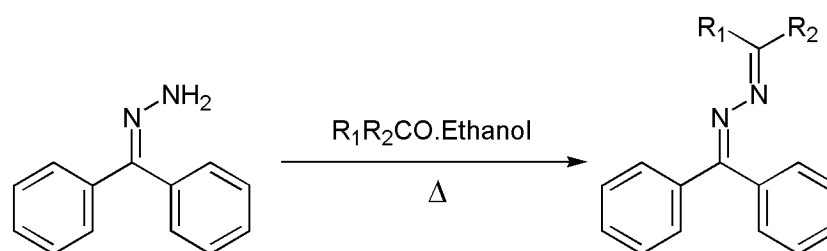


Figure 24: Structure d'azines possédant une activité antiglycation

RÉFÉRENCES

- [1] Qin, W., Long, S., Panunzio, M., Biondi, S., 2013. Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. *Molecules* 18, 12264–12289.
- [2] Devi, K. P., Suganthi, N., & Kesika, P., 2015. Biomedical Importance of Schiff Bases and Their Metal Complexes: A Review. *Journal of Coordination Chemistry*, 68(16), 2768-2789.
- [3] Gupta, R., & Gupta, R., 2020. Biological Activities of Schiff Bases and Their Metal Complexes: A Review. *Chemical Biology Letters*, 7(1), 23-28.
- [4] Ceramella, J.; Iacopetta, D.; Catalano, A.; Cirillo, F.; Lappano, R.; Sinicropi, M.S. A. 2022, review on the antimicrobial activity of Schiff bases: Data collection and recent studies. *Antibiotics*, 11, 191.
- [5] Ramakrishnan, A., Chourasiya, S.S., Bharatam, P.V., 2015. Azine or hydrazone? The dilemma in amidinohydrazones. *RSC Adv.* 5, 55938–55947.
- [6] Ilhan, S., Baykara, H., Seyitoglu, M.S., Levent, A., Özdemir, S., Dündar, A., Öztomsuk, A., Cornejo, M.H., 2014. Preparation, spectral studies, theoretical, electrochemical and antibacterial investigation of a new Schiff base and its some metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1075, 32–42.
- [7] Liang, C., Xia, J., Lei, D., Li, X., Yao, Q., Gao, J., 2014. Synthesis, in vitro and in vivo antitumor activity of symmetrical bis-Schiff base derivatives of isatin. *European Journal of Medicinal Chemistry* 74, 742–750.
- [8] Fadli, K., Bouchama, A., Tabbiche, A., Chiter, C., Cornia, A., Kumar, N., Yahiaoui, M., Zaidi, F., 2024. Anticancer potential of isovanillin-based symmetrical azine: Synthesis, structure, molecular modeling, in silico leukemia inhibition and MD simulation. *Journal of Molecular Structure* 1312, 138580.
- [9] Haider, N., Kabicher, T., Käferböck, J., Plenk, A., 2007. Synthesis and In-vitro Antitumor Activity of 1-[3-(Indol-1-yl)prop-1-yn-1-yl]phthalazines and Related Compounds. *Molecules* 12, 1900–1909.
- [10] Gul, H.I., Gul, M., Vepsäläinen, J., Erciyas, E., Hänninen, O., 2003. Cytotoxicity of Some Azines of Acetophenone Derived Mono-Mannich Bases against Jurkat Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 26, 631–637.

- [11] Haggerty, W.J., Cheng, C.-C., 1970. Antitumor activity of some azine and hydrazone derivatives of 1,4-dimethoxy-2-butanone. *J. Med. Chem.* 13, 574–575.
- [12] Bondock, S., Gieman, H., El-Shafei, A., 2016. Selective Synthesis, Structural Studies and Antitumor Evaluation of Some Novel Unsymmetrical 1-Hetaryl-4-(2-Chloroquinolin-3-yl)azines. *Journal of the Saudi Chemical Society*, 20(6), 695–702.
- [13] Kurteva, V.B., Simeonov, S.P., Stoilova-Disheva, M., 2011. Symmetrical Acyclic Aryl Aldazines with Antibacterial and Antifungal Activity. *PP 02*, 1–9.
- [14] Gul, H.I., Suleyman, H., Gul, M., 2009. Evaluation of the anti-inflammatory activity of N , N '-bis(3-dimethylamino-1-phenyl-propylidene)hydrazine dihydrochloride. *Pharmaceutical Biology* 47, 968–972.
- [15] Khodair, A.I., Bertrand, P., 1998. A new approach to the synthesis of substituted 4-imidazolidinones as potential antiviral and antitumor agents. *Tetrahedron* 54, 4859–4872.
- [16] Vennerstrom, J.L., Makler, M.T., Angerhofer, C.K., Williams, J.A., 1995. Antimalarial dyes revisited: xanthenes, azines, oxazines, and thiazines. *Antimicrob Agents Chemother* 39, 2671–2677.
- [17] Gul, H., Calis, U., Vepsalainen, J., 2011. Synthesis of Some Mono-Mannich Bases and Corresponding Azine Derivatives and Evaluation of their Anticonvulsant Activity. *Arzneimittelforschung* 54, 359–364.
- [18] Popp, F.D., 1984. Potential anticonvulsants. VIII. Some hydrazones of indole-3-carboxaldehyde. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 21, 617–619.
- [19] Piconferrer, I., Huesourena, F., Illancabeza, N., Jimenezpulido, S., Martinezmartos, J., Ramirezexposito, M., Morenocarretero, M., 2009. Chloro-fac-tricarbonylrhenium(I) complexes of asymmetric azines derived from 6-acetyl-1,3,7-trimethylpteridine-2,4(1H,3H)-dione with hydrazine and aromatic aldehydes: Preparation, structural characterization and biological activity against several human tumor cell lines. *Journal of Inorganic Biochemistry* 103, 94–100.
- [20] Sun, C.-W., Wang, H.-F., Zhu, J., Yang, D.-R., Xing, J., Jin, J., 2013. Novel Symmetrical trans -Bis-Schiff Bases of N -Substituted-4- piperidones: Synthesis, Characterization, and Preliminary Antileukemia Activity Mensurations: Novel Symmetrical trans-Bis-Schiff Bases

of N-Substituted-4-piperidones: Synthesis, Characterization, and Preliminary Antileukemia Activity Mensuratio. *J. Heterocyclic Chem.* 50, 1374–1380.

[21] Hashidzume, A., Tsuchiya, A., Morishima, Y., Kamachi, M., 2000. Preparation and Polymerization of Benzaldehyde Formaldehyde Azine (1-Phenyl-2,3-diaza-1,3-butadiene). *Macromolecules* 33, 2397–2402.

[22] Adhikari, S., Kaminsky, W., Kollipara, M.R., 2017. Investigation of the coordination chemistry of multidentateazine Schiff-base ligands towards d6 half-sandwich metal complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* 848, 95–103.

[23] Kuang, W.-W., Xu, Y., Zhu, L.-L., Yang, P.-P., 2015. Synthesis, structure, and magnetic properties of heterometallic $\{Zn_2Ln_2\}$ ($Ln=Tb, Dy, Ho$) compounds with parallelogram-like cores. *Inorganica Chimica Acta* 436, 23–28.

[24] Van Deun, R., Parac-Vogt, T.N., Van Hecke, K., Van Meervelt, L., Binnemans, K., Guillon, D., Donnio, B., 2003. Liquid-crystalline azines formed by the rare-earth promoted decomposition of hydrazide “habbe” ligands: structural and thermal properties. *J. Mater. Chem.* 13, 1639–1645.

[25] Vyas, V.S., Haase, F., Stegbauer, L., Savasci, G., Podjaski, F., Ochsenfeld, C., Lotsch, B.V., 2015. A tunable azine covalent organic framework platform for visible light-induced hydrogen generation. *Nat Commun* 6, 8508.

[26] ElMetwally, A.E., Zeynaloo, E., Shukla, D., Surnar, B., Dhar, S., Cohn, J.L., Knecht, M.R., Bachas, L.G., 2021. Cu₂O Cubes Decorated with Azine-Based Covalent Organic Framework Spheres and Pd Nanoparticles as Tandem Photocatalyst for Light-Driven Degradation of Chlorinated Biphenyls. *ACS Appl. Nano Mater.* 4, 2795–2805.

[27] Chakravarty, C., Mandal, B., Sarkar, P., 2018. Multifunctionalities of an Azine-Linked Covalent Organic Framework: From Nanoelectronics to Nitroexplosive Detection and Conductance Switching. *J. Phys. Chem. C* 122, 3245–3255.

[28] Dalapati, S., Jin, S., Gao, J., Xu, Y., Nagai, A., Jiang, D., 2013. An Azine-Linked Covalent Organic Framework. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 17310–17313.

[29] Choytun, D.D., Langlois, L.D., Johansson, T.P., Macdonald, C.L.B., Leach, G.W., Weinberg, N., Clyburne, J.A.C., 2004. Azines possessing strong push–pull donors/acceptors. *Chem. Commun.* 1842–1843.

- [30] Poojary, S., Sunil, D., Kekuda, D., Sreenivasa, S., 2018. Fluorescent aromatic symmetrical azines: Synthesis and appraisal of their photophysical and electrochemical properties. *Optical Materials* 85, 1–7.
- [31] Ray, D., Dalapati, S., Guchhait, N., 2013. Spectral properties of a simple azine Schiff base and its sensing ability towards protic environment through hydrogen bonding interaction. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 115, 219–226.
- [32] Nalwa, H.S., Kakuta, A., Mukoh, A., 1993. Third-order nonlinear optical properties of processable polyazine thin films. *Journal of Applied Physics* 73, 4743–4745.
- [33] Ziółek, M., Filipczak, K., Maciejewski, A., 2008. Spectroscopic and photophysical properties of salicylaldehydeazine (SAA) as a photochromic Schiff base suitable for heterogeneous studies. *Chemical Physics Letters* 464, 181–186.
- [34] Irie, M., 2000. Photochromism: Memories and Switches Introduction. *Chem. Rev.* 100, 1683–1684.
- [35] Lazarevic-Pasti, T., Leskovac, A., Momic, T., Petrovic, S., Vasic, V., 2017. Modulators of acetylcholinesterase activity: From Alzheimer's disease to anti-cancer drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 24, 1–27.
- [36] Mesulam, M., Guillozet, A., Shaw, P., Quinn, B., 2002. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiology of Disease*, 9, 88–93.
- [37] Veena, K., Ramaiah, M., Vanita, G.K., Avinash, T.S., Vaidya, V.P., 2011. Synthesis of symmetrical and asymmetrical azines encompassing naphtho[2,1-b]furan by a novel approach. *E-Journal of Chemistry*, 8(1), 354–360. Available at: <http://www.e-journals.net>.
- [38] Lasri, J., Aly, M.M., Eltayeb, N.E., Babgi, B.A., 2018. Synthesis of symmetrical and asymmetrical azines from hydrazones and/or ferrocenecarboxaldehyde as potential antimicrobial–antitumor agents. *Journal of Molecular Structure* 1164, 1–8.
- [39] Chourasiya, S.S., Kathuria, D., Wani, A.A., Bharatam, P.V., 2019. Azines: synthesis, structure, electronic structure and their applications. *Org. Biomol. Chem.* 17, 8486–8521.

- [40] P, A., Sushma, G, K., A, S.M., Ayesha, S., 2024. Synthesis, Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT calculations of 1,2-bis(1-phenylethylidene)hydrazine. *Journal of Molecular Structure* 136607.
- [41] Khidre, R.E., Mohamed, H.A., Kariuki, B.M., El-Hiti, G.A., 2020. Facile, mild and efficient synthesis of azines using phosphonic dihydrazide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 195, 29–36.
- [42] Bauer, J.O., Leitus, G., Ben-David, Y., Milstein, D., 2016. Direct Synthesis of Symmetrical Azines from Alcohols and Hydrazine Catalyzed by a Ruthenium Pincer Complex: Effect of Hydrogen Bonding. *ACS Catal.* 6, 8415–8419.
- [43] Medjahed, N., Kibou, Z., Berrichi, A., Bachir, R., Choukchou-Braham, N., 2021. Synthesis of Bis-Hydrazine Using Heterogeneous Catalysis, in: ECSOC-25. Presented at the ECSOC-25, MDPI, p. 88.
- [44] Zhao, M.-N., Liang, H., Ren, Z.-H., Guan, Z.-H., 2012. Copper-Catalyzed N-N Bond Formation by Homocoupling of Ketoximes via N-O Bond Cleavage: Facile, Mild, and Efficient Synthesis of Azines. *Synthesis* 44, 1501–1506.
- [45] Simeonov, S., Kurteva, V., Bontchev, R., 2008. *Bulgarian Chemical Communications*, 40, 409–417.
- [46] Subramanian, R., Ramarajan, R., Ramalingam, A., Sambandam, S., Petersamy, A., Guerroudj, A.R., Boukabcha, N., Chouaih, A., 2023. Microwave assisted synthesis, vibrational spectra, Hirshfeld surface and interaction energy, DFT, topology, in silico ADMET and molecular docking studies of 1,2-bis(4-methoxybenzylidene)hydrazine. *Journal of Molecular Structure* 1278, 134946.
- [47] Safari, J., Gandomi-Ravandi, S., 2014. Structure, synthesis and application of azines: a historical perspective. *RSC Adv.* 4, 46224–46249.
- [48] Yahyaoui, M., Bouchama, A., Anak, B., Chiter, C., Djedouani, A., Rabilloud, F., 2019. Synthesis, molecular structure analyses and DFT studies on new asymmetrical azines based Schiff bases. *Journal of Molecular Structure* 1177, 69–77.
- [49] Ristić, M.N., Radulović, N.S., Dekić, B.R., Dekić, V.S., Ristić, N.R., Stojanović-Radić, Z., 2019. Synthesis and Spectral Characterization of Asymmetric Azines Containing a

Coumarin Moiety: The Discovery of New Antimicrobial and Antioxidant Agents. C&B 16, e1800486.

[50] Bensegueni, R., Guergouri, M., Kherrouba, A., Bencharif, M., 2023. Two new fluorescent fluorenone azine derivatives: synthesis, physicochemical properties, experimental and theoretical study. J IRAN CHEM SOC 20, 1975–1983.

[51] Bondock, S., Albarqi, T., Shaaban, I.A., Abdou, M.M., 2023. Novel asymmetrical azines appending 1,3,4-thiadiazole sulfonamide: synthesis, molecular structure analyses, in silico ADME, and cytotoxic effect. RSC Adv. 13, 10353–10366.

[52] Aly, A.A., Hassan, A.A., Brown, A.B., Ibrahim, M.A.A., AbdAl-Latif, E.-S.S.M., 2017. Azines from one-pot reaction of thiosemicarbazones. Journal of Sulfur Chemistry 38, 11–17.

[53] Gomha, S.M., Riyadh, S.M., Alharbi, R.A.K., Zaki, M.E.A., Abolibda, T.Z., Farag, B., 2023. Green Route Synthesis and Molecular Docking of Azines Using Cellulose Sulfuric Acid under Microwave Irradiation. Crystals 13, 260.

[54] Glaser, R., Chen, G.S., 1998. Asymmetrization effects on structures and populations of the ground state of dipolar donor-acceptor-substituted molecular organic NLO materials. *Journal of Computational Chemistry*, 19(10), 1130.

[55] Sauro, V.A., Workentin, M.S., 2001. Evaluation of the Extent of Conjugation in Symmetrical and Asymmetrical Aryl-Substituted Acetophenone Azines Using Electrochemical Methods. J. Org. Chem. 66, 831–838.

[56] Karmakar, R., Choudhury, C.R., Batten, S.R., Mitra, S., 2007. Two new copper(II) complexes with the shortest (N–N) diazine based rigid ligand: Example of unusual tridentate coordination mode. Journal of Molecular Structure 826, 75–81.

[57] Hazarika, P.J., Gupta, P., Gunnam, A., Thakuria, R., Nangia, A.K., Nath, N.K., 2024. Flexible chlorinated azine molecular crystals and their photothermally driven actuation. Crystal Growth & Design, 24, 763–773.

[58] Davydov, V.V., Sokol, V.I., Rychagina, N.V., Linko, R.V., Ryabov, M.A., Shklyayev, Yu.V., Sergienko, V.S., 2009. Synthesis, crystal structure, and spectra of 9(E)-phenanthrene-9,10-dione[(1Z)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ylidene]hydrazone and its cation-anion complex with copper(I) bromide. Russ. J. Inorg. Chem., 54, 893–905.

- [59] Loghmani-Khouzani, H., Minaeifar, A., Gawinecki, R., 2013. Tautomerism in 2-ketomethylquinolineazines. *Journal of Molecular Structure*, 1032, 138–146.
- [60] Phiromphu, N., Suramitr, S., Chotima, R., Boonseng, B., Songsasen, A., Piyasaengthong, A., 2021. Azine-hydrazone Tautomerism of Thiazolylazo Pyridine Compound: Synthesis, Structural Determination, and Biological Activities. *Journal of Molecular Structure* 1230, 129658.
- [61] Ramakrishnan, A., Chourasiya, S.S., Bharatam, P.V., 2015. Azine or hydrazone? The dilemma in amidinohydrazones. *RSC Adv.*, 5, 55938–55947.
- [62] Wang, Y., Wang, D., Zhang, S., 2024. Proton coupled isomerization in double-hydrogen-bonding-center salicylaldehyde azine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 304, 123294.
- [63] Custodio, J.M.F., Ternavisk, R.R., Ferreira, C.J.S., Figueredo, A.S., Aquino, G.L.B., Napolitano, H.B., Valverde, C., Baseia, B., 2019. Using the Supramolecule Approach To Predict the Nonlinear Optics Potential of a Novel Asymmetric Azine. *J. Phys. Chem. A*, 123, 153–162.
- [64] Vaz, W.F., Custodio, J.M.F., de Aquino, G.L.B., Napolitano, H.B., 2017. Solid-state structure of a novel asymmetric azine: a search for new materials with NLO properties. *Acta Crystallogr A Found Adv*, 73, a202–a202. <https://doi.org/10.1107/S0108767317098014>.
- [65] Kagatikar, S., Acharya, S., Mp, Y., Sunil, D., Kekuda, D., Abdul Salam, A.A., Yn, S., Mn, S., De, S., 2023. Orthovanillin azine ester as a potential functional material for organic electronic devices. *Journal of Molecular Structure*, 1289, 135781.
- [66] Singh, B., Pandey, A., 2009. Synthesis, characterisation and mesomorphic properties of unsymmetrical N-(o-hydroxybenzylidene)-N'-(4-n-alkoxybenzylidene)azines and their copper (II) complexes. *Liquid Crystals*, 37, 57–67.
- [67] Zhou, C.H., Wang, Y., 2012. *Curr. Med. Chem.*, 19, 239–280.
- [68] Zachová, S., Man, J., Taraba, J., Potáček, M., 2009. *Tetrahedron*, 65, 792–797.
- [69] Burger, K., Hennig, L., Zeika, O., Lux, A., 2006. Criss-Cross Cycloaddition Reactions with Hexafluoroacetone Azine. Mechanism and Some Synthetic Applications. *Chem Inform*, 37.

- [70] Galeta, J., Man, S., Valoušková, A., Potáček, M., 2013. Homoallenyl azines in criss-cross cycloaddition reactions. *Monatsh Chem*, 144, 205–216.
- [71] Bidusenko, I.A., Schmidt, E.Yu., Protsuk, N.I., Ushakov, I.A., Trofimov, B.A., 2024. The reaction of acetylenes with aldazines in the NaOBut/DMSO system: a contribution to the pyrazole chemistry. *Mendeleev Communications*, 34, 110–112.
- [72] De Torres, A.G., Valcarcel, M., Pino, F., 1973. Analytical properties of 3-hydroxypicolinaldehyde azine. *Talanta*, 20, 919–922.
- [73] Kagatkar, S., Sunil, D., Kumari, P., Shetty, P., 2020. Investigation of Anticorrosive Property of Carbazolecarbaldehyde Azine on Mild Steel Using Electrochemical, Morphological and Theoretical Studies. *J Bio Tribo Corros*, 6, 136.
- [74] Kesslen, E.C., Euler, W.B., 1999. *Chem. Mater.*, 11, 336.
- [75] Tharmalingam, B., Anitha, O., Aiswarya, J., Thirupathiraja, T., Lakshmipathi, S., Murugesapandian, B., 2023. Visualization of latent fingerprints using an AIE-active unsymmetrical azine: 2-Naphthol-pyrrole acrylate conjugate and its fluorescent sensing of Cu^{2+} and S^{2-} ions, smartphone and logic gate applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 442, 114757.
- [76] Arshad, M., Sowmya, P., Paul, A., Joseph, A., 2024. Sensing of picric acid using an AIEE active “Turn Off” fluorescent probe derived from hydroxy naphthaldehyde and benzyloxy benzaldehyde. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 305, 123465.
- [77] Hayibor, K.M., Sunatsuki, Y., Suzuki, T., 2024. Synthesis and characterization of iron(II) complex with unsymmetrical heterocyclic (2-pyridyl)(4-imidazolyl)azine. *Inorganica Chimica Acta*, 564, 121937.
- [78] Kovrizhina, A.R., Samorodova, E.I., Khlebnikov, A.I., 2021. 11H-Indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one 2-(4-ethylbenzylidene)hydrazone. *Molbank*, M1299.
- [79] Kalinowski, D.S., Sharpe, P.C., Bernhardt, P.V., Richardson, D.R., 2007. Design, Synthesis, and Characterization of New Iron Chelators with Anti-Proliferative Activity: Structure–Activity Relationships of Novel Thiohydrazone Analogues. *J. Med. Chem.*, 50, 6212–6225.

- [80] Bondock, S., Gieman, H., El-Shafei, A., 2016. Selective synthesis, structural studies and antitumor evaluation of some novel unsymmetrical 1-hetaryl-4-(2-chloroquinolin-3-yl)azines. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20, 695–702.
- [81] Kucukoglu, K., Gul, H.I., Taslimi, P., Gulcin, I., Supuran, C.T., 2019. Investigation of inhibitory properties of some hydrazone compounds on hCA I, hCA II and AChE enzymes. *Bioorg. Chem.*, 86, 316–321.
- [82] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M., 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharm.*, 7, 88–95.
- [83] Tabbiche, A., Bouchama, A., Fadli, K., Ahmad, B., Kumar, N., Chiter, C., Yahiaoui, M., Zaidi, F., Boudjemaa, K., Dege, N., Djedouani, A., Chafai, N., 2024. Development of new benzil-hydrazone derivatives as anticholinesterase inhibitors: synthesis, X-ray analysis, DFT study and in vitro / in silico evaluation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–16.
- [84] Karimian, S., Kazemi, F., Attarroshan, M., Gholampour, M., Hemmati, S., Sakhteman, A., Behzadipour, Y., Kabiri, M., Iraj, A., Khoshneviszadeh, M., 2021. Design, synthesis, and biological evaluation of symmetrical azine derivatives as novel tyrosinase inhibitors. *BMC Chemistry* 15, 54.
- [85] Diyali, N., Chettri, M., De, A., Biswas, B., 2022. Synthesis, crystal structure, and antidiabetic property of hydrazine functionalized Schiff base: 1,2-Di(benzylidene)hydrazine. *Eur. J. Chem.* 13, 234–240.
- [86] Khan, M., Ahad, G., Alam, A., Ullah, S., Khan, A., Kanwal, Salar, U., Wadood, A., Ajmal, A., Khan, K.M., Perveen, S., Uddin, J., Al-Harrasi, A., 2024. Synthesis of new bis(dimethylamino)benzophenone hydrazone for diabetic management: In-vitro and in-silico approach. *Heliyon* 10, e23323.
- [87] Ma, C., Taghour, M.S., Belal, A., Mehany, A.B.M., Mostafa, N., Nabeeh, A., Eissa, I.H., Al-Karmalawy, A.A., 2021. Design and Synthesis of New Quinoxaline Derivatives as Potential Histone Deacetylase Inhibitors Targeting Hepatocellular Carcinoma: In Silico, In Vitro, and SAR Studies. *Front. Chem.* 9, 725135.

- [88] Ahmad, R., Alam, A., Khan, M., Ali, T., Elhenawy, A.A., Ahmad, M., 2023. Antioxidant Activity, Molecular Docking and Quantum Studies of New Bis -Schiff Bases Based on Benzyl Phenyl Ketone Moiety. *ChemistrySelect* 8, e202302338.
- [89] Adjissi, L., Chafai, N., Benbougerra, K., Kirouani, I., Hellal, A., Layaida, H., Elkolli, M., Bensouici, C., Chafaa, S., 2022. Synthesis, characterization, DFT, antioxidant, antibacterial, pharmacokinetics and inhibition of SARS-CoV-2 main protease of some heterocyclic hydrazones. *Journal of Molecular Structure* 1270, 134005.
- [90] Mohammed Khan, K., Rahim, F., Ambreen, N., Taha, M., Khan, M., Jahan, H., Najeebullah, Shaikh, A., Iqbal, S., Perveen, S., Iqbal Choudhary, M., 2013. Synthesis of Benzophenonehydrazone Schiff Bases and their In Vitro Antiglycating Activities. *MC* 9, 588–595.

Chapitre II: SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION PAR LES TECHNIQUES SPECTROSCOPIQUES

II.1 Synthèse des azines bases de Schiff

II.1.1 Procédure générale de préparation

Les azines ont été synthétisées selon la procédure décrite dans la littérature [1]. Le schéma de synthèse général pour la préparation des composés est illustré sur le Schéma 22.

