

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

Ligands hydrazones à effet thérapeutique

Présenté par : BOUSABER Lamya Sarra & OUAZAR Feriel

Soutenu le 22 / 11 / 2020, devant le Jury composé de :

<i>IGHILAHRIZ</i>	<i>KARIMA</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENT</i>
<i>KICHOU</i>	<i>NOURA</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADREUR</i>
<i>BENAZZOZ</i>	<i>AMINA</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>

« A la lumière de la connaissance, l'heureux résultat semble presque aller de soi; tout étudiant (...) peut l'appréhender sans trop de difficulté. Mais les longues années de tâtonnements, de recherches dans le noir, avec leur lancinante tension, l'alternance des périodes de confiance et de découragement, puis finalement la sortie vers la lumière, seuls ceux qui ont éprouvé cela peuvent le comprendre. »

A. Einstein (1934)

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ceux qui ont consacré leur vie pour mon éducation, et ma réussite, mes très chers parents, mon père et ma mère, les deux meilleurs mots que j'ai prononcé, vous êtes la source de l'amour, la tendresse, le courage et l'espoir ; pour vous je porte tout mon amour.

À mes deux frères,

À mes grandes mères,

À mes très chers cousins,

À ma copine Melissa,

Et à tous ceux qui me sont chers.

Remerciements

On remercie tout d'abord Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

On tient à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante Madame KICHOU Noura Maître de Conférences classe A à l'UMMTO, pour avoir accepté de diriger ce travail avec beaucoup d'efforts et de patience. Son soutien, sa clairvoyance et ses compétences nous ont été précieux afin de mener notre travail à bon port.

Nos remerciements s'adressent également à Madame IGHILHREZ Karima Maître de Conférences classe B à l'UMMTO, d'avoir accepté de présider le jury.

A madame BENAZOUZ Amina Maître de Conférences classe B à l'UMMTO qui nous fait l'honneur de juger ce travail.

A tous les enseignants de notre département.

Nos remerciements vont aussi à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin pour leur conseil, leur suggestion et pour leurs encouragements à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon frère Abderrahmane et mes grands-parents.

A mes très chers parents que je remercie infiniment pour leur soutien et amours tout au long de ma vie.

A ma chère tante Kahina pour son soutien toute au long de ma vie et son époux Azzedine.

A mon frère Malik et sa femme

Mes sœurs Nawel et Yasmine

Ma nièce Meriem et mon neveu anis

Sarah. B

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Chapitre 1 : Synthèse, caractérisations et réactivité des hydrazones

1.1. Hydrazones	1
1.2. Intérêt des hydrazones	1
1.3. Synthèses des hydrazones	2
1.3.1. Synthèse par condensation	2
1.3.1.1. Solvant	
1.3.1.1.1. Éthanol	3
1.3.1.1.2. Toluène	4
1.3.1.2. Reflux	5
1.3.1.3. Radiation micro-onde	6
1.3.2. Synthèse par réaction de Japp-Klingemann	6
1.4. Méthodes de Caractérisation des hydrazones	8
1.4.1. Chromatographie sur couche mince	8
1.4.2. Spectroscopie infra-rouge	8
1.4.3. Spectroscopie ultraviolet-visible	8
1.4.4. Résonance magnétique nucléaire	9
1.4.4.1. ¹H	9

1.4.4.2. ¹³ C.....	9
1.5. Synthèse et caractérisation de quelques dérivés d'hydrazone	
1.5.1. Synthèse des hydrazones	
a).Synthèse de 2.4-dinitrophenylhydrazine de la benzophénone (A ₃).....	10
b).Synthèse d' amino -2, nitro - 4 phénylhydrazone de benzophénone (A ₄).....	11
c). Synthèse du o-hydroxyacétophénone benzoylhydrazone (HBH).....	11
d).Synthèses de 2-benzoylpyridine-phénylhydrazone (H ₂ BzPh), 2-benzoylpyridine-parachloro- phénylhydrazone (H ₂ BzpClPh) et 2-benzoylpyridine-para-nitro-phénylhydrazone (H ₂ BzpNO ₂ Ph).....	12
e).Synthèse 2-hydroxy-5-Bromo-3-nitroacetophenone isonicotinoyl hydrazide.....	13
1.5.2. Caractérisation des ligands.....	13
1.6. Réactivité des hydrazones	16
1.6.1. Utilisation en chimie organique	
1.6.1.1. Comportement électrophile.....	17
1.6.1.2. Comportement nucléophile.....	20
1.7. Stabilité des hydrazones	20
 Chapitre 2 : Activités biologique des hydrazones.	
2.1. Activité antidépressive.....	22
2.2. Activité anti-inflammatoire et analgésique.....	23
2.3. Activité aniconvulsante.....	23
2.4. Activité antipaludique.....	24
2.5. Activité antitumorale.....	25

2.6. Activité sur le système nerveux central.....	26
2.7. Activité antibactérienne et antimycobactérienne.....	28
2.8. Activité antioxydante	28
2.9. Activité antivirale.....	29
2.10 .Activité antimicrobienne.....	30
2.11. Activité vasodilatatrice.....	31
2.12. Activité antifongique.....	32
2.13. Activité antituberculose.....	32

Chapitre 3 : Les Complexes de Coordination à base d'hydrazone et leurs activités biologiques.

3.1. Généralités

3.1.1. Complexe de coordination.....	34
3.1.2. Ligand.....	34
3.1.3. Métaux de transition	
3.1.3.1. Zinc.....	35
3.1.3.2. Platine.....	35
3.1.3.3. Cobalt.....	36
3.1.3.4. Cuivre.....	36
3.1.3.5. Mercure.....	37
3.1.3.6. Palladium.....	37
3.1.3.7. Nickel.....	37
3.1.3.8. Cadmium	38

3.2. Microbiologie	38
3.2.1. Définition de l'agent antimicrobien	38
3.2.2. Concentration minimale inhibitrice CMI	38
3.2.3. Bactérie	39
3.2.4. Levure	39
3.3. Évaluation de l'activité antimicrobienne	45
3.3.1. Méthode par diffusion	45
3.3.2. Méthode de diffusion en cupule (dilution)	47
3.4. Activité antimicrobienne des complexes de coordination	47

Conclusion.

Références.

Résumé.

Liste des abréviations

ATP : Adénosine-Triphosphate.

AVP : Vasopression à l'arginine.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

BuLi : Butyllithium.

C : Carbone.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

Cd : Cadmium.

CH₂Cl₂ : Dichlorométhane.

CO : Monoxyde de carbone.

Co : Cobalt.

COX : Cyclooxygénase.

Cu : Cuivre.

CI₅₀ : Concentration inhibitrice médiane.

CMI : Concentration minimale d'inhibition.

DMF : *N, N*-Diméthylformamide.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DPPH : 1,1-Diphényle 2 Pycril Hydrazil.

EtOH: Ethanol.

Fe: Fer.

GHz: Gigahertz.

H : Hydrogène.

HCl : Acide chlorhydrique.

HPTLC : Chromatographie sur couche mince à haute performance.

IR : Rayonnement infrarouge.

IUPAC : Union internationale de chimie pure et appliquée.

L : Litre.

LO : Lipooxygénase.

MAO : Monoamines oxydases.

MDRTB : Souches de tuberculose multi résistante.

MES : Test d'électrochoc maximal.

Mg : Milligramme.

MHz : Mégahertz.

Mm : Millimètre.

MNT : Non-tuberculeux mycobactéries.

N : Azote.

NE : Noradrénaline plasmatique.

NH₃: Amine.

Ni : Nickel.

Nm : Nanomètre.

NO : Nitrosyle.

O : Oxygène.

OH : Hydroxyle.

Pd : Palladium.

PDE : Phosphodiastérase.

P-gp : Glycoprotéine transmembranaire.

Ppm : Partie par million.

RAMP : (R) -1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine.

Rf : Rapport frontal.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

RP : Réaction prépondérante.

SAMP : (S) -1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine.

ScPTZ : Test sous-cutané au pentylènetétrazole .

SNC : Système nerveux central.

SOCl₂ : Chlorure de thionyle.

Tf : Température de fusion.

THF : Tétrahydrofurane.

UV : Rayonnement ultraviolet.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine est l'agent responsable du Sida.

Zn : Zinc .

µg : Microgramme .

Listes des figures

Figure. 1: Structure générale d'une hydrazone.....	1
Figure. 2: Synthèse d'hydrazone via condensation hydrazine – cétone / aldéhyde.....	2
Figure. 3: Réaction de Japp-Klingemann.....	2
Figure. 4: Condensation d'hydrazone.....	2
Figure. 5: Synthèse d'hydrazinoesters.....	3
Figure. 6: Synthèse des quinolyl hydrazones.....	3
Figure. 7: Synthèse des éthoxycarbonyles.....	4
Figure. 8: Réaction des oléfines aliphatiques avec les hydrazines.....	5
Figure. 9: Réaction des oléfines aliphatiques avec les hydrazines, en utilisant les gaz de synthèse.....	5
Figure. 10: Synthèse d'hydrazone dérivé de (R) – N-benzyle phenyleglycinole.....	6
Figure. 11: Synthèse d'hydrazone sous micro-onde.....	6
Figure. 12: Synthèse par réaction de Japp-Klingemann.....	6
Figure. 13: Synthèse d'hydrazones avec addition de butyllithium sur α -diaz ester.....	7
Figure. 14: Synthèse d'hydrazones avec addition du phényllithium sur un α -diaz ester.....	7
Figure. 15: Synthèse d'hydrazones avec addition d'un réactif de Grignard sur un α -diaz Ester.....	7
Figure. 16 : Déplacements chimiques pour le carbone.....	10
Figure. 17: Synthèse de 2,4-dinitrophenylhydrazine de la benzophénone.....	11
Figure. 18: Synthèse d'amino -2, nitro -4 phénylhydrazone de benzophénone.....	11
Figure .19: Synthèse hydrazone (HBH).....	12

Figure.20: Synthèse de la 2-benzoylpyridine-phenylehydrazone (H ₂ BzPh), 2-benzoylpyridine-para-chloro-phénylhydrazone (H ₂ BzpClPh) et 2-benzoylpyridine-para-nitro-phénylhydrazone (H ₂ BzpNO ₂ Ph).....	12
Figure. 21: Synthèse 2-hydroxy-5-Bromo-3-nitroacetophenone isonicotinoyl hydrazide.....	13
Figure. 22: Réactivité de l'hydrazone.....	16
Figure. 23: Hydrazone équivalent d'une énamine ou une imine.....	16
Figure. 24: Réaction d'addition des organolithiums sur l'hydrazone.....	17
Figure. 25: Synthèse d'amines chirales.....	18
Figure. 26: Réaction d'allylation asymétrique des hydrazones.....	18
Figure. 27: Synthèse d'amine asymétriques.....	19
Figure. 28: Hydrocyanation des hydrazones.....	20
Figure. 29: N-acylation de l'hydrazone.....	20
Figure. 30: Principale forme de résonance.....	21
Figure. 31: Arylidènehydrazides.....	22
Figure. 32: Qalicylaldéhyde chlorobenzoyl hydrazone.....	23
Figure. 33: Acétylhydrazones.....	24
Figure. 34: (2-oxobenzoxazoline-3-yl) acétohydrazide.....	24
Figure. 35: Aroylhydrazone 2-hydroxy-1-naphtylaldéhyde isonicotinoyl hydrazone.....	25
Figure. 36: Composé A.....	25
Figure. 37: bishydrazones.....	27
Figure. 38: [5- acide (pyridin-2yl) -1,3,4-thiadiazole-2-ylthio] acétique.....	28
Figure. 39: Pyrazolyl Benzothiazole.....	29
Figure. 40: Hydrazone acyclique.....	30

Figure. 41: (1- [4- (2 méthoxybenzyl) -6- méthylphénylpyridazin-3 (2 <i>H</i>) -ylidène] hydrazine.....	30
Figure. 42: <i>N</i> -acylhydrazones, la 3,4-méthylènedioxybenzoyl-2-thiényl hydrazone.....	31
Figure. 43: Budralazine Mésityl oxyde-1-phthalaziny hydrazone.....	32
Figure. 44:	32
Figure. 45 : L'hydrazide d'acide iso nicotinique (isoniazide).....	33

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les fréquences IR.

Tableau 2 : Les résultats RMN ^1H du composé A₇.

Tableau 3 : Les résultats RMN ^1H du composé A₁₀.

Tableau 4 : Les résultats RMN ^1H du composé A₁₃.

Tableau 5: Ligands et complexes évalués.

Tableau 6 : Résultats de l'évaluation antimicrobienne.

Introduction

La chimie et la biologie font aujourd'hui partie de notre environnement quotidien, ces deux disciplines étant à la croisée de nombreuses industries et de nombreux secteurs. La chimie organique d'hier s'étend aujourd'hui aux molécules biologiques et aux molécules inorganiques.

Les composés azotés sont très souvent le sujet d'étude au laboratoire. L'atome d'azote est présent dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt pharmacologique, dont quelques-unes qui ont été explorées au laboratoire à travers la chimie des hydrazones

Les hydrazones constituent une classe importante de produits biologiques moléculaires de médicaments actifs qui ont attiré l'attention des chimistes en raison de leur large éventail de propriétés pharmacologiques. [1]

La modularité, la synthèse simple et la stabilité à l'hydrolyse des hydrazones peuvent être citées comme raisons de leur popularité. Mais en réalité, c'est la diversité fonctionnelle de ce groupe azométhines, qui se caractérise par la structure triatomique, qui permet son utilisation dans divers domaines. [2]

Cependant, les complexes métalliques des hydrazones se sont avérés avoir des propriétés biologiques et activités thérapeutiques, qui dépendent fortement de la nature des ions métalliques et la séquence donneuse des ligands. [3]

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit se focalisent sur la synthèse, la caractérisation des hydrazones, leurs complexes métalliques ainsi que leurs propriétés biologiques.

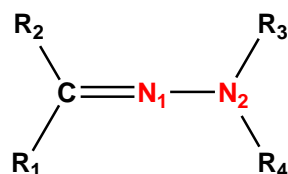
La première partie est relative à la synthèse et caractérisation des hydrazones et leur utilisation en chimie organique,

La deuxième partie est consacrée à leurs activités biologiques telles que ; antituberculeuse [4], antidépressive [5], antibactérienne [6], anti-inflammatoire [7], anti tumorale [8].

La troisième partie enveloppe leur réaction en tant que ligand avec quelques métaux de transition ainsi que leurs activités biologiques.

1.1. Hydrazone

Les hydrazones sont une classe d'azométhines, qui joue un rôle clé important dans la chimie hétérocyclique [9]. Les hydrazones représentent une famille de composés organiques comportant une structure de type :



R=H , alkyl , aryl , hétéroatomique

Figure. 1 : Structure générale d'une hydrazone

Elles contiennent deux atomes d'azote connectés de nature différente et une double liaison C=N qui est conjuguée avec la seule paire d'électrons de l'atome d'azote terminal. Ces fragments structuraux sont principalement responsables de la propriété physique et chimique des hydrazones. Les deux atomes d'azote du groupe hydrazone sont nucléophiles, bien que le type amino azoté est plus réactif. L'atome de carbone du groupe hydrazone est à la fois électrophile et nucléophile. [10]

1.2. Intérêt des hydrazones

Les hydrazones sont largement utilisées dans la synthèse chimique. Elles sont utilisées dans la découverte et la détermination quantitative de plusieurs métaux, pour la préparation des composés avec diverses structures, pour l'identification et l'isolement des composés carbonylés dans la chimie analytique. Les hydrazones représentent une classe très importante pour la détermination des ions métalliques en utilisant différentes techniques analytiques. [3]

En outre, elles sont considérées comme molécules sondes pour la synthèse de nombreux composés hétérocycliques bioactifs en raison de leurs diverses applications biologiques et cliniques [11]. Elles sont utilisées comme: herbicides, insecticides et régulateurs de l'augmentation de plante, Les dérivés d'hydrazones sont aussi importants dans le domaine thérapeutique : Anti-inflammatoires, analgésiques, antituberculeux, anti tumeurs, anti-HIV, antimicrobiens...etc

1.3. Synthèse des hydrazones

Les hydrazones peuvent être synthétisées par deux voies de synthèse principales (**figure. 2**)

➤ **Couplage entre hydrazines et cétones ou aldéhydes:**

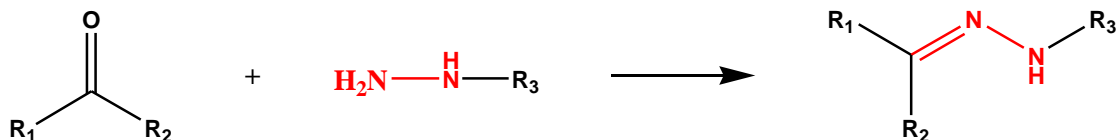


Figure. 2 : Synthèse d'hydrazone via condensation hydrazine – cétone / aldéhyde.

➤ **Couplage entre les sels d'aryle diazonium et les β-céto esters ou acides, également connu sous le nom de réaction de Japp-Klingemann. [2]**

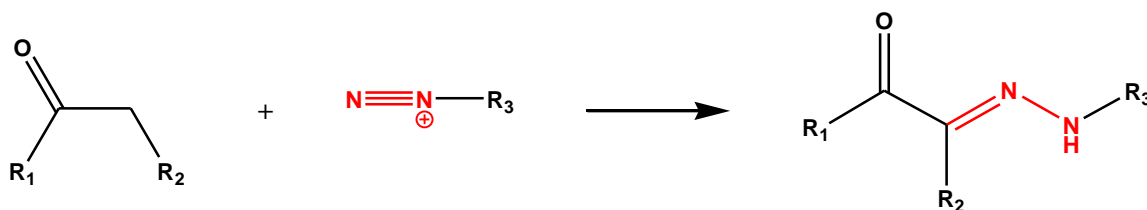


Figure. 3 : Réaction de Japp –Klingemann

1.3.1. Synthèse par condensation

La méthode de synthèse la plus simple et la plus utilisée pour former une hydrazone consiste à condenser une hydrazine sur un aldéhyde ou une cétone (**figure.4**). L'hydrazine peut subir une double condensation du composé carbonylé.

De plus, l'utilisation d'hydrazines mono- ou *N, N*-disubstituées permet d'éviter cette double condensation et de synthétiser facilement les hydrazones correspondantes. [12]

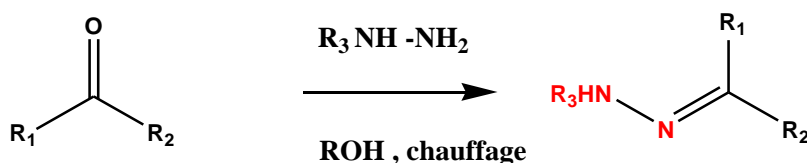


Figure. 4 : Réaction de condensation d'un hydrazone.

Cette dernière est réalisée avec différents solvants.

