

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

-----  
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

**MEMOIRE DE MASTER**

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

*THEME*

**Synthèse de molécules homologues d'isoniazides et  
recherche d'activité biologique**

*Déposé le : 26/11/2020*

*Présenté par :*      **M<sup>elle</sup> ZIZI Sabrina**      et      **M<sup>elle</sup> IDJA Salma**

Membres du jury

<b>M<sup>me</sup> IGHILAHRIZ</b>	<b>KARIMA</b>	<b>MCB</b>	<b>Présidente</b>
<b>M<sup>me</sup> BENZAOUZ</b>	<b>AMINA</b>	<b>MCB</b>	<b>Encadreur</b>
<b>M<sup>me</sup> KHALDI</b>	<b>NASSIMA</b>	<b>MAA</b>	<b>Examinatrice</b>

*Avant tout, nous remercions Dieu, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.*

*Nous exprimons nos respectueux remerciements et notre sincère gratitude à notre promotrice **Madame BENAZZOUZ Amina** Maitre de conférences B à l'université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou pour son encadrement, son engagement à nos côtés, sa grande disponibilité et tous les efforts qu'elle a déployé afin d'accomplir à bon terme ce travail. Soyez assurée Madame, de toute notre estime et notre profond respect.*

*Nous remercions également les membres de notre jury présidente **Madame IGHILAHRIZ Karima** et examinatrice **Madame KHALDI Nassima** pour avoir accepté de juger notre travail.*

*Nous adressons nos immenses remerciements, à tous nos enseignants, qui nous ont donné les bases de la science et tous les apports nécessaires pour l'accomplissement de notre formation.*

*Enfin, il nous est agréable de terminer en remerciant toutes les personnes qui ont participé à notre encadrement, et tous ceux qui, de près ou de loin nous ont apporté leur soutien, leur conseil et leur contribution pour achever ce travail dans les meilleures conditions.*



# *DEDICACES*

*A nos chers et précieux parents*

*A nos familles*

*A tous ceux qui nous sont chers*



LISTE DES ABRIVIATIONS	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES SCHEMAS	
LISTE DES TABLEAUX	
INTRODUCTION GENERALE .....	1

### CHAPITRE I :

#### MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES HYDRAZIDES

I.1. Généralités sur les hydrazides .....	2
I.2. Protocole générale de synthèse de l' hydrazide .....	2
I.2.1. Synthèse de l'hydrazide à partir d'un anhydride cyclique .....	2
I.2.2. Synthèse de l'hydrazide à partir d'un chlorure d'acide .....	3
I.2.3. Synthèse de l'hydrazide à partir d'un ester .....	4
I.3. Utilisation des hydrazides dans la synthèse organique .....	5
I.3.1. Synthèse de l'1,3,4-oxadiazole .....	5
I.3.2. Réactions multi-composants d'Ugi .....	5
I.3.3. Synthèse des spiroquinazolinones .....	6
I.3.4. Préparation des tétrazoles .....	6
I.3.5. Utilisation des hydrazides comme des organocatalyseurs .....	6
I.4. Activités biologiques des hydrazides .....	7
I.4.1. Activité antimicrobienne.....	7
I.4.2. Activité antivirale .....	8
I.4.3. Activitéanalgésique et Anti-inflammatoire .....	9
I.4.4. Activité anticancéreuse .....	9
I.4.5. Activité antifongique .....	10

### CHAPITRE II : ISONIAZIDE

Introduction .....	11
II.1. Généralité sur l'isonicotinohydrazide.....	11
II.2.Propriétés physico-chimiques .....	12
II.3. Synthèse de l'isoniazide .....	12
II.3.1. A partir de l'acide citrique .....	12
II.3.2.A partir de 4-cyanopyridine .....	13
II.3.3. A partir de l'acide isonicotinique .....	14
II.4. Mécanisme réactionnel.....	14
II.5. Activité biologique de l'isoniazide .....	15
II.6.Mécanisme d'action de l'isoniazide.....	16

II.7. Métabolisme de l'isoniazide .....	17
---	----

<b>CHAPITRE III : HOMOLOGUES D'ISONIAZIDE</b>
---

Introduction .....	19
III.1. Hydrazide benzoïque .....	19
III.1.1. Définition .....	19
III.1.2. Synthèse de l'hydrazide benzoïque .....	20
III.1.3. Mécanisme réactionnel .....	22
III.1.4. Activité biologique de l'hydrazide benzoïque .....	22
III.1.4.1. Activité antibactérienne .....	22
III.1.4.2. Activité anticancéreuse .....	23
III.1.4.3. Activité anticonvulsivant .....	23
III.1.4.4. Activité antivirale .....	24
III.1.4.5. Autres activités .....	24
III.2. Hydrazide salicylique .....	25
III.2.1. Définition .....	25
III.2.2. Synthèse de l'hydrazide salicylique .....	25
III.2.3. Mécanisme réactionnel de formation du salicylhydrazide .....	27
III.2.4. Caractéristiques spectral .....	27
III.2.5. Activité biologique des salicylhydrazides .....	28
III. 2.5.1. Activité anticancéreuse .....	28
III. 2.5.2. Activité antimicrobienne.....	28
III.3. Hydrazide indole-3-acétique .....	30
Introduction.....	30
III.3.1. Définition .....	30
III.3.2. Synthèse de l'hydrazide indole-3-acétique.....	30
III.3.3. Mécanisme réactionnel .....	31
III.3.4. Caractéristique spectrales .....	32
III.3.5. Activités biologiques .....	33
III.3.5.1. Activité antibactérienne .....	33
III.3.5.2. Activité anticancéreuse .....	34
III.3.5.3. Activité antimicrobienne .....	34
III.3.5.4. Activité Anti-inflammatoire .....	35
III.4. Energie des homologues d'isoniazide .....	36
CONCLUSION GENERALE.....	37
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	38

<b>Figure I.1.</b> Structure générale d'un hydrazide .....	2
<b>Figure I.2.</b> Structures d'un hydrazide signalé comme agents antimicrobien.....	7
<b>Figure I.3.</b> Structures d'un hydrazide signalé comme agents antimycobactériens .....	8
<b>Figure I.4.</b> Structures d'un hydrazide signalé comme antiviral.....	8
<b>Figure I.5.</b> Structures d'hydrazides signalés comme agents analgésiques et Anti-inflammatoire....	9
<b>Figure I.6.</b> Structure d' hydrazide signalées comme agents anticancéreux .....	10
<b>Figure I.7.</b> Structure d' hydrazide-hydrazone signalées comme agent antifongique .....	10
<b>Figure II.1.</b> Structure de l'isoniazide .....	11
<b>Figure III.1.</b> Structure de l'hydrazide benzoïque .....	19
<b>Figure III.2.</b> Structure de l'acide benzoïque .....	20
<b>Figure III.3.</b> Structure des quinoxaline-benzohydrazide .....	23
<b>Figure III.4.</b> Structure de <i>N</i> -1[(phényle substitué) benzylidène]Benzohydrazide.....	23
<b>Figure III.5.</b> <i>N, N</i> -dialkylaminoalcoxy-2-oxo-indole-3-ylidène benzohydrazide.....	23
<b>Figure III.6.</b> Structure de <i>N</i> '-(4-((imino) méthyl) benzylidène) – benzohydrazide substitué.	24
<b>Figure III.7.</b> Structure de salicylhydrazide .....	25
<b>Figure III.8.</b> Structure de l'acide salicylique .....	25
<b>Figure III.9.</b> Structure de salicylidène salicylhydrazide .....	28
<b>Figure III.10.</b> Structure de l'Indole-3-carbohydrazide .....	30
<b>Figure III.11.</b> Structure de <i>N</i> (5-bromo-1-(4-chlorobenzyl)-indol-3-yl) méthylène) indole- 3-carbohydrazide.....	34
<b>Figure III.12.</b> Structure d'une série de dérivés hydrazides-hydrzones signalée comme agents antimicrobiens .....	35