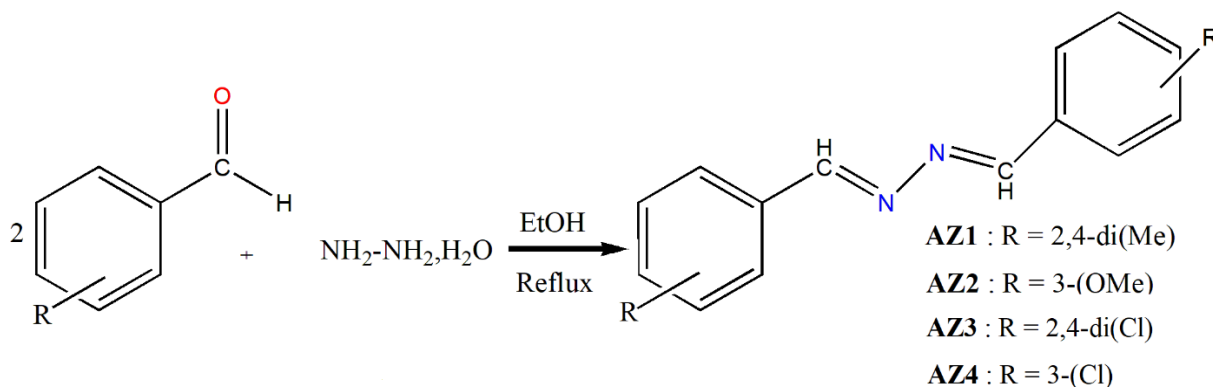


Schéma 22: Synthèse des azines AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4

II.1.2 Propriétés physiques et données spectrales

Les points de fusion des azines ont été mesurés sur un appareil banc Köfler

II.1.2.1 (1E, 2E) -1,2-bis(2,4-diméthylbenzylidène) hydrazine AZ1

Rendement 89%, Point de fusion 92°C, $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 9(s,2H,CH=N) ; 8,02 (s,2H,C-HAr); 7-7,8(m,4H,C-HAr); 2,65(s,6H,CH₃); 2,39(s,6H,CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 19,64 (CH₃) ; 21,62 (CH₃) ; 126,7 ; 127,4 ; 129,5; 131,9; 138,6; 141,3(C-Ar); 160,59(-CH=N). IR (ATR, vcm^{-1}) : 1608(C=N), 1559-1495 (C=CAr); 3023 (CHAr); 1039 (N-N).

II.1.2.2 (1E, 2E)-1, 2-bis (3-méthoxybenzylidène) hydrazine AZ2

Rendement 85 % ; Point de fusion 70°C, $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 8,66(s,2H,CH=N); 7,47(s,2H,C-HAr); 7,38(d,2H,C-HAr); 7,0-7,2 (m,4H,C-HAr); 3,89(s,6H,OCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 55,53 (OCH₃) ; 111.94;118.09; 119.75;122.10;129.87;135.34(CAr); 162,2(-CH=N). IR (ATR, vcm^{-1}) : 1606(C=N); 1572-1456(C=CAr); 3015 (CHAr); 1170 (N-N).

II.1.2.3 (1E, 2E) -1,2-bis(2,4-dichlorobenzylidène) hydrazine AZ3

Rendement 63 % ; Point de fusion 220°C, $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 9,04(s,2H,CH=N); 7,5(d,2H,C-HAr); 7,(d,2H,C-HAr); 7,0-7,2 (m,4H,C-HAr); 7,29(s,2H).

^{13}C NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 127.8 à 130 (CAr) ; 158,5(-CH=N). IR (ATR, vcm^{-1}) : 1614(C=N); 1545-1467(C=CAr); 3088 (CHAr); 1100 (N-N).

II.1.2.4 (1E, 2E)-1,2-bis(3-chlorobenzylidène)hydrazine AZ4

Rendement 69 % ; Point de fusion 142°C , ^1H NMR(250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 8,61(s,2H,CH=N); 7,9(S,2H,C-HAr); 7,70(d,2H,C-HAr); 7,35-7,5 (m,4H,C-HAr). ^{13}C NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ ppm : 119.99;127.1; 128.2;130.10;131.4;135.7(CAr); 161,3(-CH=N). IR (ATR, vcm^{-1}): 1620(C=N); 1561-1469(C=CAr); 3008 (CHAr); 1074 (N-N).

II.1.3 Synthèse de l'azine AZ1

Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml, surmonté d'un réfrigérant on introduit (0,002mol) de 2,4-diméthylbenzaldéhyde dans (10 ml) d'éthanol. On ajoute (0,001mol) d'hydrazine monohydrate puis 0,1ml d'acide acétique comme catalyseur et on laisse réagir à reflux pendant 2h à température modérée et sous agitation continue. Par refroidissement on obtient un précipité jaune qu'on sépare de la phase liquide par filtration. Le produit obtenu est lavé puis recristallisé trois fois dans l'éthanol absolu.

II.1.4 Synthèse de l'azine AZ2

Mode opératoire

Une solution (0,002mol) de 3-méthoxybenzaldéhyde préparée dans 10 ml d'éthanol absolu est ajoutée goutte à goutte à la solution monohydrate d'hydrazine (0,001mol) dans l'éthanol en présence d'acide acétique, le tout est introduit dans un ballon surmonté d'un réfrigérant et le mélange réactionnel est porté pendant 2h au reflux, à température modérée et sous agitation continue. Le filtrat obtenu est lavé deux fois par le méthanol puis recristallisé dans le DMF.

II.1.5 Synthèse de l'azine AZ3

Mode opératoire

De la même façon que décrit ci-dessus le 2,4-dichlorobenzaldéhyde (0,002mol), l'hydrazine monohydrate et l'acide acétique dans l'éthanol sont introduits dans un ballon et placés sous reflux pendant 4h. Le mélange réactionnel est refroidi, le précipité formé est filtré, lavé par l'éthanol et finalement recristallisé dans l'éthanol absolu.

Il faut noter que nous avons synthétisé cette azine (AZ3), caractérisé et fait son enregistrement DRX sauf qu'elle a été publiée dans la littérature [2] avant qu'on puisse le faire.

II.1.6 Synthèse de l'azine AZ4

Mode opératoire

Cette azine a été synthétisée aussi de la même façon que les précédentes mais hélas elle a été publiée très récemment en 2024 [3] au moment même de la rédaction de notre thèse. Nous avons donc entrepris d'ajouter de l'originalité à notre travail et d'aborder les ligands AZ3 et AZ4, du point de vue étude théorique, biologique et relation structure activité qui sera discuté pour la première fois par nos soins dans la suite de notre manuscrit de la même façon que pour les azines AZ1 et AZ2.

Les caractéristiques physico-chimiques des ligands sont résumées dans le Tableau 1 suivant :

Tableau 1: Caractéristiques physico-chimiques des ligands

Azines	Formule brute	Couleur	Tf (°C)	Rendement (%)
AZ1	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	jaune	92	89
AZ2	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	jaune	70	85
AZ3	C ₁₄ H ₈ N ₂ Cl ₄	jaune	220	63
AZ4	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂	jaune	142	69

II.1.7 Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel proposé est similaire pour les quatre azines, c'est seulement le substituant sur le noyau aromatique de chaque aldéhyde de départ qui change. En effet il correspond à une double attaque nucléophile, d'abord du doublet de l'un des deux atomes d'azote de la molécule d'hydrazine sur la fonction carbonylée de l'aldéhyde correspondant, pour former une imine, qui à son tour réagit avec une autre molécule du même carbonyle par attaque nucléophile du groupement libre -NH₂ de la même molécule d'hydrazine pour former la diimine symétrique souhaitée avec élimination de deux molécules d'eau. Le mécanisme peut être représenté par un ensemble d'étapes comme illustré par le **Schéma 23**.

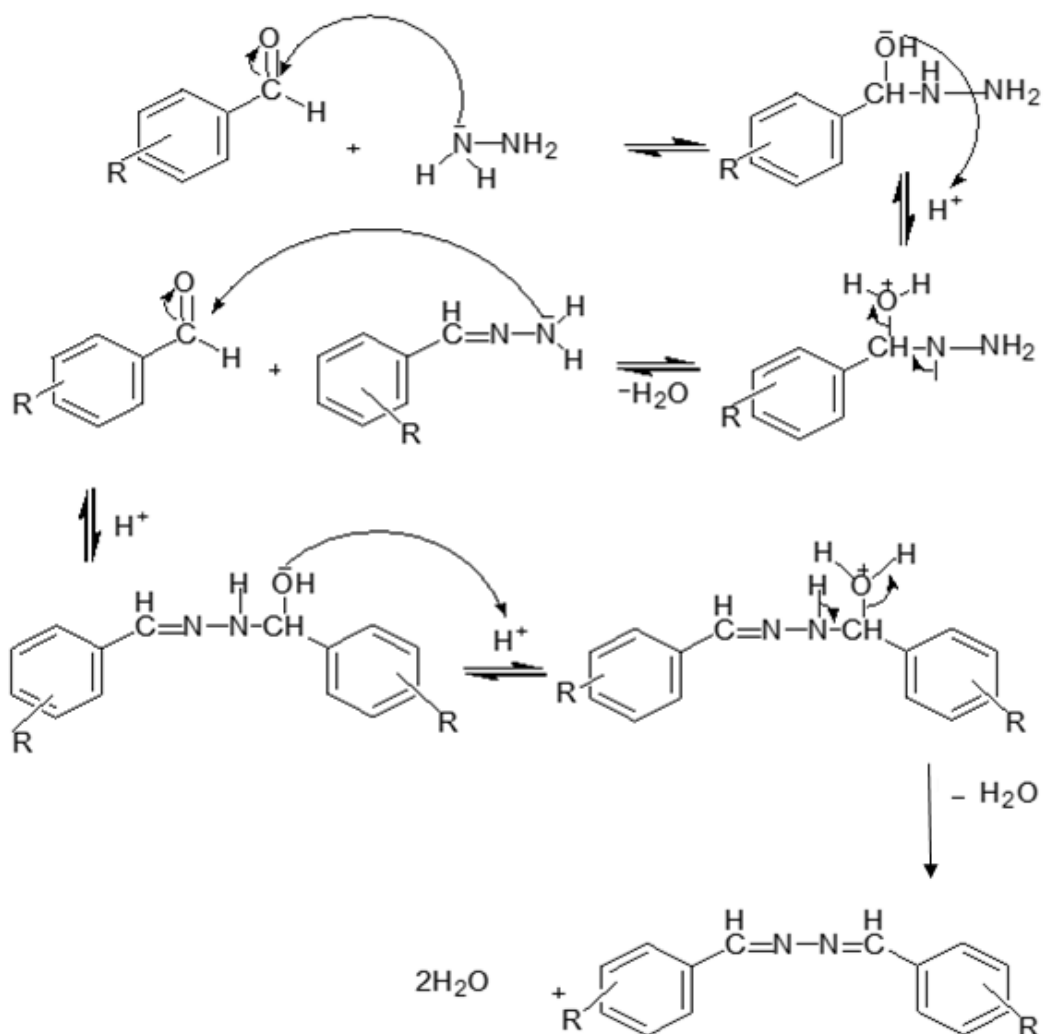


Schéma 23: Mécanisme réactionnel de formation des azines

II.2 Caractérisation des azines

Les techniques d'analyse spectroscopiques connues tel que, l'infrarouge (IR), l'UV-visible (UV-vis), la RMN ^1H , la RMN ^{13}C appuyées par la diffraction des rayons X (DRX dans le chapitre III II.2.), ont été mises en œuvre afin de confirmer les structures proposées.

II.2.1 Caractérisation par spectroscopie Infra-rouge

La spectroscopie infrarouge (IR) permet de déceler les groupements fonctionnels présents dans une molécule parce qu'elle donne les vibrations d'élongations correspondantes [4]. Les spectres Infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre JASCO FT/IR-6300 obtenus

dans le domaine allant de 4000 à 400 cm^{-1} . Ils ont été réalisés Au niveau de L' ENS de Constantine.

Les principales bandes de vibration des différents azines sont illustrées dans le tableau 2, où les vibrations sélectionnées sont les plus importantes, il s'agit des vibrations d'élongation des groupements fonctionnels constituant les structures moléculaires.

II.2.1.1 Etude spectroscopique infrarouge du ligand AZ1

Le spectre IR représenté sur la figure ci-dessous (Figure 25) montre une bande forte à 1608 cm^{-1} correspondant à élongation de la fonction imine ν ($-\text{C}=\text{N}$), similaire à celle observée pour les composés analogues avec des vibrations d'étirement caractéristiques du groupe azométhine [5]. La bande de vibration d'étirement ν ($\text{C}-\text{H}$ aromatique) apparaît dans l'intervalle 3023 et 3015 cm^{-1} [6]. La fréquence d'étirement ν ($\text{N}-\text{N}$) apparaît à 1039 cm^{-1} , et sont conformes à ceux décrits dans la littérature pour les ligands similaires [7,8]. Tandis que Les fréquences d'étirement aromatique ν ($\text{C}=\text{C}$) sont observées dans l'intervalle 1559-1495 cm^{-1} .

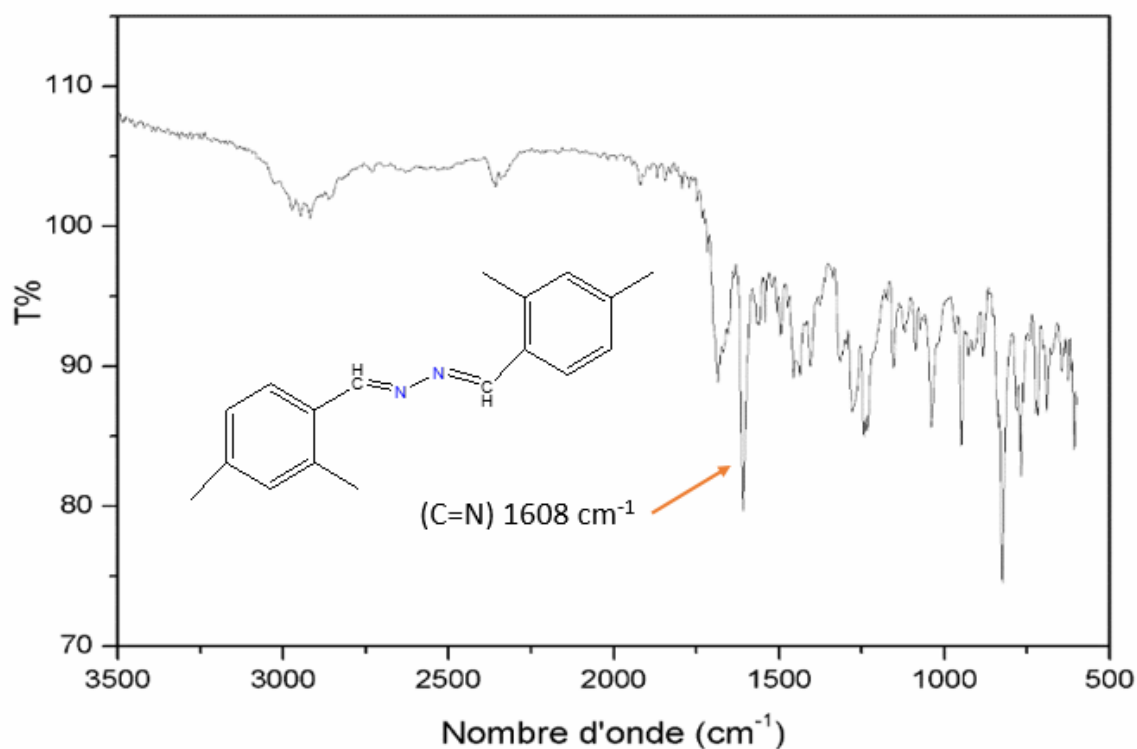


Figure 25: Spectre IR du ligand AZ1

II.2.1.2 Etude spectroscopique infrarouge du ligand AZ2

Sur le spectre infrarouge de l'azine, en l'occurrence AZ2 représenté sur la Figure 26, on distingue une bande de vibration forte à 1606 cm^{-1} caractéristique de l'élongation de ν ($\text{C}=\text{N}$), une bande à 1170 cm^{-1} qui est attribuée à la vibration d'élongation ν ($\text{N}-\text{N}$). Par contre, les pics caractéristiques attribués aux vibrations d'élongation ν ($\text{C}-\text{H}$) et ν ($\text{C}=\text{C}$) aromatiques sont aussi observés à 3015 cm^{-1} et l'intervalle ($1572\text{-}1456\text{ cm}^{-1}$) respectivement.

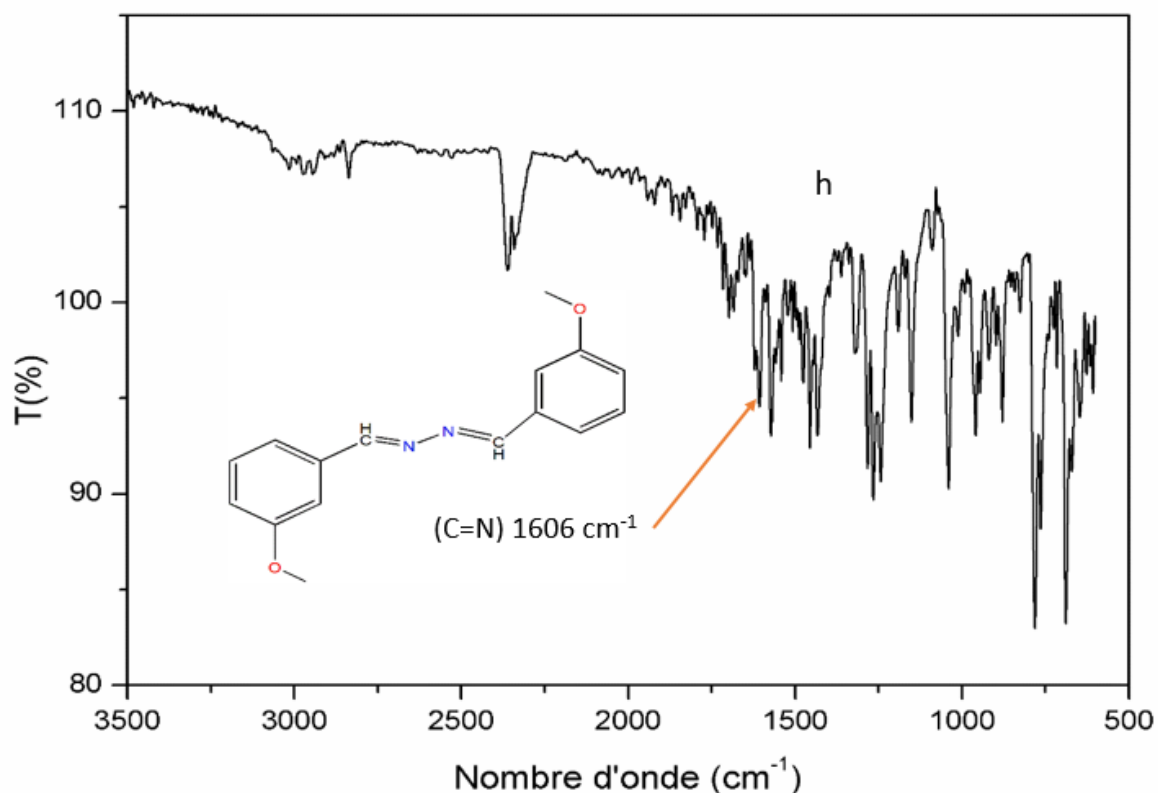


Figure 26: Spectre IR du ligand AZ2

II.2.1.3 Etude spectroscopique infrarouge du ligand AZ3

En outre le spectre infrarouge de l'azine AZ3 présente des bandes de vibration à 1614 , $1545\text{-}1467$, 3088 et 1100 cm^{-1} , correspondant aux élongations : ν ($\text{C}=\text{N}$), ν ($\text{C}=\text{C}$) aromatique, ν ($\text{C}-\text{H}$) aromatique et ν ($\text{N}-\text{N}$) respectivement comme le montre la Figure 27.

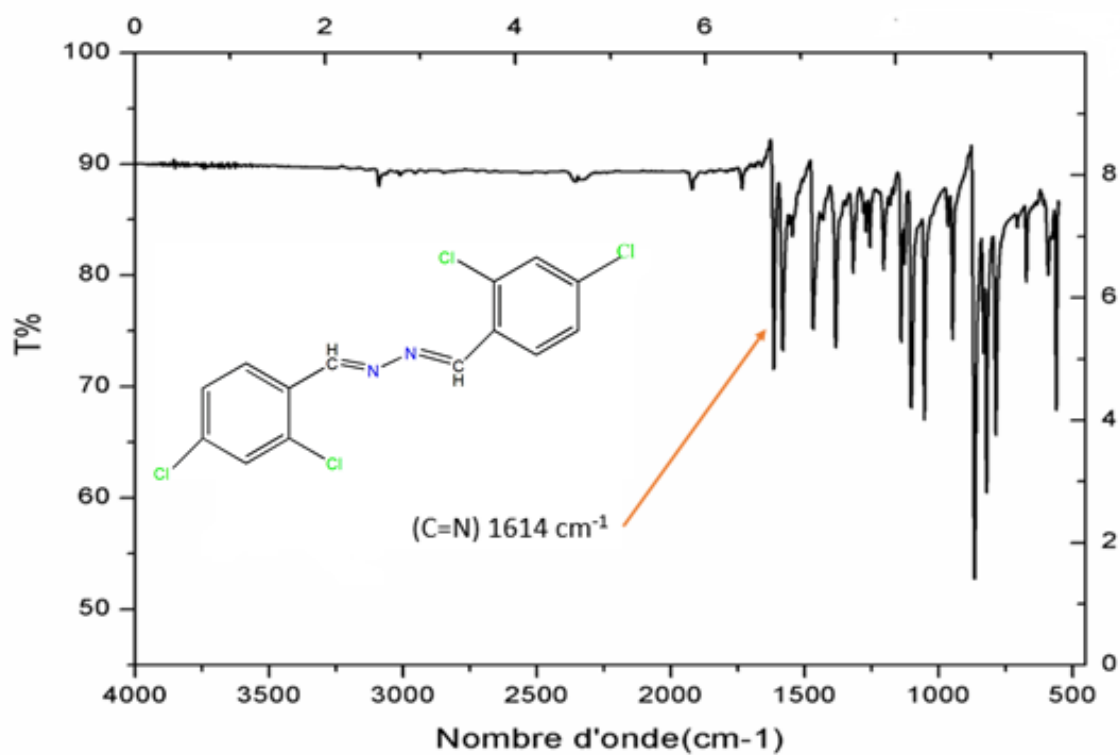


Figure 27: Spectre IR du ligand AZ3

II.2.1.4 Etude spectroscopique infrarouge du ligand AZ4

Finalement le spectre infrarouge Figure 28 de l'azine AZ4 présente des bandes d'élongations de vibration caractéristiques à 1620, 1561-1469, 3030 et 1174 cm⁻¹, correspondant à ν (-C=N), ν (C=C) aromatique, ν (C-H) aromatique et ν (N-N) respectivement.

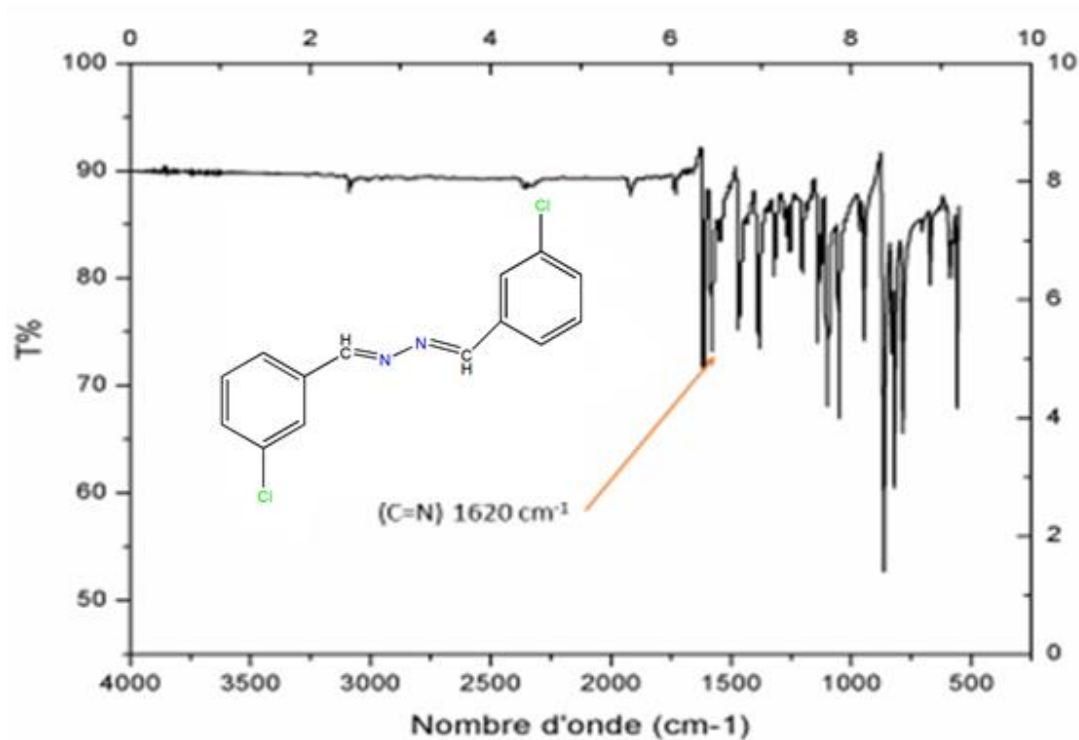


Figure 28: Spectre IR du ligand AZ4

Tableau 2 : Principales bandes caractéristiques (IR) d'AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4

Vibration (cm ⁻¹)	AZ1	AZ2	AZ3	AZ4
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1608	1606	1614	1620
$\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatic	1559-1495	1572-1456	1545-1467	1561-1469
$\nu(\text{C}-\text{H})$ aromatic	3023	3015	3088	3030
$\nu(\text{CH}_3)$ aliphatic	2879-2947	2889	/	/
$\nu(\text{N}-\text{N})$	1039	1170	1100	1174
$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ sym	/	1257	/	/

II.2.2 Caractérisation par spectroscopie UV-visible

Les spectres d'absorption UV-visible (UV-vis) de nos structures ont été enregistrés avec un Spectrophotomètre de type Jasco v-630 dans l'intervalle 200-800 nm, dans une solution de DMF. La cellule d'étude, en quartz, est de 1 cm d'épaisseur. Ils ont été enregistrés par le département de Chimie.