1.3.1.1. Par solvant

1.3.1.1.1. Ethanol

A). La synthèse de l'hydrazone est réalisée par une réaction de condensation entre l'hydrazinoesters (1) et quelques dérivés du benzaldéhyde (2). La synthèse des hydrazinoesters (3) est effectuée dans l'éthanol absolu, sans catalyseur et à température ambiante. Les produits attendus sont obtenus avec de bon rendements. [13]

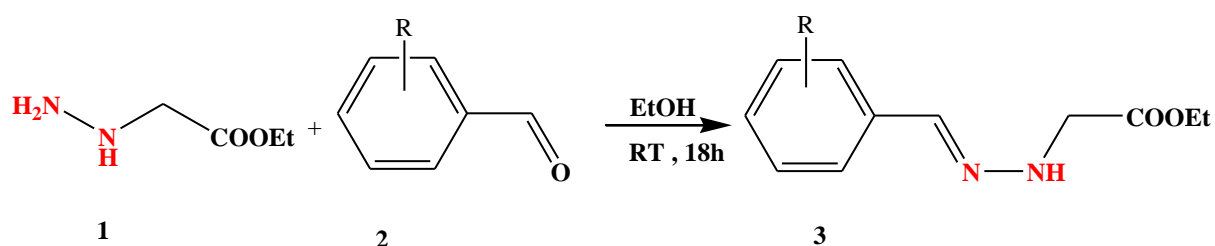
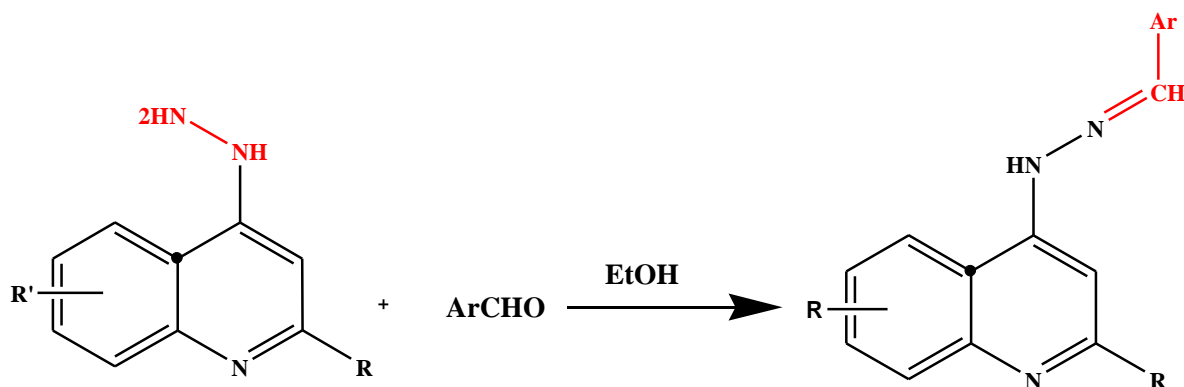


Figure. 5 : Synthèse d'hydrazinoesters.

B). Savani et ces collaborateurs ont réussi à synthétiser les quinolyldiazones, en faisant réagir la 4-quinolyldiazine avec de différents carboxaldéhydes en présence d'éthanol. [14]



R: H, Me

R': 7-OMe, 8-OMe, 7-Cl, 6-F

Ar = 4-OMe-naphthyl, 2-OMe-naphthyl, 5-NO₂-2-furyl.

Figure. 6 : Synthèse des quinolyldiazones.

C). Des hydrazoneséthoxycarboyles ont été préparées par BahittinKahveci, par une condensation de l'hydrochlorure de l'imidocarboxylate d'éthyle et d'éthyle hydrazine carboxylate dans l'éthanol absolu avec refroidissement dans un bain glacé pendant 6 heures. [14]

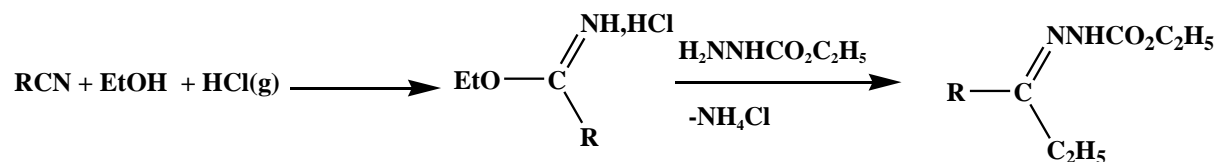
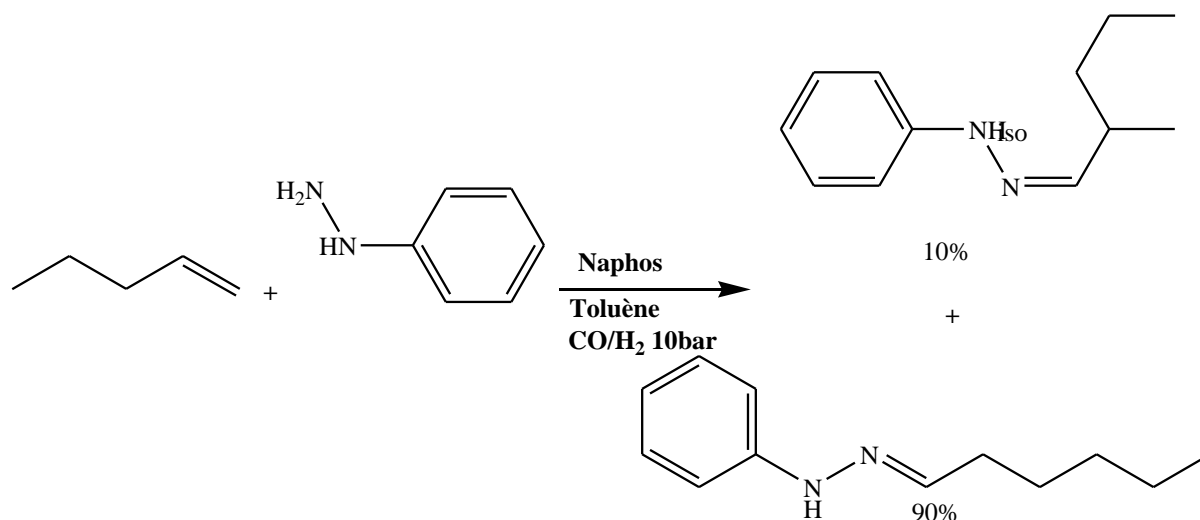


Figure. 7 : synthèse des éthoxycarboyles.

1.3.1.1.2. Toluène

La réaction des oléfines aliphatiques avec les hydrazines, en utilisant les gaz de synthèse (CO/H₂) et en présence du catalyseur Naphos (2,2' bi (diphénylphosphinométhyl)-1,1' binaphthyle), mènent directement aux hydrazones correspondantes avec de bons rendements et une haute régiosélectivité.[14]



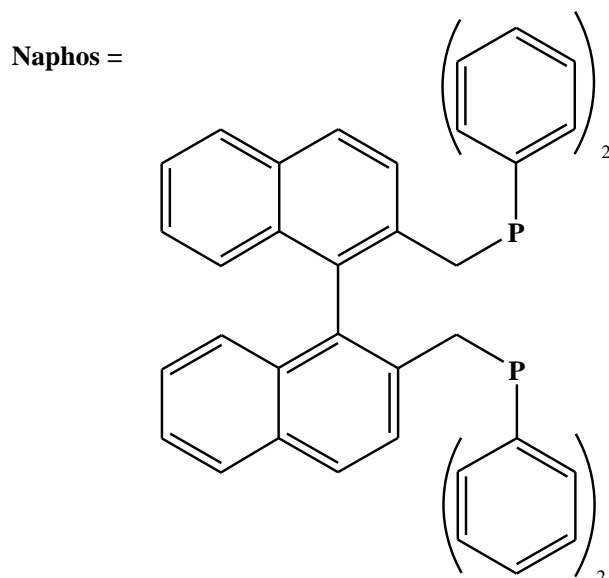
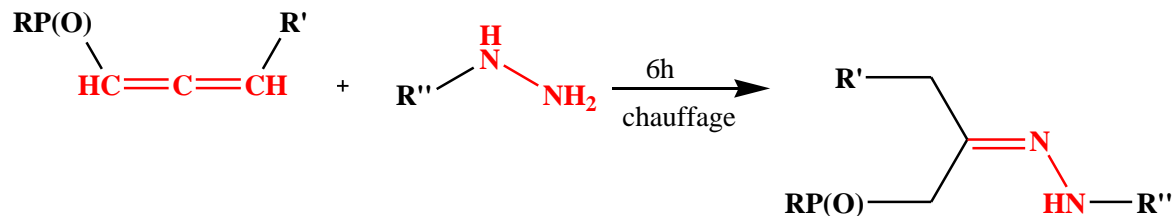


Figure. 8 : Réaction des oléfines aliphatiques avec les hydrazines

1.3.1.2. À reflux

A). Les hydrazines fluoroalkylés réagissent avec les phosphoallènes à reflux pendant 6 heures pour donner des hydrazones *N*-fluoroalkylés β -phosphonatéés avec de bons rendements. [14]



R=Phényl, -OCH₂C(Me)₂CH₂O-

R'=H, Me.

R''=CH₂CF₃, C₆F₅

Figure. 9 : La réaction des oléfines aliphatiques avec les hydrazines, en utilisant les gaz de synthèse.

B). Les hydrazones dérivés de (*R*)-*N*-benzyle phenyleglycinole ont été préparées aisément par condensation entre l'hémiacétale d'éthyle trifluoroacétaldéhyde et l'hydrazine dans le toluène à reflux. [14]

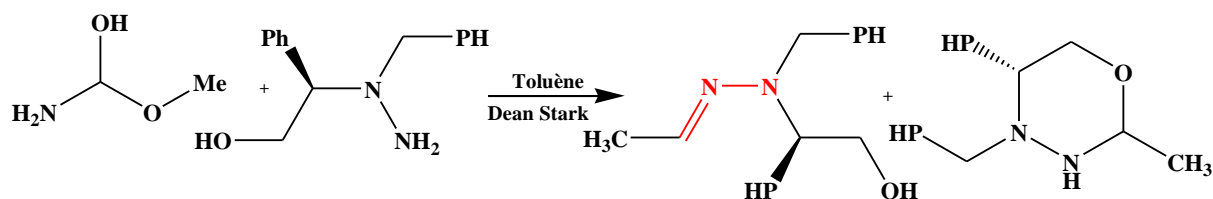


Figure. 10: Synthèse d'hydrazone dérivé de (R) – *N*-benzyle phenyleglycinoles.

1.3.1.3. Radiation microonde

Sham et Coll. ont préparé des hydrazones, par l'irradiation d'un mélange des carbonyles et des dérivés de *p*-tolylsulfonylhydrazides, sous micro-onde pendant 4 minutes. [14]

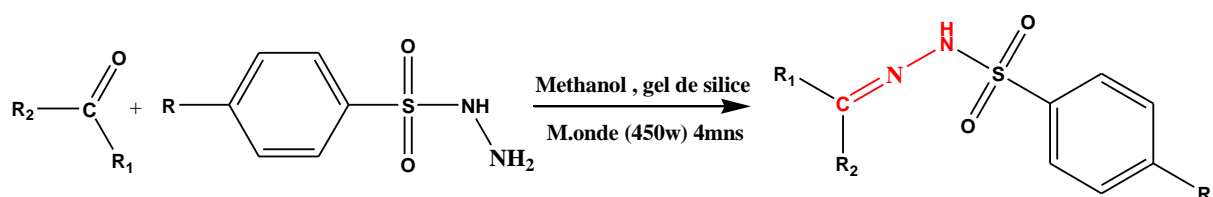


Figure. 11 : Synthèse d'hydrazone sous micro-onde.

1.3.2. Synthèse par réaction de Japp-Klingemann

Cette deuxième méthode est particulièrement adaptée à la synthèse des α -cétohydrazones, pour lesquelles les rendements sont médiocres par la voie classique du fait de la compétition entre les deux groupes carbonyles lors de la condensation de l'hydrazine. [15]

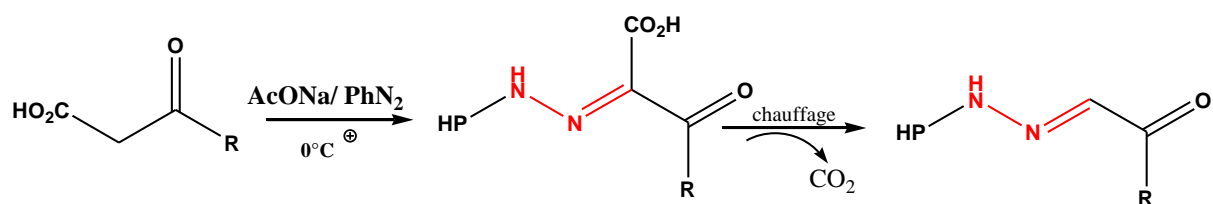


Figure. 12 : Synthèse par réaction de Japp-Klingemann

En 1973, le groupe de Takamura a décrit la réaction d'un α -diazoo ester et d'une base permettant la formation d'une alkyldiazone. Dans cet exemple, le butyllithium se comporte comme un nucléophile et s'additionne sur le diazo. [12]

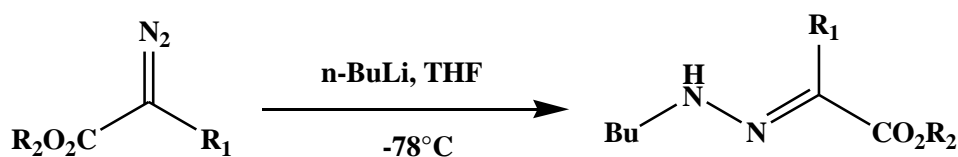


Figure. 13 : Synthèse d'hydrazones avec addition de butyllithium sur α -diazo ester.

Quelques années plus tard, ce même groupe a repris cette étude afin de l'étendre aux arylhydrazones. Phényllithium réagit avec un sel de diazonium dans le THF, à -68°C , pour former l'hydrazone anti à 86%. La présence de ce groupement phényle leur a permis de coupler cette réaction à une cyclisation de Fischer pour obtenir l'indole correspondant. [12]

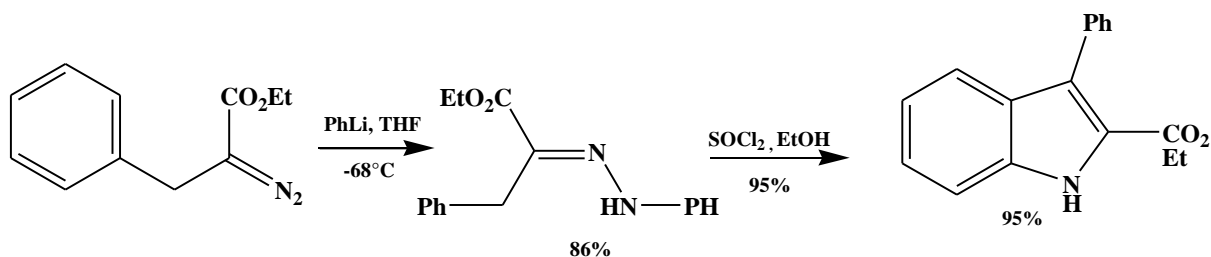


Figure. 14 : Synthèse d'hydrazones avec addition du phényllithium sur un α -diazo ester.

Cette réaction donne également de bons résultats avec les organomagnésiens, mais ne fonctionne pas avec des organozinciques, même à température ambiante.

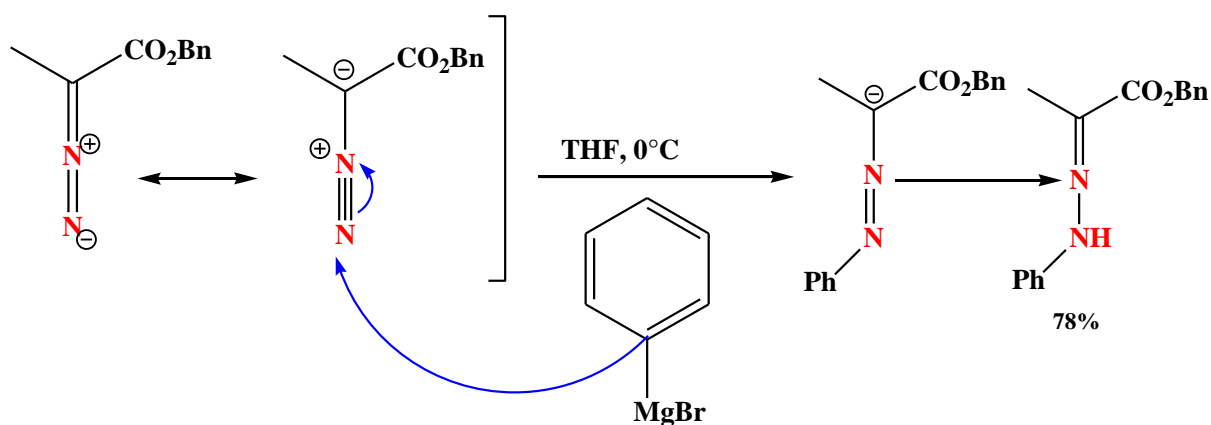


Figure. 15 : Synthèse d'hydrazones avec addition d'un réactif de Grignard sur un α -diazo Ester

1.4. Méthodes de Caractérisation des hydrazones

Les principales méthodes utilisées pour l'analyse organique fonctionnelle sont les méthodes physico-chimiques suivantes: La Chromatographie sur Couche Mince, la spectrométrie IR, UV-Visible, Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse.

1.4.1.Chromatographie sur couche mine CCM

La Chromatographie sur Couche Mince est une technique qui permet d'identifier les constituants d'un mélange. Elle est utilisée pour une analyse qualitative de composés organiques et pour l'isolement des composés purs à partir de mélanges à plusieurs composants.

De nombreux type de plaques pré-revêtues de CCM et de HPTLC sont commercialisés , par exemple, celles avec des couches d'adsorbant inorganique (silice ou gel de silice et alumine) et organiques (polyamide , cellulose) , polaires liés de manière covalente (diol , cyanopropyle et aminopropyle) et non polaires. [16]

1.4.2.Spectroscopie Infra rouge

La Spectroscopie Infra rouge est une étude de l'interaction entre la matière et une onde électromagnétique. Plusieurs phénomènes peuvent intervenir : absorption de photons par l'échantillon qui passe alors dans un état excité , émission d'un photon par un échantillon préalablement excité ou encore diffusion de la lumière . Ces phénomènes dependent à la fois des caractéristiques du rayonnement et des propriétés physico – chimiques des objets composant l'échantillon . Dans le domaine IR , ce sont les niveaux vibrationnels des liaisons chimiques qui sont sollicités .

Pour l'étude des vibrations moléculaires des molécules organiques , la gamme de longueur d'onde utilisée est comprise entre 2,5 μm à 25 μm , soit en nombre d'onde de 400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} . L'étude de l'absorption IR sur le moyen IR est donc un outil très puissant de caractérisation chimique . [17]

1.4.3. Spectroscopie Ultraviolet-visible

La spectroscopie Ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'ondes sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm) , du visible (400 nm- 750 nm) ou du procheinfrarouge (750 nm – 1400 nm) . Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueur d'onde , les molécules , les ions et les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques . Les Substrats analysés

sont les plus souvent en solution mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide . [18]

1.4.4.Résonance magnétique nucléaire RMN

La résonance magnétique nucléaire est une technique spectroscopique qui nous permet de détecter les noyaux atomiques, et qui nous dit dans quel type d'environnement ces noyaux se trouvent à l'intérieur d'une molécule. Elle permet d'identifier la structure des composés en phase liquide ou solide . Elle est en relation avec les transitions induites des niveaux d'énergie du « magnétisme nucléaire » . Ce phénomène a pour origine absorption résonnante d'onde électromagnétique , de radiofréquence typiquement entre 100 MHz et un GHz , par des noyaux possédant un spin nucléaire non nul , placés dans un champs magnétique statique . Le signal enregistré est ensuite transformé en spectre RMN par un traitement mathématique (transformée de fourrier). [19]

Un spectre RMN comporte des pics ou séries de pics appelés "signaux" correspondants à la résonance des différents protons présents dans la molécule. Ces signaux sont placés sur un axe horizontal indiquant une grandeur appelée "déplacement chimique" notée δ et exprimée en partie par million (ppm). Le déplacement chimique reflète le décalage entre la fréquence de résonance des protons de la molécule étudiée et une fréquence de résonance prise pour référence. En général, la fréquence prise pour référence est la fréquence de résonance des protons de la molécule de tétramethylsylane (TMS).