<b>Schéma I.1.</b> Schéma général de synthèse d'un hydrazide .....	3
<b>Schéma I.2.</b> Synthèse de l'acide hydrazide de 5-chloroanthranilique .....	3
<b>Schéma I.3.</b> Synthèse de l'hydrazide à partir d'un chlorure d'acide .....	4
<b>Schéma I.4.</b> Réaction d'hydrazide de l'acide cyanoacétique .....	4
<b>Schéma I.5.</b> Synthèse de l'1, 3,4-oxadiazole par cyclisation de l'hydrazide .....	5
<b>Schéma I.6.</b> Réactions multicomposants d'Ugi .....	5
<b>Schéma I.7.</b> Synthèse des spiroquinazolinones .....	6
<b>Schéma I.8.</b> Synthèse des tétrazoles .....	6
<b>Schéma I.9.</b> Réaction de production des aldols asymétriques en phase aqueuse .....	7
<b>Schéma II.1.</b> Synthèse d'isoniazide à partir de l'acide citrique .....	13
<b>Schéma II.2.</b> Synthèse d'isoniazide à partir de 4-cyanopyridine .....	14
<b>Schéma II.3.</b> Synthèse d'isoniazide à partir de l'acide isonicotinique .....	14
<b>Schéma II.4.</b> Mécanisme réactionnel de synthèse d'isoniazide .....	15
<b>Schéma II.5.</b> Mécanisme d'action de l'isoniazide .....	16
<b>Schéma II.6.</b> Les différentes voies de métabolisation de l'isoniazide chez l'homme .....	18
<b>Schéma III.1.</b> Estérification de l'acide benzoïque .....	20
<b>Schéma III.2.</b> Synthèse de l'hydrazide benzoïque .....	21
<b>Schéma III.3.</b> Mécanisme réactionnelle de synthèse de benzohydrazide .....	22
<b>Schéma III.4.</b> Synthèse de 5-(4-Aminophenyl)-4-Aryl-4 <i>H</i> -1,2,4- triazole-3-thiol .....	24
<b>Schéma III.5.</b> Synthèse de l'ester de salicylate de méthyle .....	26
<b>Schéma III.6.</b> Synthèse de salicylhydrazide par trois procédés .....	26
<b>Schéma III.7.</b> Mécanisme réactionnel de synthèse de salicylhydrazide .....	27
<b>Schéma III.8.</b> Synthèse de 2-(2-hydroxybenzoyl)-5-méthyl-4-(2-phenylhydrazinylidène) -2,4- dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one .....	29
<b>Schéma III.9.</b> Synthèse de l'acide indole-3-carboxylique .....	30
<b>Schéma III.10.</b> Synthèse de 1 <i>H</i> -indole-3-carbohydrazide .....	31
<b>Schéma III.11.</b> Mécanisme réactionnelle de synthèse de 1 <i>H</i> -indole-3-carbohydrazide .....	32
<b>Schéma III.12.</b> Synthèse de 2-((5-((1 <i>H</i> -indol-3-yl) méthyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl) thioacétamide .....	34
<b>Schéma III.13.</b> Synthèse de 2- [5- (aryl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl] -4,5,6,7-nitro indoles .....	36

<b>Tableau II.1</b> : Propriétés physicochimiques de l'INH .....	12
<b>Tableau III.1</b> : Spectroscopie IR de salicylhydrazide .....	28
<b>Tableau III.2</b> : Spectroscopie IR de l'hydrazide indole-3-acétique .....	33
<b>Tableau III.3</b> : RMN <sup>1</sup> H de l'hydrazide indole-3-acétique .....	33
<b>Tableau III.4</b> : Energie des homologues d'isoniazide .....	39

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

ADN	Acide désoxyribonucléique
BchE	Butyrylcholinestérase
DMF	Diméthylformamide
HBH	Hydroxybenzoylhydrazide
ISA	Anhydride isatoïque
IR	Infra-rouge
INH	Isonicotinyl hydrazine
KatG	Catalase peroxydase
LOX	Lipoxygénase
M. tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis
MO	Micro-Onde
NAT2	<i>N</i> -acétyltransférase
OMS	Organisation mondial de la santé
p-toluène	Para-toluène
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SSH	Salicyldènesalicylhydrazide
TB	Tuberculose
THF	Tétrahydrofurane
VIH-2	Virus de l'Immunodéficience Humaine



**INTRODUCTION  
GENERALE**

Les molécules biologiquement actives occupent une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des hétérocycles.

La chimie des hétérocycles a connu un développement considérable ces dernières années. Les composés hétérocycliques comportant des hétéroatomes comme l'azote, soufre et l'oxygène sont présents dans plusieurs structures douées d'activité biologique et pharmacologiques.

La synthèse du composé hétérocyclique a toujours attiré l'attention du chimiste au fil des années, en développant de nouvelles méthodes de synthèse efficaces et économiques en atomes.

Les hydrazides et leurs dérivés sont des molécules poly fonctionnels portant des fonctions -CO-, -NH- et -NH<sub>2</sub> dans leurs structures. La chimie des dérivés d'hydrazide est un sujet important dans les synthèses organiques au cours des dernières années. Le grand intérêt pour la chimie des hydrazides et ses dérivés s'explique par la diversité et parfois par l'originalité de leurs propriétés. Ils ont été signalés possédant un large spectre d'application et diverses caractéristiques biologiques telles que des activités anti-inflammatoire, anticancéreux, antibactérienne, anti-tumoral.

En outre, les hydrazides forment des intermédiaires importants dans la synthèse organique, en particulier dans la préparation de produits pharmaceutiques. L'étude des composés hydrazides a connu un essor considérable suite à la mise en évidence de l'isoniazide comme antibiotique utilisé en première intention pour la prévention et le traitement de la tuberculose latente et de la tuberculose active.

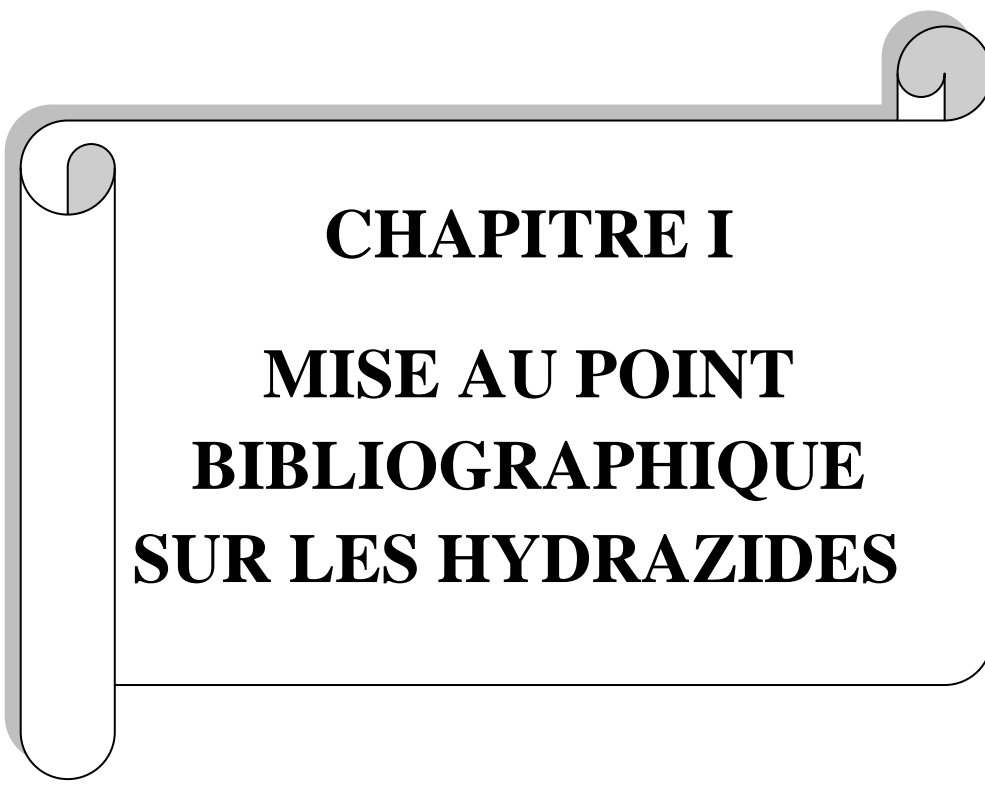
Ces composés ont vivement attiré l'intérêt de la recherche et occupent aujourd'hui une place prépondérante dans la recherche et la synthèse de nouvelles molécules à effet thérapeutique. Il nous a paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Le travail que nous présentons est subdivisé en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à la synthèse bibliographique portant sur les hydrazides, leurs activités biologiques ainsi que les méthodes de synthèse.

Le deuxième chapitre décrit l'isoniazide, les méthodes de synthèse et activité biologique.

Le troisième chapitre décrit l'étude bibliographique des analogues d'isoniazide, leurs différentes méthodes de synthèse et leurs activités biologiques.



**CHAPITRE I**

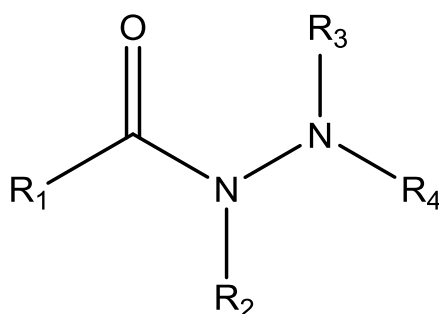
**MISE AU POINT**

**BIBLIOGRAPHIQUE**

**SUR LES HYDRAZIDES**

### I.1. Généralités sur les hydrazides

Les acylhydrazides constituent une classe de composés organiques, qui attirent l'attention des chimistes en raison de la présence d'un groupe azométhine ( $-\text{NH} - \text{N} = \text{CH}-$ ) lié au groupe carbonyle dans leur structure générale. C'est un amide hydrazinique produit par l'action d'une hydrazine sur un ester, un chlorure ou un anhydride. Leur structure générale est  $\text{R}_1\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ .



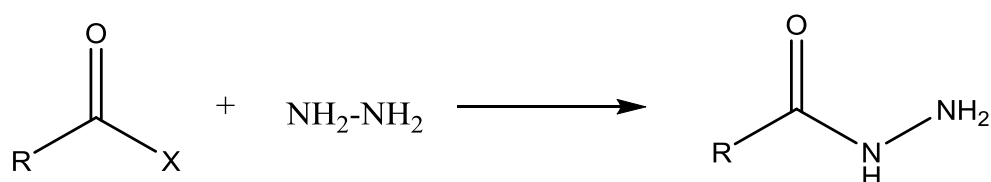
**Figure I.1.** Structure générale d'un hydrazide

Les hydrazides trouvent un large spectre d'applications dans l'industrie pharmaceutique. Le motif hydrazide est responsable de leurs différentes applications pharmaceutiques et utilisé dans la synthèse de différents échafaudages hétérocycliques [1], comme les 1,3,4-oxadiazolines [2], les azétidin-2-ones [3], les coumarines[4], 1,3-thiazolidin-4-ones [5] et 1,3-benzothiazin-4-ones[6]. Les dérivés d'hydrazides servent généralement d'intermédiaires et comme matières premières pour la synthèse d'agents tensioactifs [7]. Ils sont utilisés aussi dans l'agriculture comme l'hydrazide maléique et dans l'industrie comme la fabrication de polymères ou de colles [8]. Les premiers hydrazides utilisés sont ceux de l'acide formique et de l'acide acétique, qui ont été produits dès 1895 par Kurzius [9].

Ces dernières années, de nombreux dérivés d'hydrazide biologiquement actives ont été synthétisés à partir de nombreux composés carbonylés. Parmi les propriétés biologiques l'activité antimicrobienne est la plus fréquemment rencontrée dans la littérature scientifique [10].

## I.2. Protocole générale de synthèse de l'hydrazide

Différentes approches synthétiques ont été développées pour la synthèse d'acylhydrazide. La méthode la plus utilisée pour obtenir les hydrazides d'acides consiste en une réaction de condensation entre l'hydrazine avec divers dérivés acyles qui comprennent des esters, des anhydrides cycliques, et les chlorures d'acide. Un schéma général pour la formation d'hydrazides acide est représenté dans le (schémaI.1) [9].



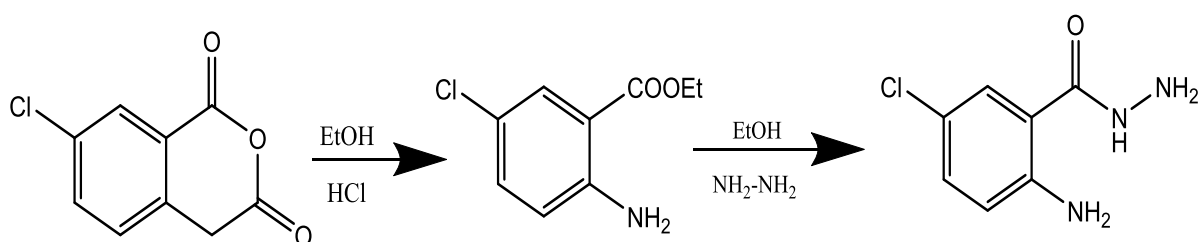
R= Alkyl , aryl

X= OEt, OMe , anhydride.

Schéma I.1. Schéma général de synthèse des hydrazides

### I.2.1. Synthèse de l'hydrazide à partir d'un anhydride cyclique

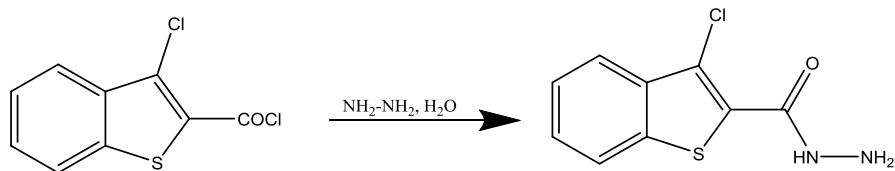
L'acide hydrazide de 5-chloroanthranilique a été obtenu par réaction de l'anhydride cyclique par hydrolyse à l'aide d'une solution éthanolique de l'acide chlorhydrique et d'une réaction ultérieure avec de l'hydrazine hydratée, avec un rendement de 92%(SchémaI.2.)[9].



SchémaI.2. Synthèse de l'acide hydrazide de 5-chloroanthranilique

**I.2.2. Synthèse de l'hydrazide à partir d'un chlorure d'acide**

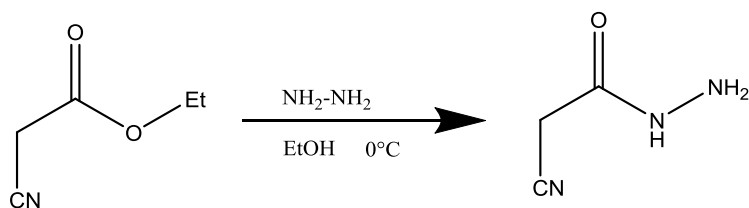
Le 3-chlorobenzob[thiophène-2-carbohydrazide a été obtenu par le traitement de la 3-chlorobenzob[thiophène-2-carbonyl avec l'hydrazine hydratée avec un rendement de 73% [9].



**Schéma I.3.** Synthèse de l'hydrazide à partir d'un chlorure d'acide

**I.2.3. Synthèse de l'hydrazide à partir d'un ester**

L'hydrazide de l'acide cyanoacétique a été obtenu avec un rendement de 93% par l'addition, avec précaution, de l'hydrazine hydratée à une solution de cyanoacétate d'éthyle dans l'éthanol comme solvant et sous agitation à 0 ° C (schéma I.4) [9].



**Schéma I.4.** Réaction d'hydrazide de l'acide cyanoacétique

Cependant, les chlorures d'acide et les anhydrides sont très réactifs qu'il est difficile d'arrêter la réaction au court de diacylation. La préparation des hydrazides par condensation des esters correspondants à partir des acides avec le monohydrate d'hydrazine reste l'approche la plus utilisée.

### I.3. Utilisation des hydrazides dans la synthèse organique

Les hydrazides et leurs dérivés constituent une classe importante de composés en synthèse organique. Les hydrazides ont traditionnellement été utilisées comme réactifs pour la dérivatisation et la caractérisation des composés carbonylés, ces dernières années la liaison *N-N* a été utilisée comme motif structural clé dans divers agents bioactifs. Ils sont aussi utilisés comme précurseurs dans la synthèse d'autres hétérocycles [11].

#### I.3.1. Synthèse de l'1,3,4-oxadiazole

M.C Hosur a rapporté la synthèse du 2-mercapto-5-aryl-1,3,4-oxadiazole à partir de l'hydrazide substitué en présence de CS<sub>2</sub> / KOH. Cette méthode est très populaire car la facilité de la synthèse et les rendements élevés sont systématiquement observés. Cependant, le temps de la réaction long est un facteur limitant (Schéma I.5)[12].

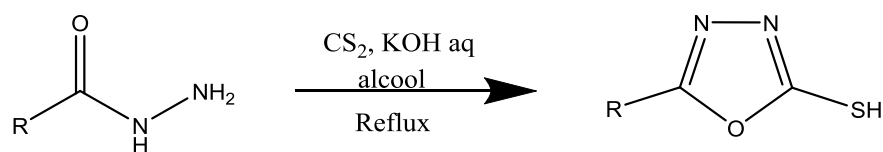


Schéma I.5. Synthèse de 1,3,4-oxadiazole par cyclisation de l'hydrazide

#### I.3.2. Réactions multi-composants d'Ugi

S. Maghari *et coll.* ont reporté une nouvelle approche pour la synthèse de pseudo peptides fonctionnalisés par des réactions d'addition des hydrazides aux alcynamides. Les réactions ont été réalisées dans un procédé "one-pot" en deux étapes [13].

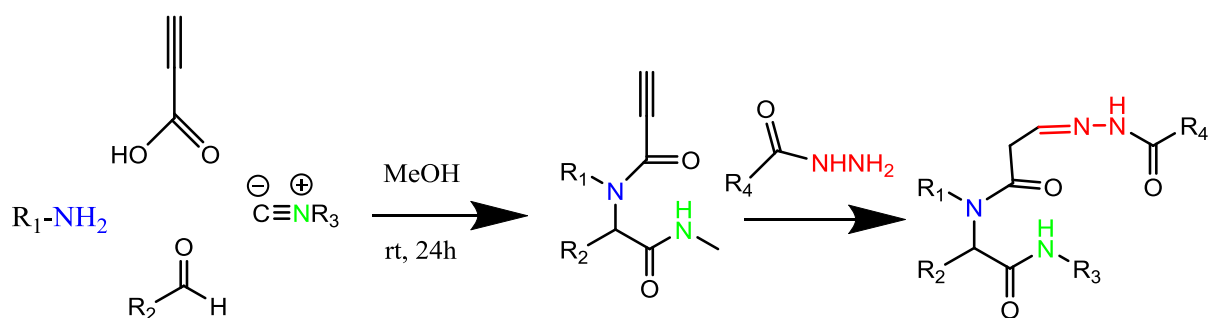


Schéma I.6. Réactions multi-composants d'Ugi

### I.3.3. Synthèse des spiroquinazolinones

M. Tajbakhsh *et coll.* ont développé un protocole pour la synthèse des dérivés de spiroquinazolinone en utilisant une réaction "one-pot" à trois composants, à base des cétones cycliques, des hydrazides et d'anhydride isatoïque (ISA) en présence d'acide phosphorique ( $H_3PO_3$ ) à 20% pour obtenir les spiroquinazolines qui sont très actives biologiquement[14].