La spectrophotométrie UV-Visible est une technique de choix [9] qui est à la fois une méthode d'analyse quantitative permettant de déterminer la concentration d'espèces absorbant dans ce domaine spectral (via la loi de Beer-Lambert : formule (1) et aussi une méthode qualitative en accédant à des renseignements quant à la nature des liaisons présentes au sein de l'échantillon (via l'ordre de grandeur de $\lambda_{\max}$ et $\epsilon_{\max}$). Elle est essentiellement fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance et la radiation électromagnétique, où l'écart d'énergie ΔE entre niveaux électroniques correspondant est décrit par la formule (2) :

$$A = \log (I/I_0) = \epsilon LC \quad (1)$$

ϵ : coefficient d'extinction molaire,

L : longueur de la cuve,

C : concentration du substrat

I et I_0 : Intensité du rayonnement avant et après le passage dans le milieu absorbant respectivement

$$\Delta E = E_2 - E_1 = h\nu \quad (2)$$

II.2.2.1 Etude spectroscopique UV-vis du ligand AZ1

Le spectre électronique d'absorption présente une bande d'absorption intense à $\lambda = 323$ nm qui peut être attribué à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe azométhine $C=N$ [10] qui caractérise le ligand AZ1 et une deuxième bande d'absorption qui apparaît à $\lambda = 279$ nm caractérisant la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ [11] comme il est montré dans la figure (Figure 29).

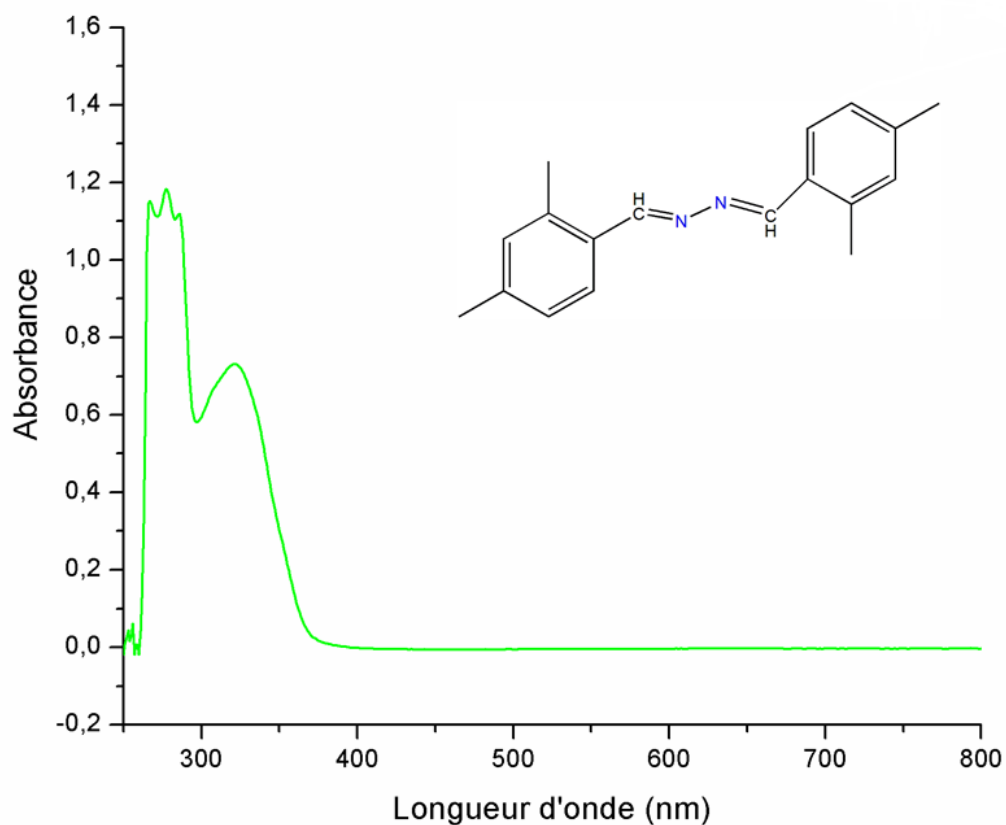


Figure 29: Spectre UV-vis du ligand AZ1

II.2.2.2 Etude spectroscopique UV-vis du ligand AZ2

Le spectre d'absorption en UV-Visible du ligand AZ1 présente deux bandes d'absorption dans la région visible. La première à ($\lambda=300$ nm) et la deuxième à ($\lambda= 327$ nm) sont caractéristiques des transitions $\pi\rightarrow\pi^*$ et les transitions $n\rightarrow\pi^*$, respectivement des deux groupements azométhine C=N.

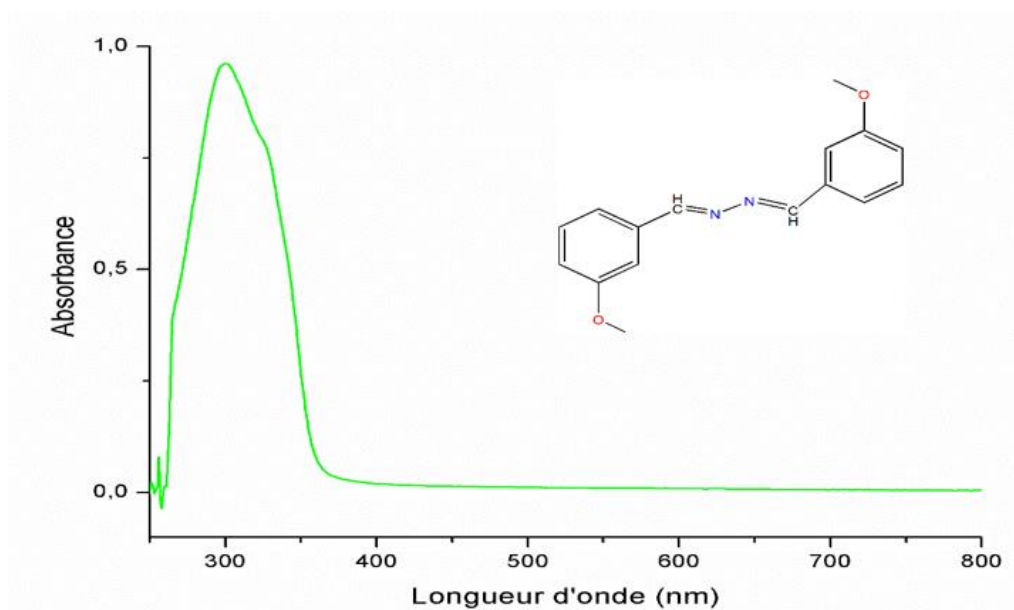


Figure 30: Spectre UV-vis du ligand AZ2

II.2.2.3 Etude spectroscopique UV-vis du ligand AZ3

Le spectre de cette azine présente une bande d'absorption à 289 nm attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$.

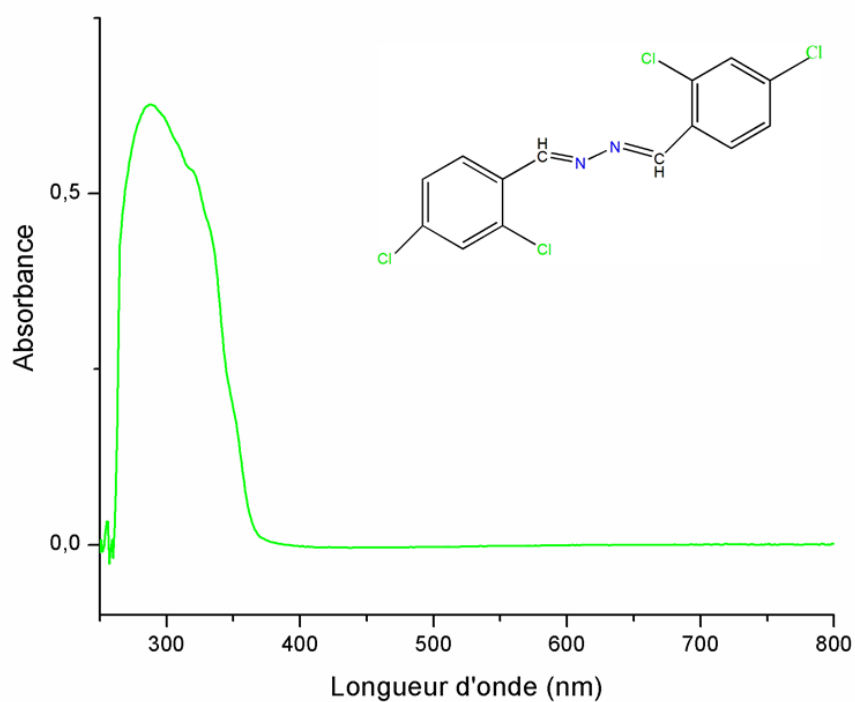


Figure 31: Spectre UV-vis du ligand AZ3

II.2.2.4 Etude spectroscopique UV-vis du ligand AZ4

Le spectre UV-vis de cette azine présente une bande d'absorption à 305 nm attribuée probablement à la transitions $\pi-\pi^*$.

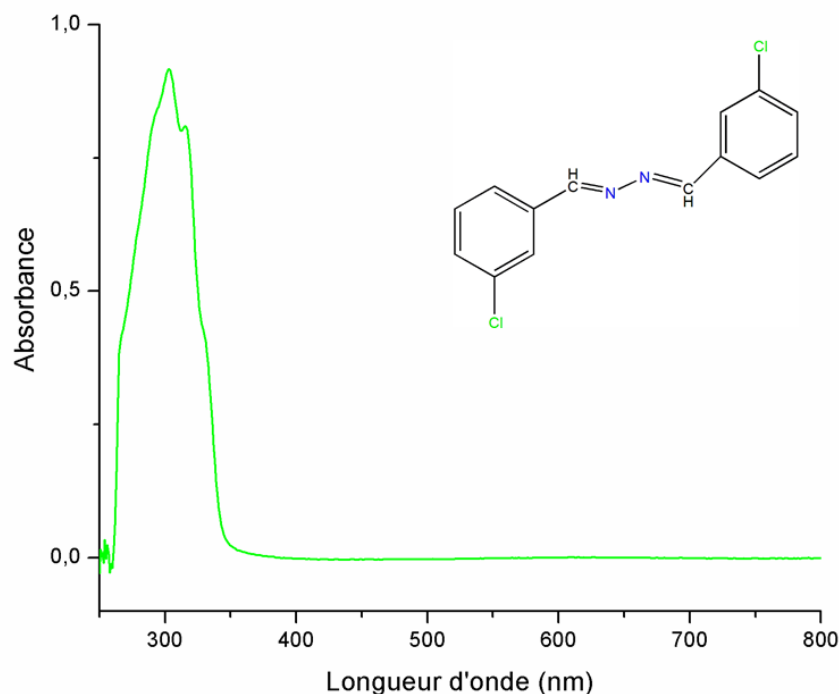


Figure 32: Spectre UV-vis du ligand AZ4

II.2.3 Caractérisation par Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Parmi les méthodes d'analyse disponibles aujourd'hui, la résonance magnétique nucléaire (RMN) se distingue comme l'une des plus précieuses et largement utilisées en chimie organique. Elle offre la possibilité d'obtenir rapidement un spectre RMN du proton (^1H). En scrutant les déplacements chimiques de chaque pic de résonance et en examinant leur structure fine, résultant des couplages scalaires (multiplet), il devient envisageable de déterminer la structure de nombreuses molécules organiques. Cette tâche est simplifiée par l'utilisation simultanée de la spectroscopie RMN du carbone-13 (^{13}C) [12].

Les spectres RMN du ^1H et ^{13}C de nos ligands ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre RMN de type Bruker 250 MHz dans le CDCl_3 utilisé comme solvant, au niveau du département de Chimie. Les déplacements chimiques sont donnés par rapport aux standards externes tétraméthylsilane TMS ($\delta\text{H} = 0.00$ ppm et $\delta\text{C} = 0.0$ ppm) et CDCl_3 ($\delta\text{H} = 7.264$ ppm) pour les spectres du carbone (^{13}C) : CDCl_3 ($\delta\text{C} = 77.0$ ppm)

II.2.3.1 Etude RMN de l'azine AZ1

Sur le spectre RMN¹H (Figure 33), un déplacement chimique attribué aux protons des deux groupements imine (s,2H,CH=N), est observé sous la forme d'un singulet à 9 ppm. Les protons aromatiques apparaissent dans les intervalles suivants : 7-8,7 ppm. Par contre deux signaux sous forme de singulets à 2,65 et 2,39 ppm ont été observés et sont attribués aux six protons des deux groupements méthyle de l'azine AZ1.

Le spectre RMN ¹³C, montre un signal à 160,59 ppm attribué au carbone du groupement azométhine (2C, -CH=N-), Les signaux attribués aux carbones des cycles aromatiques sont situés dans la région de 141,3 à 126,7 ppm, deux signaux à 21,62 et 19,64 ppm sont attribués aux deux carbones (méthyle) [13,14]

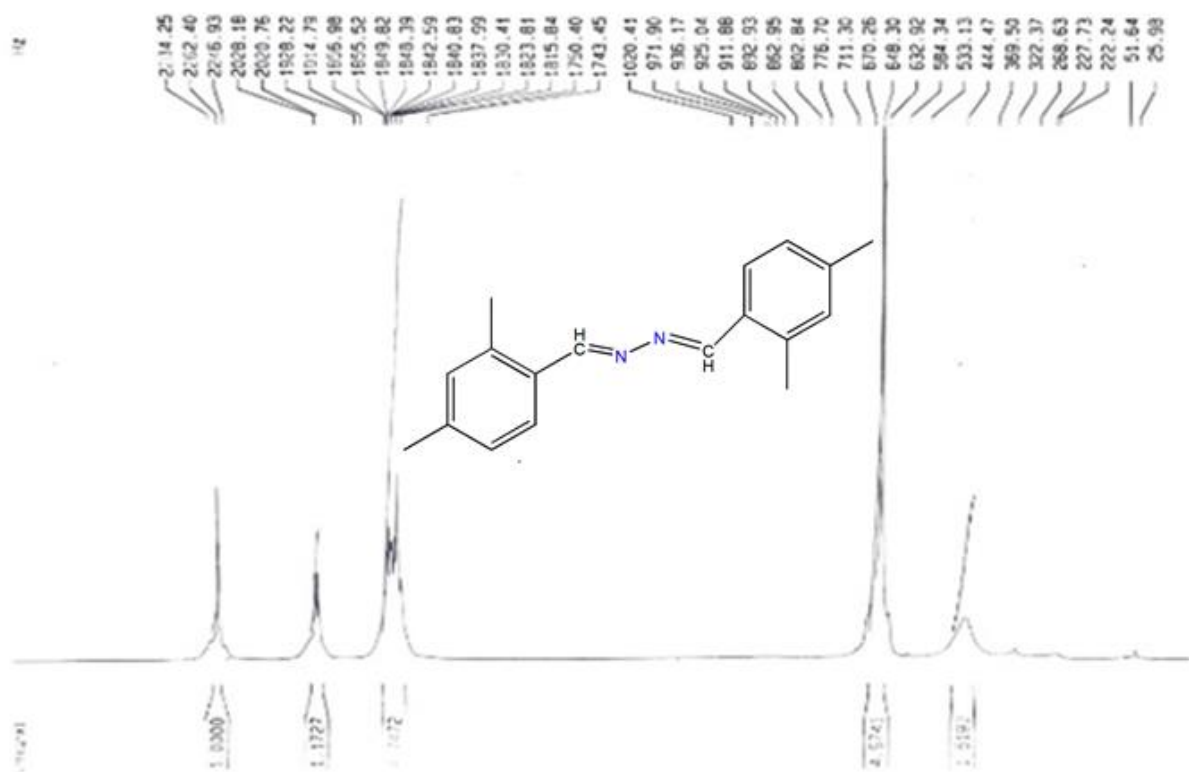


Figure 33: Spectre RMN ¹H du ligand AZ1

II.2.3.2 Etude RMN de l'azine AZ2

L'examen de ce spectre (Figure 34) montre également la présence d'un pic sous forme de singulet, situé à 8,66 ppm attribué au proton du groupement imine (s,2H,CH=N), un signal fort

(s, 6H) correspondant au groupe méthoxy du composé AZ2 a été observé à 3,89 ppm .Les protons des cycles aromatiques apparaissent dans la région 7,0-8,20 ppm [15].

Cependant le spectre ^{13}C a présenté des signaux forts à 162,2 ppm et 55,53 ppm correspondant respectivement aux groupes azométhine ($\text{C} = \text{N}$) et methoxy (OCH_3). Les signaux attribués aux carbones des cycles aromatiques sont situés dans la région de 126,7 à 141,3 ppm.

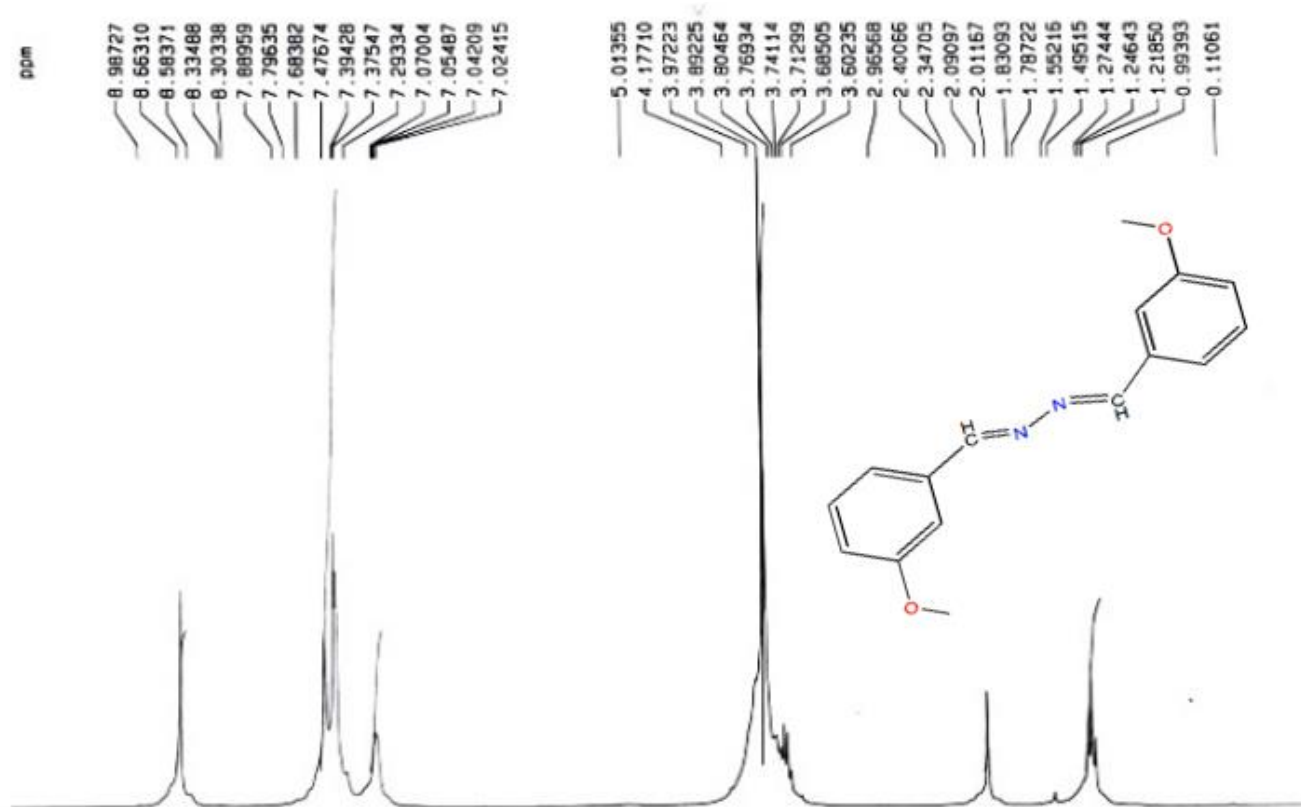


Figure 34: Spectre RMN ^1H du ligand AZ2

II.2.3.3 Etude RMN de l'azine AZ3

En effet le spectre (Figure 35) montre la présence d'un pic situé à 9,04 ppm attribué au proton du groupement imine (s, 2H,CH=N). Les protons des cycles aromatiques apparaissent à 7,5(d,2H,C-HAr), 7,(d,2H,C-HAr) et 7,0-7,2 (m,4H,C-HAr) ppm , respectivement [15].

Cependant le spectre ^{13}C a montré des signaux forts à 158,5 ppm correspondant aux carbones de l'azométhine (C = N).Les signaux attribués aux carbones des cycles aromatiques sont situées dans la région de 127.8 à130 ppm.

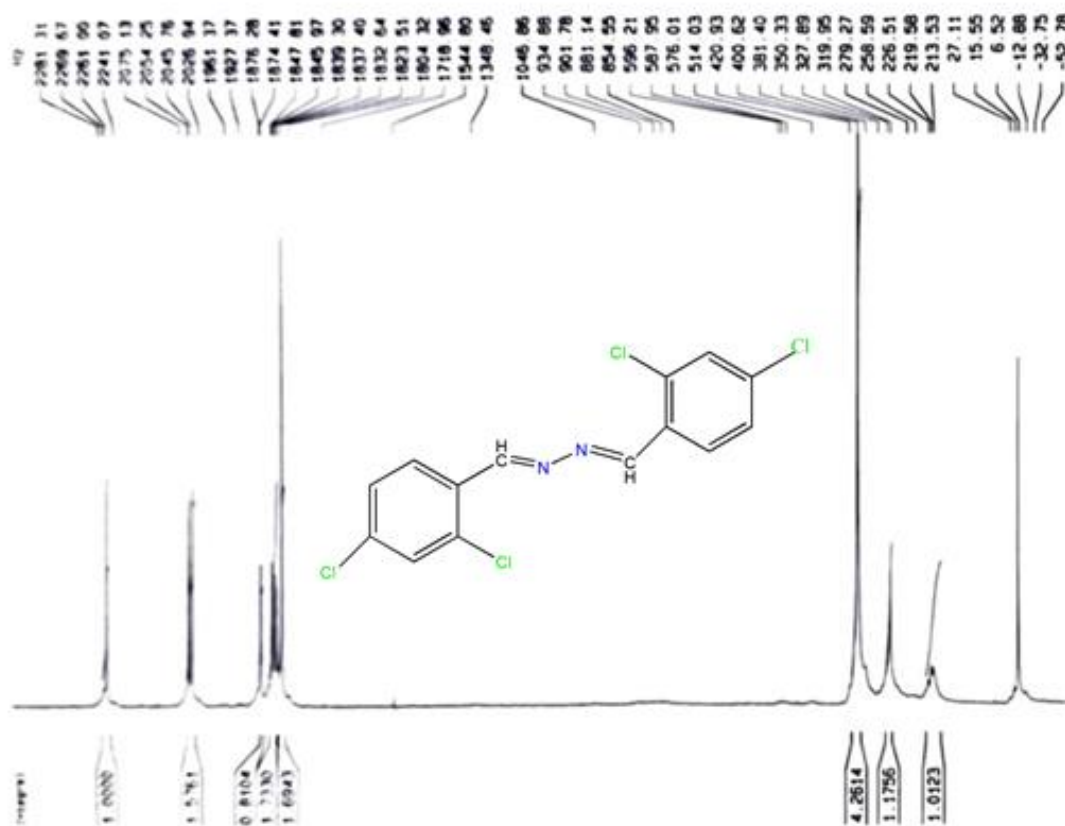


Figure 35: Spectre RMN ^1H du ligand AZ3

II.2.3.4 Etude RMN de l'azine AZ4

le spectre (Figure 36) montre la présence d'un pic situé à 8,61 ppm attribué au proton du groupement imine(s, 2H,CH=N). Les protons des cycles aromatiques apparaissent à 7,9(s,2H,C-HAr), 7,70 (d,2H,C-HAr) et 7,35-7,5 (m,4H,C-HAr) ppm , respectivement[15].

Sur le spectre ^{13}C (Figure 37) apparaissent des signaux forts à 161,3 ppm correspondant aux carbones de l'azométhine (C = N).Les signaux attribués aux carbones des cycles aromatiques sont situées dans la région de 119.8 à135 ppm.