1.4.4.1.RMN du ^1H

Dans un spectre RMN ^1H , les protons identiques d'une molécule sont représentés par un seul pic dont l'air est proportionnel au nombre de protons présents. Le spectre RMN du proton contient donc plusieurs signaux avec différents déplacements chimiques, représentant les différents environnements et non le nombre de protons présents. L'intégration des signaux afin d'obtenir l'air sous les pics permet de connaître le nombre total de protons présents. [20]

1.4.4.2. RMN du ^{13}C

Par l'étude des spectres RMN ^{13}C , des informations précieuses telles que, le nombre, la nature et l'environnement des atomes carbone d'une molécule peuvent être déterminés. La fenêtre spectrale de l'observation des carbones se situe entre 0 et 200 ppm (**Figure.16**).

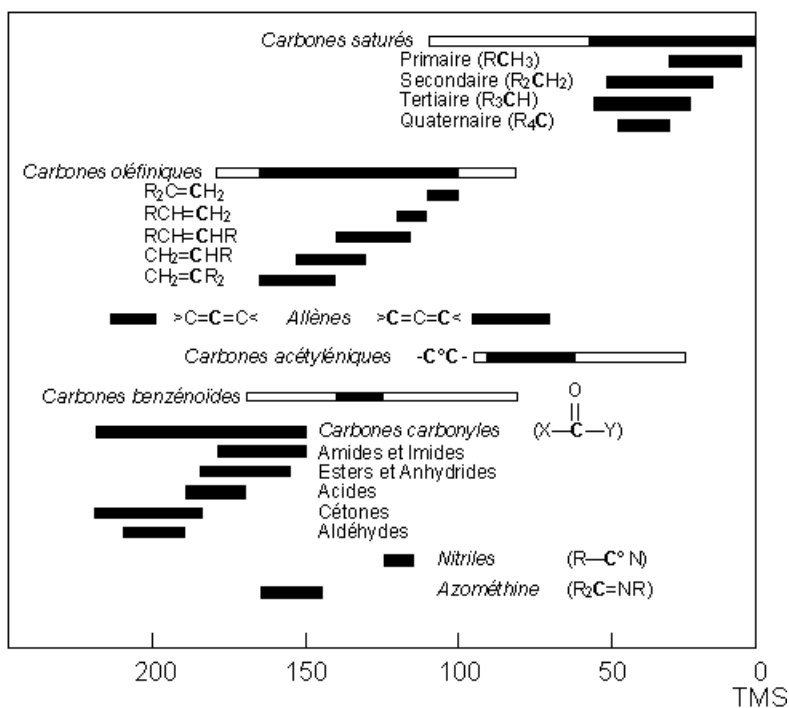


Figure. 16 : Déplacements chimiques pour le carbone

1.5. Synthèse et caractérisation de quelques dérivés d'hydrazone

Les hydrazones occupent une place importante dans la chimie naturelle, synthétique, pharmacologique, thérapeutique et bio-organique, c'est pourquoi nous présentons la synthèse et la caractérisation de quelques dérivés d'hydrazone à travers les exemples suivants :

1.5.1. Synthèse des hydrazones

a). Synthèse de 2,4-dinitrophenylhydrazine de la benzophénone (A3)

Le 2,4 dinitrophenylhydrazine de la benzophénone (A3) est obtenu par réaction du 2,4 - dinitrophenylhydrazine (A1) avec la benzophénone (A2) dans l'éthanol en présence d'un acide fort H₂SO₄ à reflux pendant 2h et donne le produit (A3) avec un rendement de 98 %. [21]

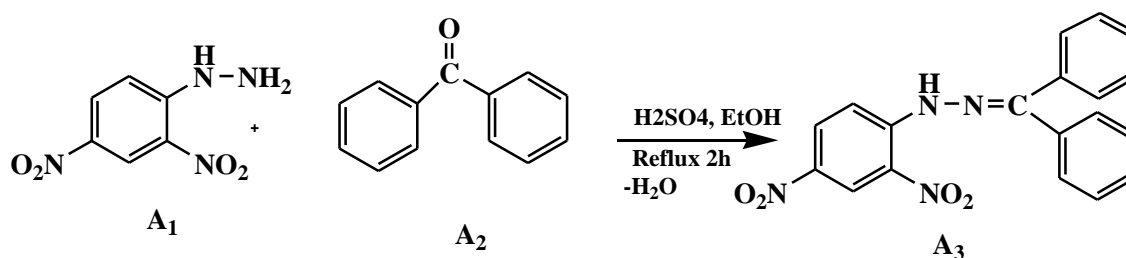


Figure. 17 : Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazone de la benzophénone

b). Synthèse d' amino -2, nitro -4 phénylhydrazone de benzophénone (A4)

Il est bien connu que l'hydrazine réduit le groupe nitro aromatique en groupement amino en présence du Pd, ou Ni Raney, cette méthode nécessite un excès d'hydrazine pour accomplir la réduction.

Par contre la réduction catalytique des dérivés nitrés aromatiques avec l'hydrazine, en présence de trichlorure de fer Fe (III) et le charbon actif conduit à des composés aminés purs avec un bon rendement .

La réaction du 2,4-dinitrophénylhydrazone de la benzophénone (A₃) avec l'hydrazine hydratée (64 %), en présence du charbon actif et du trichlorure de fer Fe Cl₃ à reflux pendant 10 heures, donne le produit A₄ (Rendement 75 % , un point de fusion de 258 °C) . La réduction des dinitros se fait partiellement en position ortho (position 2). [21]

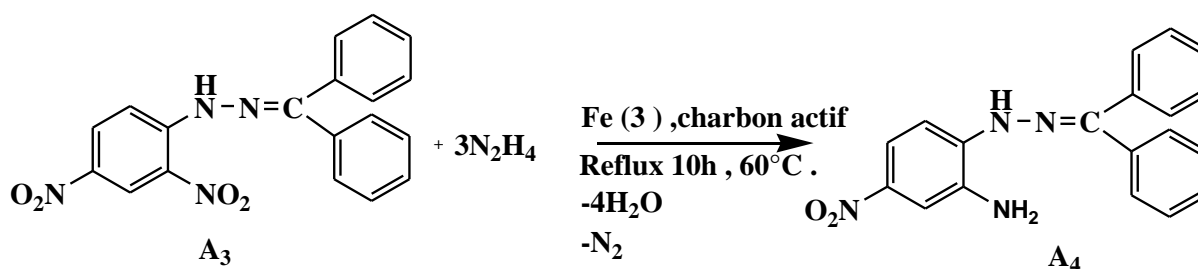


Figure. 18: Réaction du 2,4-dinitrophénylhydrazone de la benzophénone avec l'hydrazine.

c). Synthèse du o-hydroxyacétophénone benzoylhydrazone (HBH)

Le o-hydroxyacétophénone benzoylhydrazone (HBH) est obtenu par condensation du benzoylhydrazide (BH) et de l'o-hydroxy acetophenone en présence d'acide acétique glacial à reflux pendant 2 h.

L'hydrazone synthétisée (HBH) est insoluble dans l'éther de pétrole et soluble dans la plupart des solvants organiques courants, notamment , l' alcool, acétone, benzène, chloroforme, DMF et DMSO. [22]

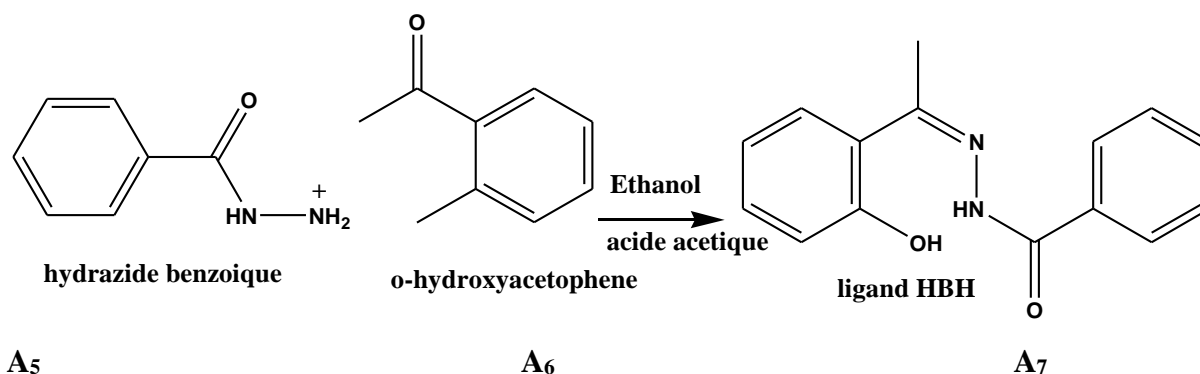
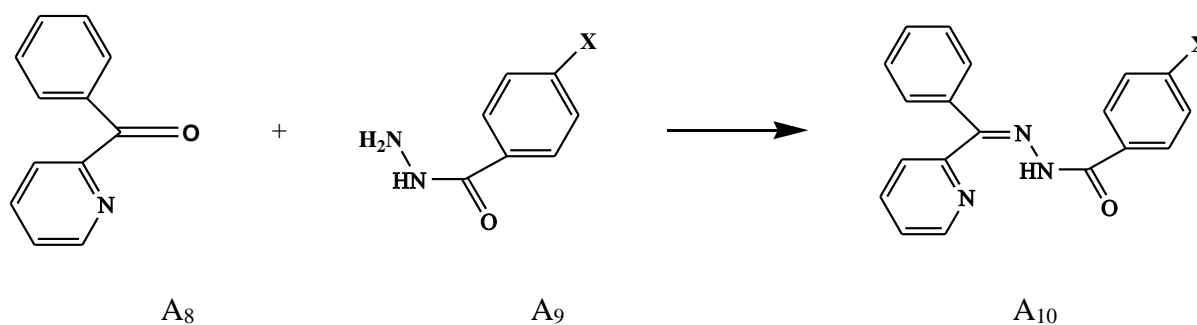


Figure. 19 : Synthèse d' hydrazone (HBH).

d). Synthèses de 2-benzoylpyridine-phénylhydrazone (H₂BzPh), 2- benzoylpyridine-para-chloro-phénylhydrazone (H₂BzpClPh) et 2- benzoylpyridine-para-nitro-phénylhydrazone (H₂BzpNO₂Ph)

Les hydrazones ont été préparées en mélangeant des quantités équimolaires de 2-benzoylpyridine avec l'hydrazide souhaitée dans le méthanol avec ajout de trois gouttes d'acide . Après refroidissement à température ambiante, les solides résultants ont été filtrés, lavés avec de l'éthanol et éther et séchés sous vide.[23]



X= H (dans H₂BzPh) ou Cl (dans H₂BzpClPh) ou NO₂ (dans H₂BzpNO₂Ph)

Figure. 20 : Synthèse de la 2-benzoylpyridine-phenylehydrazone(H₂BzPh), 2-benzoylpyridine-para-chloro-phénylhydrazone (H₂BzpClPh) et 2- benzoylpyridine-para-nitro-phénylhydrazone (H₂BzpNO₂Ph).

e). Synthèse 2-hydroxy-5-Bromo-3-nitroacetophenone isonicotinoyl hydrazide

Une solution d'hydrazide d'isonicotinoyle **A12** (0,01 M) dans 12,5% d'éthanol a été ajoutée à une solution éthanolique (12,5) de 2-l'hydroxy-5-bromo-3-nitroacétophénone **A11** (0,01 M) et le mélange réactionnel a été chauffé à reflux sur un bain-marie pendant 2h 30.

Ensuite, refroidi à 25 ° C. Le solide **A13** de couleur jaune pâle résultant a été lavé avec de l'éthanol, cristallisé dans du DMF et séché sous pression réduite, à température ambiante.

Rendement: 75% .[4]

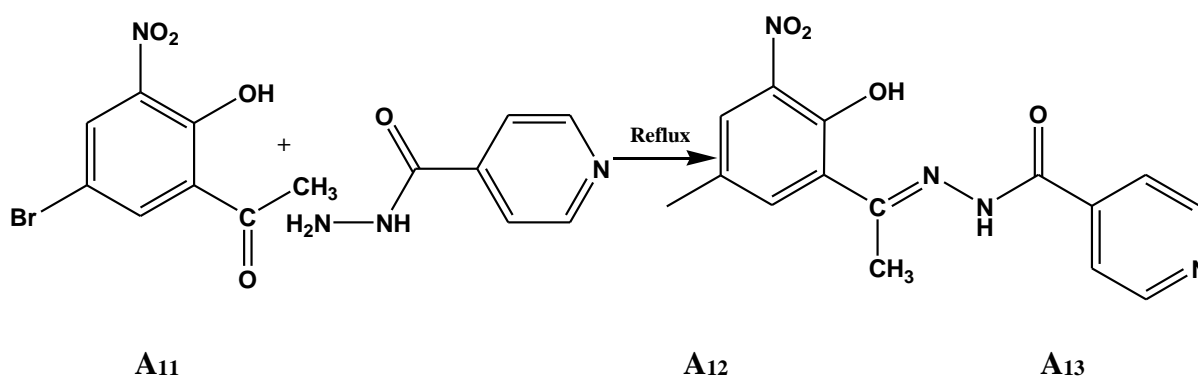


Figure. 21 :Synthèse 2-hydroxy-5-Bromo-3-nitroacetophenone isonicotinoyl hydrazide.

1.5.2. Caratérisation des ligands

A). Par Spectroscopie UV- visible

Les spectres électroniques de composé **A3** ont été enregistrés entre 200 et 700 nm, dans un solvant apolaire chloroforme. Une bande large intense est observée à 378 nm et se diffère à celles des produits de départ.

Sur le spectre électronique de composé **A4**, une bande intense est observée à 274 nm. [21]

b) Par Spectroscopie IR

Le tableau suivant regroupe les résultats des bandes absorbées dans le moyen IR

Tableau 1 : Les principales vibrations des composés (cm⁻¹) [21], [4], [22], [23]

Vibrations des liaisons / Composés	v (N=C)	v (C=C)	v(NO ₂)	(NH-NH ₂)	v (C-H)	(N-H)	v(C=O)	v(O-H)
A₃	1615	Aromatique 1590	Symétrique 1340 Asymétrique 1511	/	\	\	\	\
A₄	1615	Aromatique 1591	1340 1510	v = 3438	\	\	\	\
A₇	1606	\	\	\	Aromatique 3056 Aliphatique 2930	v = 3218 δ = 1256	1660	2764
A₁₀	1592 - 1603	\	\	\	\	\	1682- 1685	\
A₁₃	1617	\	\	δ = 991	\	3182	1700- 1750	2991

c) Etude Par RMN

➤ RMN du ¹H

Pour les trois hydrazones du composé **A₁₀**, les signaux de tous les hydrogènes sont dupliqués, indiquant la présence de deux formes isomères. Deux signaux ont été observés pour N₃ – H (N en position 3) suggérant l'existence des isomères de configuration Z et E.

Dans le spectre RMN ¹H de H₂ BzpClPh dans le CDCl₃, les signaux de tous les hydrogènes sont dupliqués, comme par exemple les signaux de N₃ – H à δ 15,21 et à δ 13,18, indiquant la

présence des isomères Z et E, respectivement. Pour H₂BzpNO₂Ph, un seul signal a été observé pour chaque hydrogène dans CDCl₃, suggérant la présence d'une seule forme isométrique. Les déplacements chimiques des produits sont regroupés dans les tableaux suivants :

Tableau 2 : Les résultats de l'étude ¹H du composé A₇

A ₇	(1H ,NH)	(3H,OH)	(3H,CH ₃)	(9H, proton aromatique)
δ (ppm)	11.34	13.4	2.5	6.8-8

Tableau 3 : Les résultats de l'étude ¹H du composé A₁₀

A ₁₀	δ ppm (X =H)	δ ppm (X=cl)	δ ppm (X=NO ₂)
N ₃ -H	14-15 (Z) 10-11 (E)	15.81 (Z) 13.18 (E)	15.50 (Z)

Tableau 4 : Les résultats de l'étude ¹H du composé A₁₃

A ₁₃	(1H , phénolique OH)	(1H,imino)	(4H,isonicotine)	(2H, Phenyl)	(3H, méthyl)
δ (ppm)	12.95	11.34	(9.05-9.08)	7.35-8.15	3.25

➤ **RMN du ¹³C**

Les spectres RMN ¹³C du composé A₁₀ H₂BzPh (DMSO-d₆) et H₂BzpClPh (CDCl₃) montrent également des signaux dupliqués pour la plupart des carbones, avec une prédominance des signaux caractéristiques de l'isomère Z. Le spectre de H₂BzpNO₂Ph (dans CDCl₃) n'a montré qu'un seul signal pour tous les carbones, conformément à la présence de l'isomère Z.

Les spectres RMN ¹³C de H₂BzPh (DMSO-d₆) et H₂BzpClPh (CDCl₃) montrent également des signaux dupliqués pour la plupart des carbones, avec prédominance des signaux caractéristiques de l'isomère Z.

Le spectre de H₂BzpNO₂Ph (dans CDCl₃) n'a montré qu'un seul signal pour tous les carbones, H à 15,50ppm est caractéristique de l'isomère Z.

1. 6. Réactivité générale des hydrazones

Les deux atomes d'azote du groupe d'hydrazone sont nucléophiles, bien que l'azote à caractère d'amine soit plus réactif. L'atome de carbone du groupe d'hydrazone possède à la fois un caractère électrophile et un caractère nucléophile. (**Figure 21**). [24]

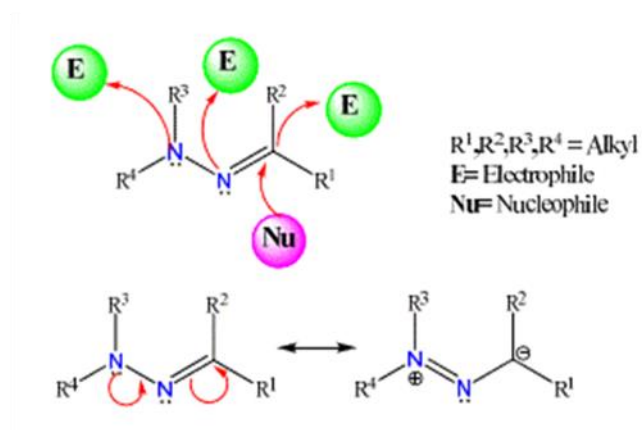


Figure. 22: Réactivité de l'hydrazone.

Les hydrazones peuvent être assimilées à deux groupes fonctionnels en l'occurrence à :

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

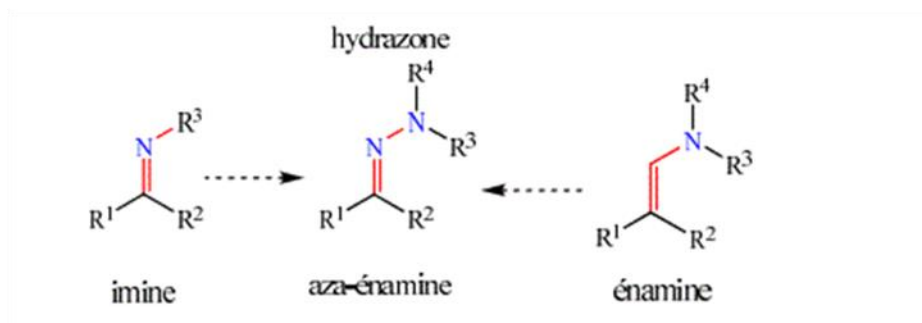


Figure. 23 : Hydrazone équivalent d'une énamine ou une imine.

Ainsi, la polarisation de la liaison C=N induit un caractère électrophile, mais la conjugaison de cette double liaison avec le doublet non-liant de l'azote confère au carbone au pied de

l'hydrazone un caractère nucléophile. Ces deux réactivités permettent à l'hydrazone de devenir aisément un dipôle-1,3 [12].