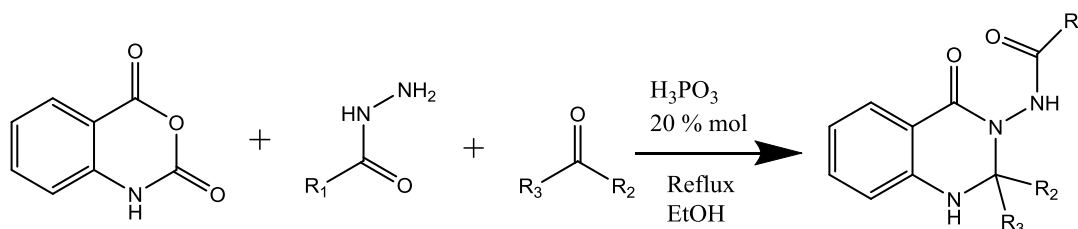


Schéma I.7. Synthèse des spiroquinazolinones

### I.3.4. Préparation des tétrazoles

Le même groupe de chercheurs a décrit une nouvelle synthèse diastéréosélective des  $\alpha$ -hydrazinotétrazoles via une réaction facile à quatre composants d'Ugi-azide en utilisant différentes cétones cycliques, hydrazides, isocyanures et triméthylsilylazide comme un acide partenaire d'Ugi [15].

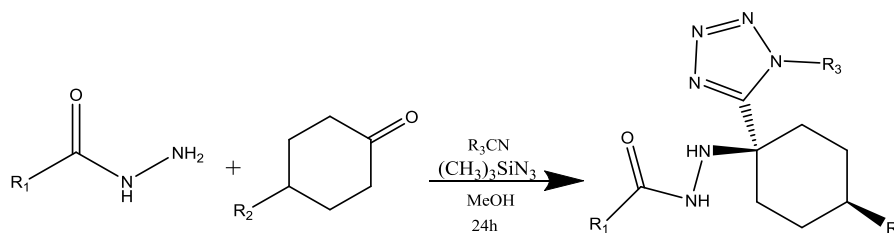
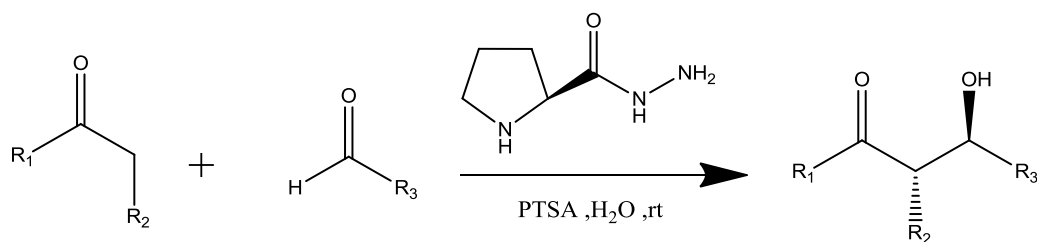


Schéma I.8. Synthèse des tétrazoles

### I.3.5. Utilisation des hydrazides comme des organocatalyseurs

Les hydrazides peuvent être utilisés comme des organocatalyseurs dans les synthèses chimiques, par exemple, Bhowmick *et coll.* ont rapporté le plus petit organocatalyseur chiral, L-Proline hydrazide, qui est également capable de catalyser la réaction d'aldolisation intermoléculaire dans des conditions humides sans solvant [16].



**Schéma I.9.** Réaction de production des aldols asymétriques en phase aqueuse

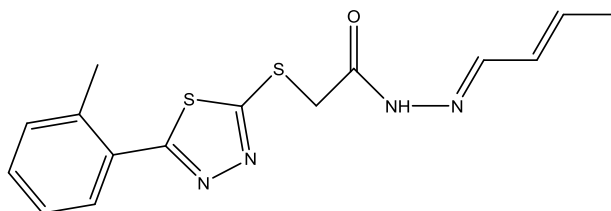
#### I.4. Activités biologiques des hydrazides

Le motif hydrazide est une structure très importante et centrale dans de nombreux composés pharmaceutique et dans l'agrochimie comme herbicides. Certains dérivés ont montré une gamme étendue d'effets biologiques y compris l'activité anticancéreuse [17 ; 18], anti-inflammatoire [19], anticonvulsivant [20], antivirale [21] et antiprotozoaire [22].

##### I.4.1. Activité antimicrobienne

La résistance bactérienne provoque un problème répandu pour le traitement de plusieurs infections. La recherche et développement d'agents antimicrobien efficaces sont obligatoires, de nombreux dérivés des hydrazide-hydrazones et aroylhydrazones ont été développés et évalués pour cette raison [23].

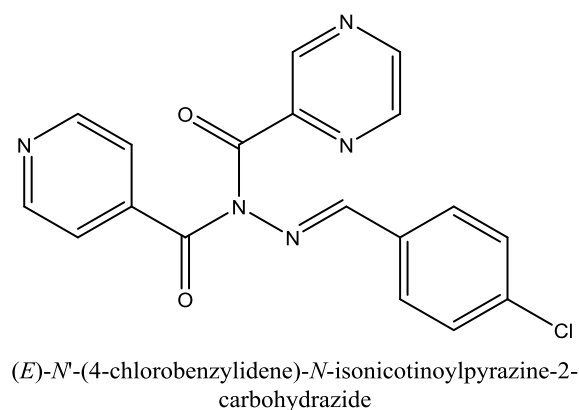
Le composé *N*-[but-2-en-1-ylidene] -2-[[5-(2-hydroxyphényle) -1,3,4-thiadiazol-2-yl]sulfanyl] acétohydrazide a été révélé comme agent antibactérien prometteur [23].



**Figure I.2.** Structures d'un hydrazide signalé comme agents antimicrobien

Les hydrazides ont démontré une activité antimycobactérienne pour lutter contre les infections provoquées par les mycobactéries telles que la tuberculose.

Récemment une nouvelle série de molécules *N*-[(4-chlorophenyl) methylidene]-*N*-[pyridine-4-carbonyl] pyrazine-2-carbohydrazide ayant une bonne activité vis-à-vis des souches bactériennes a été développée par Sinha et *coll.*[24].

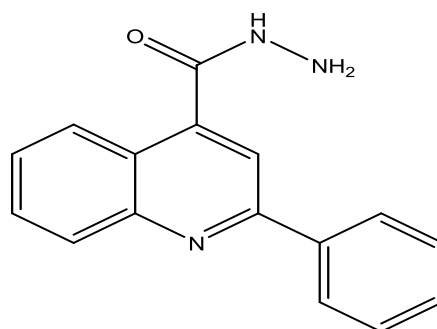


**Figure I.3.** Structure d'un hydrazide signalé comme agents antimycobactériens

Dans les études générales de la relation–structure activité, Les composés substitués par des halogènes, des groupes nitro, méthoxy et les hétérocycles azotés ont une activité antimycobactérienne élevé [25].

#### I.4.2. Activité antivirale

Un groupe de chercheurs a synthétisé des composés de la famille des hydrazides (figureI.4) qui s'avèrent être de puissants agents antiviraux contre les *Echovirus*. Ces derniers ont été synthétisés en utilisant des esters éthyliques de 2-R-4-acides quinoléine carboxyliques pour obtenir l'aryle hydrazide correspondant. Les résultats de l'activité antivirale ont montré que le 2-phénylquinoléine-4-carbohydrazide est le plus actif sur le plan thérapeutique [25]

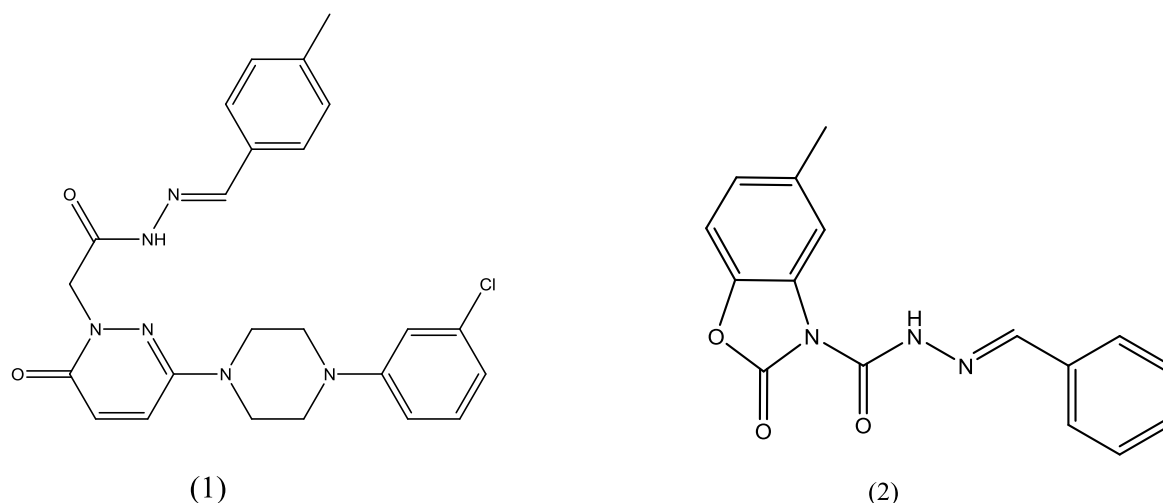


**Figure I.4.** Structure d'un hydrazide signalé comme antiviral

Les études de l'activité antivirale des dérivés de l'hydrazide ont indiqué que l'activité antivirale est améliorée en présence de groupements Cl et S [25].