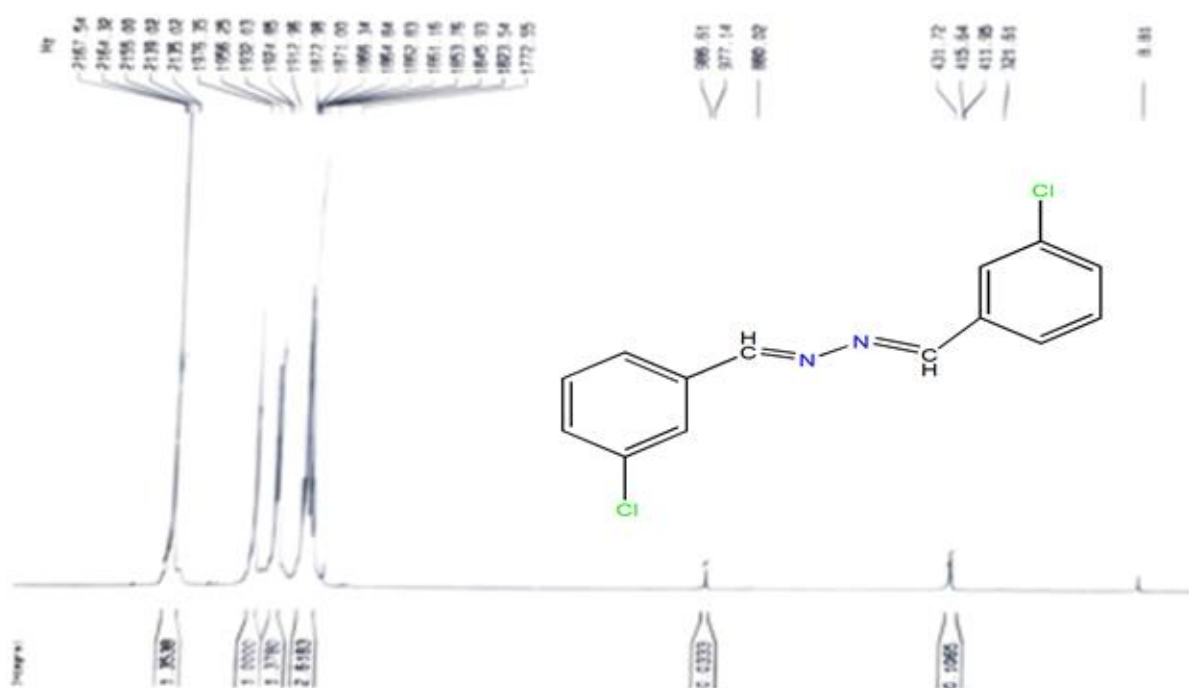


Figure 36 : Spectre RMN ^1H du ligand AZ4



Figure 37: Spectre RMN ^{13}C du ligand AZ4

Chapitre III: ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE

III.1 Introduction

La diffraction des rayons X sur monocristal (DRX) permet d'obtenir des informations sur la disposition des atomes dans la molécule. En mesurant les intensités diffractées, on peut reconstituer la structure tridimensionnelle de la molécule et ainsi comprendre sa configuration spatiale. Cette technique est largement utilisée en cristallographie pour étudier la structure des cristaux et des molécules organiques et inorganiques, mesurer l'intensité des réflexions (hkl) et définir le groupe d'espace et les positions atomiques du cristal [16].

III.1.1 Résolution structurale par diffraction des rayons X sur monocristal des Azines

Après quelques jours d'évaporation lente à température ambiante : des cristaux sous forme de tige de couleur jaunes sont apparus pour le composé AZ1, AZ3 et AZ4 et sous forme de plaquettes de couleur jaune pour le composé AZ2, ces cristaux ont été caractérisés par la suite par la technique de DRX.

III.1.1.1 Enregistrement des intensités

Les données de diffraction des rayons X sur monocristal ont été recueillies à 273 K pour AZ1 et 296 K pour AZ2, AZ3 et AZ4 sur un diffractomètre Bruker APEX II QUAZAR CCD, équipé d'un monochromateur en graphite utilisant un rayonnement Mo K α (0,71073 Å).

III.1.1.2 Résolution et affinement de la structure :

Les structures ont été résolues par des méthodes directes à l'aide du programme SIR92 [17] et raffinées par des techniques de moindres carrés à matrice complète sur F2 à l'aide du package SHELXL2014 [18] fonctionnant dans WinGX [19]. L'affinement des cellules unitaires utilisant toutes les réflexions observées et la réduction des données ont été effectués à l'aide des programmes SAINT et SADABS, respectivement [20]. Tous les atomes non H ont été affinés de manière anisotrope. Tous les atomes H ont été positionnés géométriquement et affinés, avec d(C—H) = 0,93 Å pour (aromatique) et 0,98 Å pour (groupe azométhine) respectivement, avec Uiso (H) = 1,2 U_{eq} (C). Bien que le paramètre de structure absolue de Flack [21] ne soit pas pertinent dans le composé achiral AZ2, il a été identifié à -0,4(10) pour 1806 paires de Friedel. Les détails cristallographiques généraux, sont fournis dans le tableau 3 pour AZ1 et AZ2 et le tableau 6 pour AZ3 et AZ4 respectivement. Les figures ont été réalisées à l'aide du programme Mercury [22]. Les données cristallographiques complètes pour l'analyse

structurale ont été déposées auprès du Cambridge Crystallographic Data Center ; Numéros de référence CCDC 2130312 et 2118050 pour AZ1 et AZ2, respectivement.

III.1.1.3 Etude structurale par la diffraction des rayons X (DRX)

III.1.1.3.1 Description des structures AZ1 et AZ2

L'analyse de la structure monocristalline montre que les composés **AZ1** et **AZ2** cristallisent dans le groupe d'espace monoclinique $P2_1 / c$ et le groupe d'espace orthorhombique $P2_12_12_1$, respectivement, où deux unités 2,4-diméthylbenzylidène de **AZ1** et 3-méthoxybenzylidène de **AZ2** sont directement liés par les deux atomes d'azote (N) de la diimine (Figure 38,39). Les deux molécules **AZ1** et **AZ2** cristallisent selon une configuration E,E mais ne sont pas centrosymétriques, par rapport aux doubles liaisons C8=N1 et C9=N2 dont les distances sont de l'ordre de 1,283(1), 1,282(1)Å et 1,280(2), 1,283(2) Å et les angles de torsion N1-N2-C9-C10 = -179,84(8), 178,05(15) et N2-N1-C8-C3 = 178,07(8), 179,55(15)°, respectivement. Cette configuration correspond à celles couramment trouvées dans des composés similaires [23]. Les fractions diéthylidène hydrazine (C3/C8/N1/N2/C9/C10) sont planes avec un écart r.m.s de 0,0252-0,0173 Å. Ces plans C/C/N/N/C/C forment un angle dièdre de 22,568(3)/18,945(1) – 5,468(17)/8,554(10) ° avec ses deux noyaux benzéniques adjacents.

Tableau 3: Données cristallographiques et détails d'affinement de la structure pour les composés AZ1 et AZ2

Composé	AZ1	AZ2
Formule	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂
Masse molaire (g mol⁻¹)	264.36	268.31
Temperature (K)	273	296
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073
système Cristallin	Monoclinic	Orthorhombic
Space group, N	P2 ₁ /c, 14	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , 19
a(Å)	8.6277(4)	8.4937(5)
b(Å)	12.1116(6),	9.3611(6),
c(Å)	14.0246(7)	17.3782(12)
α (°)	90	90
β (°)	94.916(3)	90
γ (°)	90	90
V/ (Å³)	1460.11(12)	1381.75(15)
Z	4	4
Dc (g cm Å⁻³)	1.203	1.290
No. of measured, independent and observed [I>2 (I)] reflections	46820, 6359, 4401	20952, 4209, 3712
Rint	0.0509	0.0433
Data/restraints/parameters	6359/0/185	4209/0/183
F(000)	568	568
μ (mm⁻¹)	0.071	0.09

R₁/wR₂ [I>2s(I)]	0.0563/0.171	0.0390/0.1042
Goodness-of-fit on F²	1.054	1.072
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	0.54, -0.31	0.28, -0.19
Flack parameter	-	-0.4(10)
Friedel pairs	-	1806

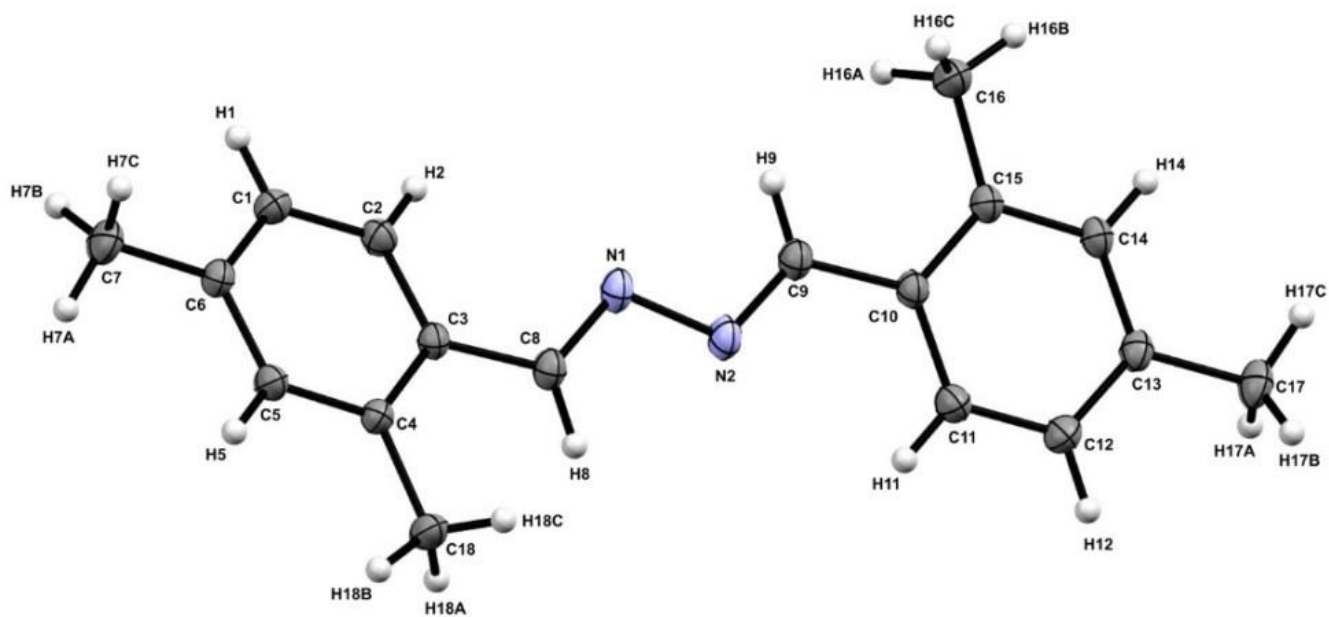


Figure 38 : Unité asymétrique de la structure AZ1

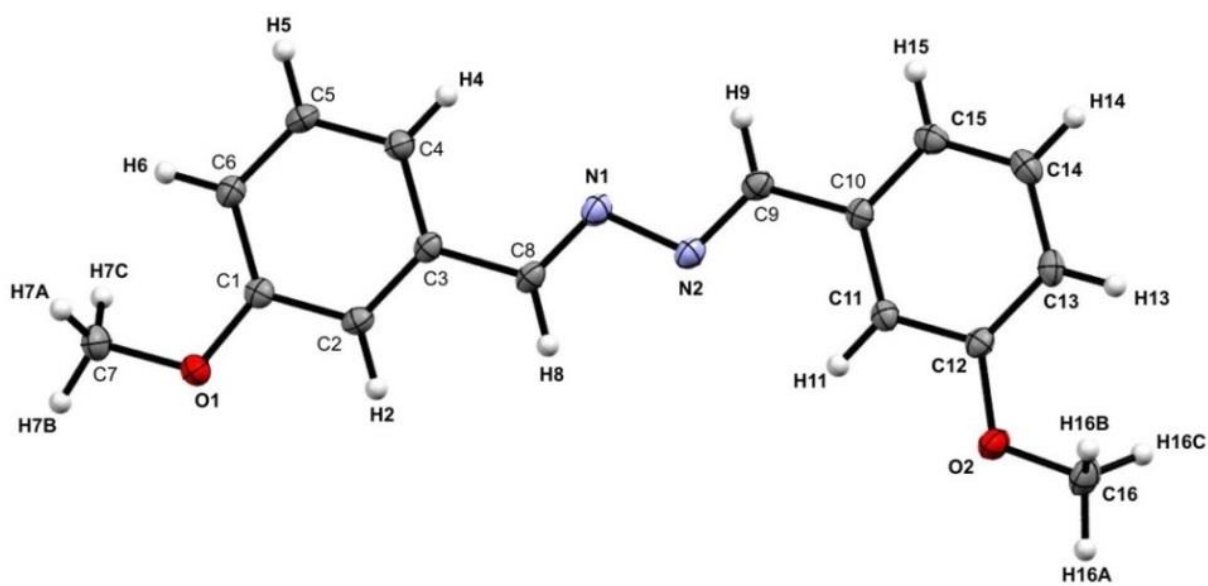


Figure 39: Unité asymétrique de la structure AZ2

Dans la structure **AZ1**, les groupements méthyle de l'atome C6/C4/C15/C13 sont coplanaires [angles de torsion C7-C6-C5-C4 = 179,51(15) °, C18-C4-C5-C6 = -178,32(16) °, C16-C15-C14-C13 = 178,72(15) ° et C17-C13-C14-C15 = 178,23(15) °]. Par contre dans celle de **AZ2**, les deux groupes methoxy sur les cycles phényle sont coplanaires avec leurs cycles attachés avec les angles de torsion C7-O1-C1-C6 = 4,82(18)° et C16-O2-C12-C13 = 6,63(19)°. Toutes les longueurs et angles de liaison dans ces composés ont des valeurs régulières [23] et sont comparables aux structures apparentées [24, 25].

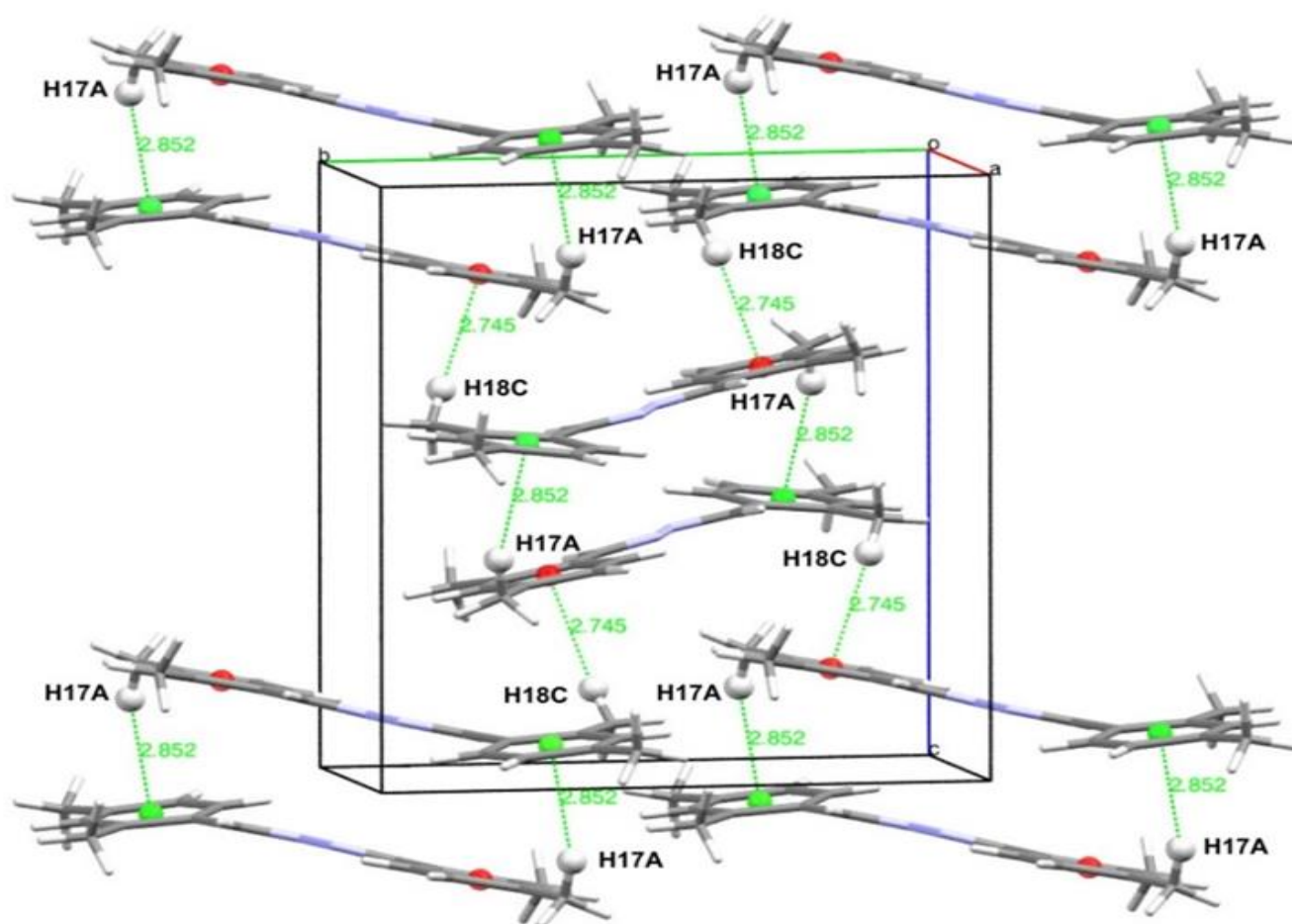


Figure 40: Représentation de l'empilement cristallin de AZ1 montrant les liaisons hydrogène de type C-H... π .

III.1.1.3.2. Liaisons hydrogènes pour l'azine AZ1

La cohésion dans le cristal de **AZ1** est assurée via deux liaisons hydrogène faibles de type C-H... π (Tableau 4) établies entre l'atome d'hydrogène H17A et le centroïde Cg1 [H17A...Cg1ⁱ

= 2,852Å, et C17–H17A $\cdots$ Cg1ⁱ = 161,24°] et l'atome d'hydrogène H18C et le centroïde Cg2 [H18C...Cg2ⁱⁱ = 2,745Å, et C18-H18C $\cdots$ Cg2ⁱⁱ = 153,87°], avec Cg1 et Cg2 les centroïdes respectivement des cycles phényles C1–C6 et C10–C15, code de symétrie : (i) 1–x, 1–y, 1–z (ii) 1–x, –1/2+y, 3/2–z], générant ainsi un réseau tridimensionnel (Figure 40).

Tableau 4 : Géométrie des liaisons hydrogène (Å, °) du composé AZ1. Cg1 est le centre de gravité du noyau C1–C6 et Cg2 est le centre de gravité du noyau C10–C15

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
C17-H17A...Cg1 ⁱ	0.96	2.852	3.774(3)	161.24
C18-H18C...Cg2 ⁱⁱ	0.96	2.745	3.631(3)	153.87

Codes de symétrie : (i) 1–x, 1–y, 1–z ; (ii) 1–x, –1/2+y, 3/2–z

III.1.1.3.3 Liaisons hydrogènes pour l'azine AZ2

On note aussi la présence de deux liaisons de type C–H...O établies entre les différentes entités. La structure cristalline de **AZ2** est stabilisée par deux liaisons hydrogène intermoléculaires faibles (Tableau 5) impliquant les atomes méthyl/phényle et methoxy C16/C6 et O1i/O2ii [codes de symétrie : (i) –x+1/2, –y+2, z+1/2 ; (ii) –x+1, y–1/2, –z+1/2]. Ces interactions assurent la jonction entre les molécules en formant des chaînes infinies avec C(14) et des motifs C(13) [26], qui s'étendent respectivement selon les deux axes cristallographiques c et b, générant ainsi un réseau tridimensionnel (Figure 41).

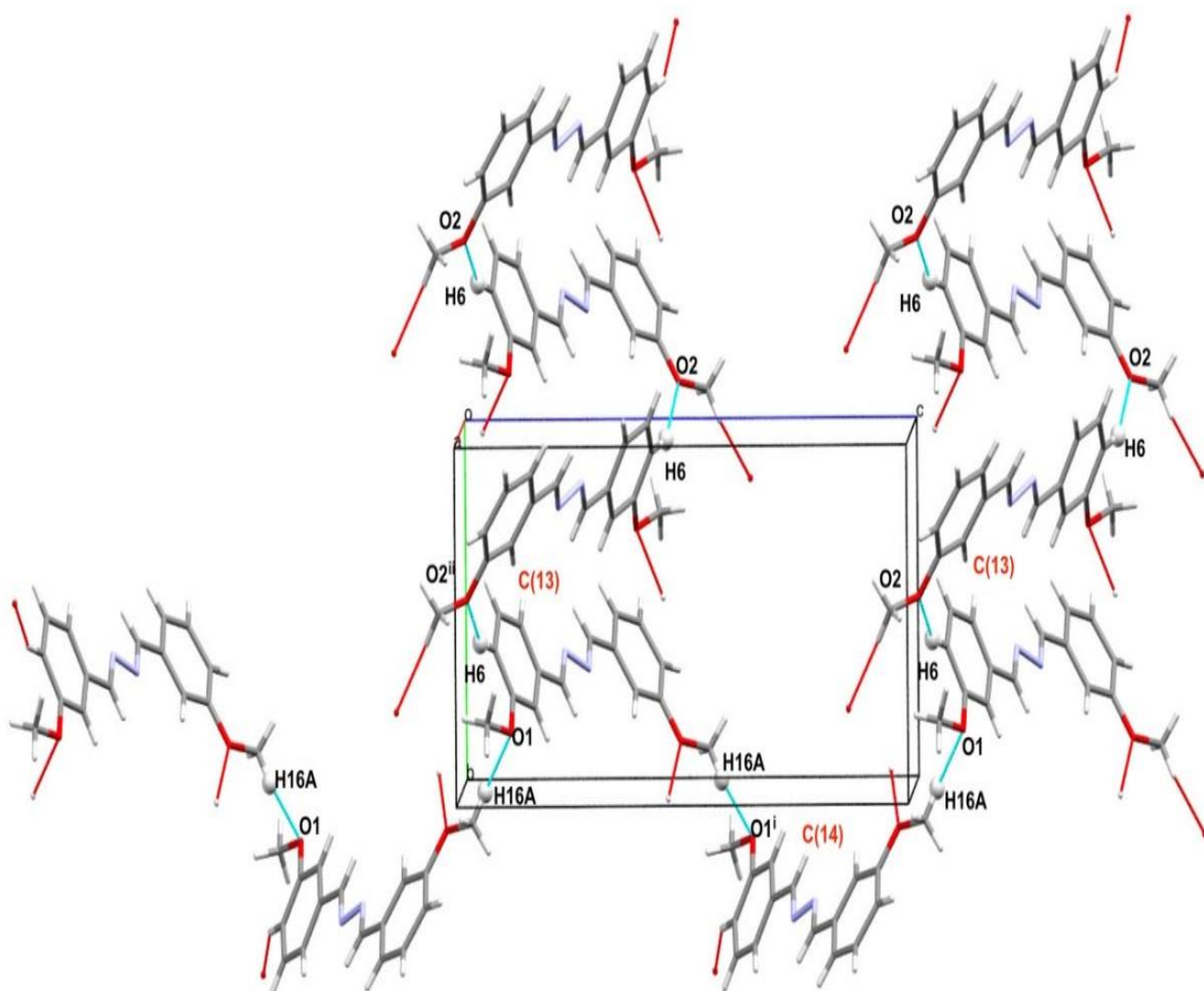


Figure 41: La chaîne bidimensionnelle C(14) et C(13) formée par des liaisons hydrogène intermoléculaires C-H...O dans AZ2 [codes de symétrie : (i) $-x+1/2, -y+2, z+1/2$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$]

Tableau 5: Géométrie des liaisons hydrogènes (Å, °) du composé AZ2

D—H···A	D—H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D—H···A (°)
C16-H16A...O1ⁱ	0.96	2.57	3.2142(17)	124.5
C6-H6··· O2ⁱⁱ	0.93	2.68	3.535(17)	152.5

Codes de symétrie : (i) $-x+1/2, -y+2, z+1/2$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$

III.1.1.3.4 Description des structures AZ3 et AZ4

Nous avons synthétisé les ligands **AZ3** et **AZ4** et fait l'enregistrement de leur structure par la DRX seulement d'autres chercheurs ont publié AZ3 en 2018[2]. Quant au ligand AZ4 sa structure vient d'être publiée en 2024[3]. Cependant nous avons jugé intéressant de redeterminer leur structure et compléter notre travail, au même titre que pour les ligands AZ1 et AZ2, et ce du point de vue activité biologique ainsi que par la méthode de la DFT puisque ces dernières n'ont fait l'objet d'aucune étude dans ce sens à ce jour. Ci-après la Figure 45 donnant les unités asymétriques d'**AZ3** et **AZ4**. Les résultats montrent que les deux ligands cristallisent dans le système monoclinique avec le groupe d'espace $P 2_1/c$ identique avec celui déjà trouvé dans la littérature avec quatre unités par cellule ($Z=4$, pour **AZ3**) et deux unités par cellule ($Z=2$, pour **AZ4**). Elles adoptent une configuration E, E et sont centrosymétriques. Les doubles liaisons C=N des molécules ont des distances similaires avec AZ3 : 1,287(1) Å et AZ4 : 1,282(2) Å. Leurs données cristallographiques et détails d'affinement sont consignés dans le tableau 6. Les distances N-N sont dans la plage de liaison simple typique [1.412-1.415] Å, respectivement. Les angles de torsion impliquant les unités (C= N- N=C) ont la valeur de 180,00° pour les 2 molécules. Toutes ces données ont des valeurs similaires aux structures précédentes.