Enders montre très bien les propriétés électrophiles des hydrazones. Il a développé une réaction d'addition sur les hydrazones avec les divers organométalliques. [25]

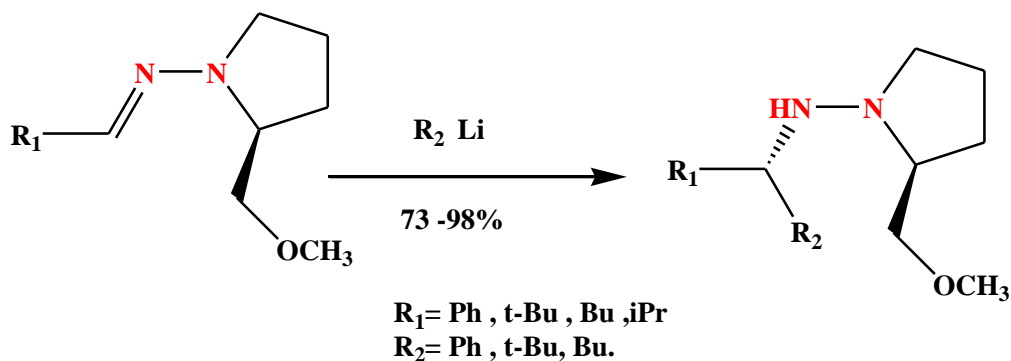


Figure. 24: Réaction d'addition des organolithiums sur l'hydrazone.

Les hydrazones possèdent des propriétés nucléophiles, comme démontré par leur réaction avec le réactif de Vils Meier ($(R)_2N + =CHCl$), les sulfonylisocyanates, et l'anhydride trifluoroacétique.

Les hydrazones sont considérées comme des intermédiaires en synthèse organique et elles sont aussi largement utilisées dans la synthèse de nouvelles molécules. De nombreux dérivés ont prouvé leur efficacité aussi bien dans la synthèse asymétrique que dans les réactions de cyclisation. Il y a trois considérations principales, en traitant des réactions impliquant des hydrazones : la tautomérie, l'auto-oxydation et l'isomérisation géométrique.

1.6.1. Utilisation en chimie organique

1.6.1.1. Comportement électrophile

La réactivité électrophile des hydrazones est la mieux connue et la plus développée. L'une des applications récentes les plus intéressantes met en jeu des *N, N* dialkylhydrazones chirales de type SAMP et RAMP1 – nommées ainsi car elles sont dérivées de la (S)-1-amino- 2-méthoxyméthylpyrrolidine ou de son énantiomère (R). Ces hydrazones subissent des additions stéréosélectives de divers composés organométalliques. Le clivage réducteur subséquent de la

liaison *N-N* des hydrazines obtenues permet d'obtenir des amines fonctionnalisées avec un très bon contrôle de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité (**figure 24**). [26]

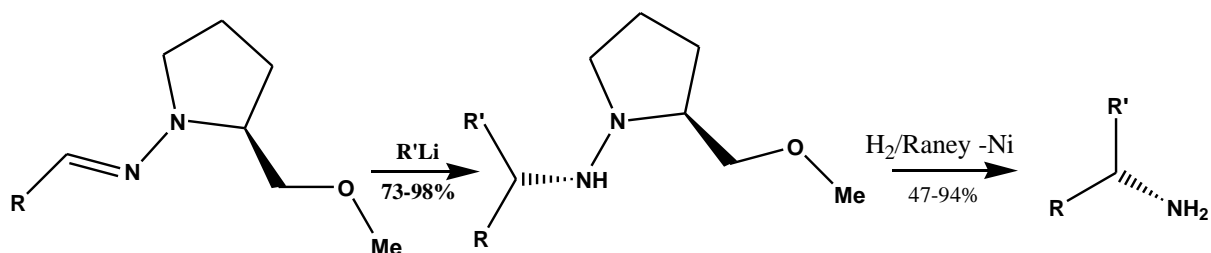


Figure. 25 : Synthèse d'amines chirales.

Depuis quelques années, de nombreuses méthodes d'allylation asymétrique des hydrazones ont été développées. Le contrôle de la stéréosélectivité est assuré par l'utilisation, soit d'hydrazones apparentées aux SAMP et RAMP d'Enders [27] soit de ligands chiraux [28] comme les sulfoxydes [29].

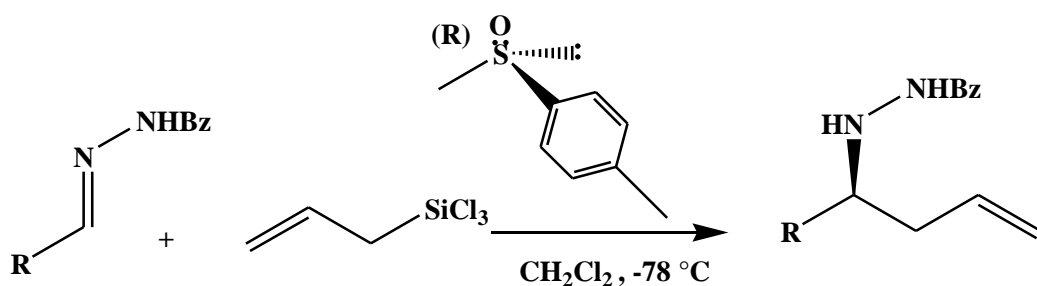
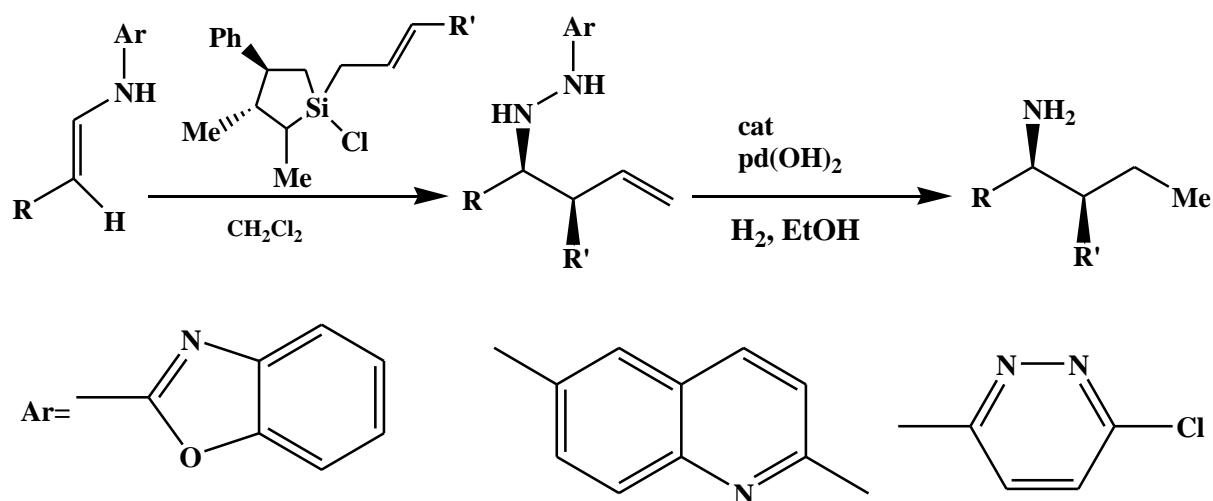


Figure. 26 : Réaction d'allylation asymétrique des hydrazones.

Plus largement, d'autres systèmes organométalliques permettent, par exemple, le contrôle de l'énantiosélectivité dans l'addition de vinylboronates [30], ou de l'énantiosélectivité de l'hydrocyanation des hydrazones. La synthèse asymétrique des amines a été également abordée à travers des réactions d'additions nucléophiles sur des hydrazones judicieusement choisies. Ainsi, Leighton et Coll. ont rapporté la synthèse et l'utilisation d'une nouvelle classe de *N*-hétéroarylhya zones dans des réactions d'allylation, de crotylation et de cinnamylation asymétrique (**figure 26**).

Les réactions ont été effectuées dans CH_2Cl_2 à de différentes températures selon la nature des substituants (R , R' et Ar). Les allyles chlorosilanes constituent dans ce cas, l'inducteur de chiralité.



$\text{R}' = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$

Figure. 27 : Synthèse d'amine asymétriques.

Le système hétéroaryle positionne l'allyle chlorosilane de telle sorte que la réaction devient hautement énantio (ou diastéreo) sélective. Le rendement peut atteindre 95%. Enfin, les hydrazides sont réduites de manière douce (hydrogénation $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{H}_2$) pour conduire aux amines optiquement pures. Sogea et Coll ont récemment rapporté l'utilisation de systèmes hydrazones dans des réactions de Stricker, conduisant de manière énantiosélectivité à des α hydrazinonitriles.

Ces composés, comme les acides correspondants ont été identifiés en tant qu'inhibiteurs potentiels d'enzymes métabolisant des acides aminés, pouvant ainsi avoir des applications en tant qu'agents antibactériens ou anti-HIV. La réaction qui a été mise au point concerne des hydrazones aliphatiques. L'hydrocyanation des hydrazones fait intervenir à -10°C , dans le dichlorométhane, le cyanure de triméthylsilane, et le BINOL-phosphate en tant qu'organocatalyseur. Les dérivés α -hydrazinonitriles sont ainsi obtenus avec de bons rendements (jusqu'à 95%) et excès énantiomériques (jusqu'à 93%). La conversion en α hydrazinoacides en milieu acide est quantitative (**figure 27**).

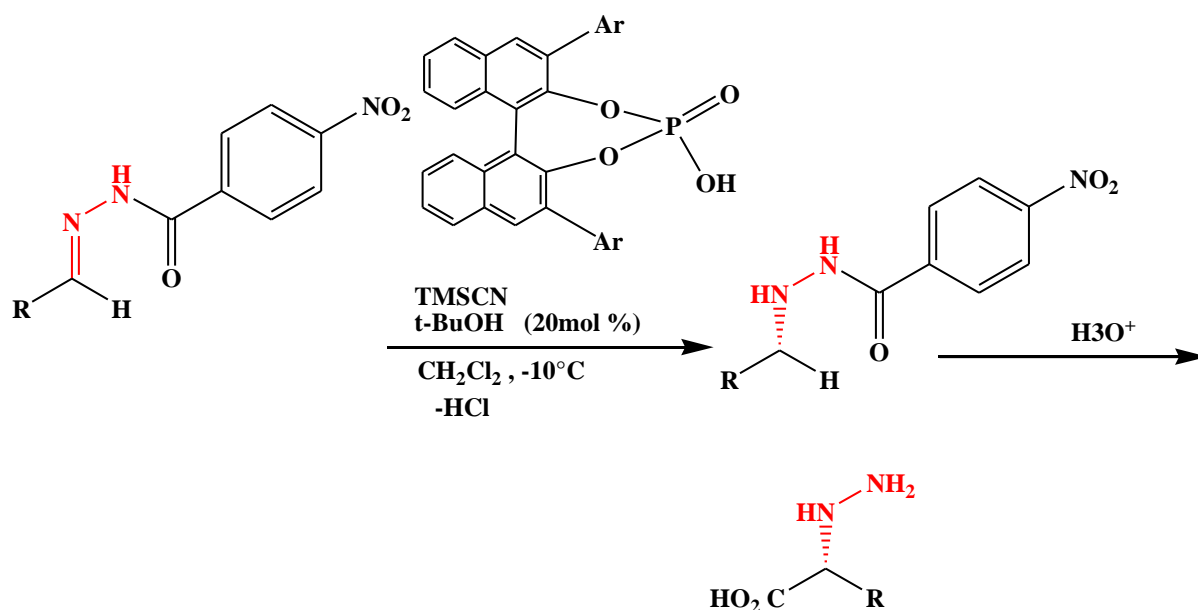


Figure. 28 : Hydrocyanation des hydrazones.

1.6.1.2. Comportement nucléophile

Les hydrazones *N*-monosubstituées réagissent avec divers électrophiles au niveau de l'atome d'azote terminal, dont le proton peut être facilement déplacé. Il est notamment facile de réaliser la *N*-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acide ou de chlorures d'acyle. [26]

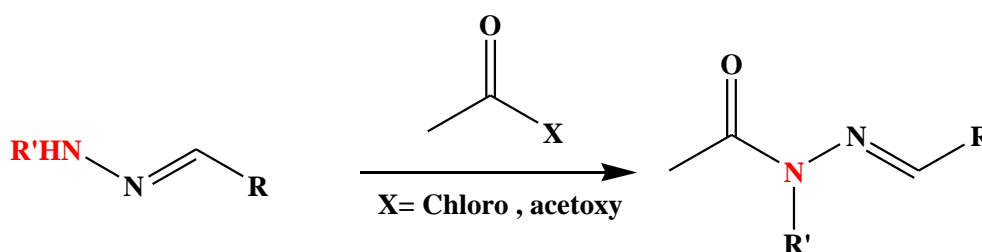


Figure. 29 : *N*-acylation de l'hydrazone.

1.7. Stabilité des hydrazones

Les molécules possédant une double liaison carbone-azote sont d'une importance capitale, tant dans un contexte purement chimique que biologique. Les études et les analyses cinétiques approfondies de Jenck ont également impacté la connaissance des mécanismes mis en jeu lors de la formation et de l'hydrolyse de composés possédant des liaisons C=N. [26]

Les hydrazones, tout comme les oximes possèdent une plus grande stabilité intrinsèque que les imines qui pourrait être expliquée par une participation de X (=O ou N-R3) dans la délocalisation électronique.

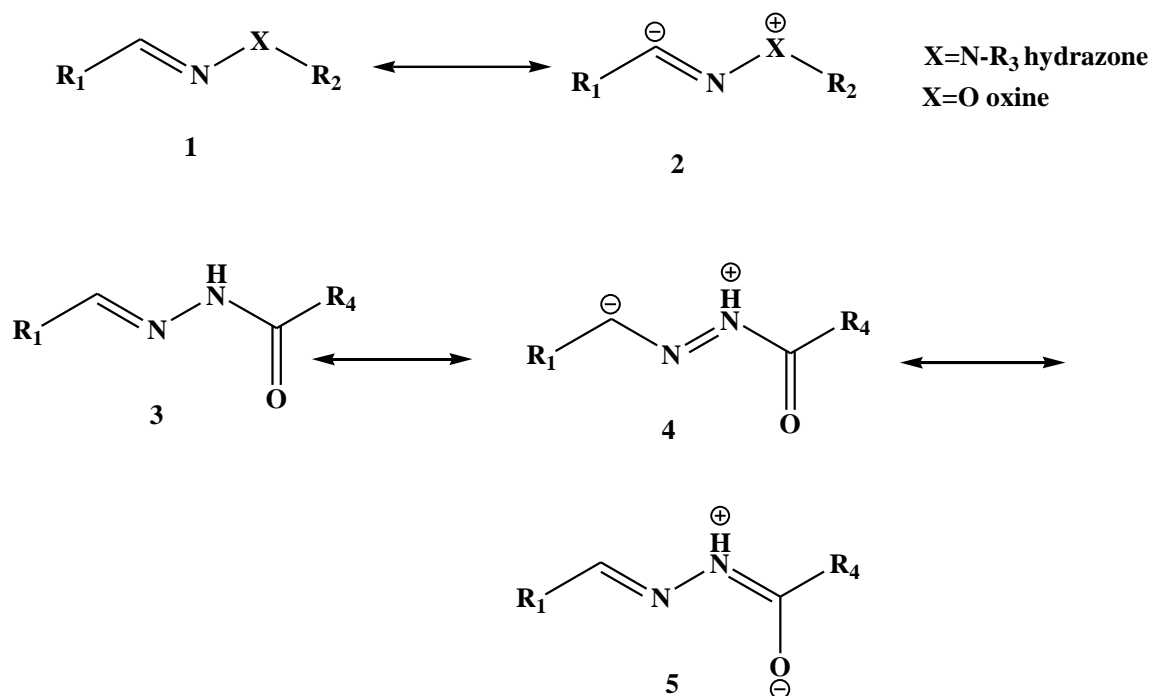


Figure. 30: Principales formes de résonance de l'hydrazone

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

Les composés à base d'hydrazone possèdent une gamme étendue d'activités pharmacologiques, médicales et biologiques. Les activités reportées dans la littérature sont les suivantes :

2.1. Activité antidépressive

La dépression est l'une des psychopathologies les plus répandues dans le monde occidental. Elle se caractérise par l'anhédonie ou la perte d'intérêt ou de plaisir pour les activités quotidiennes normales et des sentiments de tristesse.

Des symptômes supplémentaires peuvent inclure des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, troubles du sommeil ou de l'appétit, manque d'énergie, etc. Dans sa pire forme, il peut conduire au suicide. La forte prévalence du suicide chez les patients déprimés (jusqu'à 15%) associée à des complications du stress et de ses effets sur le système cardiovasculaire ont suggéré qu'il est devenu la deuxième cause de décès ou invalidité en 2020. [5]

Sa thérapie repose sur des antidépresseurs classiques tels que les inhibiteurs de la MAO et les médicaments qui inhibent la recapture des catécholamines. Les dérivés d'hydrazone jouent un rôle important au tant qu'inhibiteurs non spécifiques de la MAO. Ceux-ci incluent les médicaments comme la phénélezine, l'isocarboxazide et l'iproniazide. Quinze hydrazone et dérivés de semicarbazone ont été synthétisé et ont montré des activités antidépressives à 10 mg / kg. [6]

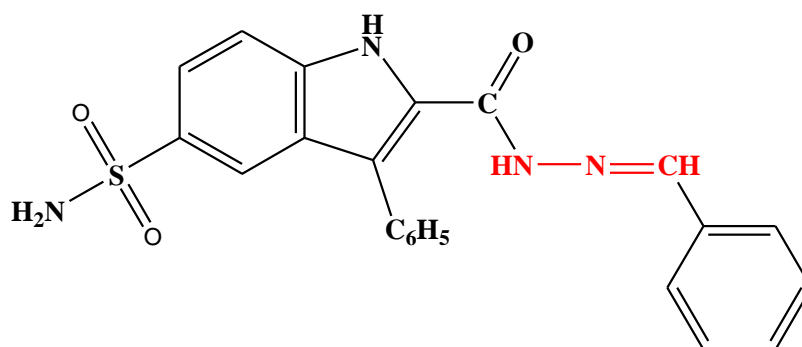


Figure. 31: Arylidènehydrazides

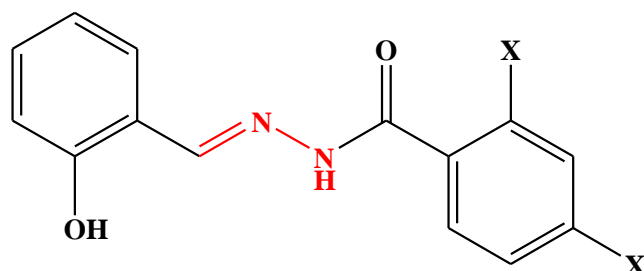
Un problème courant avec les traitements antidépresseurs actuels est les nombreux effets secondaires (par exemple, anticholinergiques, détresse gastro-intestinale, anxiété, insomnie et dysfonctionnement sexuel) produits par ces médicaments, en plus de leur lenteur d'action car il y a un délai d'environ 4 semaines pour atténuer les symptômes. [5]

2.2. Activité anti-inflammatoire et analgésique

L'inflammation est une réponse du système immunitaire à des blessures physiques et / ou chimiques et / ou biologiques. [11]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. Les hydrazones qui sont deux inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX) et de la 5-lipooxygénase (5-LO) sont étudiées comme agents analgésiques et anti-inflammatoires potentiels par rapport aux AINS. [7]

Walfrido Bispo Júnior et al.³¹ ont décrit la synthèse de complexes de zinc (II) avec salicyaldéhyde 2-chlorobenzoyl hydrazone (HLASSBio466) et son régioisomère salicyaldéhyde 4- chlorobenzoyl hydrazone (H2LASSBio-1064), ensemble avec une évaluation pharmacologique de toutes les acylhydrazones et des complexes de zinc (II) dans des modèles animaux de nociception centrale et inflammation aiguë. Tous les composés ont montré des niveaux d'inhibition de la péritonite induite par le zymosan comparable ou supérieur à indométacine, indiquant la présence d'un anti-inflammatoire. [31]



HLASSBio-466 : X=Cl, X'=H
H₂LASSBio-1046 : X=H, X'=Cl

Figure. 32 : Salicyaldéhyde chlorobenzoyl hydrazone.