### I.4.3. Activité analgésique et Anti-inflammatoire

Mehtap et *coll.* ont décrit l'activité anti-inflammatoire du 2-(3-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-6-oxopyridazine-1(6H)-yl)-N-(4-méthylbenzylidène)acétahydrazide (1). De même le composé 5-méthyle-N-[(4-méthylphényle)méthylidène]-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazole-3-carbohydrazide(2) a montré une activité analgésique et anti-inflammatoires [26].



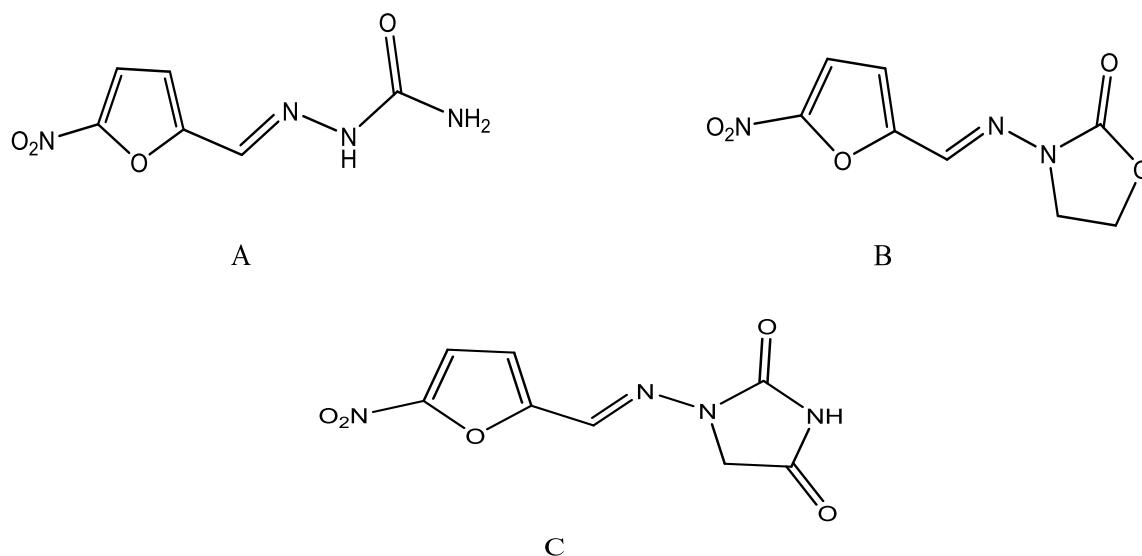
**Figure I.5.** Structures d'hydrazides signalés comme agents analgésiques et anti-inflammatoires

### I.4.4. Activité anticancéreuse

La chimiothérapie est l'un des moyens de lutte contre le cancer, la nécessité d'un développement accéléré de nouveaux agents hydrazides chimio thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques est apparue [23].

Des agents chimio thérapeutiques contenant un fragment hydrazide-hydrazone dans lequel le groupe carbonyle et l'atome d'azote sont inclus dans le cycle 1,3-oxazolidine-2-one ou

imidazolidine-2,4-dione sont largement utilisés tels que la nitrofurazone (A), la furazolidone (B) et la nitrofurantoïne (C) [10].

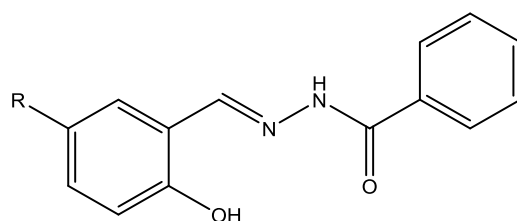


**Figure I.6.** Structures des hydrazides signalés comme agents anticancéreux

#### I.4.5. Activité antifongique

Les infections fongiques ne sont généralement pas seulement limitées à la contamination des tissus superficiels [9].

Les hydrazides-hydrazones d'acides benzoïques synthétisés par Backes et *coll.* ont montré une activité antifongique intéressante contre *Candida spp.* L'activité des composés 1-4 était très forte contre *C. albicans*. Et *C. glabrata*. [27].



**R** =H (1); CH<sub>3</sub> (2); OCH<sub>3</sub> (3); Cl (4)

**Figure I.7.** Structure d'hydrazide-hydrazone signalé comme agent antifongique [27]



**CHAPITRE II**  
**ISONIAZIDE**

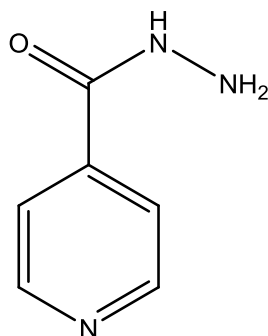
## Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie chronique causée par le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, qui se propage dans l'air. C'est l'une des principales causes de décès par un seul agent infectieux. Selon le Rapport mondial sur la tuberculose en 2019, la tuberculose est parmi les dix principales raisons de décès dans le monde [28]. La mutation génétique est l'une des principales raisons de résistance. La chimie des hydrazides a été intensément étudiée au cours des dernières années en raison de leurs larges spectres d'activités biologiques et un intérêt particulier est observé pour les hydrazides tant que agents antibactériens depuis la découverte d'isoniazide dans le traitement de la tuberculose [29]. Les tentatives actuelles dans le processus de découverte de médicament ne suffisent pas pour éliminer complètement l'épidémie [30]. Le traitement de la tuberculose est bien codifié selon les recommandations de l'OMS et adapté en fonction des situations particulières de chaque pays. En Algérie, l'isoniazide figure dans la liste des médicaments antituberculeux essentiels.

L'hydrazide hétérocyclique contenant un azote et ses dérivés, ont une importance supplémentaire dans la chimie médicale du fait de leur diversité d'activités biologiques telles que les activités antimycobactériennes, antibactériennes, antivirales, antifongiques, anti tumorales, et analgésiques [25].

### II.1. Généralité sur l'isonicotinohydrazide

L'isoniazide également appelé isonicotinyl hydrazine (INH) ou hydrazide de l'acide isonicotinique (4-pyridinecarbohydrazide) de formule  $C_6H_7N_3O$  et de structure présenté dans la (figure II.1). C'est un dérivé de l'acide nicotinique qui fut décrit pour la première fois par MEYER et MALLY en 1912. Mais c'est bien plus tard, le 23 décembre 1951 que GRUNBERG et SCHNITZER ont mis en évidence son activité tuberculostatique. Ce qui fut confirmé par les travaux de BERSTEIN et ses Collaborateurs en 1952 [31].



**Figure II.1.** Structure de l'isoniazide

L'isoniazide est une molécule bactériostatique à faible dose et bactéricide aux doses usuelles d'utilisation. Cet antibiotique possède un spectre étroit puisque son action est restreinte aux complexes tuberculeux. L'INH possède une activité antibactérienne très faible voire nulle en dehors du genre mycobactérie : les autres bactéries telles que *Escherichia coli* sont capables de croître en présence de concentrations en INH supérieures à 1 µg/ml [8].

## II.2. Propriétés physico-chimiques

L'isoniazide se présente sous forme de cristaux blancs ou incolores, ou de poudre cristalline blanche. Il est inodore et s'altère lentement lorsqu'il est exposé à l'air et à la lumière.

Il est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, légèrement soluble dans le chloroforme et très légèrement soluble dans l'éther [8].

**Tableau II.1.** Propriétés physicochimiques de l'INH

Dénomination commune	Isoniazide
Formule brute	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O
Poids moléculaire	137,14 g/mol
Point de fusion	170 à 173 °C