Tableau 6: Données cristallographiques et détails d'affinement de la structure pour les composés AZ3 et AZ4

Composé	AZ3	AZ4
Formule	C ₇ H ₄ Cl ₂ N	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂
M (g mol⁻¹)	137.02	268.31
Temperature (K)	296	296
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073
Système Cristallin	Monoclinique	Monoclinique
Groupe d'espace, N	P2 ₁ /c, 14	P2 ₁ /c, 14
a(Å)	11.239 (5),	3.7927 (3)
b(Å)	3.8216 (18),	14.9913 (11)
c(Å)	16.686 (8)	11.0682 (8)
α (°)	90	90
β (°)	105.157 (11)	93.162 (2)
γ (°)	90	90
V/ (Å³)	691.7 (6)	628.35 (8)
Z	4	2
D_c (g cm Å⁻³)	1.02	1.06
No. of measured, independent and observed [I>2 (I)] reflections	11394, 2113, 1877	10677, 1919, 1722
R_{int}	0.032	0.025
Data/restraints/parameters	2113/0/91	1919/0/85
F(000)	349.2749	284.6760
μ (mm⁻¹)	0.84	0.50

R₁/wR₂ [I>2s(I)]	0.039/0.171	0.027/0.076
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å⁻³)	0.65, -0.52	0.53, -0.21

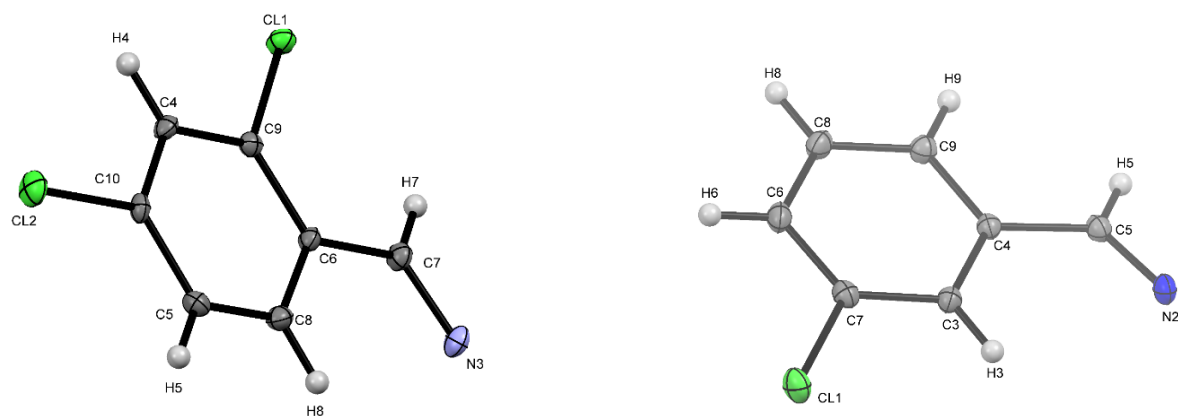


Figure 42: Unités asymétriques des structures AZ3 (gauche) AZ4 (droite)

III.1.1.3.5 Interactions de type $\pi \cdots \pi$ de l'azine AZ3

Dans la structure cristalline d'**AZ3**, les molécules adoptent un arrangement spécifique le long de l'axe a (Tableau 7). Les cycles aromatiques de chaque molécule sont empilés avec une distance de 3,822 Å entre les centroïdes des cycles adjacents, indiquant une interaction π - π modérée entre les systèmes aromatiques (Figure 43).

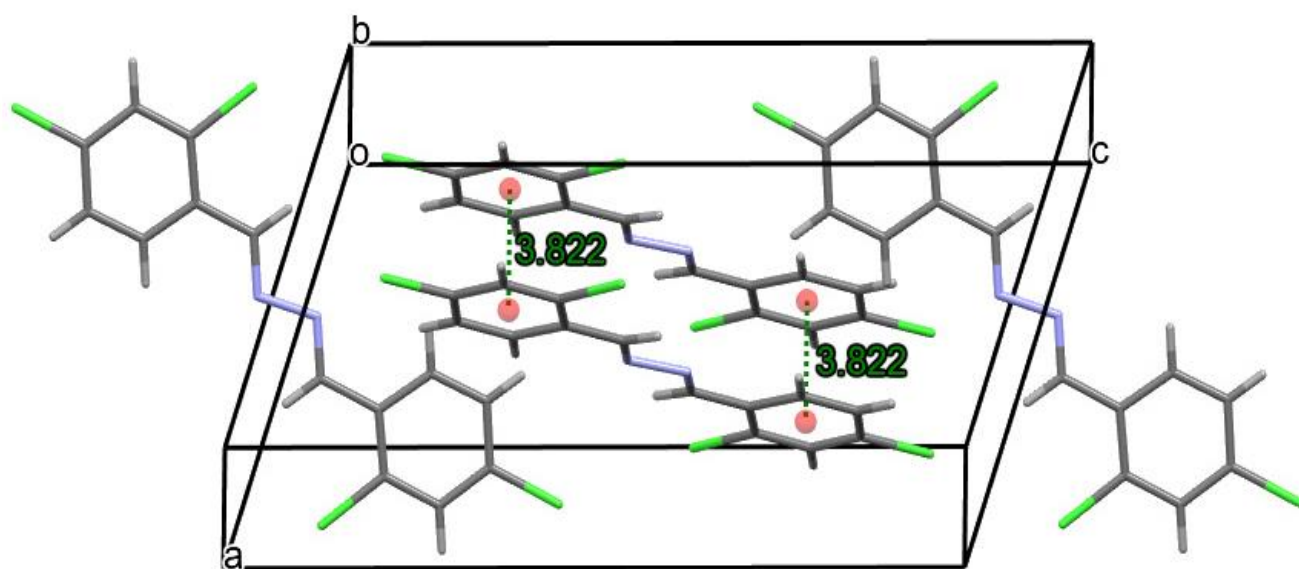


Figure 43: Représentation de l'empilement cristallin de AZ3 montrant les interactions de type $\pi \cdots \pi$.

Tableau 7: Géométrie des liaisons $\pi \cdots \pi$ (Å) du composé AZ3. Cg1 est le centre de gravité du noyau C5-C10

Cg(I)...Cg(J)	Cg...Cg	CgI_Perp	CgJ_Perp	Glissement
Cg1...Cg1	3,822	3.3837	3.3837	1.776

Code de symétrie : $x, -1+y, z$

CgIPerp, distance perpendiculaire de Cg(I) sur le noyau J (Å) ;

CgJperp, distance perpendiculaire de Cg(J) sur le noyau I (Å)

III.1.1.3.6 Interactions de type $\pi \cdots \pi$ de l'azine AZ4

Dans la structure cristalline d'**AZ4** (Tableau 8), les molécules sont organisées le long de l'axe a, avec une distance de 3,783 Å entre les centroïdes des cycles aromatiques, ce qui suggère aussi des interactions π - π modérées (Figure 44).

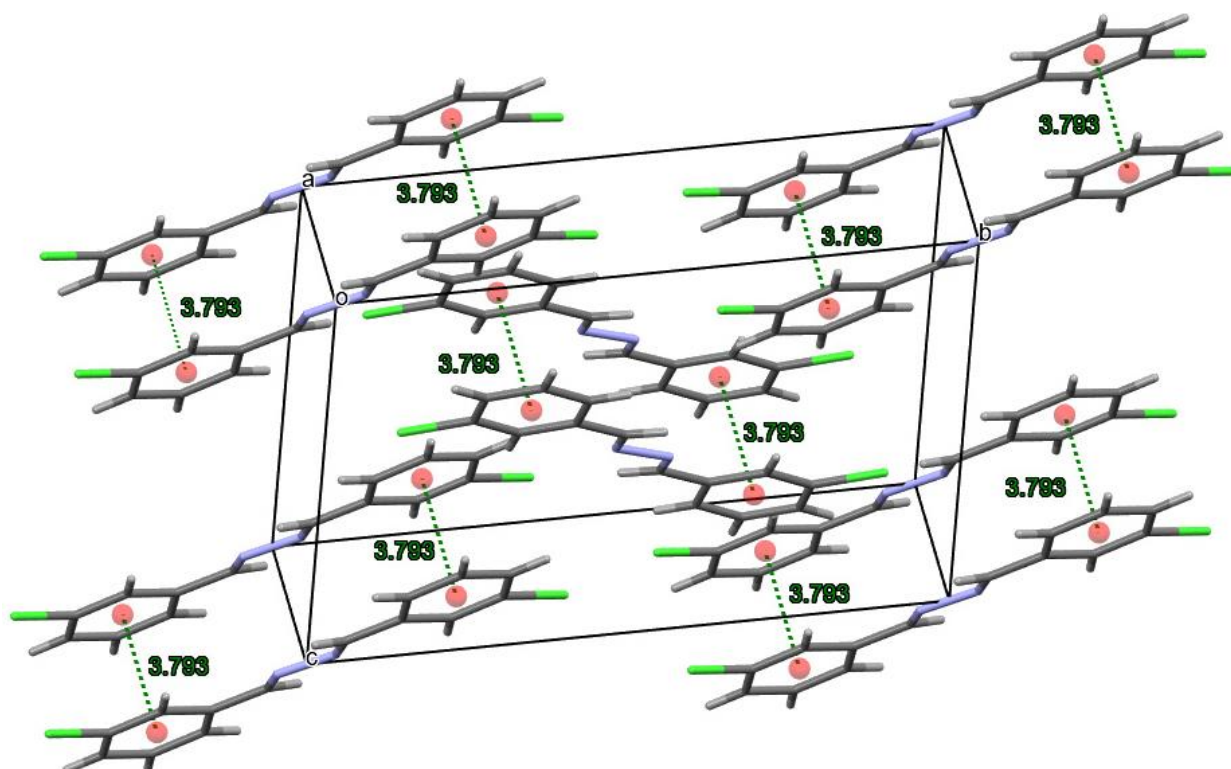


Figure 44: Représentation de l'empilement cristallin de AZ4 montrant les interactions de type $\pi \cdots \pi$.

Tableau 8 : Géométrie des liaisons $\pi \cdots \pi$ (Å) du composé AZ4. Cg1 est le centre de gravité du noyau C 3-C7

Cg(I)...Cg(J)	Cg...Cg	CgI_Perp	CgJ_Perp	Glissement
Cg1...Cg1	3,783	2.377	4.452	2.626

Codes de symétrie : 2-x,1-y,1-z

CgIPerp, distance perpendiculaire de Cg(I) sur le noyau J (Å) ;

CgJperp, distance perpendiculaire de Cg(J) sur le noyau I (Å)

Ainsi Les coordonnées fractionnelles des atomes avec leur facteur de température isotrope équivalent, les positions des atomes d'hydrogène avec leur facteur de température isotrope et les paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes des molécules sont

consignés dans les tableaux, **16-18** pour **AZ1** et dans les tableaux **19-21** **pour** le ligand **AZ2**, respectivement des annexes.

Chapitre IV: ETUDE PAR LA DFT ET LE DOCKING MOLECULAIRE

IV.1 Cadre théorique

IV.1.1 Théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour "Density Functional* Theory" en anglais) est une méthode de calcul quantique qui permet aux chercheurs de calculer les propriétés électroniques de matériaux à l'échelle atomique, dans le cadre de la simulation numérique. Par exemple, la modélisation moléculaire en chimie permet de prédire les propriétés d'une molécule avant même de la synthétiser en laboratoire, ce qui peut faire gagner du temps et de l'argent dans la recherche de nouveaux médicaments ou matériaux. Elle a été développée par Hohenberg, Kohn et Sham, en deux étapes en 1964 et en 1965, [27, 28].

De nos jours, la DFT est devenue un outil fiable pour comprendre et prédire le comportement des phénomènes chimiques, physiques et biologiques d'importance dans la réactivité chimique, l'activité catalytique, la bioactivité, la photophysique et beaucoup d'autres.

IV.1.2 B3LYP

Les fonctionnelles DFT les plus utilisées dans le domaine des sciences des matériaux sont les méthodes hybrides, dont la plus populaire est la fonctionnelle hybride B3LYP qui utilise une combinaison de Becke à trois paramètres (B3) et celle de LYP (fonction de corrélation de Lee Yang et Parr) et ce pour de nombreuses raisons. C'était l'une des premières méthodes DFT qui constituait une amélioration significative par rapport à Hartree-Fock. Les méthodes DFT telles les B3LYP/6-31G (d) sont souvent considérées comme modèle standard de chimie pour de nombreuses applications [29].

IV.1.3 Gaussian 09

Le Gaussian 09 est un programme informatique qui calcule la structure électronique ; basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, utilisé par les chimistes, biochimistes, physiciens et autres scientifiques à travers le monde. Il utilise les lois fondamentales de la mécanique quantique pour prédire les structures, les énergies, fréquences de vibrations, les données spectroscopiques (RMN, IR, UV, etc.), les propriétés électroniques et optiques. [30]

IV.2 Domaines d'applications de la DFT

Parmi les opérations pouvant être effectuées dans ce contexte nous citerons les plus utilisées par les scientifiques :

- Optimisation de la géométrie,

- Calcul d'énergie à l'état fondamentale,
- Prédiction mécanismes de réaction (les barrières et les voies de réaction),
- Calcul des densités électroniques et descriptions détaillées des orbitales moléculaires (propriétés de liaison),
- Calcul des charges atomiques, moments dipolaires, potentiels électrostatiques, polarisabilités, etc.,
- Calcul des fréquences vibratoires, des intensités IR et Raman,
- Calcul des déplacements chimiques RMN,
- Calcul des énergies d'ionisation et des affinités électroniques,
- Calculs dépendant du temps (spectroscopie optique),
- Simulation des spectres EPR (spectroscopie de résonance paramagnétique), et des rayons X
- Inclusion des effets électrostatiques sur la solvation,

En effet PlatasIglesias et coll. [27] ont présenté un aperçu des différentes applications réussies de la DFT pour étudier la structure, la dynamique, les spectres vibrationnels, les déplacements chimiques RMN, Un compte rendu détaillé de la DFT et de son application au calcul des propriétés moléculaires des composés inorganiques a été fourni par Frank Neese [28].

Dans l'esprit de ce qui précède, les géométries de l'état fondamental des azines AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4 ont été optimisées au niveau théorique DFT [29] avec la fonctionnelle hybride B3LYP, en utilisant le programme Gaussian 09 version E.01 de [30] et le programme de visualisation GaussView 5.0.9 [31]. Le 6-31g+(d) des ensembles de bases ont été utilisés pour les atomes (C, H, N, O et Cl) [32].

IV.3 Optimisation géométrique

IV.3.1 Introduction :

L'optimisation géométrique est une technique permettant de prédire la disposition 3D des atomes dans une molécule et de fournir des informations concernant la géométrie via la minimisation de l'énergie. Elle implique une séquence d'interactions accomplies jusqu'à ce que l'énergie de la molécule atteigne un minimum. À la fin de l'optimisation, les molécules ont atteint une nouvelle géométrie et une nouvelle énergie.

IV.3.2 Illustration :

La géométrie des molécules a été parfaitement optimisée en utilisant la méthode basé sur la (DFT /B3LYP/ /6-31G (d, p) par la minimisation de l'énergie. Les structures les plus stables correspondent alors à l'énergie la plus faible. Les distances et les angles de liaison des ligands (AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4) sont consignés dans les Tableaux (6-9), respectivement. Les paramètres des structures optimisées les plus significatifs des azines sont comparés aux résultats expérimentaux. Leurs géométries optimisées sont représentées sur la Figure 46. On constate que les longueurs de liaison calculées (Å), les angles de liaison (°) et les angles dièdres (°) théoriques, montrent un accord étroit avec les valeurs expérimentales correspondantes. Ainsi les distances de liaison C-N calculées par DFT sont de 0,001 à 0,005 Å plus longues que celles expérimentales tandis que les longueurs de liaison calculées N-N sont inférieures de 0,034 Å et 0,081 Å pour AZ1 et AZ2, respectivement et de 0,008 Å et 0,032 Å pour AZ3 et AZ4, respectivement. Les angles de liaison prédits par contre, présentent des écarts allant de 0,5° à 1,4° et de 0, 5° à 2,7° pour AZ1 et AZ2, respectivement, tandis que cet écart est de l'ordre de 0° à 0,2° et 0,2° ° pour AZ3 et AZ4, respectivement. Le plus grand écart prévu des angles dièdres ne dépasse pas 4° pour AZ1 et AZ2 et quasiment nul pour AZ3 et AZ4 s'agissant de l'angle (C-N-N-C).

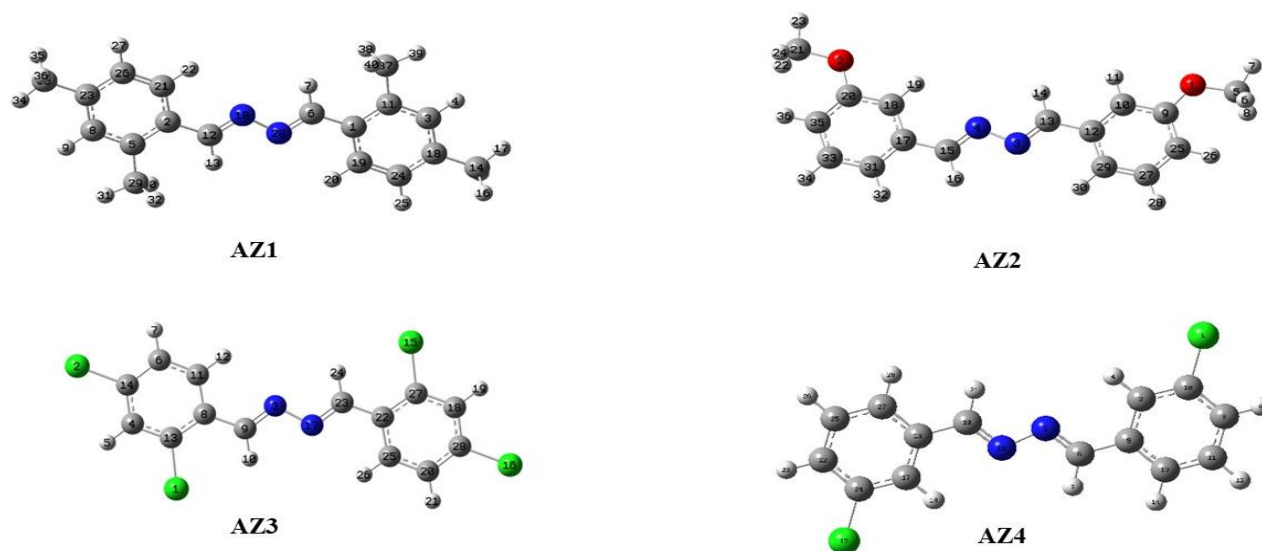


Figure 45: structures optimisées des ligands

Tableau 9 : Paramètres pertinents B3LYP et DRX expérimentaux pour le composé AZ1

AZ1	DRX	B3LYP
Longueur de liaison (Å)		
C8 N1	1.282(12)	1.287
N2 C9	1.283(12)	1.287
N2 N1	1.412(11)	1.388
C9 C10	1.465(12)	1.462
C3 C8	1.465(12)	1.462
Angle de liaison (°)		
C3 C8 N1	121.51(9)	122.9
C10 C9 N2	121.40(9)	122.7
C8 N1 N2	111.09(8)	112.4
C9 N2 N1	111.99(8)	112.5
Angle dièdre (°)		
C8 N1 N2 C9	176.80(9)	180.2
N1 N2 C9 C10	179.84(8)	179.9

**Tableau 10 : Paramètres pertinents B3LYP et XRD expérimentaux pour le composé
AZ2**

AZ2	DRX	B3LYP
Longueur de liaison (Å)		
C8 N1	1.279(17)	1.284
N2 C9	1.282(17)	1.283
N2 N1	1.409(15)	1.391
C9 C10	1.468(17)	1.396
C3 C8	1.464(17)	1.396
Angle de liaison (°)		
C3 C8 N1	120.28(12)	123
C10 C9 N2	120.75(12)	123
C8 N1 N2	111.99(11)	112.5
C9 N2 N1	111.75(11)	112.5
Angle dièdre (°)		
C8 N1 N2 C9	176.03(12)	179.99
N1 N2 C9 C10	178.05(11)	179.99

Tableau 11: Paramètres pertinents B3LYP et XRD expérimentaux pour le composé AZ3

AZ3	DRX	B3LYP
(A° Longueur de liaison)		
C8 N1	1.287	1.29
N2 C9	1.287	1.29
N2 N1	1.412	1.408
C9 C10	1.469	1.46
C3 C8	1.469	1.46
Angle de liaison (°)		
C3 C8 N1	120.40	120.8
C10 C9 N2	120.40	120.8
C8 N1 N2	111.56	111.56
C9 N2 N1	111.56	111.56
Angle dièdre (°)		
C8 N1 N2 C9	180	180
N1 N2 C9 C10	179.97	179.9

Tableau 12: Paramètres pertinents B3LYP et XRD expérimentaux pour le composé AZ4

AZ4	DRX	B3LYP
Longueur de liaison (Å)		
C8 N1	1.282	1.29
N2 C9	1.282	1.29
N2 N1	1.415	1.393
C9 C10	1.485	1.48
C3 C8	1.485	1.48
Angle de liaison (°)		
C3 C8 N1	121.57	121.8
C10 C9 N2	121.57	121.8
C8 N1 N2	111.23	111.3
C9 N2 N1	111.23	111.3
Angle dièdre (°)		
C8 N1 N2 C9	180	180
N1 N2 C9 C10	179.37	179.7

IV.4 Paramètres de la chimie quantique

Différentes théories ont été découvertes pour étudier les phénomènes chimiques en particulier la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité dérivant de la DFT [33]

IV.4.1 La théorie des orbitales frontières

Dans les années 70, Fukui a introduit le concept d'orbitales frontières, mettant en avant l'importance des orbitales moléculaires HOMO (la plus haute occupée) et LUMO (la plus basse vacante). Ces orbitales jouent un rôle crucial dans la réactivité des molécules : la HOMO renseigne sur le caractère nucléophile de la molécule, tandis que la LUMO renseigne sur son caractère électrophile. Les énergies des orbitales frontières (EHOMO, ELUMO) et l'énergie gap (ΔE) entre elles sont des paramètres essentiels en chimie quantique, influençant la réactivité et la stabilité des structures moléculaires. Une faible énergie gap indique une réaction plus probable [34].

IV.4.2 Descripteurs globaux de réactivité

Le calcul de certains paramètres de réactivité chimique globale dérivant de la DFT, est estimé sur la base des valeurs des énergies HOMO et LUMO correspondantes, tels que le potentiel chimique (μ), l'électronégativité (χ), la dureté chimique (η) et la douceur (S) le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A) [33-36].

Ils ont été examinés sur la base de l'optimisation en phase gazeuse. Ils sont calculés d'après les équations ci-dessous.

Ils ont été examinés sur la base de l'optimisation en phase gazeuse. Ils sont calculés d'après les équations ci-dessous.