2.3. Activité anticonvulsivante

L'épilepsie est un trouble neurologique courant et un terme collectif donné à un groupe de syndromes qui impliquent une activité électrique spontanée, intermittente et anormale dans le cerveau, un trouble neurologique courant, consistant à des altérations récurrentes, non provoquées et soudaines du comportement causé par des décharges électriques anormales dans le cerveau (convulsions). [32]

La pharmacothérapie de l'épilepsie a été archivée au cours de la dernière décennie. De plus, bien que depuis vingt ans de nouveaux antiépileptiques aient été introduits dans la pratique clinique, le test d'électrochoc maximal (MES) et le test sous-cutané au pentylènetétrazole (scPTZ) sont les modèles animaux d'épilepsie les plus largement utilisés pour caractériser l'activité anticonvulsivante.

Les résultats biologiques ont révélé qu'en général, les acétylhydrazones offraient une bonne protection contre les convulsions tandis que les oxamoylhydrazones 2' étaient significativement moins actives. [33]

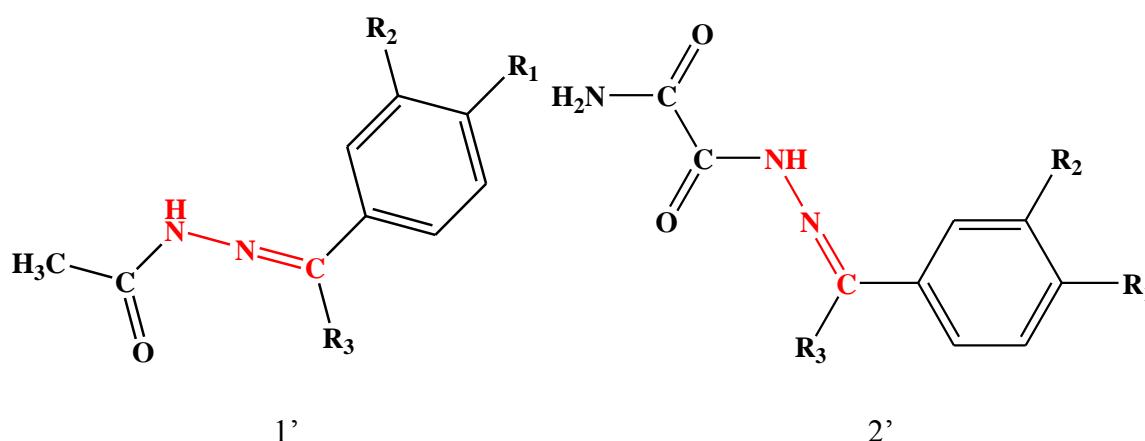


Figure. 33 : Acétylhydrazones, oxamoylhydrazones.

Quinze nouvelles hydrazones de (2-oxobenzoxazoline-3-yl) acétohydrazide ont été synthétisées et leur activité antiépileptique a été testée dans le test scPTZ. Le dérivé 4-fluoro s'est révélé plus actif que les autres. [15]

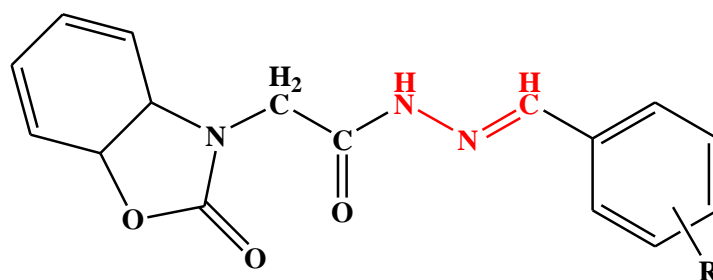


Figure. 34 : (2-oxobenzoxazoline-3-yl) acétohydrazide.

2.4. Activité antipaludique

Le paludisme est une maladie causée par des protozoaires parasites du genre Plasmodium qui touche plus de 500 millions de personnes dans le monde et cause environ 2 millions de décès

chaque année. La propagation du *Plasmodium falciparum* multirésistant a mis en évidence le besoin urgent de découvrir de nouveaux antipaludiques.

Le chélateur aroylhydrazone 2-hydroxy-1-naphtylaldéhyde isonicotinoyl hydrazone a montré une plus grande activité antipaludique que la desferrioxamine contre les parasites chloroquino-résistants et sensibles. [33]

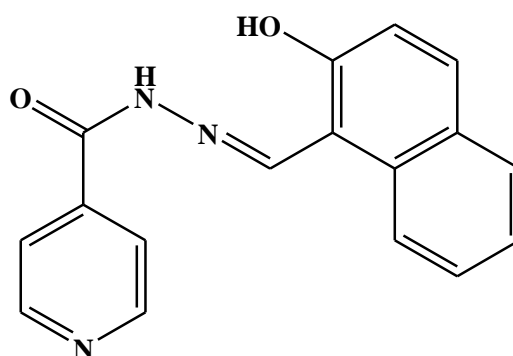


Figure. 35 : Aroylhydrazone 2-hydroxy-1-naphtylaldéhyde isonicotinoyl hydrazone

2.5 Activité antitumorale

La multi résistance (MDR) est un problème critique dans le traitement chimiothérapique du cancer. La glycoprotéine transmembranaire (P-gp) est la raison la plus fréquente de cette résistance. La P-gp est un transporteur ATP dépendant, qui effectue un transport unilatéral des médicaments de l'intérieur vers l'extérieur des cellules, ce qui rend les cellules cancéreuses résistantes au traitement médicamenteux. [8]

Divers médicaments anti tumoraux sont actuellement utilisés en clinique. La recherche de médicaments anti tumoraux a conduit à la découverte de plusieurs hydrazones ayant une activité anti tumorale. Certaines hydrazones diphenoliques ont montré une inhibition utérotrophique maximale de 70%. [34]

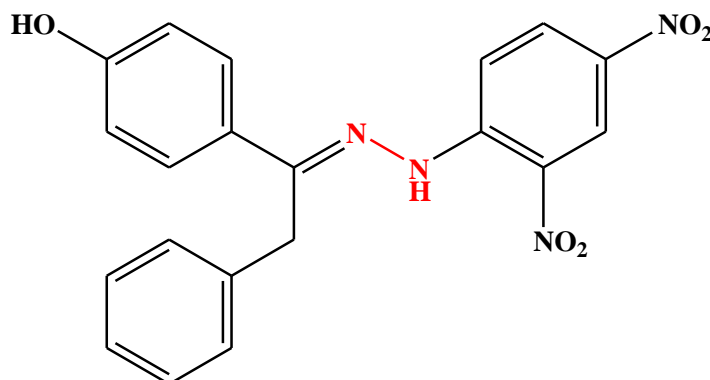


Figure. 36 : Composé A

Certaines tumeurs, en particulier le neuroblastome et la leucémie, sont sensibles à la carence en fer. Ces types de cellules à prolifération rapide sont connus pour avoir un besoin accru de fer. Ceci est mieux reflété par leur expression accrue du récepteur de la transferrine 1 et une augmentation de l'absorption du fer qui répond vraisemblablement au besoin de synthèse d'ADN et d'autres processus métaboliques dépendants du fer. [35]

Le volume croissant de la littérature concernant la chélation du fer, comme traitement du cancer illustre l'importance du fer dans une variété de voies métaboliques cruciales et aussi la nécessité de caractériser une gamme de chélateurs dans ce contexte

Les chélateurs aroyldiazone tels que l'analogue pyridoxal isonicotinoyl hydrazone, la 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde isonicotinoyl hydrazone, peuvent également inhiber la ribonucléotide réductase. On pense que cela est lié à leur efficacité de chélation élevée, car cette classe de chélateurs mobilise le fer cellulaire et empêche l'absorption du fer de la transferrine beaucoup plus efficacement que la des ferrioxamine ou la triapine. [36]

2.6. Activité sur le système nerveux central (SNC)

Les maladies du SNC peuvent affecter le cerveau ou la moelle épinière, entraînant des troubles psychologiques et neurologiques. Les hydrazones auraient une activité contre divers troubles du SNC. Salgin-Gökşen et al., ont synthétisé des dérivés de benzylidène hydrazone les ont criblés pour l'activité inhibitrice de la monoamine oxydase (MAO-B) in vitro pour la maladie de Parkinson. De nouveaux dérivés de 2-méthoxy acyle hydrazone synthétisés par Cutshall et al., ont été évalués pour l'inhibition de la phosphodiastérase 10A (PDE10A), une PDE responsable de troubles neurologiques et psychologiques, comme la schizophrénie. Certaines bishydrazones anticonvulsivantes et hydrazones (**1**) ont été développées par Kulandasamy et al. De Oliveira et al., ont synthétisé et évalué l'activité antidépressive des hydrazones (**2**). Gökhan-Kelekçi et al ont synthétisé des dérivés d'hydrazone (**3**), ont rapporté leur inhibition sélective de la MAO-B et donc utiles dans le traitement de la dépression [37].

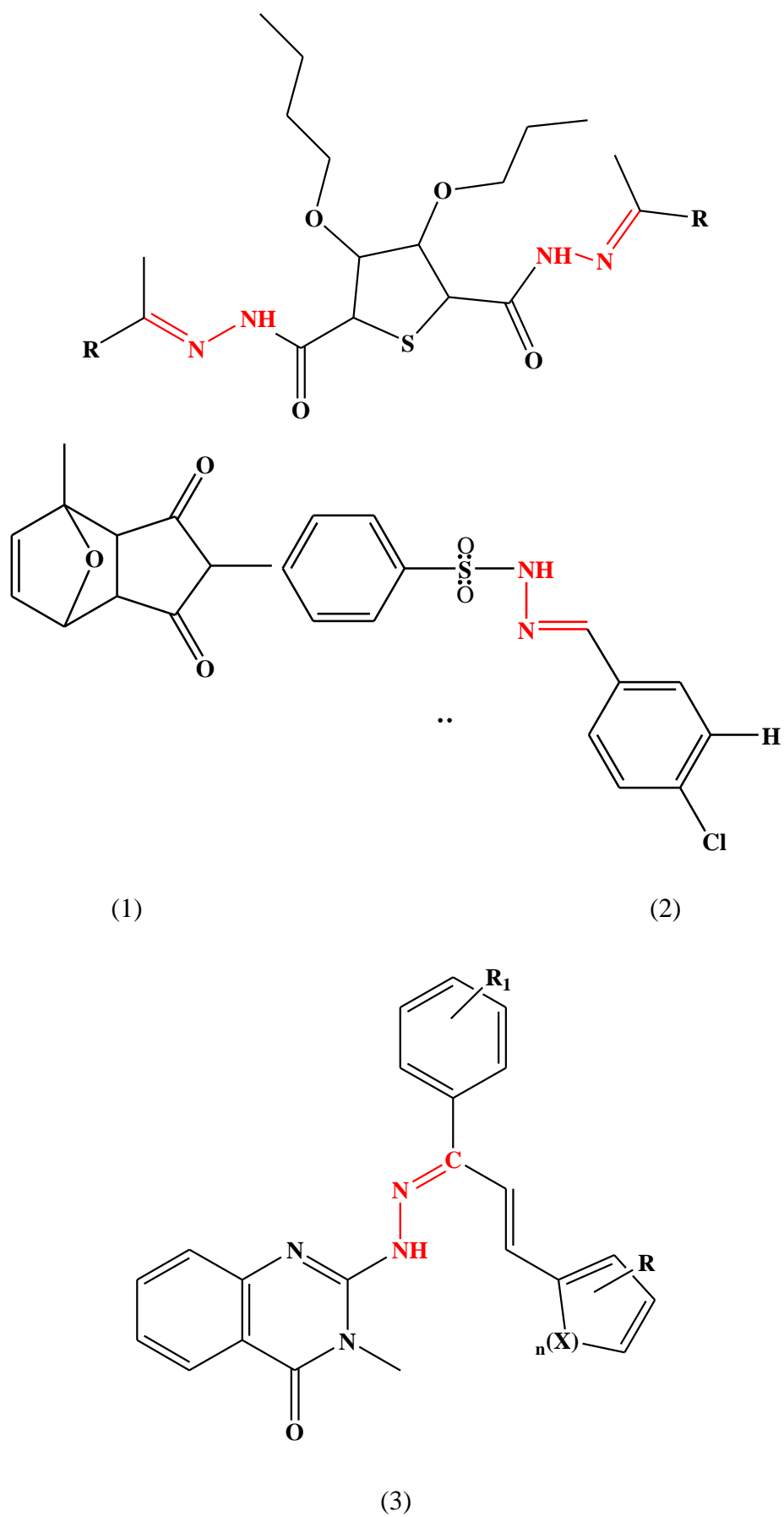


Figure. 37 : Bishydrazones

2.7. Activité antibactérienne et antimycobactérienne

Les médicaments antimycobactériens sont utilisés dans le traitement de maladies causées par des membres du genre *Mycobacterium*, y compris la tuberculose (TB) et la lèpre, qui ont affecté l'homme depuis l'antiquité, et le non-tuberculeux mycobactéries (MNT) de plus en plus reconnues. Les mycobactéries sont inhabituelles ; elles grandissent lentement avec une paroi cellulaire cireuse épaisse en matériau, riche en lipides qui rend la pénétration de drogues problématique. Un grand nombre de nouveaux agents dotés de nouveaux mécanismes d'action testés pour évaluer leur efficacité dans le traitement des mycobactéries maladie. Maria Grazia Mamolo et.al²⁷ synthétisé [5- acide (pyridin-2yl) -1,3,4-thiadiazole-2-ylthio] acétique dérivés d'arylidène-hydrazide et évalué leur activité contre *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium avium*. Les composés ont présenté une activité antimycobactérienne in vitro modérée contre la souche testée de *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium avium*. [6]

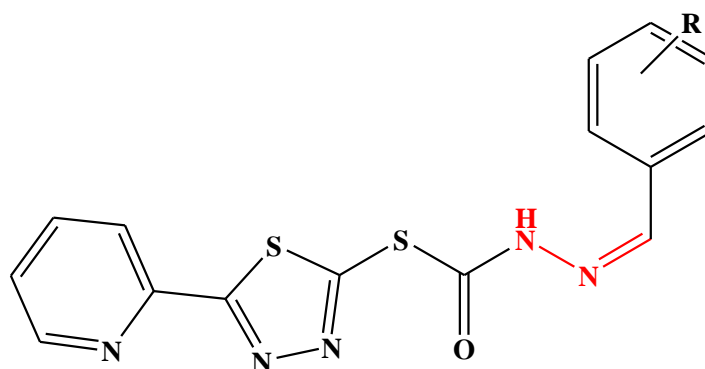


Figure. 38: [5- acide (pyridin-2yl) -1,3,4-thiadiazole-2-ylthio] acétique

2.8. Activité antioxydante

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente une faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat. Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, mais aussi de petites molécules hydro- ou liposolubles. Cette grande variété physico-chimique autorise la présence d'antioxydants dans tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires. [38]

Anjoo Kamboj et. al.²¹ a synthétisé une nouvelle hydrazone dérivés de thiophène chalcone (1,2) et évalués pour leur activité antioxydante. Il a été constaté que la présence de groupes nitro et méthoxy a amélioré l'activité antioxydante des composés synthétisés. [6]

Récemment, du pyrazole a été synthétisé à partir de diverses hydrazones substituées en utilisant la réaction de Vilsmeier-Haack. Les composés synthétisés ont été étudiés pour leurs activités antioxydantes et antimicrobiennes. Les activités antioxydantes des composés ont été testées en mesurant leur capacité à piéger le radical DPPH. Il a été prouvé que le pyrazolyl benzothiazole est le plus actif et présente une bonne activité antioxydante. [6]

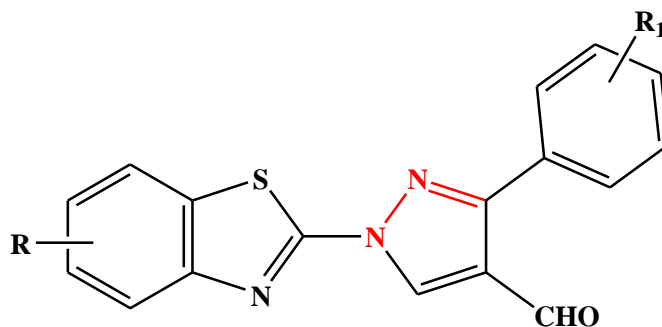


Figure. 39 : *Pyrazolyl Benzothiazole.*

2.9. Activité antivirale

Depuis 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que dans le monde entier plus de 40 millions de personnes ont été infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En particulier, l'Amérique du Sud est confrontée à un nombre croissant d'infections par le VIH, qui ont besoin d'un traitement antiviral efficace, sélectif, disponible et avec une production à grande échelle et à faible coût pour les rendre accessibles aux patients des pays en développement. [8]

La plupart des antiviraux actuellement disponibles sont conçus pour aider à traiter le VIH, les virus de l'herpès, l'hépatite Virus B et C et virus grippaux A et B. La conception des médicaments antiviraux sûrs et efficaces est difficile, car les virus utilisent les cellules de l'hôte pour se répliquer. Cela le rend difficile de trouver des cibles pour le médicament qui interférerait avec le virus sans nuire également à l'organisme hôte cellules. De plus, la difficulté majeure à développer les vaccins et les médicaments antiviraux sont dus à une variation virale. El- Sabah et Rady23 ont évalué l'hydrazone acyclique et dérivés qui ont montré une cytotoxicité in vitro plus élevée contre la lignée cellulaire de l'hépatome (HepG2). [33]

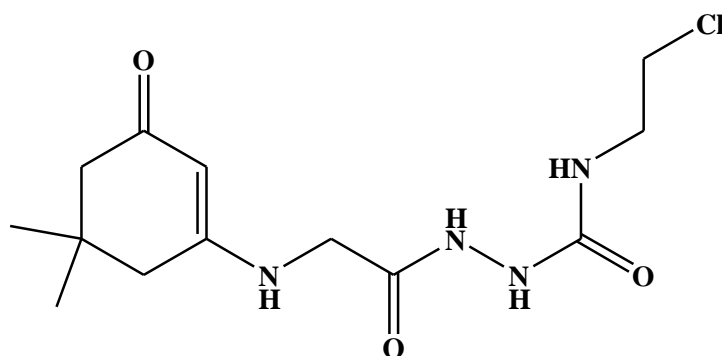


Figure.40 : Hydrazone acyclique

2.10. Activité antimicrobienne

L'apparition récente de la résistance aux médicaments, pendant le traitement des maladies infectieuses a souligné la nécessité de nouveaux agents antimicrobiens plus sécurisés et plus efficaces.

N. G. Kandile et ses collaborateurs ont synthétisé 26 dérivés d'hydrazones, 1- [4- (2-méthoxybenzyl) -6-aryl pyridazin-3 (2H) - ylidène] hydrazines et diacétyle. Les produits synthétisés ont été testés pour l'activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Le dérivé d'hydrazone (1- [4- (2 méthoxybenzyl) -6- méthylphénylpyridazin-3 (2H) -ylidène] hydrazine a montré l'activité biologique la plus élevée. [6]

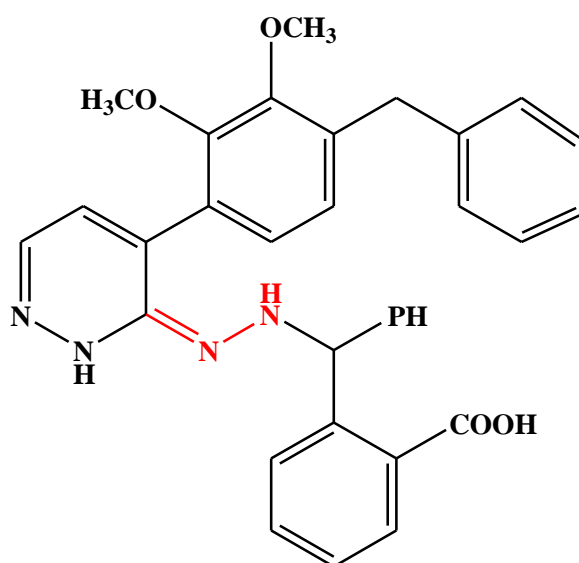


Figure. 41 : (1- [4- (2 méthoxybenzyl) -6- méthylphénylpyridazin-3 (2H) -ylidène] hydrazine.