## II.3. Synthèse de l'isoniazide

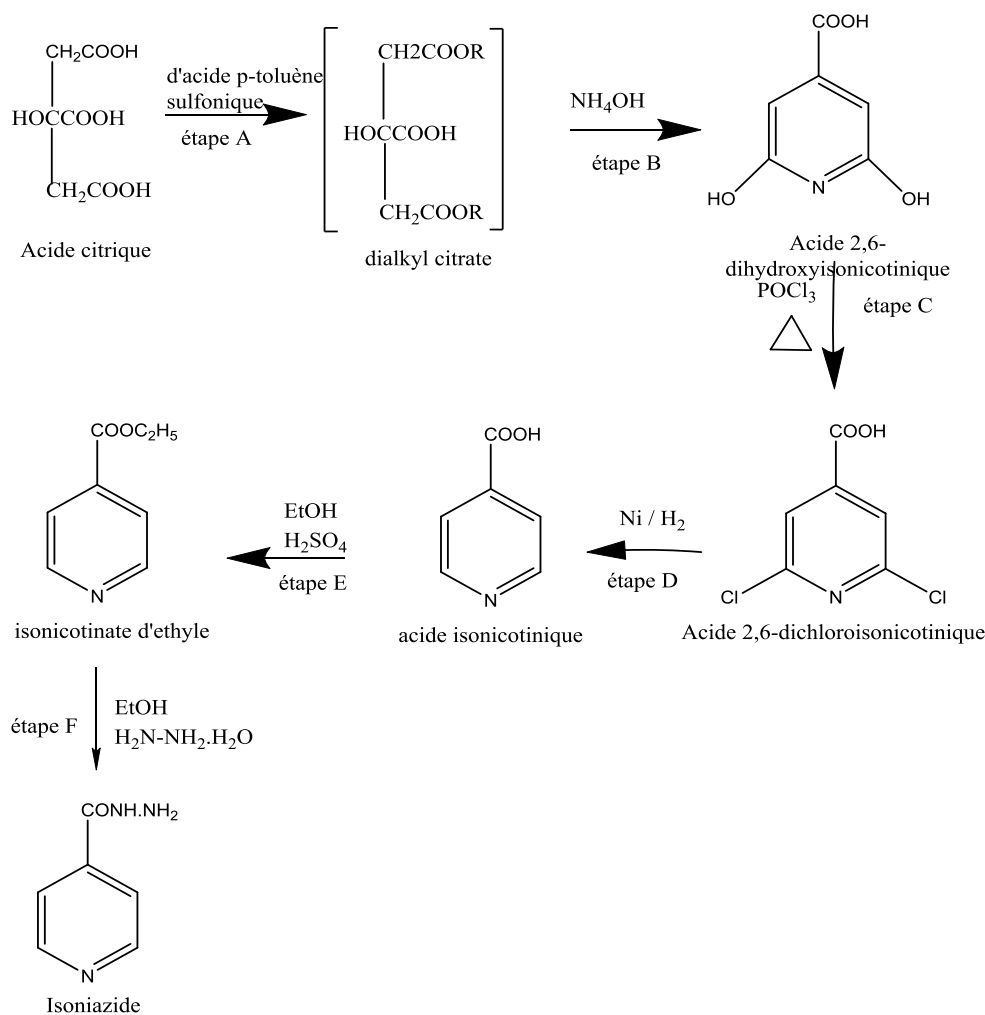
L'émergence de l'utilisation d'isoniazide dans le traitement de la tuberculose au cours de ces dernières années, a stimulé la mise au point d'une voie de synthèse de l'isoniazide à partir de matières premières peu coûteuses et facilement disponibles.

### II.3.1. A partir de l'acide citrique

La synthèse de l'isoniazide peut être obtenue par l'acide citrique en suivant les étapes suivantes :

Le dialkyl citrate (étape A) a été obtenu par estérification de l'acide citrique en présence d'une quantité catalytique d'acide p-toluènesulfonique, ensuite il a été traité directement avec l'ammoniaque, l'acidification a donné l'acide citrazinique (étape B) ce dernier a été chauffé au reflux pendant 2h30min en présence d'oxychlorure de phosphore (étape C) le produit

obtenu est un acide 2,6-dichloroisonicotinique, la déchloration de ce dernier par hydrogénation en présence du catalyseur de nickel de Raney a donné l'acide isonicotinique (étape D) qui par estérification en présence de l'éthanol et l'acide sulfurique a donné l'isonicotinate d'éthyle, ce dernier a été chauffé dans l'éthanol à reflux pendant 2h avec un excès de l'hydrazine hydratée qui a donné l'isoniazide avec un rendement de 97% (étape F) [32].



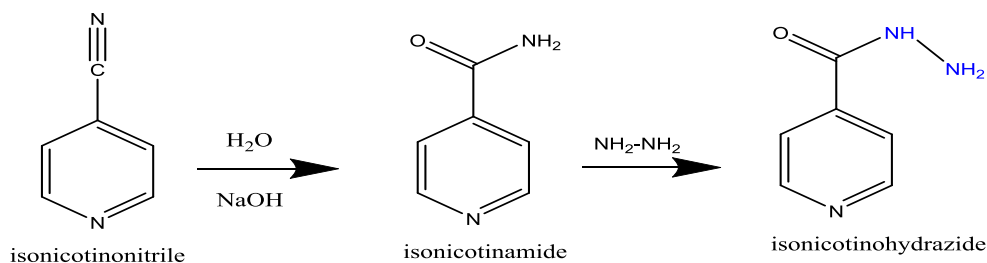
**Schéma II.1.** Synthèse d'isoniazide à partir de l'acide citrique

### II.3.2. A partir de 4-cyanopyridine

L'isoniazide peut être synthétisé par hydrolyse de 4-cyano-pyridine au milieu basique pour donner l'amide, suivie par le remplacement de l'ammoniaque avec hydrazine [33].

4 équivalents de 4-cyanopyridine et 12 équivalents d'eau ont été mises à réagir avec 4 équivalents d'hydrazine hydratée en présence d'hydroxyde de sodium sous reflux pendant

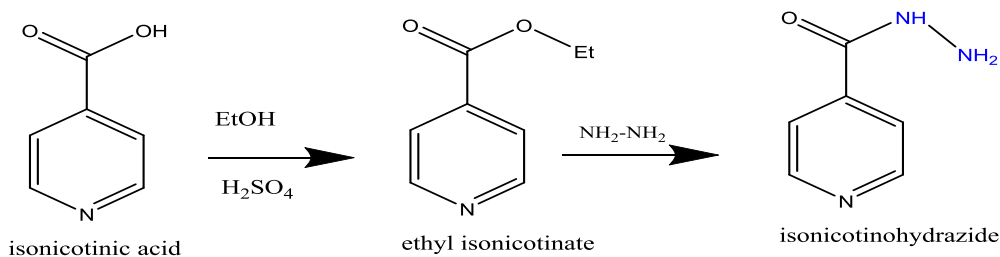
7 heures. Le produit, après filtration et évaporation à sec, a été cristallisé dans l'éthanol. Le rendement en isonicotinohydrazide obtenu est de 62% ; Point de fusion : 170-174 ° C [33].



**Schéma II.2.** Synthèse d'isoniazide à partir de 4-cyanopyridine

### II.3.3. A partir de l'acide isonicotinique

L'isoniazide peut être aussi obtenu à partir de l'acide isonicotinique, en faisant réagir 1 équivalent d'isonicotinate d'éthyle et 1,6 équivalent d'hydrazine monohydraté dans un reflux d'éthanol pendant 1 à 2 h. le produit est filtré et recristallisé dans l'éthanol [34].

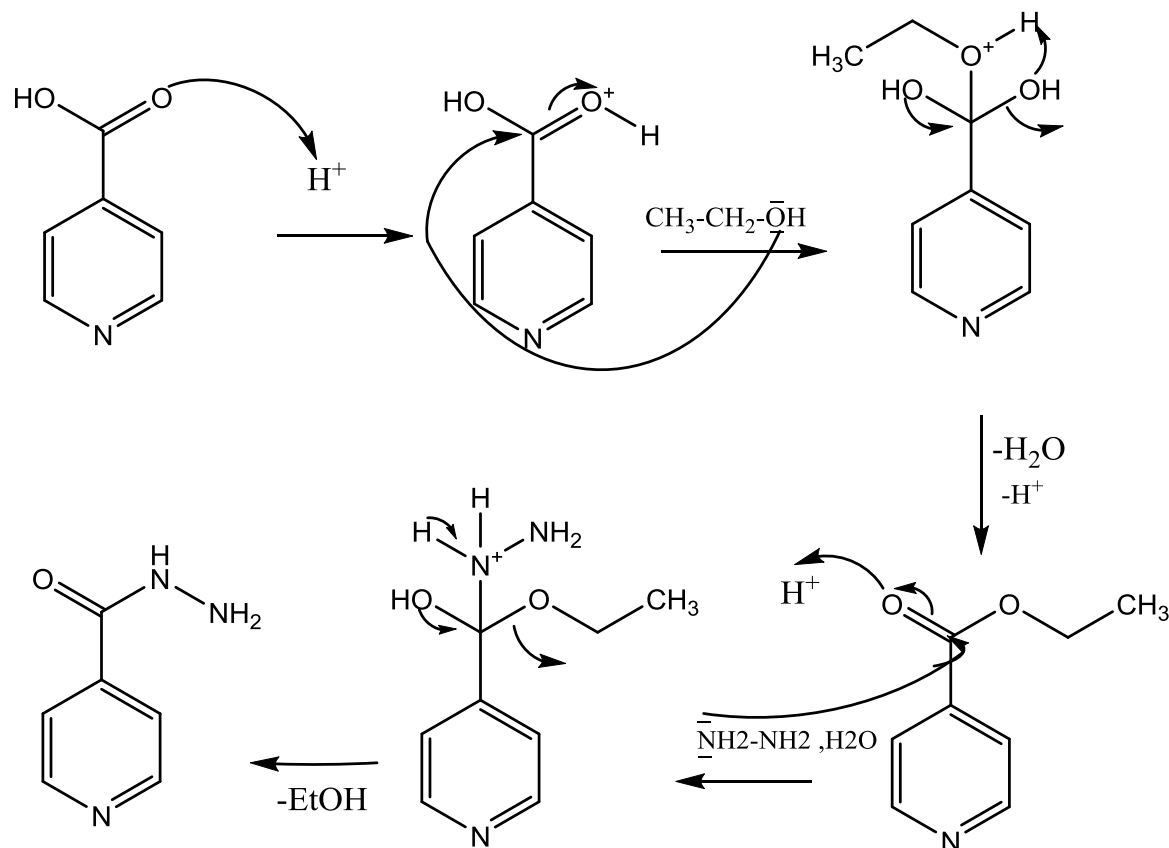


**Schéma II.3.** Synthèse d'isoniazide à partir de l'acide isonicotinique

### II.4.4. Mécanisme réactionnel de l'isoniazide

L'isoniazide peut être synthétisé en deux étapes à partir de l'acide isonicotinique. Le premier acide isonicotinique est transformé en acide isonicotinique-éthyl ester par une estérification catalysée par l'acide avec de l'éthanol : Au début de la réaction, le groupe carbonyle est protoné par l'acide. Maintenant, l'éthanol lance une attaque nucléophile sur ce carbone, le proton est délocalisé dans le groupe hydroxyde de l'acide nicotinique et l'eau est