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad [35]$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad [35]$$

L'électronégativité (χ), la dureté chimique globale (η) et le potentiel chimique électronique (μ) sont exprimés par [45] les formules suivantes :

$$\eta = (I - A)/2 \quad [37]$$

$$\mu = -(I + A)/2 \quad [37]$$

$$\chi = (I + A)/2 \quad [37]$$

$$S = 1/\eta \quad [38]$$

IV.5 Résultats et discussions :

IV.5.1 Paramètres de la chimie quantique

Les paramètres chimiques quantiques à savoir les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO et le gap ($E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) d'AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4 sont représentés sur les Figure 47 et 48. Les résultats ont montré que les HOMO et LUMO des quatre ligands sont répartis sur l'ensemble des structures. Ceci est attendu puisque les molécules contiennent un système conjugué d'électrons et de cycles aromatiques. On peut noter que le plus petit écart d'énergie ΔE gap de AZ3 (3.83 eV), par rapport à celui de AZ1 (3.838 eV), AZ2 (3.910 eV) et AZ4 (4.05 eV), indique un transfert de charge plus facile du niveau HOMO au niveau LUMO et une plus grande réactivité pour AZ3 et AZ1. De plus, l'orbitale moléculaire frontière (FMO) joue un rôle important dans les propriétés électriques et optiques [39]. Les paramètres des

descripteurs de réactivité sont illustrés dans le tableau 8 et sont calculés selon les équations ci-dessus

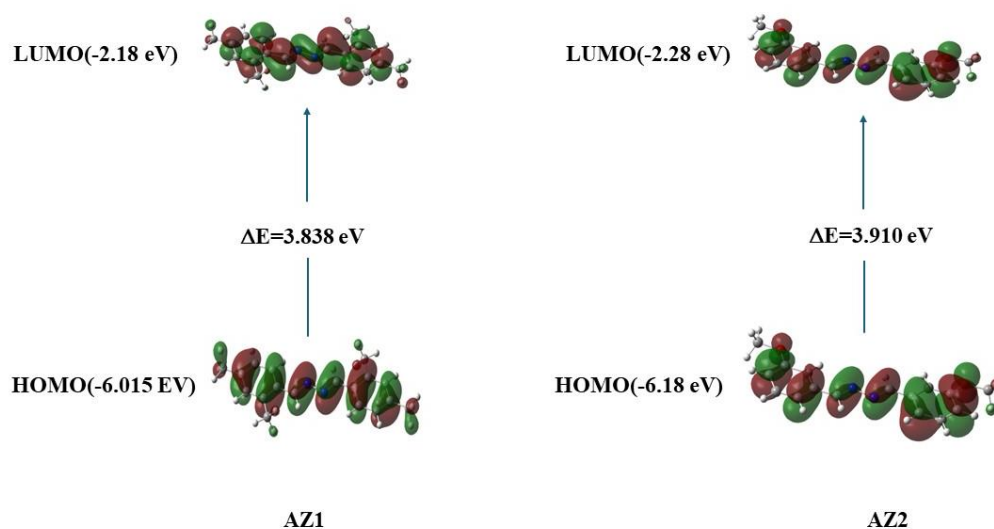


Figure 46: orbitales moléculaires (FMO) des composés AZ1 et AZ2

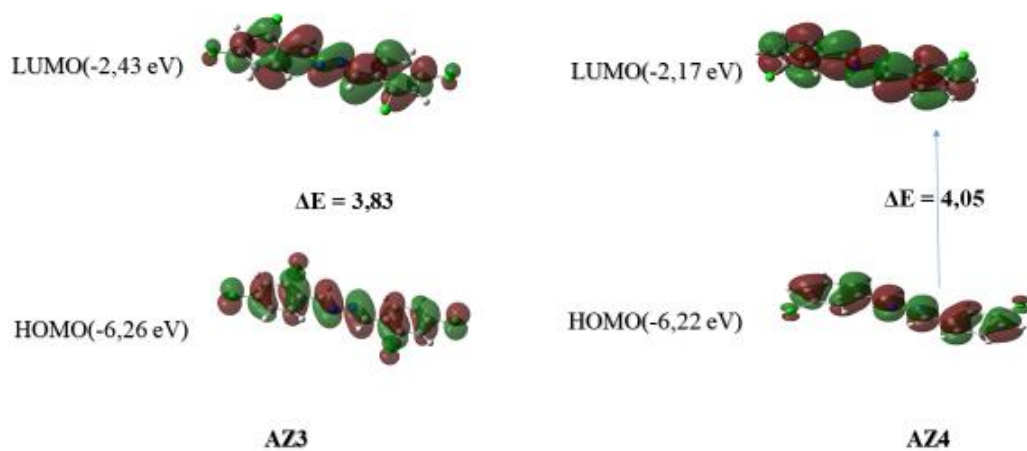


Figure 47: orbitales moléculaires (FMO) des composés AZ3 et AZ4

Tableau 13: Les orbitales moléculaire frontière (FMO) calculées et les descripteurs moléculaires pour les composés AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4

Parameters		AZ1	AZ2	AZ3	AZ4
FMO	E(LUMO) (eV)	-2.18	-2.28	-2.43	-2.17
	E(HOMO) (eV)	-6.015	-6.18	-6.26	-6.22
	ΔE (eV)	-3.835	-3.9	-3.83	-4.05
	E(LUMO+1) (eV)	-1.03	-1.13	-1.17	-0.86
	E(HOMO-1) (eV)	-6.79	-6.49	-6.69	-6.53
	E(HOMO-1)- E(LUMO+1) (eV)	-5.76	-5.36	-5.67	-5.26
Descripteurs moléculaires	potentiel d'Ionisation (I)	6.015	6.18	6.26	6.22
	Affinité électronique (A)	2.18	2.28	2.43	2.17
	Dureté chimique (η)	1.9175	1.95	1.915	2.025
	Douceur chimique (S)	0.95875	0.975	0.522	0.493
	Electronégativité (χ)	4.0975	4.23	4.345	4.195
	Potentiel chimique (μ)	-4.0975	-4.23	-4.345	-4.915

IV.5.2 Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

IV.5.2.1 Introduction

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est une propriété utile pour analyser et prédire les sites chimiquement réactifs d'une molécule. Associé à la représentation visuelle de la densité électronique, c'est un descripteur très intéressant pour déterminer les sites électrophiles et les sites nucléophiles ainsi que les interactions de liaisons d'hydrogène [40-42].

IV.5.2.2 Illustration

La surface électrostatique moléculaire est générée à l'aide du logiciel Gaussian09 et l'ensemble de base B3LYP/6-31G (d, p). Les Cartes MEP du potentiel électrostatique moléculaire des quatre molécules sont illustrées à la Figure 49. Ainsi les régions rouges sont localisées autour des atomes d'azote et du chlore, ils possèdent un potentiel électrostatique négatif et une forte répulsion et sont candidats à une attaque électrophile, tandis que les régions de forte attraction sont les plus grandes régions possibles avec des couleurs bleues, attribuées aux atomes d'hydrogène qui sont observées près des C-H du cycle aromatiques et des groupes méthyle,

ils fournissent des régions hautement réactives privilégiés pour les attaques nucléophiles respectivement[41,42].

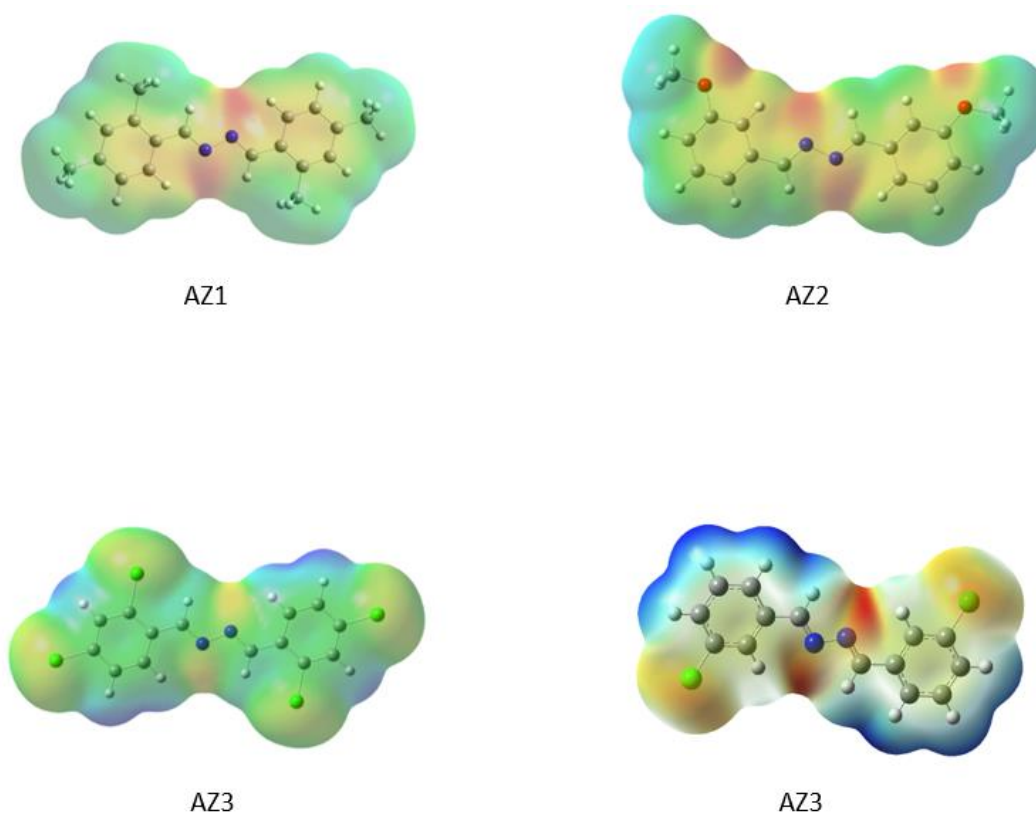


Figure 48: Meps des ligands

IV.6 Evaluation de l'activité anticholinestérase in vitro et par le docking moléculaire

IV.6.1 Docking moléculaire

Le docking moléculaire (amarrage moléculaire en Français) peut être défini comme un processus d'optimisation, qui décrirait l'orientation "la mieux adaptée" d'un ligand qui se lie à une protéine d'intérêt particulier. Il représente une méthode qui prédit l'orientation préférée d'une molécule à une seconde lorsqu'elles sont liées les unes aux autres pour former un complexe stable tel que l'énergie libre du système global est minimisé [43].

IV.6.1.1 Étude par le Docking moléculaire

Les calculs du Docking moléculaire ont été effectués avec Autodock vina [44] et le programme Chimera a été utilisé pour la préparation de la protéine cible et des molécules de ligand [45]. La structure cristalline de l'acétylcholinestérase humaine recombinante co-cristallisée avec

l'inhibiteur (-)-galantamine (GNT) a été téléchargée à partir de la banque de données sur les protéines (PDB : 4ye6) [46]. Tous les résidus non standard à l'exception du ligand co-cristallisé (-)-galantamine ont été récupérés. Des atomes d'hydrogène ont été ajoutés et des charges ont été attribuées aux structures. Le ligand natif (-)-galantamine a été séparé de la structure protéique pour l'auto-amarrage (protocole de validation d'amarrage). Le site actif a été défini avec le logiciel chimère comme une boîte entourant la (-)-galantamine native. La boîte de liaison était centrée sur les coordonnées (-10,49, -44,02, 30,13) et dimensionnée à (12,63 * 9,03 * 12,70) Å³.

IV.6.1.2 Redocking

Le Redocking du ligand natif (-)-galantamine dans l'AChE a été réalisé afin de valider le protocole de docking. Le calcul de l'écart quadratique moyen (RMSD) à partir d'un composé de référence (ligand co-cristallisé) mesure la qualité géométrique d'une pose de liaison putative. Son énergie de liaison à la protéine cible s'est avérée être de - 10,7 Kcal/mol. Le RMSD calculé entre les rayons X (-)-galantamine et la meilleure pose de ligand amarré a été évalué par le serveur Web Dock RMSD [47] et s'est avéré être de $0,265 \leq 2$ Å [48], voir Figure (49).

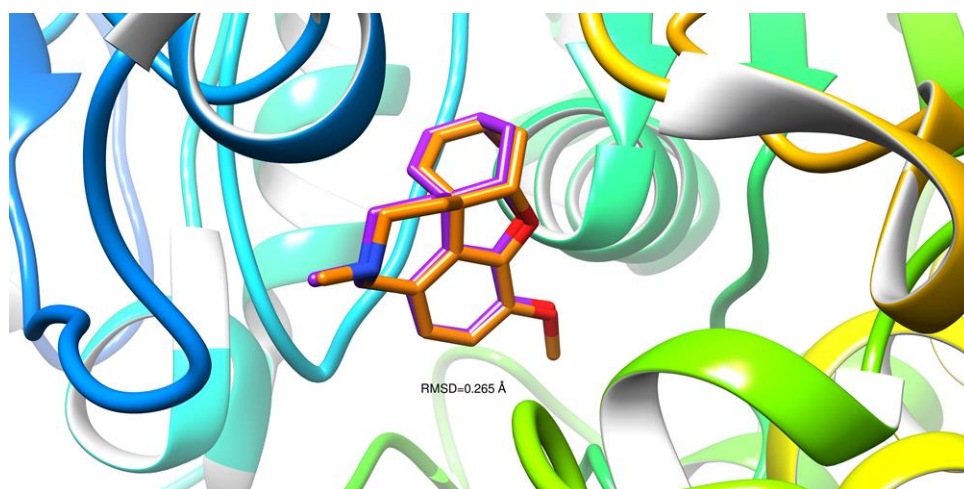


Figure 49 : Superposition de la (-) -galanthamine co-cristallisée (orange) et de la meilleure pose ancrée (violet) avec une valeur RMSD de 0,265 Å. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

Les résultats indiquent clairement que le protocole d'amarrage peut être fiable et peut être utilisé pour évaluer les énergies de liaison et le mode de liaison des molécules étudiées au sein du site actif de l'AChE. Ils suggèrent que parmi les quatre azines étudiées, AZ4 est le plus

efficace en tant qu'inhibiteur de l'enzyme AChE, car il présente la plus faible valeur d'énergie libre ($\Delta G = -8,93$ kcal/mol), ce qui indique une interaction plus forte avec le site actif de l'enzyme. AZ1 ($\Delta G = -8,3$ kcal/mol), bien qu'un peu moins efficace qu'AZ4, montre une meilleure inhibition que AZ3 ($\Delta G = -8$ kcal/mol) et AZ2 ($\Delta G = -7,6$ kcal/mol). Cependant, malgré leurs capacités inhibitrices, aucune des azines testées n'atteint l'efficacité de la (-)-galantamine, le composé de référence, qui a la plus faible valeur de ΔG ($-10,7$ kcal/mol). Les Figures (50-53) montrent que les quatre ligands interagissent dans la même cavité avec quelques distorsions, par rapport à celles optimisées, et adoptent de nouvelles conformations dues aux interactions avec les acides aminés formant le site actif de l'AChE. Afin d'approfondir le mode de liaison des quatre ligands azines, le serveur Web PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) [49] a été utilisé pour analyser ces interactions. Les principales interactions trouvées entre les ligands et les résidus formant le site actif sont présentées dans le tableau 11, comme le montre les Figures (51-54), AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4 lorsqu'ils sont situés dans la même cavité, interagissent principalement avec les résidus du sous-site anionique périphérique (TRP 86, TYR 337 et TYR 341) et la poche de liaison acyle (ABP).

Parmi les résidus mentionnés dans le tableau 11, tels que le Tryptophane 86 (TRP86), la Tyrosine 337 (TYR337), La Phénylalanine 338 (PHE338), la Tyrosine 124 (TYR124), la Phénylalanine 297 (PHE297), la Leucine 130 (LEU130), la Tyrosine 133 (TYR133), la Tyrosine 341 (TYR341) et le Tryptophane 286 (TRP286). Les suivants sont cruciaux pour l'acétylcholinestérase (AChE) en raison de leurs rôles clés dans l'interaction avec les ligands et la catalyse enzymatique :

-Le Tryptophane 86 (TRP86) : Ce résidu est particulièrement important pour les interactions hydrophobes et les interactions π - π avec des ligands aromatiques. TRP86 joue un rôle majeur dans l'ancrage des ligands au sein du site actif de l'AChE, contribuant ainsi à la spécificité et à l'affinité de la liaison.

-La Tyrosine 337 (TYR337) : TYR337 est crucial pour ses capacités à former des liaisons hydrogène et des interactions π - π avec les ligands. Ce résidu aide à stabiliser les ligands dans le site actif, influençant directement l'efficacité de l'inhibition de l'enzyme.

-Le Tryptophane 286 (TRP286) : Similaire à TRP86, TRP286 est essentiel pour ses interactions hydrophobes et π - π . Il contribue également à la fixation des ligands, renforçant l'affinité de ces derniers pour le site actif de l'AChE.

-La Phénylalanine 338 (PHE338), dotée d'un cycle benzénique hydrophobe, contribue à la stabilisation des ligands grâce à des interactions hydrophobes. PHE338 peut également former des interactions π - π qui aident à stabiliser les ligands aromatiques dans le site actif.

-La Tyrosine 124 (TYR124), avec son cycle benzénique et son groupe hydroxyle, participe activement aux liaisons hydrogène avec les groupes polaires des ligands. Elle peut également jouer un rôle dans les interactions hydrophobes, renforçant ainsi l'ancrage des ligands.

-La Phénylalanine 297 (PHE297) comporte un groupe phényle, qui est un cycle aromatique hydrophobe. Ce résidu stabilise les ligands grâce à des interactions hydrophobes et peut également former des interactions π - π avec des cycles aromatiques présents dans les ligands.

Ces résidus jouent des rôles essentiels dans l'activité de l'AChE, en influençant à la fois la liaison des ligands et la catalyse de l'acétylcholine. On a découvert par simulation d'amarrage que ces acides aminés contribuent à la stabilité des quatre complexes par le biais de liaisons hydrogène et d'interactions hydrophobes, comme le montre le tableau 11 :

**Tableau 14 : Interactions de résidus du Docking moléculaire (longueur de liaison Å)
pour les composés AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4**

Composé	Liaison hydrogène	Liaison Hydrophobe
AZ1	TYR337 (2.9, 3.6)	TRP86 (3.52, 3.33); LEU130 (3.0); TYR133 (3.60); PHE297 (3.21, 3.49); TYR337 (3.75); PHE338 (3.67, 3.37); TYR341 (π - π) (4.77)
AZ2	TYR124 (2.99) PHE295 (4.04) TYR337 (3.18, 3.27)	TRP86 (3.88, 3.45); PHE297 (3.51); TYR337 (3.23); PHE338 (2.99); TYR341 (3.25, 3.78)
AZ3	TYR124 (2.06, 2.12) TYR337 (3.17, 3.34)	TRP86 (4.88); PHE297 (3.51); TRP286 (3.99); PHE338 (3.52); TYR341 (3.38) TYR337 (3.81) TYR341 (3.79, 3.90)
AZ4	TYR124 (2.41), TYR337 (3.11, 2.28, 2.21)	TRP286(3.60), TYR337(3.80), PHE338(3.88, 3.95), TYR341(3.83, 3.77)

Cela nous mène aux constatations suivantes :

AZ1 : Présente des interactions hydrophobes modérées avec TYR337(3.60 Å) et TRP86(3.52 Å), et des liaisons hydrogènes fortes avec TYR337(2.9 Å et 3.6 Å). AZ1 par son cycle phényle fait une interaction π - π en mode T avec Tyr341 (4,77 Å) qui est proche de la triade catalytique [50]

AZ2 : Montre des interactions hydrophobes modérées à fortes avec TYR337 (3.18 Å et 3.27 Å), PHE338 (2.99 Å), et des liaisons hydrogène fortes à modérées avec TYR124 (2.99 Å) et TYR337 (3.18 Å et 3.27 Å), respectivement.

AZ3 : forme des interactions hydrophobes modérées avec TYR337 (3.81 Å et 3.79 Å) et PHE338 de 3.52 Å, mais plus faibles avec TRP86 (distance de 4.88 Å)

AZ4 : Se distingue par des interactions hydrophobes fortes avec TYR337 (3.11 Å, 2.28 Å et 2.21 Å) à modérés TYR341 (3.83 Å et 3.77 Å), et PHE338 (3.88 Å et 3.95 Å), TRP286 avec une distance de 3.60 Å et des liaisons hydrogène fortes avec TYR124 de 2.41 Å et TYR337 (3.11 Å, 2.28 Å et 2.21 Å).

En conclusion, **AZ4** se distingue par ses interactions hydrophobes fortes et ses liaisons hydrogène robustes, ce qui suggère une meilleure affinité pour l'AChE comparé aux autres azines. Les autres azines présentent des interactions significatives mais avec des variations dans la force des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogènes

Ces informations fournissent des indices précieux sur la façon dont les azines se lient à l'AChE et peuvent être utilisées pour optimiser la conception de nouveaux inhibiteurs.

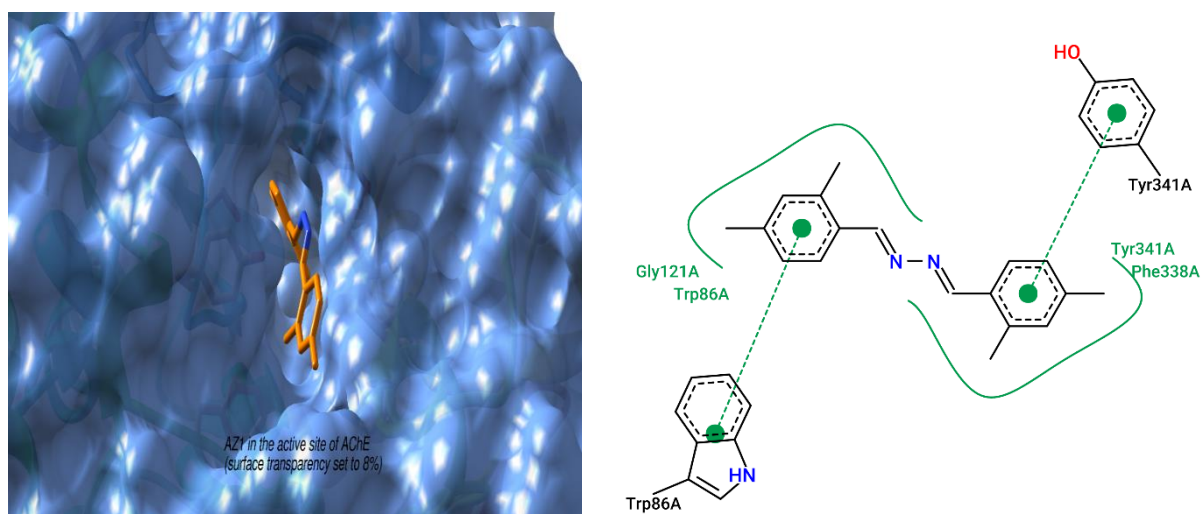


Figure 50: Représentation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ1 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).

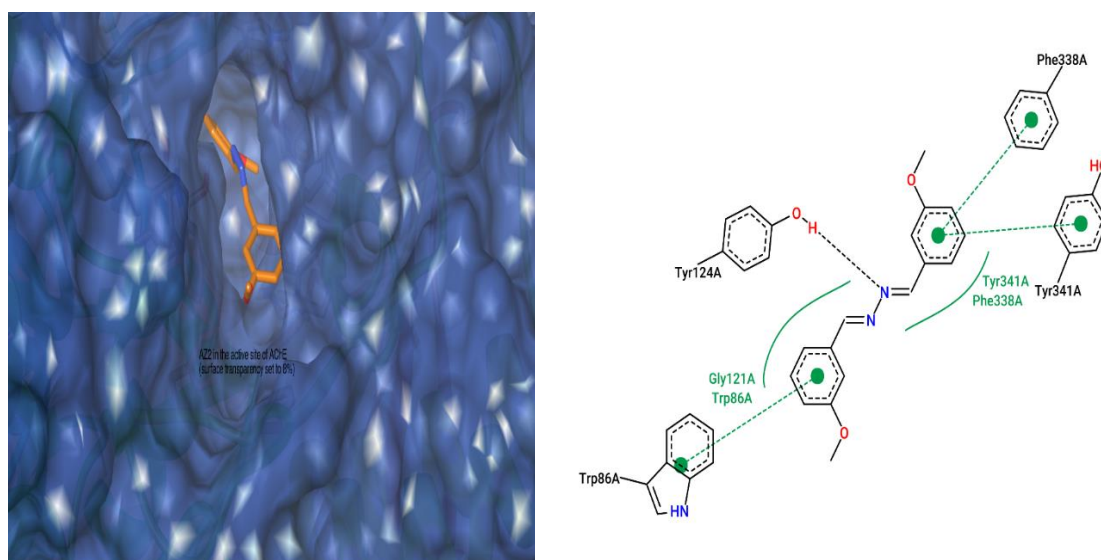


Figure 51: Représentation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ2 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).

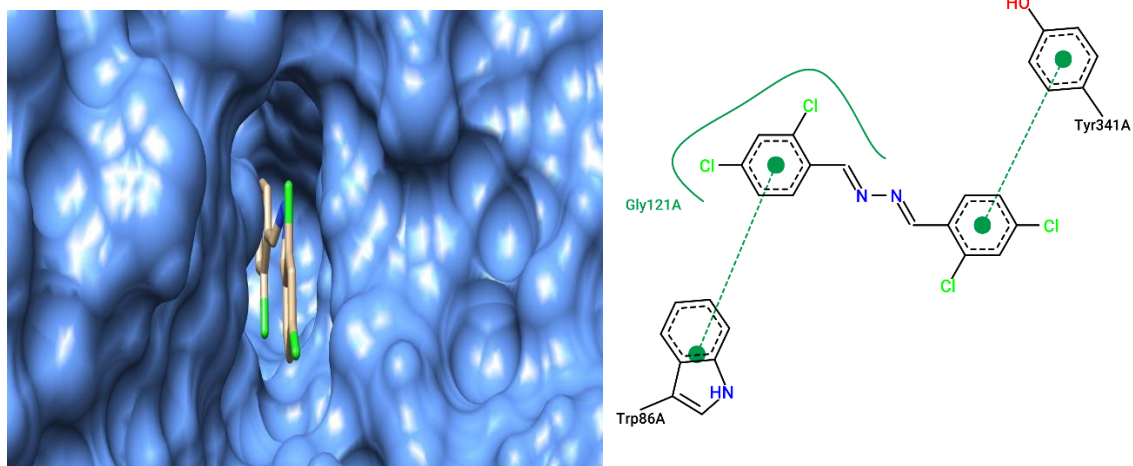


Figure 52: Représentation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ3 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).

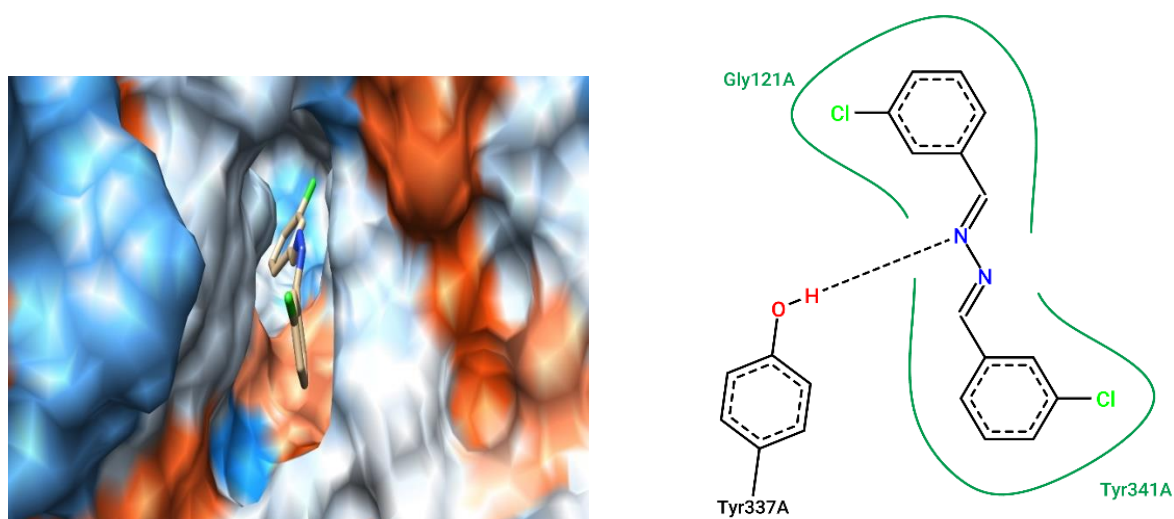


Figure 53: Représentation 3D (à gauche) et 2D (à droite) des interactions entre AZ4 et le site actif de l'AChE (l'enzyme est représentée comme une surface et les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté).