2.11. Activité vasodilatatrice

Les vasodilatateurs sont utilisés pour traiter des affections telles que l'hypertension, dans laquelle le patient a une anormalement hypertension artérielle, angine de poitrine, cœur congestif, l'échec et la dysfonction érectile, et où le maintien d'une pression artérielle basse réduit le risque de développer d'autres problèmes cardiaques.

Un nouveau composé bioactif de la classe N-acylhydrazones, la 3,4-méthylènedioxybenzoyl-2-thiényl hydrazone, nommé LASSBio-294, s'est avéré avoir des effets inotropes et vasodilatateurs.

Arthur E. Kümmerle et al, décrivent la synthèse, l'activité vasodilatatrice et l'identification de la conformation bioactive de la nouvelle N-acylhydrazones et dérivés de N-méthyl-N-acylhydrazones, structurellement conçus par des remplacements bioisostériques de composés cardioactifs précédemment décrits LASSBio-294 et son dérivé N-méthylé. Une partie de ces nouveaux dérivés présentait une propriété vasorelaxante améliorée, étant de nouveaux candidats médicaments cardiovasculaires. [33]

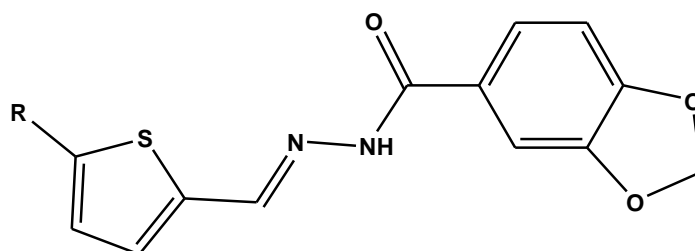


Figure. 42 : N-acylhydrazones, la 3,4-méthylènedioxybenzoyl-2-thiényl hydrazone.

M. Minami et al. ont élucidé les effets d'un nouvel antihypertenseur vasodilatateur budralazine 4, le mésityl oxyde-1-phthalazinyl hydrazone sur le comportement de consommation de l'eau et les facteurs humoraux, y compris la noradrénaline plasmatique (NE), angiotensine II (A II), vasopressin à l'arginine (AVP), concentrations de sérotonine (5-HT), aldostérone urinaire et taux d'excrétion des catécholamines chez le rat. Les résultats suggèrent que la budralazine est active sur la rénine-angiotensine-aldostérone système par rapport au système nerveux sympathique.

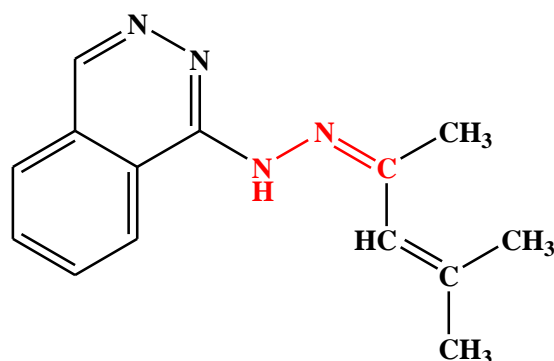


Figure. 43: Budralazine Mésityl oxyde-1-phtalaziny hydrazone

2.12. Activité antifongique

Une nouvelle série de dérivés de pyrazole amide portant des groupements hydrazone a été synthétisée. Tous les composés ont été soumis à des activités fongicides in vitro contre *G. zeae*, *F. oxysporium* et *C. mandshurica*. Les résultats ont indiqué que les composés synthétisés possédaient de bonnes activités antifongiques contre les champignons testés. [6]

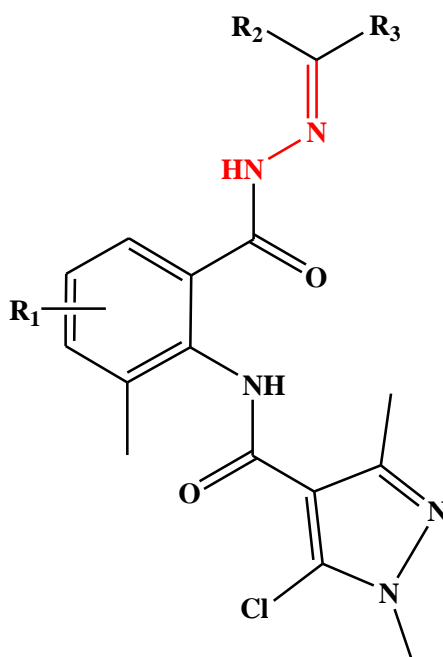


Figure. 44

2.13. Activité antituberculose

La tuberculose (TB) est une maladie chronique qui se propage par voie aérienne et est causée par le bacille *Mycobacterium tuberculosis*. C'est l'une des principales causes de décès par un

seul agent infectieux. Elle affecte les poumons (tuberculose pulmonaire) et d'autres sites (tuberculose extra-pulmonaire). [4]

Il est devenu plus difficile de lutter contre la maladie, en raison de sa pauvreté et de sa coinfection avec le VIH. Le développement d'une résistance est un problème grave associé au traitement de la tuberculose. La mutation génétique est l'une des principales raisons de résistance. Les tentatives actuelles dans le processus de découverte de médicaments ne sont pas suffisantes pour éliminer complètement l'épidémie de tuberculose. [39]

L'hydrazide d'acide iso nicotinique (isoniazide) est l'un des médicaments de première intention utilisés pour le traitement de *Mycobacterium tuberculosis*. Son mode d'action consiste en plusieurs effets sur les lipides, la glycolyse, les biomembranes, les protéines et la synthèse des acides nucléiques. [40]

Relever les défis majeurs pour lutte contre la tuberculose est le développement de souches de tuberculose multi résistante (MDR-TB). En conséquence, il y a un besoin pressant de nouveaux agents antituberculeux agissant avec une plus grande puissance et efficacité que les médicaments existants actuels.

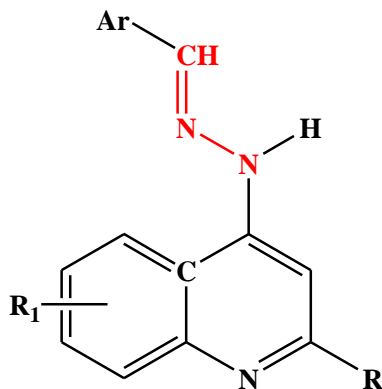


Figure. 45 : Hydrazide d'acide iso nicotinique (isoniazide)

La chimie de coordination reste, à ce jour, un domaine d'investigation considérable, aussi bien dans le cadre de la recherche fondamentale que dans la recherche appliquée. Dans les deux cas, un intérêt particulier est porté à la compréhension et au contrôle de l'interaction entre le ligand et le centre métallique. Cette interaction dépend de plusieurs paramètres, dont les plus importants sont les propriétés électroniques et stériques du ligand. C'est en modulant ses propriétés, en fonction du centre métallique étudié, que les chimistes peuvent espérer contrôler les architectures résultantes de ses composés à l'état solide, et/ou leur comportement en solution, mais aussi et surtout leur réactivité.

La chimie des complexes métalliques des hydrazones a suscité l'intérêt des chercheurs, en raison de leurs larges éventails d'activités biologiques.

Dans ce contexte, quelques activités d'une série de complexes à base d'hydrazone tirées de la littérature seront étudiées. On abordera d'abord quelques définitions de base de la chimie de coordination et de la microbiologie.

3.1. Généralités

3.1.1. Complexe de coordination

Un complexe de coordination est constitué d'un atome ou d'un ion central métallique entouré par un ensemble d'ions ou de molécules (en général 2 à 9). Ceux-ci, qui possèdent un doublet électronique libre et qui sont appelés ligands, sont capable de se lier à l'atome ou à l'ion central par une liaison de coordination [41]. Cette notion a été introduite pour la première fois par le père de la chimie de coordination Alfred Werner à la fin du XIX siècle (lauréat du Prix Nobel de chimie en 1913) [42]. Les complexes des métaux de transition sont souvent nommés composés de coordination, pour insister sur le fait que la liaison entre le ligand et le métal est une liaison de coordination. [43]

3.1.2. Ligand

Les molécules ou atomes qui entourent l'atome central sont appelées des ligands. Un ligand est un atome, ion ou une molécule associée à l'atome central dans un complexe. Les ligands peuvent être constitués d'un seul atome tels que les halogénures, des molécules neutres comme l'eau et l'ammoniac ou des molécules complexes neutres ou chargées (organiques ou

inorganiques) et sont généralement, des donneurs d'électrons, donc des bases. On appelle un ligand unidenté, un ligand fixé en un seul point à l'ion métallique. Les molécules ou les ions possédant deux ou plusieurs atomes donneurs sont susceptibles de former deux, trois, quatre liaisons de coordination; de tels ligands sont alors bidentés, tridentés, tétradentés et plus généralement multidentés. [44]

3.1.3. Métaux de transition

3.1.3.1. Zinc

Le zinc représente le 24^{ème} élément par ordre d'abondance dans la croûte terrestre. C'était d'abord découvert comme un métal pur en 1746 par le chimiste allemand Andreas Sigismund Marggraf en chauffant un mélange de calamine et de carbone navire sans cuivre, ce processus est devenu commercialement pratique en 1752.

Sa configuration électronique est $[Ar] 3d^{10}4s^2$: Il appartient au groupe IIB de la classification périodique des éléments.

Le zinc métallique cristallise dans le système hexagonal compact, les températures de fusion et d'ébullition du zinc sont remarquablement basses pour un métal.

Il est malléable entre 100 et 150°C et devient cassant au-dessus de 200°C ainsi qu'au-dessous de 5°C [44].

3.1.3.2. Platine

Le platine est un élément chimique, de symbole Pt. C'est un métal de transition dur, malléable, ductile, rare et précieux, de couleur gris-blanc. Le platine est un métal noble résistant à la corrosion, et on le trouve souvent associé à certains minerais de cuivre ou de nickel, et plus rarement sous forme de dépôts natifs (en Afrique du Sud notamment). [45]

Le platine présente une gamme très vaste de propriétés physico-chimiques et mécaniques, puisqu'il joint à un point de fusion très élevé, la résistance à l'attaque chimique, une grande activité catalytique, une résistance mécanique et une malléabilité élevée.

La configuration électronique de Pt $[Xe] 6s^1 4f^{14} 5d^9$, Il appartient au groupe X de la classification périodique des éléments.

3.1.3.3. Cobalt

Le cobalt est le premier métal de transition du groupe VIII-B (Co : [Ar] 4s²3d⁷). Il partage avec les deux autres membres du groupe VIII-B en l'occurrence, le fer et le nickel la caractéristique de pouvoir être ferromagnétique. Comme le fer, le cobalt est exclusivement présent sous deux états d'oxydation +2 et +3.

Le cobalt est un élément présent naturellement dans l'environnement : l'eau, la terre et les roches. Il présente certains bienfaits pour l'homme, cependant, à des concentrations trop importantes, il peut être nocif.

Lorsque le cobalt (III) est engagé dans un complexe, il acquiert une stabilité remarquable, La majorité de ses complexes sont diamagnétiques. Il peut aussi être utilisé comme un agent de séchage ou un catalyseur dans la polymérisation de glycérides insaturés.

Il présente une affinité pour les atomes d'azotes et les atomes d'oxygène donneurs d'électrons. Il montre aussi une aptitude remarquable à donner des complexes mixtes octaédriques.

Le cobalt est biologiquement essentiel, il est identifié comme un constituant de nombreuses enzymes. [46]

3.1.3.4. Cuivre

C'est un élément de transition appartenant au même groupe du tableau périodique que l'or et l'argent. En solution, le cuivre se retrouve généralement à deux degrés d'oxydation : +1 et +2. La chimie de coordination du cuivre (I) est directement liée à sa configuration électronique d¹⁰ produisant une répartition symétrique de la charge électronique. Cette situation favorise une disposition tétraédrique autour du centre métallique de sorte à localiser les ligands le plus loin les uns les autres et ainsi minimiser la répulsion électrostatique. Des dérivés cuivreux di- et tri- valents possédant une géométrie de coordination linéaire et plan trigonal, respectivement, sont aussi connus. Si le cuivre (I) préfère très largement être entouré par quatre ligands adoptant une géométrie tétraédrique, le cuivre (II) adopte typiquement une géométrie de coordination plan carrée, parfois trigonal plan ou plan carrée avec deux ligands axiaux faiblement liés (octaédrique). La stabilité relative des complexes cuivre (I) et de cuivre (II) en solution dépend très fortement des ligands présents peut varier considérablement suivant le solvant. [47]

3.1.3.5. Mercure

C'est le seul métal liquide à la température ordinaire. Appartient aux éléments du groupe II b du tableau périodique et son degré d'oxydation maximal est de II.

Les orbitales 5d des couches saturées de l'atome de mercure n'interviennent jamais dans la formation des liaisons. L'inertie totale de la sous couche 5d est une propriété caractéristique du mercure. Pour cette raison il ne sera jamais considéré comme élément de transition.

Les propriétés du mercure sont liées à la tendance des seuls électrons 6s à donner des liaisons. Ces électrons étant relativement inerte, la réactivité chimique de l'élément est faible. [48]

3.1.3.6. Palladium

C'est un élément chimique métallique relativement peu abondant dans la croûte terrestre de symbole Pd. C'est un métal précieux, rattache au groupe du platine. Il appartient à la 10^{ème} colonne du tableau périodique des éléments et occupe la cinquième ligne ([Kr] 4d¹⁰). Il se trouve à la quatrième place des métaux précieux, après l'or, l'argent et le platine. Il fait partie de la famille des platinoïdes comme le platine, le rhodium, le ruthénium, et l'osmium.

Le palladium, sous sa forme solide, est un métal mou, de couleur argentée, malléable et ductile que l'on trouve à l'état naturel, allié à d'autres métaux précieux comme le nickel, le cuivre ou l'or. Il est le moins dense des métaux du groupe du platine et possède le plus faible point de fusion. Le palladium se dissout lentement dans les acides sulfurique, nitrique et chlorhydrique.

Les états d'oxydation usuels du palladium sont (métal), +1, +2, et +4.

Le palladium est principalement utilisé comme catalyseur dans l'industrie chimique, mais il a aussi d'autres applications. Il offre notamment une très grande résistance à la corrosion et par conséquent utilisé en médecine dentaire pour la fabrication de couronnes dentaire. L'ajout de ruthénium ou de rhodium durcit le palladium. [49]

3.1.3.7. Nickel

Le nickel est un élément de transition du bloc d ([Ar] 3d⁸4s²), le plus léger du groupe 10.

Le nickel est un métal blanc, argenté qui possède un éclat poli. Il représente de 0,8 à 0,9% de la croûte terrestre, et fait partie des groupes des minéraux non ferreux. Il est solide et dur :

ductile ou malléable. L'ion nickel est un métal redox actif qui peut exister aux degrés d'oxydation (+II) d^8 ou (+III) d^7 dans la gamme usuelle de potentiels. L'étude de la chimie de coordination du nickel a suscité un intérêt considérable ces dernières années. [50]

3.1.3.8. Cadmium

L'étymologie du mot cadmium vient du grec kadmia, ville de Grèce où l'on extrayait un minerai que l'on appelait cadmie (Ditria, 2002). Le cadmium a été découvert par le chimiste allemand Friedrich Stromeyer, en 1817, puis il a été abondamment utilisé dans plusieurs industries.

Le cadmium est un métal blanc argenté, ductile et malléable qui résiste particulièrement à la corrosion. Après dépôt par électrolyse, il constitue de ce fait un revêtement protecteur de qualité pour l'acier (cadmiage). Il sert également de pigments pour colorer divers matériaux, mais à cause de leur toxicité, l'utilisation de ces pigments est fortement réglementée par la communauté Européenne.

Il s'agit d'un élément chimique appartenant à la famille des métaux lourds, de numéro atomique 48, et de configuration électronique $[Kr] 4d^{10} 5s^2$

3.2. Microbiologie

3.2.1. Définition de l'agent antimicrobien

Le terme agent antimicrobien désigne toute substance utilisée pour détruire les microorganismes ou empêcher leur croissance, y compris les antibiotiques et autres agents antibactériens. [51]

3.2.2. Concentration minimale inhibitrice (CMI)

Elle se définit comme la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance visible de la souche bactérienne étudiée, les conditions de culture étant standardisées. [52]

3.2.3. Bactérie

Les bactéries sont des microorganismes unicellulaires. Elles sont capables de se reproduire de manière autonome à la différence des virus qui ont besoin de détourner la machinerie d'une cellule pour se reproduire. La taille des bactéries varie de 1 à 10 μm , et elles pèsent de l'ordre de 10-12 grammes. Elles sont présentes partout, on connaît quelques 8 000 espèces, mais on estime qu'il en existerait 100 à 1000 fois plus. Ce sont de petits sacs de molécules séparés de l'environnement extérieur. Cet ensemble a la capacité remarquable de se copier à l'identique en puisant énergie et réactifs primaires dans le monde extérieur.

3.2.4. Levure

La levure est un champignon. Les champignons sont des eucaryotes. La plupart sont multicellulaires avec un corps végétatif formant un mycélium, mais la levure est unicellulaire. Les champignons sont toujours hétérotrophes et ce sont les principaux décomposeurs qui vivent de la matière organique morte.

Une levure est apte à provoquer la fermentation des matières organiques animales ou végétales. Les levures sont employées pour la fabrication du vin, de la bière, des alcools industriels, des pâtes levées, des antibiotiques et d'exhausteurs de goût (les extraits de levure peuvent servir comme agents de sapidité).

Microorganismes utilisés

Dans ce volet on s'intéresse à quelques Microorganismes qui sont repartis en trois catégories comme suit :

Bactéries à Gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus hominis*.

Bactéries à Gram négatif : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Levures : *Aspergillus Niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Cladosporium oxysporum*, *Penicillium notatum*.

❖ *Pseudomonas aeruginosa*

Autrement connu sous le nom de **bacille pyocyanique**, **bacille du pus bleu** ou **Pyo**, est une bactérie gram-négative du genre *Pseudomonas*. Les bacilles sont fins, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire : ciliature monotriche, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent la plupart du temps isolés ou en diplobacilles.

Dans certaines conditions, elle peut être pathogène très résistante, plus souvent responsable d'infections nosocomiales. C'est l'une des bactéries les plus difficiles à traiter cliniquement. Le taux de mortalité atteint 50 % chez les patients vulnérables (immunodéprimés).

❖ *Escherichia coli*

Egalement appelée **colibacille** et abrégée en **E. coli**, est une bactérie intestinale (Gram négatif) des mammifères, en forme de bâtonnet, très commune chez l'être humain. *E. Coli* est une bactérie anaérobie facultative que l'on trouve dans l'intestin des vertébrés. En effet, elle compose environ 80 % de notre flore intestinale aérobie. Découverte en 1885, par Theodor Escherich, dans des selles de chèvres, c'est un coliforme fécal généralement commensal. Cependant, certaines souches d'*E. coli* peuvent être pathogènes, entraînant alors des gastro-entérites, infections urinaires, méningites ou sepsis.

❖ *Klebsiella pneumoniae*

Le genre **Klebsiella** (*Klebsiella*), de la famille des entérobactéries, comporte cinq espèces dont l'espèce-type est *Klebsiella pneumoniae* qui est la plus fréquente des bactéries à Gram négatif impliquée dans les cas de pneumonies nosocomiales.