séparée. Un proton est également divisé. Ainsi, le catalyseur est dégénéré et l'ester éthylique d'acide isonicotinique est construit comme un produit intermédiaire. L'étape suivante est l'attaque de l'hydrazine puis élimination de l'éthanol, la molécule finale est l'isoniazide.



**Schéma II.4.** Mécanisme réactionnel de synthèse d'isoniazide

## II.5. Activité biologique de l'isoniazide

La seule indication de l'isoniazide est le traitement de la tuberculose, il représente un élément de tous les schémas chimio-thérapeutiques antituberculeux actuellement recommandés par l'OMS [35].

L'isoniazide est une substance bactériostatique à faible dose et bactéricide aux doses usuelles d'utilisation. Il est indiqué à des fins :

➤ Curatives :

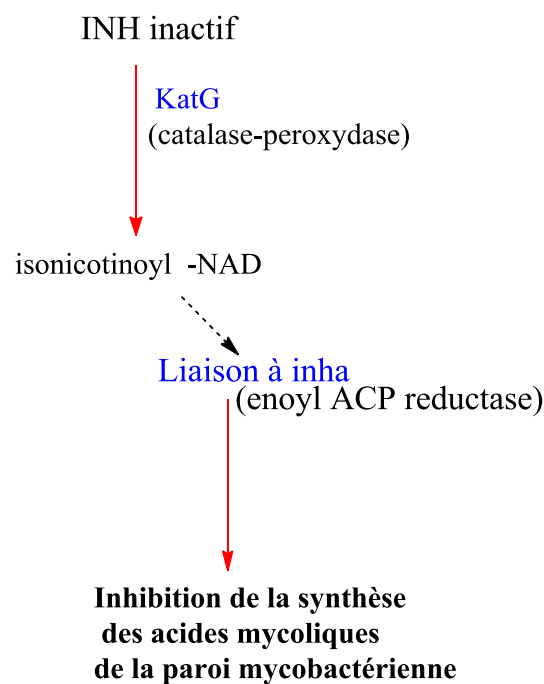
- Traitement de la tuberculose-maladie (active).
- Traitement de la primo-infection symptomatique.

➤ Prophylactiques en monothérapie :

- Primo-infection tuberculeuse asymptomatique.
- Contage avec un sujet bacillifère.
- Personne à risque de réactivation d'une tuberculeuse.

## II.6. Mécanisme d'action de l'isoniazide

L'isoniazide est une prodrogue qui doit être activé par l'action d'une enzyme catalase peroxydase appelé KatG. La principale cible de l'INH est la protéine InhA, une enoyl-ACP réductase appartenant au système d'élongation des acides gras impliquée dans la biosynthèse des acides mycoliques. L'INH inhibe ainsi la synthèse de la paroi mycobactérienne, ce qui entraîne la mort cellulaire [36].



**Schéma II.5.** Mécanisme d'action de l'isoniazide [36]

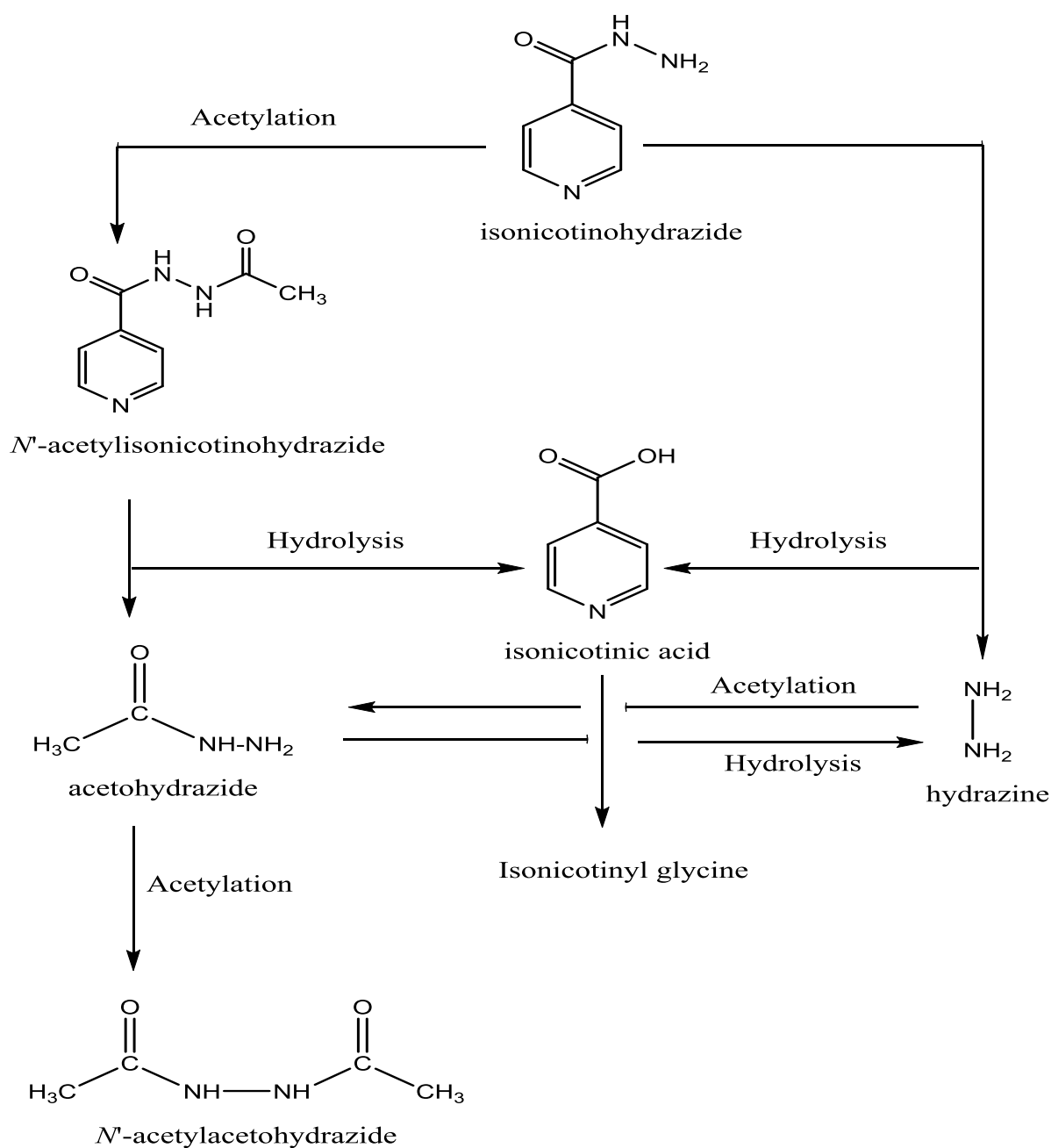
Le spectre antibactérien de l'isoniazide est limité aux espèces *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* (complexe tuberculosis). *M. tuberculosis* (bacille de Koch ou BK) constitue le principal agent de la tuberculose humaine en France. La localisation de *M. tuberculosis* peut être multiple :

- Le caséum et l'empyème qui constituent des milieux anaérobies à pH acide contenant des bacilles à métabolisme lent.
- Les cavités pulmonaires qui constituent un environnement aérobie avec des bacilles à croissance rapide.
- Les macrophages qui contiennent des bacilles intracellulaires qui sont appelés des «bacilles dormants» [35].

### II.7. Métabolisme de l'isoniazide

Le métabolisme de l'INH est hépatique aboutit à des composés pour la plupart inactifs. La voie principale est l'acétylation, essentiellement hépatique et plus faiblement intestinale. Ainsi, la *N*-acétyltransférase (NAT2) catalyse la biodégradation de l'isoniazide pour donner naissance à la *N*-acétylisoniazide qui, à son tour va se métaboliser en acide nicotinique et acétylhydrazine. Ce dernier produit va à son tour subir une série d'acétylations pour entraîner la formation de métabolites réactifs, toxiques pour les cellules hépatiques avec fixation sur les protéines pour donner des adduits aux protéines hépatiques.