IV.6.2 Évaluation In vitro des activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE)

Pour vérifier l'efficacité de l'approche in silico, des Tests in vitro de l'inhibiteur des cholinestérases ont bien été validés par les résultats théoriques

IV.6.2.1 Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative qui touche en particulier les personnes âgées, caractérisée par une perte de mémoire et des troubles de communication et du raisonnement voir même la mort des cellules cérébrales (Cavalli et coll., 2008) [51]. En dépit des progrès significatifs de la neuropharmacologie, il n'existe toujours pas de traitement curatif efficace pour cette maladie qui est causée essentiellement par une synthèse réduite du neurotransmetteur acétylcholine (ACh), un neurotransmetteur responsable des fonctions cognitives du cerveau. Les enzymes cholinestérases telles que l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) provoquent l'hydrolyse d'acétylcholine (ACh), et mettent fin à la neurotransmission cholinergique par une division rapide de de cette dernière, c'est pourquoi leur inhibition sélective augmente la concentration d'acétylcholine (ACh) dans le cerveau et par conséquent freine cette pathologie [52,53]. En effet de nombreux inhibiteurs disponibles comme la tacrine, le donépézil, le rivastigmine et la galanthamine [54] utilisés comme médicaments pour le traitement de la MA (la Figure 55) mais sont limités pour leurs effets indésirables graves, comme l'hépatotoxicité et l'anxiété [55,56]. Ainsi, la synthèse de nouveaux agents anti-Alzheimer avec moins d'effets secondaires demeure un domaine d'intérêt actuel pour les scientifiques, en ciblant les mécanismes cholinergiques de la MA. Récemment, les bases de Schiff ont attiré beaucoup d'attention en raison de leur rôle potentiel en tant que ligands, capables d'inhiber l'AChE (20) [57]. Encouragés par ces résultats, nous rapportons ci-après l'évaluation des activités inhibitrices contre les enzymes de l'AChE et BChE, de nos ligands bases de Schiff de type azine.

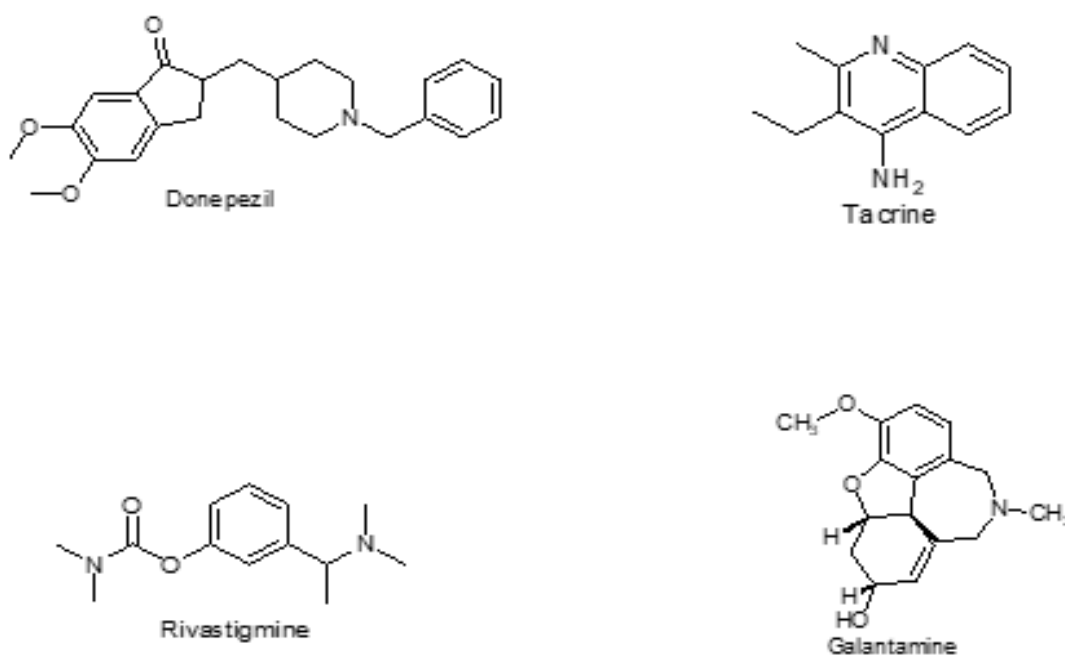


Figure 54: Quelques Médicaments pour Anti-Alzheimer

IV.6.2.2 Activité anticholinestérase in vitro

La méthode standard d'Ellman [58] est utilisée pour quantifier l'inhibition de l'AChE et calculer le taux d'inhibition IC_{50} (concentration diminuant l'activité enzymatique de moitié). Suite au clivage de l'acétylthiocholine par l'AChE, cette réaction produit de la thiocholine qui réagit avec le 5,5' dithiobisnitrobenzoate (DTNB) pour former un anion de couleur jaune (figure 11). dont le principe de la réaction est résumé dans la Figure 56.

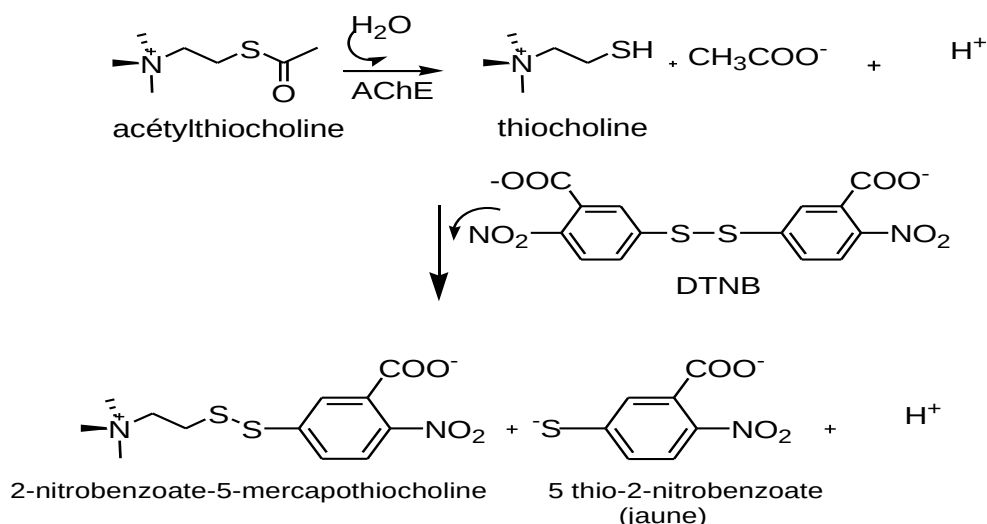


Figure 55: Principe de la réaction colorimétrique d'Ellman

IV.6.2.3 Protocole général

Les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase ont été mesurées par dosage colorimétrique quantitatif selon la méthode décrite par Rhee et al. [59] basé sur la méthode d'Ellman [58]. L'iodure d'acétylthiocholine et le chlorure de butyrylthiocholine ont été utilisés comme substrats réactionnels. Le 5,5'-dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque) (DTNB) a été utilisé pour la mesure de l'activité cholinestérase. Le volume de réaction total (200 µL) composé de 150 µL de tampon phosphate de sodium (pH 8,0), 10 µL de la solution d'échantillon dissoute dans l'éthanol à différentes concentrations et 20 µL de solution AChE ou BChE dans le tampon ont été mélangés et incubés pendant 15 min à

25 ° C, 10 µL de DTNB (réactif d'Ellman) ont été ajoutés plus tard. La réaction a ensuite été initiée par l'ajout de 10 µL d'iodure d'acétylthiocholine, ou 10 µL de chlorure de butyrylthiocholine. L'hydrolyse de ces substrats a été contrôlée par spectrophotométrie par la formation d'un anion jaune (5-thio-2nitrobenzoate) à la suite de la réaction du DTNB avec la thiocholine, libéré par l'hydrolyse enzymatique de l'iodure d'acétylthiocholine ou du chlorure de butyrylthiocholine, respectivement à une longueur d'onde de 412 nm. La galantamine a été utilisée comme composé de référence. Le pourcentage d'inhibition a été calculé selon la formule rapportée ci-dessous :

$$\% I = (A_c - A_s) / A_c \times 100 \quad [58]$$

Où A_c est l'absorbance du contrôle et A_s est l'absorbance de l'échantillon à tester.

IV.6.2.4 Résultats et discussion de l'inhibition de l'activité anticholinestérase et interactions énergétiques.

Les activités inhibitrices des composés cibles contre AChE et BChE ont été testées en utilisant la méthode spectrophotométrique d'Ellman et al [58]. En utilisant la galantamine comme étalon de référence. Les valeurs IC_{50} pour l'inhibition de l'AChE et le profil des interactions énergétiques des ligands sont résumées dans le tableau 15. Les ligands AZ1, AZ2 et AZ4 se sont avérés posséder une activité contre l'AChE, affichant des activités inhibitrices de l'ordre du microgramme. Le composé AZ4 montre le taux d'inhibition le plus élevé avec une valeur ($IC_{50} = 17.43 \pm 0.10$ µg/ml), supérieure à AZ1 ($IC_{50} = 23,60 \pm 0,63$ µg/ml) légèrement plus puissant par rapport à AZ2 avec ($IC_{50} = 28,59 \pm 0,07$ µg/ml) mais les trois ligands possèdent une activité supérieure à celle du standard utilisé ($IC_{50} = 6,27 \pm 1,15$ µg/ml). De plus seulement le ligand AZ1 inhibait la BChE avec une valeur de l'ordre ($IC_{50} = 57,88 \pm 0,45$ µg/ml),

relativement acceptable par rapport à la valeur standard ($IC_{50} = 34,75 \pm 1,99 \mu\text{g/ml}$). Contrairement aux ligands AZ2 et AZ4 qui étaient inactifs vis-à-vis de la BChE. Par contre les résultats relatifs au composé AZ3 n'ont révélé aucune activité inhibitrice des deux enzymes AChE et BChE. Les calculs d'amarrage ont été trouvés en accord avec les résultats des activités d'inhibition vis-à-vis de l'AChE in vitro sauf pour le ligand AZ3. En effet, les valeurs d'énergie libre calculées des interactions ont confirmé que AZ4 ($\Delta G = -8,93 \text{ kcal/mol}$) > AZ1 ($\Delta G = -8,3 \text{ kcal/mol}$) > AZ3 ($\Delta G = -8 \text{ kcal/mol}$) > AZ2 ($\Delta G = -7,6 \text{ kcal/mol}$) mais les quatre ligands ne montrent pas plus d'inhibition que la (-)-galantamine ($\Delta G = -10,7 \text{ kcal/mole}$) en considérant l'inhibition de l'AChE.

Tableau 15: Résultats in vitro et in silico relatifs à l'inhibition de l'AChE et la BChE

COMPOSÉ	AChE ^a IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	BChE ^a IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	ΔG Kcal/mol
AZ1	23.60±0.63	57.88±0.45	-8.3
AZ2	28.59±0.07	NA	-7.6
AZ3	NA	NA	- 8
AZ4	17.43±0.10	NA	-8.93
^b GALANTAMINE	6.27±1.15	34.75±1.99	-10.7

^a IC_{50} les valeurs représentent les moyennes $\pm$ SD de trois mesures parallèles ($p < 0.05$).

^bComposés de référence ; AChE : acétylcholinestérase ; BChE : butyrylcholinestérase

NA : pas d'activités

IV.6.3 Relation structure activité :

En examinant de manière approfondie l'influence des divers substituants sur les noyaux aromatiques de nos azines sur les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE), plusieurs observations importantes émergent.

Tout d'abord d'après les résultats expérimentaux, le ligand **AZ4** s'est révélé être le plus efficace pour inhiber l'AChE parmi tous les ligands étudiés. Ce ligand comporte un atome de chlore en position méta (3-Cl) sur les cycles aromatiques, ce qui semble conférer une meilleure affinité pour le site actif de l'AChE, conduisant à une inhibition plus marquée. Cette observation suggère que la présence d'un substituant électroattracteur, comme le chlore en position méta, joue un rôle crucial dans l'amélioration de l'activité inhibitrice contre l'AChE.

En comparaison, le ligand **AZ1**, qui porte deux groupements méthyles en positions ortho et para sur les cycles aromatiques, montre une inhibition de l'AChE, mais à un degré inférieur à celui d'AZ4. Les groupements méthyles, étant légèrement donneurs d'électrons, peuvent influencer la distribution électronique des cycles aromatiques, mais ne semblent pas offrir autant d'avantages pour l'inhibition de l'AChE que le substituant chlore d'AZ4.

Le ligand **AZ2**, qui comporte un groupement methoxy en position méta (3-OMe) sur les deux cycles aromatiques, montre également une inhibition de l'AChE, mais cette inhibition est moins prononcée que celle d'AZ1 et surtout d'AZ4. Le groupement methoxy est un substituant donneur d'électrons qui peut affecter les interactions du ligand avec le site actif de l'AChE, mais cette configuration ne semble pas être aussi favorable que celles observées pour les autres ligands.

En revanche, le ligand **AZ3**, qui porte deux groupements chlore en positions 2,4-diCl, s'est avéré inactif contre l'AChE. Cela suggère que la position des substituants chlore et leur nombre peuvent perturber les interactions optimales nécessaires pour une inhibition efficace de l'enzyme.

Quant à l'inhibition de la butyrylcholinestérase (BChE), seule **AZ1** a montré une activité significative. Cela pourrait indiquer que la configuration particulière des substituants méthyles sur AZ1 confère à ce ligand une affinité spécifique pour BChE, contrairement aux autres ligands.

En conclusion, les activités inhibitrices de l'AChE et de la BChE dépendent fortement de la nature, de la position, et du nombre de substituants attachés aux noyaux aromatiques des azines. Le chlore en position méta, comme dans AZ4, favorise une forte inhibition de l'AChE, tandis que les configurations méthyl et methoxy, bien qu'inhibitrices, sont moins efficaces. L'absence d'activité de certains ligands comme AZ3 met en évidence l'importance cruciale de la position et de la combinaison des substituants pour l'efficacité inhibitrice des azines.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons réussi à synthétiser quatre ligands de bases de schiff de type azines symétriques, dont deux nouvelles bases de Schiff d'azines nommées (1E,2E)-1,2-bis(2,4-diméthylbenzylidène) hydrazine (AZ1) et (1E,2E)-1,2-bis(3-méthoxybenzylidène) hydrazine (AZ2), avec des rendements satisfaisants. Les structures de ces composés, AZ1 et AZ2, AZ3 et AZ4 ont été confirmées à l'aide de données spectrales FT-IR, RMN et UV-visible, ainsi que par une analyse de diffraction des rayons X. Les structures DRX révèlent que les molécules d'AZ1 sont liées entre elles par des interactions hydrogène de type C-H... π , tandis que la structure cristalline d'AZ2 est stabilisée par de faibles liaisons hydrogène intermoléculaires C-H...O. Des interactions hydrogène de type C-H...Cl et des interactions $\pi\cdots\pi$ stabilisent les structures en connectant les molécules de AZ3 et AZ4. Les groupes imines dans les quatre azines adoptent une configuration E/E. Des calculs théoriques ont été réalisés au niveau DFT/B3LYP, incluant l'optimisation des paramètres structuraux, le calcul des fréquences vibratoires IR, des études HOMO-LUMO, MEPS, ainsi que des simulations de docking moléculaire pour tous les ligands. Par ailleurs, nous avons évalué les activités in vitro de ces composés en tant qu'inhibiteurs des enzymes anticholinestérases, acétylcholinestérase (AChE) et butyrylcholinestérase (BChE), en utilisant la méthode d'Ellman. Les résultats montrent qu'AZ1, AZ2 et AZ4 présentent une inhibition vis-à-vis de l'AChE. Cependant, les mesures sur la BChE révèlent que seul AZ1 est un inhibiteur potentiel tandis que les autres composés ne montrent aucune activité contre cette enzyme. En somme, ces résultats mettent en évidence les propriétés prometteuses de nos azines en tant qu'inhibitrices d'enzymes de l'AChE, soulignant leur potentiel dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques. En accord avec les simulations de Docking, ces nouveaux composés pourraient servir de pistes pour des investigations supplémentaires.

Perspectives :

1. Optimisation des inhibiteurs : Des modifications structurales ciblées, en particulier sur les positions et types de substituants sur les noyaux aromatiques, pourraient améliorer encore l'efficacité inhibitrice de ces azines, tant sur l'AChE que la BChE.
2. Études de toxicité et pharmacocinétique : Pour évaluer leur potentiel thérapeutique, des études complémentaires sur la toxicité, la biodisponibilité et la pharmacocinétique de ces composés sont nécessaires.
3. Simulations de dynamique moléculaire : Des études plus approfondies par simulation de dynamique moléculaire pourraient aider à mieux comprendre les interactions des ligands avec les enzymes cibles, permettant de concevoir des dérivés encore plus efficaces.
4. Exploration d'autres cibles biologiques : Les azines synthétisées pourraient également être testées sur d'autres enzymes ou récepteurs impliqués dans des maladies neurodégénératives, afin d'explorer leur potentiel plus large comme agents thérapeutiques.

En somme, cette étude ouvre la voie à de futures investigations pour le développement d'inhibiteurs puissants et sélectifs de cholinestérases, avec des applications potentielles dans le traitement des maladies neurodégénératives.

RÉFÉRENCES

- [1] Safari, J., Gandomi-Ravandi, S., 2014. Structure, synthesis and application of azines: a historical perspective. *RSC Adv.* 4, 46224–46249.
- [2] De L Correia, N.R., Nogueira, T.C.M., Pinheiro, A.C., De Souza, M.V.N., Gomes, L.R., Low, J.N., Wardell, J.L., Wardell, S.M.S.V., 2018. Crystal structures and Hirshfeld surface analyses of halogen substituted azine derivatives, 1,4-bis(halophenyl)-2,3-diazabuta-1,3-dienes. *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials* 233, 135–143.
- [3] Hazarika, P.J., Gupta, P., Gunnam, A., Thakuria, R., Nangia, A.K., Nath, N.K., 2024. Flexible Chlorinated Azine Molecular Crystals and Their Photothermally Driven Actuation. *Crystal Growth & Design* 24, 763–773.
- [4] Griffiths, P. R., & de Haseth, J. A. (2007). "Fourier Transform Infrared Spectrometry." John Wiley & Sons.
- [5] Karrouchi, K., Brandán, S.A., Sert, Y., El-Marzouqi, H., Radi, S., Ferbinteanu, M., Faouzi, M.E.A., Garcia, Y., Ansar, M. 2020. Synthesis, X-ray structure, vibrational spectroscopy, DFT investigation and biological evaluation studies of (E)-N'-(4-(dimethylamino)benzylidene)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carbohydrazide. *Journal of Molecular Structure*, 1219, 128541.
- [6] Subramanian, N., Sundaraganesan, N., Jayabharathi, J. 2010. Molecular structure, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR, UV) studies and first-order molecular hyperpolarizabilities of 1,2-bis(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) hydrazine by density functional method. *Spectrochimica Acta Part A*, 76, 259–269, doi:10.1016/j.saa.2010.03.033.
- [7] Mohammadiannejad, K., Ranjbar-Karimi, R., Haghighat, F. 2021. Synthesis of azine and hydrazone-based triarylmethanes. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 41, 564–575.
- [8] Bhavani, R., Kanagathara, N., Marchewka, M.K., Janczak, J. 2023. Structural and spectroscopic characterization of the products formed in aqueous solution of hydrazine and maleic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1271, 134077.
- [9] Galic, N., Dijanošić, A., Kontrec, D., Miljanic, S. 2012. Structural investigation of aroylhydrazones in dimethylsulphoxide/water mixtures. *Spectrochimica Acta Part A*, 95, 347–353.

- [10] Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., Vyvyan, J.R. 2014. Introduction to Spectroscopy. Cengage Learning.
- [11] Claridge, T.D.W. 2009. High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. Elsevier.
- [12] Karrouchi, K., Brandán, S.A., Karbane, M.E., Sert, Y., Radi, S., Ferbinteanu, M., Garcia, Y., Ansar, M. 2021. Synthesis, structural, molecular docking and spectroscopic studies of (E)-N'-(4-methoxybenzylidene)-5-methyl-1H-pyrazole-3-carbohydrazide. *Journal of Molecular Structure*, 1225, 1–15.
- [13] Safin, D.A., Robeyns, K., Garcia, Y. 2012. Solid-state thermo- and photochromism in N,N-bis(5-X-salicylidene)diamines (X = H, Br). *RSC Advances*, 2, 11379–11388.
- [14] Guieu, S., Rocha, J., Silva, A.M.S. 2013. Supramolecular organization of bis(3-halo-4-dimethylaminobenzylidene)hydrazines. *Journal of Molecular Structure*, 1035, 1–5.
- [15] Ilhan, S., Baykara, H., Seyitoglu, M.S., Levent, A., Özdemir, S., Dünder, A., Öztomsuk, A., Cornejo, M.H. 2014. Preparation, spectral studies, theoretical, electrochemical and antibacterial investigation of a new Schiff base and its some metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1075, 32–42.
- [16] Cullity, B.D., Stock, S.R. 2001. Elements of X-ray Diffraction. Prentice Hall.
- [17] Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A. 1993. Completion and refinement of crystal structures with SIR 92. *Journal of Applied Crystallography*, 26, 343–350.
- [18] Sheldrick, G.M. 2015. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A*, 71, 3–8.
- [19] Farrugia, L.J. 2012. WinGX and ORTEP for Windows: an update. *Journal of Applied Crystallography*, 45, 849–854.
- [20] Boudebous, K., Boulebd, H., Boulcina, R., Bendjeddou, L., Bensouici, C., Merazig, H., Debache, A. 2020. Synthesis, crystal structure, biological evaluation, docking study, and DFT calculations of 1-amidoalkyl-2-naphthol derivative. *Journal of Molecular Structure*, 1212, 128–179.
- [21] Flack, H.D. 1983. On enantiomorph-polarity estimation. *Acta Crystallographica Section A*, 39, 876–881.

- [22] Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M., van de Streek, J. 2006. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, 39, 453–457.
- [23] Li, W.-J., Han, H.-F. 2016. Crystal structure of (E, E)-2,4-dihydroxyacetophenone azine dimethylformamide disolvate. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 72, 467–469.
- [24] Allen, F.H., Kennard, O., Watson, D.G., Brammer, L., Orpen, A.G., Taylor, R. 1987. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (12), S1–S19.
- [25] (a) Dinda, R., Majhi, P.K., Sengupta, P., Pasayat, S., Ghosh, S., Falvello, L.R., Mak, T.C.W. 2010. Alkali metal (Na^+ and K^+)-mediated supramolecular assembly of oxovanadium(V) complexes: synthesis and structural characterization. *Polyhedron*, 29, 248–253; (b) Ojala, C.R., Ojala, W.H., Britton, D. 2011. Solid-State Intermolecular Contacts Involving the Nitrile Group in p-Cyano-N-(p-cyanobenzylidene)aniline and 4,4-(azinodimethylidyne)bis-benzonitrile. *Journal of Chemical Crystallography*, 41, 464–469; (c) Galigné, J.L., Falgueirettes, J. 1968. Structure cristalline de l'anisaldehyde-azine. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 24, 1523–1529; (d) Chantrapromma, S., Jansrisewangwong, P., Chanawanno, K., Fun, H.-K. 2011. (1E,1E)-4,4-[1,1-(Hydrazine-1,2-diylidene)bis(ethan-1-yl-1-ylidene)]diphenol dihydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 67, o2221–o2222.
- [26] Etter, M.C. 1990. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Accounts of Chemical Research*, 23, 120–126.
- [27] Hohenberg, P., Kohn, W. 1964. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864–B871.
- [28] Kohn, W., Sham, L.J. 1965. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133–A1138.
- [29] (a) Becke, A.D. 1986. Density functional calculations of molecular bond energies. *Journal of Chemical Physics*, 84, 4524–4529; (b) Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37, 785–789.