Ce sont des bactéries ubiquitaires présentes dans le tube digestif et dans l'appareil respiratoire des animaux (dont l'Homme) en tant que bactéries commensales. Elles sont fréquentes dans les selles et peuvent être un indicateur d'une contamination fécale. Elles sont abondantes dans le sol, les eaux et sont des fixateurs de l'azote atmosphérique.

❖ *Staphylococcus hominis*

Est un membre négatif de la coagulase du genre bactérien *Staphylococcus*, constitué de cellules sphériques à Gram positif en grappes. Il se produit très couramment comme un commensal inoffensif sur la peau humaine et animale et est connu pour produire des composés de thioalcool qui contribuent à l'odeur corporelle. Comme beaucoup d'autres staphylocoques à coagulase négative, *S. hominis* peut occasionnellement provoquer une

infection chez des patients dont le système immunitaire est compromis, par exemple par chimiothérapie ou maladie prédisposante.

❖ *Staphylococcus aureus*

Fut découverte dans les années 1870, lors de l'étude microscopique d'échantillons de pus. Ces bactéries de forme sphérique furent initialement nommées « micrococci », du grec kokkos pour grain. En 1880, Alexander Ogston, chirurgien écossais, disciple de Lister, fut le premier à identifier formellement les micrococci comme la cause des abcès suppurés. La poursuite de ses travaux aboutit, en 1882, à la description des staphylocoques (du grec « staphyle » pour grappe de raisin), par opposition aux streptocoques (coques en chaîne) précédemment décrits par Billroth, en 1874. En 1884, Anton J. Rosenbach, chirurgien allemand, isola deux souches différentes de staphylocoques qu'il baptisa en fonction de la couleur des colonies obtenues : *S. aureus* (dorées) et *S. albus* (blanches). Initialement, les staphylocoques furent classés au sein du genre *Micrococcus*. Dans les années 1900, les premières classifications bactériennes officielles distinguèrent les genres *Staphylococcus* et *Micrococcus* tout en les regroupant au sein de la famille des *Micrococcaceae*. Plus récemment, les données de phylogénie moléculaire associées à des analyses chimiques de ces deux genres ont conduit à la création de la famille des *Staphylococcaceae* à laquelle appartient *S. aureus* [53].

❖ *Bacillus subtilis*

Bactérie ubiquitaire à Gram positif, catalase positive, aérobic pouvant se développer en anaérobiose, mobile par des flagelles peritriches, formant des spores très résistantes dont l'élimination efficace nécessite des conditions particulières. Malgré le fait qu'il s'agisse d'une bactérie à faible potentiel pathogène, elle peut donner lieu à de redoutables infections dans certains cas, ou encore, être à l'origine d'une intoxication alimentaire, d'où l'importance de l'application des recommandations en matière d'hygiène et stérilisation afin d'éviter ces risques. C'est une bactérie modèle très étudiée dont le génome, entièrement séquencé, est facilement transformable au laboratoire. Sa culture aisée et sa maniabilité ont permis son exploitation dans divers domaines ce qui lui confère une valeur économique et scientifique très importante. Les applications de *B. subtilis* concernent plusieurs domaines notamment le domaine médical, agro-alimentaire, écologique. Elle occupe également, une place importante dans l'industrie des détergents et du tannage. Ce travail met l'accent sur les caractéristiques de *B. subtilis* et présente de manière concise les différentes applications marquant l'exploitation

de cette bactérie tout en spécifiant les exigences réglementaires relatives à certaines de ces exploitations.

❖ *Staphylococcus epidermidis*

Le staphylocoque blanc est une bactérie du genre *Staphylococcus*. Cette espèce gram positive fait partie des cocci. Elle est anaérobie facultative.

Il s'agit d'une bactérie commensale de l'humain, typique de la flore de la peau. De ce fait, c'est une source majeure de contamination des échantillons dans les laboratoires d'analyse.

Trois souches multirésistantes se sont développées en milieu hospitalier et propagées à travers le monde, devenant une cause préoccupante de maladies nosocomiales.

❖ *Micrococcus luteus*

Est une bactérie Gram-positif, sphérique, saprophyte faisant partie de la famille des Micrococcaceae. Aérobie obligatoire, *M. luteus* est une bactérie du sol, des poussières, de l'eau et de l'air et fait partie de la flore naturelle de la peau des mammifères. La bactérie peut aussi coloniser la bouche, des muqueuses, notamment de l'oropharynx et des voies respiratoires supérieures humaines.

Bien que *M. luteus* n'est pas pathogène et est considéré comme un contaminant naturel, cette bactérie pourrait être un pathogène émergent engendrant des maladies nosocomiales chez des patients immunodéprimés. *M. luteus* est résistant à un potentiel hydrique réduit et peut tolérer la dessiccation et de fortes concentrations salines.

M. luteus est coagulase négative, sensible à la bacitracine, et forme des colonies jaunes brillantes sur un milieu agar. Afin de le différencier de *Staphylococcus aureus*, un antibiogramme à la bacitracine peut être réalisé.

❖ *Streptococcus pyogenes*

Egalement appelée **streptocoque du groupe A**, est une bactérie appartenant au genre *Streptococcus*. Il s'agit de cocci à Gram positif se présentant sous forme de chaînettes. Ils sont dépourvus de catalase et d'oxydase et sont anaérobies préférentiels aérotolérants. Sur gélose au sang, ils développent une large zone d'hémolyse complète (= hémolyse de type bêta). Ce sont donc des streptocoques bêta-hémolytiques. Dans les produits pathologiques, ils peuvent avoir une capsule ou non.

La majorité des pathologies liées aux streptocoques β -hémolytiques est due aux streptocoques du groupe A. Les streptocoques des groupes C (*Streptococcus dysgalactiae*) et G (*Streptococcus anginosus*) peuvent aussi entraîner des infections similaires.

❖ *Aspergillus niger*

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

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

Cette moisissure est un contaminant omniprésent qui est habituellement inoffensif. Mais dans des circonstances spéciales et rares, elle peut être toxique et pathogène car responsable de mycoses pulmonaires chez l'homme et les oiseaux.

❖ *Aspergillus fumigatus*

Est un champignon du genre *Aspergillus*, responsable d'infections sévères chez les humains et chez les oiseaux. Chez les humains, il est responsable de maladies comme l'aspergillose bronchopulmonaire et l'aspergillome, chez les oiseaux il est responsable de l'aspergillose aviaire.

❖ *Penicillium italicum*

Est une espèce de champignons microscopique du genre *Penicillium*.

C'est un agent de pourriture des fruits, surtout les agrumes. Il est connu comme étant la « pourriture bleue » des oranges et citrons où il est très fréquemment associé à *Penicillium digitatum*.

❖ *Candida albicans*

Est l'espèce de levure la plus importante et la plus connue du genre *Candida*.

Candida albicans est un organisme vivant à l'état naturel dans les muqueuses de l'être humain. On le retrouve dans le tube digestif de 70% des adultes sains, et il n'entraîne habituellement aucune maladie ou symptôme en particulier. C'est un organisme commensal saprophyte.

Ce champignon pathogène provoque des infections fongiques (candidiase ou candidose) essentiellement au niveau des muqueuses digestive et gynécologique. Les candidoses sont une cause importante de mortalité chez les patients immunodéprimés, comme les patients atteints du sida, les patients cancéreux sous chimiothérapie, ou après transplantation de moelle osseuse. Les candidoses orale et œsophagienne sont fréquentes chez le patient atteint du sida. Lorsque *Candida* s'infiltré dans le flux sanguin, l'infection devient systémique, et on parle alors de candidémie (ou candémie). Les candidémies sont caractérisées par une mortalité de l'ordre de 40 %. *C. albicans* peut donner également une multitude d'autres infections car il s'agit d'un pathogène opportuniste très polyvalent : il peut être responsable d'infection superficielle cutanée, causer un érythème fessier chez les nouveau-nés, une bronchopneumonie et, ou une pneumonie, une vaginite, une balanite ou être responsable d'infections profondes.

❖ *Aspergillus flavus*

Est un champignon saprotrophique et pathogène de distribution cosmopolite . Il est surtout connu pour sa colonisation des céréales , des légumineuses et des noix . La pourriture post-récolte se développe généralement pendant la récolte, le stockage et / ou le transit. Son nom spécifique *flavus* dérive du latin signifiant jaune, une référence à la couleur fréquemment observée des spores. Les infections à *A. flavus* peuvent survenir alors que les hôtes sont encore dans le champ (avant la récolte), mais ne présentent souvent aucun symptôme (dormance) jusqu'au stockage et / ou au transport après récolte. En plus de provoquer des infections avant et après récolte, de nombreuses souches produisent des quantités importantes de composés toxiques, appelés mycotoxines, qui lorsqu'ils sont consommés, sont toxiques pour les mammifères. *A. flavus* est également un pathogène opportuniste pour l'homme et l'animal , provoquant une aspergillose chez les individus immunodéprimés.

❖ *Cladosporium oxysporum*

Est un champignon aérien qui se trouve couramment à l'extérieur et est distribué dans toute la région tropicale et subtropicale, il est principalement situé en Asie et en Afrique. Il se propage à travers les spores aéroportées et est souvent extrêmement abondant dans l'air

extérieur pendant les saisons de printemps et d'été. Il se nourrit principalement de matière organique, en décomposition dans les climats plus chauds, mais peut aussi être parasite et se nourrir de plantes vivantes. Les spores aéroportées peuvent occasionnellement provoquer des infections cutanées chez l'homme, et la forte prévalence de *C. oxysporum* dans l'air extérieur pendant les saisons chaudes contribue à son importance en tant qu'agent étiologique des maladies allergiques et éventuellement de la phaeohyphomycose cutanée humaine dans les régions tropicales.

❖ *Penicillium notatum*

Egalement connu sous le nom de **Penicillium chrysogenum**, est une espèce de champignons du genre *Penicillium*, célèbre pour être à l'origine de la découverte de la pénicilline par le docteur Alexander Fleming. *Penicillium* est connu pour être la moisissure bleu-vert que l'on retrouve sur le pain ou les fruits moisissés ainsi que sur certains fromages.

3.3. Évaluation de l'activité antimicrobienne

Les substances antimicrobiennes sont définies comme étant des substances utilisées pour détruire les micro-organismes ou empêcher leur croissance, y compris les antibiotiques et d'autres.

Dans la littérature, on trouve une diversité de techniques utilisées pour étudier ou évaluer l'activité antimicrobienne des substances potentiellement actives. Cette variété des techniques peut être expliquée par la solubilité des composés dans l'eau et le milieu de culture qui peut être choisi selon la souche microbienne et les composés testés.

Les différents protocoles peuvent ainsi être classés :

- Selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, soit liquide, solide.
- Selon la nature du contact avec le germe : diffusion sur disque. [54]

3.3.1. Méthode par diffusion

❖ Méthode par diffusion disque d'agar

La méthode de diffusion de disque d'agar est également une méthode de test de sensibilité antimicrobienne couramment utilisée dans les laboratoires. Dans cette méthode, un disque de papier filtre qui contient la solution d'essai est conservé sur le milieu gélose. Avant cela, la plaque de gélose doit être inoculée avec le micro-organisme d'essai. Ensuite, le disque de papier filtre, qui contient une concentration connue de la solution d'extrait, est placé sur le milieu gélose. Ensuite, les plaques sont incubées dans des conditions appropriées.

Les méthodes de diffusion sur puits d'agar et de disque sont deux types de méthodes de test de sensibilité aux antimicrobiens. Les deux méthodes sont des méthodes *in vitro* simples et peu coûteuses. Dans la gélose, méthode de diffusion de puits, un trou ou un puits est créé sur le milieu, puis la solution d'extrait est ajoutée au puits afin d'évaluer l'activité antimicrobienne. En revanche, dans la méthode de diffusion sur disque d'agar, la solution d'extrait est ajoutée à un disque de papier filtre, puis placée sur la surface d'agar. C'est donc la principale différence entre le puits d'agar et la méthode de diffusion du disque.

❖ **Méthode par disque Kirby-Bauer**

La méthode Bauer-Kirby permet de tester la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens.

Cette méthode repose sur la diffusion, à travers un gel de gélose, de substances antimicrobiennes imprégnées sur des disques de papiers. Contrairement aux autres méthodes utilisant des disques à concentrations élevées et faibles en antimicrobiens, et la présence ou l'absence des zones d'inhibition pour leur interprétation, cette méthode emploie des disques comportant une concentration unique d'agents antimicrobiens et les diamètres de zones sont corrélés avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI). [55]

❖ **Méthode par diffusion de puit d'agar**

La méthode de diffusion sur puits d'agar est l'un des tests d'activité antimicrobienne *in vitro* les moins chers et les plus faciles. En utilisant cette méthode, les extraits de plantes et les extraits microbiens peuvent être testés pour l'activité antimicrobienne contre les espèces microbiennes pathogènes. Dans cette méthode, une plaque d'agar est inoculée par une espèce bactérienne pathogène en utilisant la technique de la plaque étalée. Cela se fait en étalant un volume connu de la solution microbienne sur la surface de la gélose, à l'aide d'un épandeur en verre. Ensuite, un trou ou un puits (diamètre de 6 à 8 mm) est créé de manière aseptique avec un perce-bouchon stérile. Ensuite, le puits doit être rempli de la solution d'extrait (solution

d'essai), puis les plaques doivent être incubées à une température et des conditions appropriées. Une fois incubée, la solution d'extrait antimicrobien diffuse progressivement, à travers le milieu gélose et inhibe la croissance des espèces bactériennes testées. Enfin, la zone d'inhibition peut être observée et le diamètre de la zone est pris comme mesure.

3.3.2. Méthode de diffusion en cupule (dilution)

C'est la détermination de la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. Terme contracté par analogie avec l'hémogramme. Examen quotidien de laboratoire, en particulier hospitalier pas toujours nécessaire.

Cet examen de routine va permettre de comparer la valeur de la CMI d'un antibiotique par rapport à celle de deux concentrations critiques et C (mg/l). Il permet de catégoriser la souche à étudier en confrontant la CMI d'un antibiotique donné à celle de la concentration c ou C.

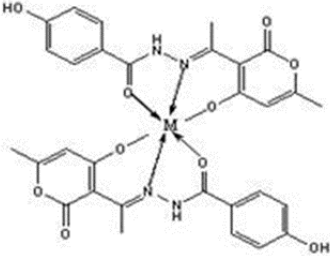
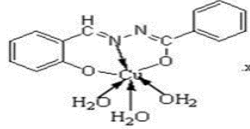
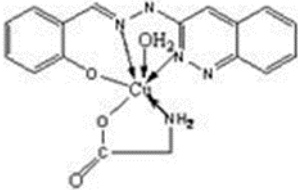
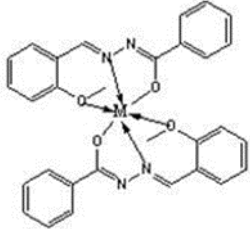
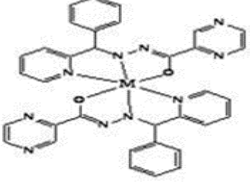
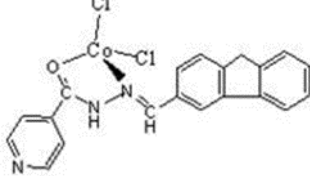
3.4. Activité antimicrobienne des complexes de coordination

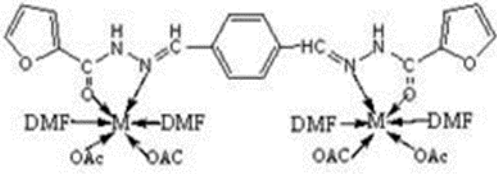
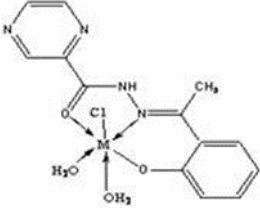
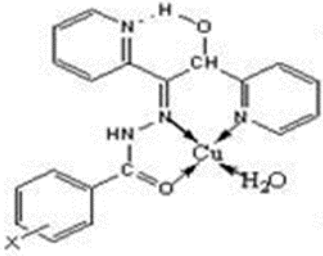
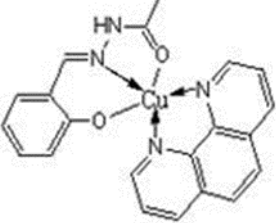
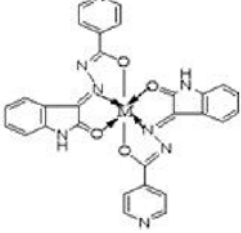
Les activités antimicrobiennes des complexes chimiques ont été évaluées par la méthode de diffusion de puits et la méthode de dilution dans du DMSO deutéré et dans du DMF.

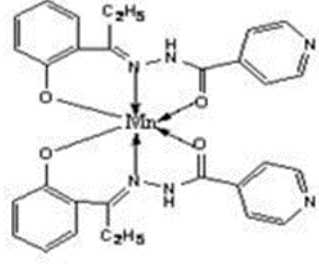
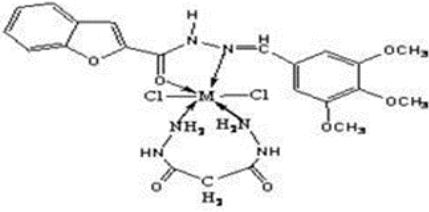
L'activité antibactérienne a été étudiée sur des bactéries à Gram positif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), des bactéries à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*...) et des souches fongiques (*Candida albicans*, *Penicillium*...), en utilisant des antibiotiques comme témoins. [3]

Les ligands et complexes évalués sont regroupés dans le tableau suivant

Tableau 5 : ligands et complexes évalués

N°	Ligands	Complexes
1	4-hydroxy- <i>N</i> '-(1-(4-hydroxy-5-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)éthylidène)benzo-hydrazide (PDLH)	 <p>M = Cu (II), Ni (II), Zn (II), Co (II)</p>
2	(E)- <i>N</i> -[2-hydroxybenzylidène]benzohydrazide (HBBH)	
3	(2-((2-phthalazin-1-hydrazone)méthyl)phénol)SAH-	
4	L'hydrazone o-méthoxybenzaldéhyde benzoylhydrazone (MBH)	 <p>M = Cu (II) et Ni (II)</p>
5	Acide pyrazine-2-carboxylique (phényl-pyridin-2-yl-méthylène) – hydrazide	 <p>M = Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II)</p>
6	Isonicotinoyl hydrazone-2-aldéhyde fluorène (INHAF)	

7	<p>Naphtofuran-2-carbo hydrazide avec 8formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine</p>	 <p>M = Co (II), Ni (II), Cu (II), Cd (II), Zn (II), Hg (II)</p>
8	<p><i>N</i> - [(E) - (2-hydroxyquinolin -3-yl) méthylidène] - 2 - [(4-méthyl - 2 - oxo - 2H - chromène - 7 - yl) oxy] acétohydrazide (OHQZ)</p>	 <p>M = Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II), pt(II)</p>
9	<p>(E) -<i>N</i>- (2- hydroxyl-1, 2-di (pyridin-2-yl) éthylidène) aroyl hydrazide</p>	
10	<p>(E) -<i>N</i>- (2 hydroxybenzylidène) acétohydrazide</p>	
11	<p>L'hydrazide d'acide isonicotinique avec le 2,3-dione 1<i>H</i>-indole</p>	 <p>M = Cu (II), Co (II), Ni (II), Zn (II)</p>

12	Ortho hydroxyl propiophénone isonicotinoyl hydrazone	
13	Benzofurane -2carbohydrazide et 3,4,5-triméthoxy benzaldéhyde (TMeOBFC)	 <p>M = Cu (II), Ni (II), Co (II), Zn (II), Cd (II), Hg (II)</p>

Cette évaluation a été résumée dans le tableau suivant :