- [30] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E. 2009. Gaussian 09, Revision E.02.
- [31] Dennington, R., Keith, T.A., Millam, J.M. 2016. GaussView, Version 5.0.9. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- [32] Reed, A.E., Weinhold, F. 1983. Natural bond orbital analysis of near-Hartree–Fock water dimer. *Journal of Chemical Physics*, 78.
- [33] Abraham, C.S., Prasana, J.C., Muthu, S., 2017. Quantum mechanical, spectroscopic and docking studies of 2-Amino-3-bromo-5-nitropyridine by Density Functional Method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 181, 153–163.
- [34] Manonmani, M., Balakrishnan, C., Rafi Ahamed, S., Vinitha, G., Meenakshisundaram, S.P., Sockalingam, R.M. 2019. Cocrystallization of Paracetamol-Picric acid: Hirshfeld surface analysis, supramolecular architecture and third-order nonlinear optical properties. *Journal of Molecular Structure*, 1190, 1-10.
- [35] Liotta, D. 1988. *Advances in Molecular Modeling*. Vol. 1. Ed. JAI Press.
- [36] Koopmans, T. 1934. *Physica*, 1.1-6, 104-113.
- [37] Corminboeuf, C., Tran, F., Weber, J. 2006. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 762.
- [38] Skylaris, C.K. 1999. PhD thesis, *The Computing Modelling of Heavy Atom Chemistry*, University of Cambridge.
- [39] Yao, Z.-J., Li, K., Li, P., Deng, W. 2017. Mononuclear half-sandwich iridium and rhodium complexes through C–H activation: synthesis, characterization and catalytic activity. *Journal of Organometallic Chemistry*.
- [40] Scrocco, E., Tomasi, J. 1979. *Advances in Quantum Chemistry*, 11, 115.
- [41] Ganga, M., Sankaran, K.R. 2020. Synthesis, spectral characterization, DFT, molecular docking and biological evaluation of some newly synthesized asymmetrical azines of 3,5-dimethoxy-4-hydroxy benzaldehyde. *Chemical Data Collections*, 28, 1–14.
- [42] Saglam, S., Disli, A., Erdogan, Y., Marchewka, M.K., Kanagathara, N., Bay, B., Güllüoğlu, M.T. 2015. Synthesis, characterization and theoretical studies of 5-(benzylthio)-1-cyclopentyl-1H-tetrazole. *Spectrochimica Acta Part A*, 135, 1011–1018.

- [43] Morris, G.M., Goodsell, D.S., Halliday, R.S., Huey, R., Hart, W.E., Belew, R.K., Olson, A.J. 1998. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19, 1639–1662.
- [44] Trott, O., Olson, A.J. 2009. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 456–461.
- [45] Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Huang, C.C., Couch, G.S., Greenblatt, D.M., Meng, E.C., Ferrin, T.E. 2004. UCSF Chimera: A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25, 1605–1612.
- [46] Cheung, J., Rudolph, M.J., Burshteyn, F., Cassidy, M.S., Gary, E.N., Love, J., Franklin, M.C., Height, J.J. 2012. Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 10282–10286.
- [47] Topal, T., Zorlu, Y., Karapınar, N. 2021. Synthesis, X-ray crystal structure, IR and Raman spectroscopic analysis, quantum chemical computational and molecular docking studies on hydrazone-pyridine compound: as an insight into the inhibitor capacity of main protease of SARS-CoV2. *Journal of Molecular Structure*, 1239, 130514.
- [48] Bell, E.W., Zhang, Y. 2019. DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*, 11(40), 1–9.
- [49] Castro-Alvarez, A., Costa, A., Vilarrosa, J. 2017. The performance of several docking programs at reproducing protein–macrolide-like crystal structures. *Molecules*, 22(136), 1–14.
- [50] Adasme, M.F., Linnemann, K.L., Bolz, S.N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V.J., Schroeder, M. 2021. Expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49, 530–534.
- [51] Cavalli, A., Bolognesi, M.L., Minarini, A., Rosini, M., Tumiatti, V., Recanatini, M., Melchiorre, C. 2008. Multi-target-Directed Ligands to Combat Neurodegenerative Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 347–372.
- [52] McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S. 2011. The diagnosis of dementia

due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263–269.

[53] Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D.D., Lambertucci, C., Volpini, R., Amenta, F. 2021. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352.

[54] Nordberg, A., Svensson, A.L. 1998. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Safety*, 19, 465–480.

[55] Watkins, P.B. 1994. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 271(13), 992–998.

[56] Saint-Paul, L.P., Martin, J., Gaillard, C., Garnier, A., Mosquet, B., Guillamo, J.-S., Parienti, J.-J. 2015. Arrêt soudain des médicaments spécifiques de la démence au stade modéré à sévère de la maladie d'Alzheimer en institution: étude pilote longitudinale descriptive. *Therapies*.

[57] Kucukoglu, K., Gul, H.I., Taslimi, P., Gulcin, I., Supuran, C.T. 2019. Investigation of inhibitory properties of some hydrazone compounds on hCA I, hCA II and AChE enzymes. *Bioorganic Chemistry*.

[58] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M. 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7, 88–95.

[59] Rhee, I.K., van de Meent, M., Ingkaninan, K., Verpoorte, R. 2001. Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. *Journal of Chromatography A*, 915, 217–223.

ANNEXES

Tableau 16: Coordonnées atomiques et paramètres de déplacement isotrope équivalents($\text{\AA}^2$) du composé AZ1. $U(\text{eq})$ est défini comme un tiers de la trace du tenseur U_{ij} orthogonalisé. Coordonnées atomiques et paramètres de déplacement atomique isotopiques ($\text{\AA}^2$).

	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
N1	0.21724(9)	0.44731(7)	0.60731(6)	0.02193(17)
N2	0.37305(9)	0.48432(7)	0.61350(6)	0.02289(18)
C1	-0.22279(11)	0.29018(8)	0.56292(7)	0.02073(18)
C2	-0.08091(11)	0.34403(8)	0.56423(7)	0.02008(18)
C3	0.05927(10)	0.28578(7)	0.57808(6)	0.01727(16)
C4	0.05550(10)	0.17007(7)	0.58704(6)	0.01752(16)
C5	-0.08889(11)	0.11789(8)	0.58649(7)	0.01934(17)
C6	-0.22875(10)	0.17596(8)	0.57582(6)	0.01942(17)
C7	-0.38256(11)	0.11827(9)	0.57811(8)	0.0273(2)
C8	0.20839(11)	0.34448(8)	0.58579(7)	0.02021(18)
C9	0.38507(11)	0.58571(8)	0.63958(7)	0.02066(18)
C10	0.53618(10)	0.64154(7)	0.65050(6)	0.01871(17)
C11	0.67327(12)	0.58200(8)	0.64003(7)	0.02288(19)
C12	0.81759(11)	0.63235(8)	0.64990(7)	0.02333(19)
C13	0.82994(11)	0.74523(8)	0.66995(6)	0.02020(18)
C14	0.69438(11)	0.80418(8)	0.68063(6)	0.01968(17)
C15	0.54687(11)	0.75493(8)	0.67242(6)	0.01888(17)
C16	0.40671(12)	0.82465(8)	0.68790(8)	0.0264(2)
C17	0.98668(12)	0.80013(9)	0.68007(7)	0.0256(2)
C18	0.20196(11)	0.10180(8)	0.59709(8)	0.0247(2)

H1	-0.314664	0.330368	0.553400	0.025
H2	-0.078819	0.420158	0.555765	0.024
H5	-0.091830	0.041584	0.593516	0.023
H7A	-0.370190	0.041320	0.564223	0.041
H7B	-0.456556	0.150416	0.531102	0.041
H7C	-0.419215	0.126233	0.640471	0.041
H8	0.298652	0.306262	0.574819	0.024
H9	0.295956	0.624597	0.651812	0.025
H11	0.666885	0.506977	0.626125	0.027
H12	0.906787	0.590954	0.643186	0.028
H14	0.701827	0.879352	0.693764	0.024
H16A	0.334519	0.821604	0.631933	0.040
H16B	0.438665	0.899702	0.699644	0.040
H16C	0.357584	0.797098	0.741993	0.040
H17A	1.023732	0.809467	0.617958	0.038
H17B	1.058469	0.754999	0.718930	0.038
H17C	0.977961	0.871002	0.709799	0.038
H18A	0.257626	0.111125	0.541233	0.037
H18B	0.175445	0.025374	0.603785	0.037
H18C	0.266133	0.125395	0.652658	0.037

Tableau 17: Longueurs de liaison (Å) et angles (°) du composé AZ1

N1-N2	1.4127(11)	C15 -C10 -C9	120.92(8)
N1-C8	1.2822(12)	C4-C3-C8	120.21(8)
C9-N2	1.2830(12)	C2-C3-C4	119.21(8)
C2-C1	1.3858(13)	C2-C3-C8	120.56(8)
C3-C4	1.4077(12)	C13-C14-C15	122.64(8)
C3-C8	1.4658(12)	C3-C4-C18	121.94(8)
C3-C2	1.3993(12)	C5-C4-C3	118.53(8)
C4-C5	1.3963(12)	C5-C4-C18	119.53(8)
C4-C18	1.5066(13)	N2-C9-C10	121.40(9)
C5-C6	1.3936(13)	C6-C5-C4	122.42(8)
C6-C1	1.3967(13)	C8-N1-N2	111.09(8)
C6 C7	1.5025(13)	C10-C15-C16	122.67(8)
C10-C9	1.4650(12)	C14-C15-C10	118.36(8)
C10-C15	1.4086(12)	C14-C15-C16	118.97(8)
C10-C11	1.4037(13)	N1-C8-C3	121.51(9)
C11-C12	1.3826(13)	C14-C13-C17	121.43(9)
C13-C12	1.3981(14)	C14-C13-C12	118.29(8)
C14-C15	1.4013(12)	C12-C13-C17	120.28(9)
C14-C13	1.3893(13)	C12-C11-C10	121.51(9)
C15-C16	1.5059(14)	C1-C2-C3	121.10(8)
C17-C13	1.5027(13)	C5-C6-C1	118.20(8)
C5-C6-C7)	121.42(9)	C1-C6-C7	120.38(9)
C11-C12-C13	120.26(9)	C2-C1-C6	120.45(8)

C9-N2-N1	111.99(8)		
-----------------	-----------	--	--

Tableau 18: Paramètres d'agitation thermique anisotrope (Å) des différents atomes de la molécule (Å²) du composé AZ1

	U¹¹	U²²	U³³	U²³	U¹³	U¹²
N1	0.0186(4)	0.0211(4)	0.0258(4)	0.0003(3)	- 0.0005(3)	-0.0063(3)
N2	0.0186(4)	0.0212(4)	0.0286(4)	-0.0001(3)	0.0006(3)	-0.0067(3)
C1	0.0164(4)	0.0203(4)	0.0252(4)	-0.0012(3)	0.0002(3)	0.0019(3)
C2	0.0201(4)	0.0155(4)	0.0242(4)	- 0.0001(3)	-0.0003(3)	-0.0007(3)
C3	0.0165(4)	0.0164(4)	0.0189(4)	-0.0012(3)	0.0010(3)	-0.0026(3)
C4	0.0148(4)	0.0170(4)	0.0208(4)	- 0.0013(3)	0.0018(3)	-0.0006(3)
C5	0.0175(4)	0.0147(4)	0.0259(4)	-0.0007(3)	0.0028(3)	-0.0018(3)
C6	0.0159(4)	0.0201(4)	0.0223(4)	-0.0021(3)	0.0017(3)	-0.0026(3)
C7	0.0168(4)	0.0272(5)	0.0383(5)	-0.0013(4)	0.0042(4)	-0.0057(4)
C8	0.0182(4)	0.0195(4)	0.0229(4)	0.0002(3)	0.0014(3)	-0.0042(3)
C9	0.0186(4)	0.0201(4)	0.0230(4)	-0.0004(3)	0.0005(3)	-0.0036(3)
C10	0.0171(4))	0.0185(4)	0.0204(4)	- 0.0017(3)	0.0015(3)	-0.0040(3)
C11	0.0215(4)	0.0192(4)	0.0282(4)	-0.0050(3)	0.0039(3)	-0.0023(3)
C12	0.0180(4)	0.0244(4)	0.0281(4)	-0.0037(4)	0.0048(3)	-0.0011(3)
C13	0.0174(4)	0.0239(4)	0.0194(4)	-0.0005(3)	0.0023(3)	-0.0048(3)
C14	0.0194(4)	0.0176(4)	0.0219(4)	-0.0007(3)	0.0011(3)	-0.0046(3)
C15	0.0176(4)	0.0177(4)	0.0213(4)	-0.0008(3)	0.0014(3)	-0.0026(3)
C16	0.0205(4)	0.0221(4)	0.0365(5)	-0.0038(4)	0.0022(4)	0.0003(4)
C17	0.0184(4)	0.0320(5)	0.0264(4)	0.0007(4)	0.0024(3)	-0.0085(4)
C18	0.0172(4)	0.0197(4)	0.0372(5)	-0.0016(4)	0.0023(4)	0.0017(3)

Tableau 19: Coordonnées atomiques et paramètres de déplacement atomique isotropiques ($\text{\AA}^2$) du composé AZ2

	x	y	z	U_{iso}*/U_{éq}
O1	0.93413(11)	0.79902(10)	0.12086(6)	0.0190(2)
O2	-0.16495(11)	0.90982(11)	0.47008(6)	0.0225(2)
N1	0.29383(13)	0.62228(13)	0.22531(7)	0.0191(2)
N2	0.17957(13)	0.67960(12)	0.27539(6)	0.0185(2)
C1	0.81038(14)	0.70601(13)	0.12230(7)	0.0150(2)
C2	0.68170(15)	0.74687(14)	0.16771(7)	0.0158(2)
C3	0.55037(15)	0.65848(13)	0.17301(7)	0.0150(2)
C4	0.54710(15)	0.52840(14)	0.13315(7)	0.0179(2)
C5	0.67484(16)	0.48896(15)	0.08874(8)	0.0202(3)
C6	0.80757(15)	0.57681(15)	0.08257(8)	0.0177(2)
C7	1.06238(17)	0.76412(16)	0.07047(8)	0.0228(3)
C8	0.41707(15)	0.70064(14)	0.22178(7)	0.0162(2)
C9	0.05259(15)	0.60539(14)	0.27513(7)	0.0170(2)
C10	-0.07978(15)	0.64361(14)	0.32502(7)	0.0152(2)
C11	-0.06971(15)	0.76230(14)	0.37318(7)	0.0159(2)
C12	-0.19129(15)	0.79387(14)	0.42411(7)	0.0161(2)
C13	-0.32614(15)	0.70854(15)	0.42593(7)	0.0178(2)
C14	-0.33676(15)	0.59204(15)	0.37638(8)	0.0198(3)
C15	-0.21480(16)	0.55863(14)	0.32620(8)	0.0185(3)
C16	-0.27521(17)	0.93900(16)	0.52998(8)	0.0235(3)
H2	0.684	0.8331	0.1943	0.019

H4	0.4596	0.469	0.1366	0.022
H5	0.6726	0.4024	0.0625	0.024
H6	0.8927	0.5493	0.0524	0.021
H7A	1.111	0.677	0.0874	0.034
H7B	1.1385	0.8399	0.0713	0.034
H7C	1.0234	0.7521	0.019	0.034
H8	0.4222	0.7847	0.2502	0.019
H9	0.0445	0.5264	0.2429	0.02
H11	0.0188	0.8207	0.3713	0.019
H13	-0.4078	0.7293	0.4598	0.021
H14	-0.4269	0.5357	0.3769	0.024
H15	-0.2231	0.4802	0.2936	0.022
H16A	-0.2433	1.0232	0.5574	0.035
H16B	-0.2789	0.8595	0.5648	0.035
H16C	-0.3777	0.9539	0.5081	0.035

Tableau 20: Longueurs de liaison (Å) et angles (°) du composé AZ2

O1-C1	1.3651(15)	C12-C13	1.3968(18)
O1-C7	1.4353(16)	C15-C14	1.3897(19)
O2-C12	1.3661(16)	C14-C13	1.3925(19)
O2-C12	1.3661(16)	C2-H2	0.93
O2-C16	1.4266(16)	C4-H4	0.93
N1-C8	1.2797(17)	C5-H5	0.93
N1-N2	1.4096(15)	C6-H6	0.93
N2-C9	1.2829(17)	C7-H7A	0.96
C1-C6	1.3929(18)	C7-H7B	0.96
C6-C5	1.3995(19)	C7-H7C	0.96
C5-C4	1.3817(18)	C8-H8	0.93
C1-C2	1.4012(17)	C9-H9	0.93
C2-C3	1.3919(17)	C11-H11	0.93
C3-C4	1.4013(17)	C13-H13	0.93
C3-C8	1.4683(17)	C14-H14	0.93
C9-C10	1.4642(17)	C15-H15	0.93
C10-C11	1.3936(18)	C16-H16A	0.96
C10-C15	1.3958(18)	C16-H16B	0.96
C11-C12	1.3918(17)	C16-H116C	0.96

Tableau 21 : Paramètres de déplacement anisotrope ($\text{\AA}^2$) du composé AZ2

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O1	0.0172(4)	0.0181(4)	0.0216(5)	- 0.0012(4)	0.0026(4)	-0.0019(4)
O2	0.0231(5)	0.0198(5)	0.0248(5)	-0.0061(4)	0.0088(4)	-0.0023(4)
N1	0.0189(5)	0.0212(6)	0.0174(5)	-0.0031(4)	0.0033(4)	0.0022(4)
N2	0.0187(5)	0.0209(6)	0.0160(5)	-0.0034(4)	0.0029(4)	0.0012(4)
C1	0.0160(5)	0.0141(5)	0.0150(5)	0.0024(4)	-0.0017(4)	0.0012(5)
C2	0.0186(5)	0.0139(5)	0.0149(5)	- 0.0007(4)	- 0.0010(5)	0.0019(5)
C3	0.0162(5)	0.0155(6)	0.0134(5)	0.0000(4)	-0.0012(4)	0.0031(4)
C4	0.0186(6)	0.0168(6)	0.0184(6)	-0.0016(5)	0.0014(5)	-0.0007(5)
C5	0.0214(6)	0.0162(6)	0.0231(6)	-0.0063(5)	0.0018(5)	0.0011(5)
C6	0.0171(5)	0.0178(6)	0.0183(6)	-0.0012(5)	0.0021(5)	0.0024(5)
C7	0.0192(6)	0.0245(7)	0.0246(7)	-0.0019(5)	0.0063(5)	-0.0026(5)
C8	0.0186(5)	0.0167(6)	0.0132(5)	-0.0015(5)	0.0000(4)	0.0038(5)
C9	0.0183(5)	0.0181(6)	0.0146(5)	-0.0017(5)	-0.0020(5)	0.0029(5)
C10	0.0150(5)	0.0160(6)	0.0145(5)	0.0017(5)	-0.0015(4)	0.0023(5)
C11	0.0143(5)	0.0161(6)	0.0173(6)	0.0018(5)	0.0002(5)	-0.0003(5)
C12	0.0174(5)	0.0143(5)	0.0166(5)	0.0011(4)	0.0003(5)	0.0025(5)
C13	0.0141(5)	0.0206(6)	0.0186(6)	0.0039(5)	0.0014(5)	0.0031(5)
C14	0.0153(5)	0.0212(6)	0.0229(7)	0.0035(5)	-0.0024(5)	-0.0032(5)
C15	0.0192(6)	0.0177(6)	0.0187(6)	0.0001(5)	-0.0032(5)	-0.0012(5)
C16	0.0231(6)	0.0271(7)	0.0204(7)	-0.0044(6)	0.0049(5)	0.0044(5)

RESUMÉS

RESUMÉ

Ce projet vise à synthétiser et caractériser de nouvelles bases de Schiff, spécifiquement des azines symétriques, en utilisant l'aldéhyde correspondant et l'hydrazine hydrate. Tous les composés synthétisés sont rigoureusement caractérisés à l'aide de techniques spectroscopiques telles que l'infrarouge (IR) et UV-visible, ainsi que par diffraction des rayons X (DRX) pour déterminer leur structure cristalline. Dans une deuxième phase de l'étude, une tentative est entreprise pour évaluer les propriétés biologiques et inhibitrices des activités de l'acétylcholinestérase pour les quatre azines synthétisées. Cette évaluation vise à comprendre le potentiel de ces composés en tant qu'agents thérapeutiques contre les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Enfin, une approche computationnelle est employée, utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), pour étudier en détail les propriétés électroniques et structurales des azines (AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4). Cette analyse théorique permet de corréler les observations expérimentales avec les propriétés moléculaires calculées, offrant ainsi un aperçu approfondi des mécanismes sous-jacents. Les résultats obtenus jusqu'à présent semblent prometteurs, suggérant que ces azines pourraient présenter un intérêt significatif dans le développement de nouveaux médicaments. Cependant, pour une compréhension complète de leur potentiel, des recherches approfondies sont nécessaires. Ces résultats stimulent ainsi le besoin d'investigations ultérieures pour explorer davantage les applications potentielles de ces composés.

Mots clés : Azine Base de Schiff, Spectres, Crystal, Inhibition de la cholinestérase, DFT, Docking.

Abstract

This project aims to synthesize and characterize novel symmetrical azine Schiff bases using the corresponding aldehyde and hydrazine hydrate. All synthesized compounds are rigorously characterized using spectroscopic techniques such as infrared (IR) and UV-visible spectroscopy, as well as X-ray diffraction (XRD) to determine their crystalline structure. In a second phase of the study, an attempt is made to evaluate the biological and inhibitory properties of acetylcholinesterase activities for the four synthesized azines. This evaluation seeks to understand the potential of these compounds as therapeutic agents against neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. Finally, a computational approach is employed, utilizing Density Functional Theory (DFT), to investigate in detail the electronic and structural properties of the azines (AZ1, AZ2, AZ3, and AZ4). This theoretical analysis aims to correlate experimental observations with calculated molecular properties, providing an in-depth insight into the underlying mechanisms. The results obtained so far appear promising, suggesting that these azines may have significant interest in the development of new drugs. However, for a comprehensive understanding of their potential, further research is needed. These findings thus stimulate the need for further investigations to explore the potential applications of these compounds.

Keywords: Azine Schiff base, Spectra, Crystal, Cholinesterase inhibition, DFT, Docking.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تحضير ووصف قواعد شيف الجديدة من الأزيينات (AZ1, AZ2 , AZ3 , AZ4) المتماثلة باستخدام الألدهيد المقابل وهيدرازين هيدرات. تم تحديد جميع المركبات المُحضرة بدقة باستخدام تقنيات طيفية مثل الأشعة تحت الحمراء (IR) والأشعة فوق البنفسجية المرئية (UV-Vis) بالإضافة إلى تقنية الأشعة السينية (XRD) لتحديد بنيتها البلورية.

في المرحلة الثانية، تم استخدام نظرية دالة الكثافة (DFT) لدراسة الخصائص الإلكترونية والبنوية للأزيينات. سمح ذلك بربط القياسات التجريبية مع الحسابات النظرية، ووفر رؤية شاملة للخصائص الإلكترونية والهندسية للجزيئات المعنية.

اهتم الجزء الأخير من الدراسة بتحديد الخصائص البيولوجية والتثبيطية لأنشطة أسيتيل كولين إستيراز للأزيينات الأربعة المُحضرة. تهدف هذه التحديدات إلى فهم قدرة هذه المركبات على أن تكون لها خصائص علاجية ضد الأمراض العصبية التنكسية مثل مرض الزهايمر، وهو ما يتقاطع مع نتائج الدوكة الجزيئية (docking) التي أثبتتها النتائج المخبرية (in vitro)

تبدو النتائج التي تم الحصول عليها حتى الآن واعدة، مما يشير إلى أن هذه الأزيينات قد تحظى باهتمام كبير في تطوير أدوية جديدة. ومع ذلك، من أجل فهم شامل لإمكاناتها، هناك حاجة إلى مزيد من البحث.

تحفز هذه النتائج، بالتالي، على ضرورة إجراء المزيد من البحوث للاستكشاف تطبيقاتها المحتملة.

الكلمات الرئيسية: قاعدة شيف للأزيينات، الطيف، البلورة، تثبيط الكولينستيراز، الدوكة.



Aziza DELLOUCHE épouse CHOUITER

**Synthèse et caractérisation de quelques bases de Schiff et
Etude de leur activité biologique.**

**Thèse
en vue de l'Obtention du Diplôme de
Doctorat en sciences**

Résumé

Ce projet vise à synthétiser et caractériser de nouvelles bases de Schiff, spécifiquement des azines symétriques, en utilisant l'aldéhyde correspondant et l'hydrazine hydrate. Tous les composés synthétisés sont rigoureusement caractérisés à l'aide de techniques spectroscopiques telles que l'infrarouge (IR) et UV-visible, ainsi que par diffraction des rayons X (DRX) pour déterminer leur structure cristalline. Dans une deuxième phase de l'étude, une tentative est entreprise pour évaluer les propriétés biologiques et inhibitrices des activités de l'acétylcholinestérase pour les quatre azines synthétisées. Cette évaluation vise à comprendre le potentiel de ces composés en tant qu'agents thérapeutiques contre les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Enfin, une approche computationnelle est employée, utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), pour étudier en détail les propriétés électroniques et structurales des azines (AZ1, AZ2, AZ3 et AZ4). Cette analyse théorique permet de corréler les observations expérimentales avec les propriétés moléculaires calculées, offrant ainsi un aperçu approfondi des mécanismes sous-jacents. Les résultats obtenus jusqu'à présent semblent prometteurs, suggérant que ces azines pourraient présenter un intérêt significatif dans le développement de nouveaux médicaments. Cependant, pour une compréhension complète de leur potentiel, des recherches approfondies sont nécessaires. Ces résultats stimulent ainsi le besoin d'investigations ultérieures pour explorer davantage les applications potentielles de ces composés.

Mots clés : Azine Base de Schiff, Spectres, Crystal, Inhibition de la cholinestérase, DFT, Docking.

Directrice de thèse : Pr. Henia BOUZIDI – **Ecole :** ENS Constantine

Année Universitaire : 2023-2024