Tableau 6 : résultats de l'évaluation antimicrobienne

Complexes	Méthodes d'évaluations	Micro- organismes	Témoins	Observations
Série 1	Diffusion de puits d'agar dans le DMSO.	Gram + <i>B. subtilis</i> <i>P. syringae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Pénicilline G l'oxacilline	Le complexe Cu (II) possède un bon niveau d'activité antibactérienne par rapport aux autres complexes, avec des CMI de 64, 64, 32, 64 µg / mL pour <i>B. subtilis</i> , <i>P. syringae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> respectivement.
Complexe 1	Diffusion de puits d'agar dans le DMSO.	Gram – <i>C. albicans</i> <i>E. coli</i>	Ciprofloxacine Kétoconazole	Le complexe [Cu-HBBH] montre une activité inhibitrice contre <i>E. coli</i> (15 mm) et la <i>C. albicans</i> (11 mm)
Complexe 2	Diffusion sur disque Kirby Bauer.	Gram + <i>S. epidermidis</i> <i>B. cereus</i> Gram - <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	Ciprofloxacine	Une nature plus lipophile donc une activité biologique plus élevée

Série 2	Diffusion sur disque.	Gram- <i>S. aureus</i> <i>B. subtilis</i> Gram- <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> Levures <i>A. fumigates</i> <i>P. italicum</i>	Ampicilline Ofloxacin	L'ordre d'activité du ligand synthétisé et de ses complexes métalliques contre le micro-organisme peut être représenté par le ligand Cu-MBH > Ni-MBH > MBH
Série 3	Méthode discale sur une plaque de gélose.	Gram+ <i>Micrococcus luteus</i> Gram - <i>P. aeruginosa</i> <i>P. mendocina</i>	Streptomycine	Selon la zone d'inhibition du Cu (II) (22-24 mm) se sont révélés les plus actifs, comparés aux autres complexes. La tendance de l'inhibition de la croissance dans les complexes s'est avérée être de l'ordre : Cu (22-24 mm) > Mn (18-23 mm) > Ni (18-22 mm) > Co (15-18 mm) > Zn (14-18 mm)
Complexe 3	Diffusion sur disque.	Gram- <i>E. coli</i> <i>K. pneumonie</i> Gram + <i>S. aureus</i>	\	Complexe [Co (INHAF) Cl ₂] (manifeste une activité maximale contre tous les germes, <i>S. aureus</i> (29 mm), <i>E. coli</i> (27 mm), <i>K. pneumonie</i> (22 mm) par rapport à d'autres complexes et ligand
Série 4	Méthode discale sur une plaque de gélose.	Gram- <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> Gram + <i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i>	Gentamycine Amphotéricine Fluconazole	L'activité antimicrobienne des complexes métalliques (12,50-25 µg / mL) est plus prometteuse que celle du ligand (50-75 µg / mL) contre toutes les souches bactériennes Complexe Zn (II) a montré une bonne

		Levures <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i>		inhibition contre bactéries <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> avec une valeur de CMI (25-50 $\mu\text{g} / \text{ml}$) et <i>E. coli</i> et levures <i>C. albicans</i>
Série 5	Diffusion Sur un disque gélifié.	Gram- <i>E. coli</i> Gram+ <i>S. aureus</i> Levures <i>A. niger</i>	\	Complexe [Cu-(OHQZ)] a (13-20 mm à 50 $\mu\text{g} / \text{L}$) présente une activité plus élevée contre toutes les souches et levures <i>A. niger</i>
Complexe 4	Diffusion de puits d'agar dans le DMSO.	Gram+ <i>S. aureus</i> <i>Bacillus</i> Gram - <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Gentamicine	L'activité antibactérienne montre que tous les ligands sont presque inactifs envers la plupart des espèces contrairement aux complexes qui ont une activité antimicrobienne importante
Complexe 5	Diffusion sur disque de gélifié.	Gram+ <i>S. aureus</i> Les levures <i>C. albicans</i>	\	[Cu L (phén)] est un agent antifongique efficace contre les bactéries <i>Staphylococcus aureus</i> (40 mm & MIC = 62,5 $\mu\text{g} / \text{ml}$) et les champignons <i>Candida albicans</i> (45 mm & MIC = 39,0 $\mu\text{g} / \text{ml}$)
Série 6	Diffusion Kirby- Bayer.	Gram- <i>E. coli</i> Gram+ <i>S. aureus</i>	Ciprofloxacine Gentamycine Ampicilline	Complexe a une grande capacité inhibitrice que le ligand
Complexe 7	Diffusion sur disque de gélose en DMF.	Gram- <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> Gram + <i>S. aureus</i> <i>B. subtilis</i>	Ampicilline	Le complexe montre une activité la plus élevée contre <i>E. coli</i> , mais moins que les antibiotiques standard
Serie 7	Diffusion sur	Gram -	Gentamycine	Le complexe Hg (II) a montré une

	gélose Dans le DMF.	<i>E. coli</i> Gram + <i>S. aureus</i>	Amphotéricine	activité antibactérienne significativement améliorée (<i>E. coli</i> et <i>S. aureus</i>) comparable à la gentamycine standard (CMI = 25 mg / ml) et une activité antifongique (<i>A. Niger</i> et <i>A. flavus</i>) avec CMI = 25 mg / ml plus que l'amphotéricine standard (CMI = 100400 mg / ml) que les autres complexes et ligands.
--	------------------------	--	---------------	--

Selon les résultats de l'évaluation bactérienne, certains facteurs, ont une influence complexe sur l'activité antimicrobienne. Telle que :

- L'augmentation de la concentration du complexe qui induit une expansion de l'activité antimicrobienne, comme dans le cas du **complexe 1**.
- La présence du Co-ligand (acide aminé), et un moment dipolaire bas, augmente la lipophile et donc le pouvoir antimicrobien (**complexe 2**).
- Formation de liaison-ligand, comme celle observée dans le **complexe Cu(II) de la série 2**. Ce dernier présente une activité comparable à celle d'antibiotique standard ofloxacin due à la forte liaison – cuivre.
- Composé avec CMI basse s'est avéré être le meilleur, exemple du **complexe Cu(II) de la série 6**.
- Géométrie : Il a été constaté que les complexes tétra coordonnés ont une meilleure action que les composés hexa coordonnés (**complexe Zn(II) série 4**).

En fin, nous pouvons prédire que les chélates métalliques d'hydrazone présentent une activité antimicrobienne plus élevée que le ligand libre, et que les hydrazones pourront contribuer au développement de nouveaux médicaments pharmacologiquement moins toxiques, grâce à leur profil antimicrobien.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, une étude bibliographique sur la synthèse des hydrazones a d'abord été menée, suivi de leur caractérisation par méthodes spectrales.

Ensuite quelques activités biologiques d'hydrazone sont mises en évidence, telles que les activités analgésique, anti-inflammatoire, anti hypertensive, vasodilatatrice, anticonvulsivante, antioxydante, antivirale, anti tumorale, antimycobactérienne, antimicrobienne, antipaludique.

La dernière partie a été consacrée à l'étude de l'activité biologique des complexes hydrazones et l'évaluation antimicrobienne, ce qui nous a permis de déduire que les complexes hydrazone présentent une capacité d'inhibition de croissance variable contre divers types de micro-organismes et ont une activité antimicrobienne plus élevée que le ligand libre.

Enfin, en perspective, nous estimons qu'il serait intéressant de poursuivre les travaux de la littérature en adoptant une autre méthode de synthèse telle que l'irradiation ultra –son, et aussi de

- Synthétiser de nouveaux ligands thérapeutique,
- Étudier leur réactivité vis-à-vis de quelques métaux de transitions,
- Évaluer leur pouvoir oxydant et leur activité biologique.

References

- [1]: ASIF M., ASIF H .2013 .Analgesic, anti-inflammatory, and antiplatelet profile of hydrazones containing synthetic molecules. J applied chemistry. Id 247203, 7.
- [2] : SU X., APRAHAMIAN I. 2014. Interrupteurs, assemblages métalliques et capteurs à base d'hydrazone. J chem.soc.rev. 43, 1, 1963.
- [3]: WANKHEDE S B., PATIL A B .2016. Antimicrobial activity of hydrazone metal complexes: a review. International journal of chemistry and pharmaceutical sciences. 4, 12,699.
- [4]: LT Ang M., SZ Zainul R., de Sessions PF. , Lin W., Koh V. , Pethe K. , HIBBERD ML., ALONSO S. 2017. Meurtre de Mycobacterium tuberculosis indépendant par EthA / R par l'éthionamide.Front. Microbiol. 8 ,1, 710 .
- [5] : OLIVERIA K N., COSTA P., SANTIN J R., Mazzambani L., BÜRGER C., MORA C. 2011. Synthesis and antidepressant-like activity evaluation of sulphonamides and sulphonyl-hydrazones. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19(14), 4295.
- [6]: SINGH N., RANJANA R., KUMARI M., KUMAR B.2016.A review on biological activities hydrazone derivatives. International journal of pharmaceutical and clinical research.8, 3,162.
- [7]: ALMASIRAD A., TAJIK M., BAKHTIARI D. 2005. J Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 8,1, 419.
- [8]: ZANZOUL A.2014. Synthèse de ligands hétérocycliques polyaromatiques dérivés de quinoxaline pour le ciblage de l'ADN G-quadruplex. Doc. Université Paul Sabatier - Toulouse III et l'Université Mohammed V-Faculté des sciences Rabat / Maroc.
- [9] : AKACHAT S. 2016. Réactivité de la DNPH sur quelques cétones et quelques acides aminés. Master. Oum El Bouaghi.
- [10]: KUMAR P., RAI A., SINGH M., KUMAR D., KUMAR SAHDEV A., RAJ V. 2016. Review on the pharmacological activities of hydrazone derivatives. J pharmaceutical science .2, 3,278.

[11]: MAAROUF I. 2017. Synthèse de quelques oxadiazoles et hydrazones, essais de complexation. Master. Oum el bouaghi.

[12]: RONSSERAY C .2011. Des isonitriles aux hydrazones : Réactions multi composantes et synthèses d'hétérocycles :doc. École polytechnique Paris

[13]: PRASAD S., AGARWAL R K.2008. Nickel (II) Complexes of Hydrazone of Isoniazid and Their Magneto-Spectral, Electrochemical, Thermal and Antimicrobial Investigations. Research

[14]: BAATOUCHE S. 2008. La synthèse de nouveaux dérivés de 3 méthyle 2 substitue quinoxaline – étude de la condensation de ces dérivés avec les carbonyles. Mag. Constantine.

[15]: BENMESOUR Née BABA HAMED Y. Synthèse, étude physico-chimique et activité <biologique des complexes de cuivre et / ou nickel dérivés d'hydrazone et thiadiazole :doc. Tlemcen

[16]: spectroscopie dans l'identification des métabolites secondaires de trois plantes antidiabétique et anti hypertensive de la pharmacopée ivoirienne. Doc. Institut national Polytechnique. Felix Houphouët boigny.

[17]: MATHURIN J .2019.Nanospectroscopie infrarouge avancée : développements instrumentaux et applications biophysique .doc. Université paris scalay.

[18]: HAMRI S.2013. Étude thermo physique de la diffusion de molécules de bas poids moléculaire dans les réseaux de polymère acrylique. Doc. Tlemcen

[19]: GHANI S .2011. Élucidation de structure configurationnelles par des méthodes théoriques. Mag. Université Oran.

[20]: superprof ressource . l'études du spectre RMN du proton . consulté le 15/11/2020 .

[21]: SADOK A. 2010. Etude de la condensation du composé 2.4 dinitrophenylhydrazine avec la benzophénone, avec formation du complexe et détermination de l'effet bactériologique. Mag. Usto.

[22] : H. Abd El-Wahab.2015. La synthèse et la caractérisation du ligand hydrazone et de ses complexes métalliques et leurs performances dans les revêtements de surface en formulation époxy. Progress in organic coatings. 89, 1,106.

[23] : RECIO DESPAIGNE AA., DA SILVA J G., DO CARMO A M., PIRO O E., CASTELLANO E E., BERALDO H .2008. Études structurales des complexes de zinc (II) avec les hydrazones dérivées de la 2-benzoylpyridine. J inorganic chemica acta . 369, 1, 970.

[24] : KIM S., YOON J Y. 2004. Sci. Synth. 27, 1, 671. Brehme R., Enders D., Fernandez R., Lassaletta J M.2007. Eur. J. Org. Chem. 5629.

[25]: ZARROUK A., WARAD I., HAMMOUTI B., et al. 2010. The effect of temperature on the corrosion of Cu/HNO₃ in the presence of organic inhibitor: part 2. Int J Electrochem Sci. 5, 1, 1516.

[26] : BENMESOUR Née BABA HAMED Y. Synthèse, étude physico-chimique et activité <biologique des complexes de cuivre et / ou nickel dérivés d'hydrazone et thiadiazole: Doc. Tlemcen.

[27]: COOK G R., MAITY BC. KAEGBO R.2004. Org. Lett. 6, 1, 1741.

[28]: COOK G R., KARGBO R., MAITY B C.2005 Org. Lett. 7, 1, 2767.

[29]: KOBAYASHI S., OGAWA CH., KONISHI SUGIUR M.2003.J. Am. Chem. Soc.125, 1, 6610.

[30]: NAKAMURA M., HATAKEYAMA T., HARA K., FUKUDOME H., NAKAMURA E. 2004.J. Am. Chem. Soc. 126,1,14344.

[31]: BISPO J., WALFRIDO A M., MAGNA S.; ALVES M A.; PEREZ R., ANAYIVE P.; GABRIELI L.; LIMA L M. ; BERALO H. 2011. Molécules. 16,8, 6902.

[32]: SINHA R., UVS S.; KHOSA R L.; STABLES J., JAIN J. 2011. Medicinal Chemistry Research.20, 9, 1499.

[33]: ROLLAS S., GÜNİZ KÜCÜKGÜZEL S.2007. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. Molecules. 12,8, 1910.

[34]: WALCOURT A.; LOYEVSKY M.; LOVEJOY D.B.; GORDEUK V.R.; RICHARDSON D.R. 2004. Novel aroylhydrazone and thiosemicarbazone iron chelators with anti-malarial activity against chloroquine-resistant and -sensitive parasites. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36, 1,401.

[35]: LOVEJOY DB, RICHARDSON DR. 2003. Chélateurs du fer en tant qu'agents antinéoplasiques: développements actuels et promesses de la classe de chélateurs PIH. *Curr Med Chem* .10 ,1,49.

[36]: CHASTON TB., LOVEJOY DB., WATTS RN., RICHARDSON DR. 2003. Examen de l'activité antiproliférative des chélateurs du fer: cibles cellulaires multiples et les différents mécanismes d'action de la triapine par rapport à la desferrioxamine et au puissant analogue du pyridoxal isonicotinoyl hydrazone 311. *Clin Cancer Res* . 9,1, 14.

[37]: OLAYIWOLA G., OBAFEMI C., TAIWO F. 2007 . *African J Biotechnology*. 6,1,777.

[38]: CANO N.; BARNOUD D., SCHNEIDER S M., VASSON MP., HASSELMANN M., LEVERVE X. 2006. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte : nourrir l'homme malade*. 3^{ème} éditions . Edition Springer.

[39]: BAHUGUNA A., RAWAT DS. 2020. Un aperçu des nouveaux médicaments antituberculeux, des candidats-médicaments et de leurs cibles. *Med. Res. Rev.* 40 , 1,693.

[40]: ELDEHNA W M., FARES M., ABDEL -AZIZ MM., ABDEL-AZIZ HA. 2015 . Conception, synthèse et activité antituberculeuse de certains hydrazides d'acide nicotinique 20 , 1,8800 .

[41]: MERCIER J., GODARD P. 2001. *Chim Org*, Presses Polytechnique et Universitaires Ro.

[42]: BOUTEBDJA M . 2017. Synthèse, étude structurale et propriétés physicochimiques de nouveaux complexes de métaux de transition mono et polynucléaires. *Doc*, Université de Constantine.

[43]: ROBSTEIN M., SOERENSEN CH. 2011. *Chim Avan*, Presses Polytechnique et Universitaires Romandes.

- [44]: HENNI A. 2013. Synthèses et Caractérisations des Ligands, Complexes de Zinc et Complexes de Zinc-Alcalino-terreux. Mag. Tlemcen.
- [45]: KAMBALE A., MULIWAVYO E .2012. Synthèse sur les ressources minérales et le développement en Afrique. Université de Goma.
- [46] : BENBELKACEM N. 2012. synthèse et caractérisation de complexe mixte de cobalt (3) avec l'éthylenediamine, une série acide aminés et des bases azotées. Mag. UMMTO.
- [47]: MOUDAM O .2007. Élaboration de nouveaux complexe de cuivre (1) à propriétés électroniques originales. Doc. Université Paul Sabatier Toulouse.
- [48]: eu UNIVERSALIS.FR mercure, élément chimique. Consulte 18\10\2020 <https://www.universalis.fr/encyclopedie/mercure-element-chimique/>.
- [49] : LAIDAOUI N .2013. Synthèse d'heterobiaryl par activation des liaisons C-H aromatique catalysées par le palladium.doc. Université d'Oran.
- [50] : DAOUDI S. ; HANICHE F. 2017.Etude de complexes de Cu(II) ; Ni(II) ; Co(II) et Mn(II) avec la curcumine et une sérié de bases azotée, Mémoire de master : Chimie pharmaceutique : université Mouloud Mammeri.
- [51] : ADKHIS A. ; LAMRANI H.2015. etude in vitro du pouvoir antimicrobien de quelques substances d'origine végétale, animale et synthétique testées individuellement et en association.master.ummtto
- [52] :Glossaire de bacteriologie hormis les denomination bacteriennes . consulté le 15/11/2020. « Microbes- edu.org/glossaire / detail.cfm ?cle=118 »
- [53] : ACCARIAS S.2014. Impact du phénotype des macrophages résidents sur la nature de la réponse inflammatoire précoce lors d'une infection par Staphylococcus aureus.doc. Toulouse .
- [54] : CHADLI R.2017. Synthèse des Azapeptides Cycliques activités , biologique et anticorrosive .doc . tlemcen .
- [55] : BD. 2017 . BBl Haemophilus test medium agar . consulté le 15/11/2020. « Bd.com//resource.aspx?IDX=22219 ».

Résumé

Les dérivés d'hydrazone sont les structures de base de la majorité des médicaments, ils couvrent la plus grande partie dans la recherche en chimie organique. Au cours des dernières décennies, l'importance des hydrazones est accrue du fait de la diversification de leur activité biologique telles que l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, anticonvulsivante, antidépressive et anxiolytique, anti hypertensive, anticancéreuse, antimicrobienne, antituberculeuse et antifongique.

Les dérivés hydrazone constituent une classe intéressante d'agents chélatants, en se coordonnant aux ions métalliques. Les hydrazones possèdent $-NHN = CH-$ et sont plus importants pour le développement de nouveaux ligands. Les deux atomes d'azote du groupe hydrazone sont nucléophiles.

Ce travail est compilé qui élabore la synthèse des hydrazones, leurs caractérisations, leur réactivité vis-à-vis les éléments de transitions et leurs propriétés biologiques.

Mots clés : Hydrazone, Synthèse, activités biologiques, ligands, ions métalliques.

Abstract

Hydrazone derivatives are the basic structures of most drugs; they cover most of it in organic chemistry research. In recent decades, the importance of hydrazones has increased due to the diversification of their biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, anticonvulsant, antidepressant and anxiolytic, anti-hypertensive, anticancer, antimicrobial, antituberculosis and antifungal activity.

Hydrazone derivatives are an interesting class of chelating agents, coordinating with metal ions. Hydrazones have $-NHN = CH-$ and are more important for the development of new ligands. The two nitrogen atoms of the hydrazone group are nucleophilic.

This work is compiled which elaborates the synthesis of hydrazones, their characterizations, their reactivity towards the elements of transitions and their biological properties.

Keywords: Hydrazone, Synthesis, biological activities, ligands, metal ions.