Une faible partie de l'INH est transformée directement en hydrazine, l'hydrazine serait également responsable de l'hépatotoxicité de l'INH [37]. La capacité d'acétylation est variable selon les individus, et est sous contrôle génétique.



**Schéma II.6.** Métabolisme de l'isoniazide chez l'Homme [35]

Malheureusement l'hydrazide d'acide isonicotinique a plusieurs effets indésirables principalement hépatite, psychiatrique, intolérance gastro-intestinale, neuropathie périphérique, réactions allergiques et interactions médicamenteuses [37]. Par conséquent, il est primordial de synthétiser de nouveaux dérivés d'isoniazide pour pallier la résistance et les effets indésirables.



**CHAPITRE III**  
**HOMOLOGUES D'ISONIAZIDE**

## Introduction

Les hydrazides sont largement utilisés dans l'industrie pour la fabrication de polymères et de colles [38,25], utilisés aussi comme réactifs dans la synthèse de divers hétérocycles oxygénés azoté et/ou soufré en chimie organique [39]. Le noyau hydrazide se trouve à la base de nombreux médicaments depuis quelques décennies [40]. Il a été rapporté que les composés ayant la structure hydrazides ont de nombreuses activités biologiques telle que l'activité anticancéreuse, anti-inflammatoire, antimicrobienne, antivirale, antioxydant, anthelminthique, analgésique, anti-VIH et antiplaquettaire [25].

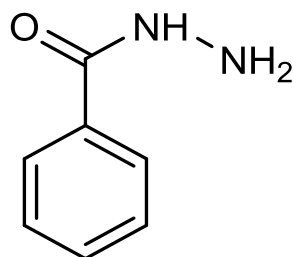
L'énorme succès de l'INH comme antituberculeux attribué à sa structure a incité de nombreux chimistes à étudier de nouvelles molécules hydrazides et leurs dérivés comme base pour la synthèse de nouvelles molécules à effet thérapeutique. [25].

Le benzohydrazide et ses dérivés sont des molécules polyfonctionnelles portant les groupements  $-CO$ ,  $-NH-$  et  $-NH_2$  dans leurs structures. Ils ont été largement étudiés en vue de la découverte de nouveaux médicaments et catalyseurs [41].

### III.1. Benzohydrazide

#### III.1.1. Définition

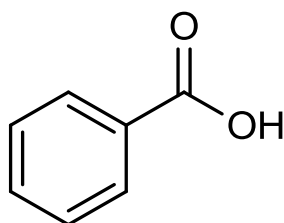
Le Benzohydrazide ou l'hydrazide benzoïque de formule générale  $C_7H_8N_2O$ , se présente sous forme de poudre blanche de masse molaire  $M=136.154$  g/mol avec un point de fusion de  $115^\circ C$  [42].



**Figure III.1.** Structure d'hydrazide benzoïque

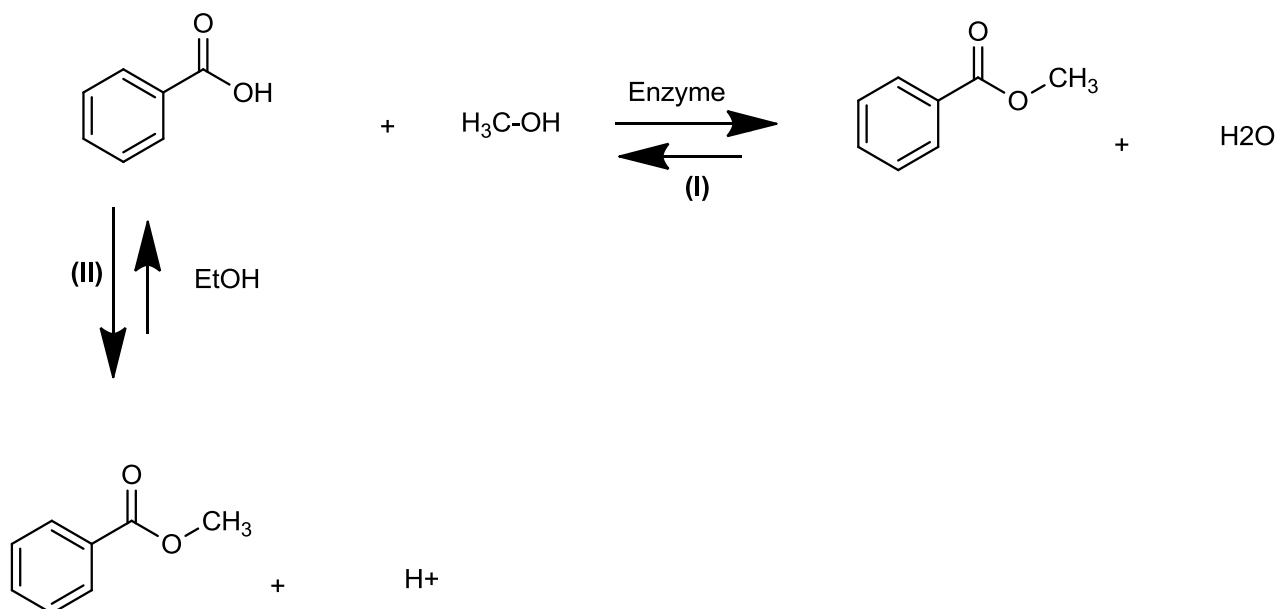
### III.1.2. Synthèse de l'hydrazide benzoïque

La synthèse de l'hydrazide benzoïque se fait à partir de l'acide benzoïque ( $C_6H_5COOH$ ). L'acide benzoïque est présent dans quelques plantes à l'état naturel par exemple dans la gomme de benjoin. Il est très utilisé comme conservateur dans l'agroalimentaire, la législation européenne lui a attribué le code E210 [43]. L'acide salicylique et l'acide acétylsalicylique (aspirine) sont les principaux dérivés de l'acide benzoïque [44].



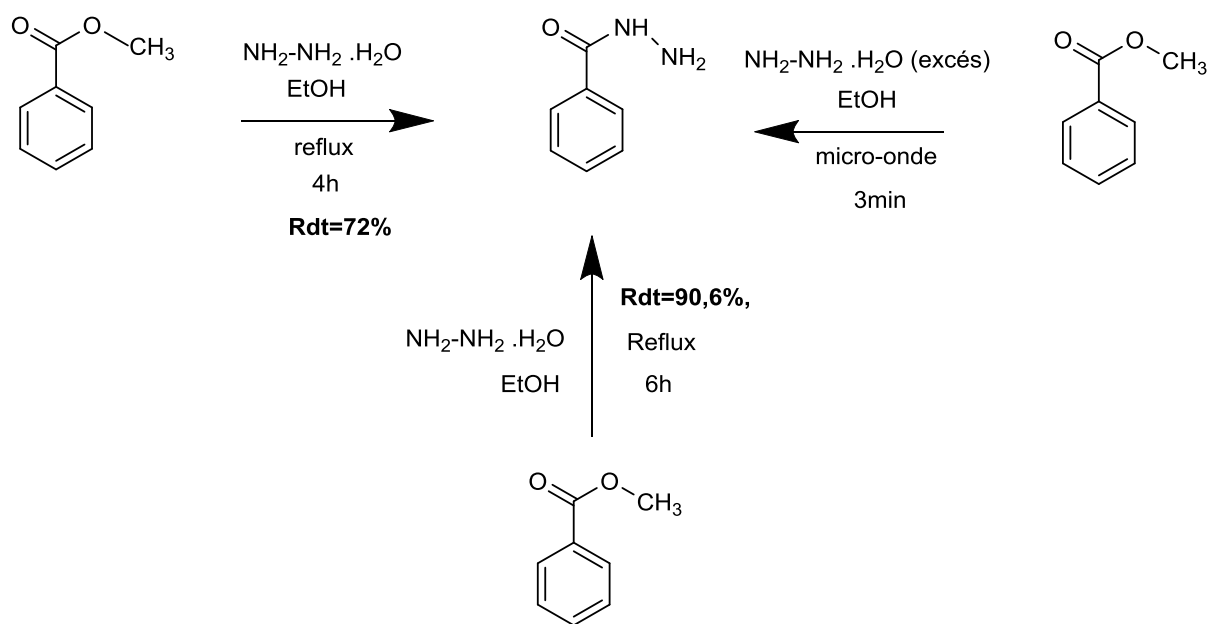
**Figure III.2.** Structure de l'acide benzoïque

L'obtention de l'hydrazide à partir de l'acide benzoïque passe par une étape d'estérification qui peut se faire selon deux méthodes (schéma ci-dessous); la première a eu lieu en présence d'enzyme (I) [45]. Et l'autre (II) en présence de l'éthanol.



**Schéma III.1.** Estérification de l'acide benzoïque.

La benzohydrazide est obtenue par une réaction de condensation du benzoate de méthyle et l'hydrazine hydratée ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2\text{.H}_2\text{O}$ ) en quantité équimolaires au reflux de l'éthanol [46,47] ou sous irradiations micro-ondes (MO) [42]. Le produit obtenu a un point de fusion de :  $112\text{-}115^\circ\text{C}$ . La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma suivant :



**Schéma III.2.** Synthèse de benzohydrazide par différents procédés

## III.1.3. Mécanisme réactionnel

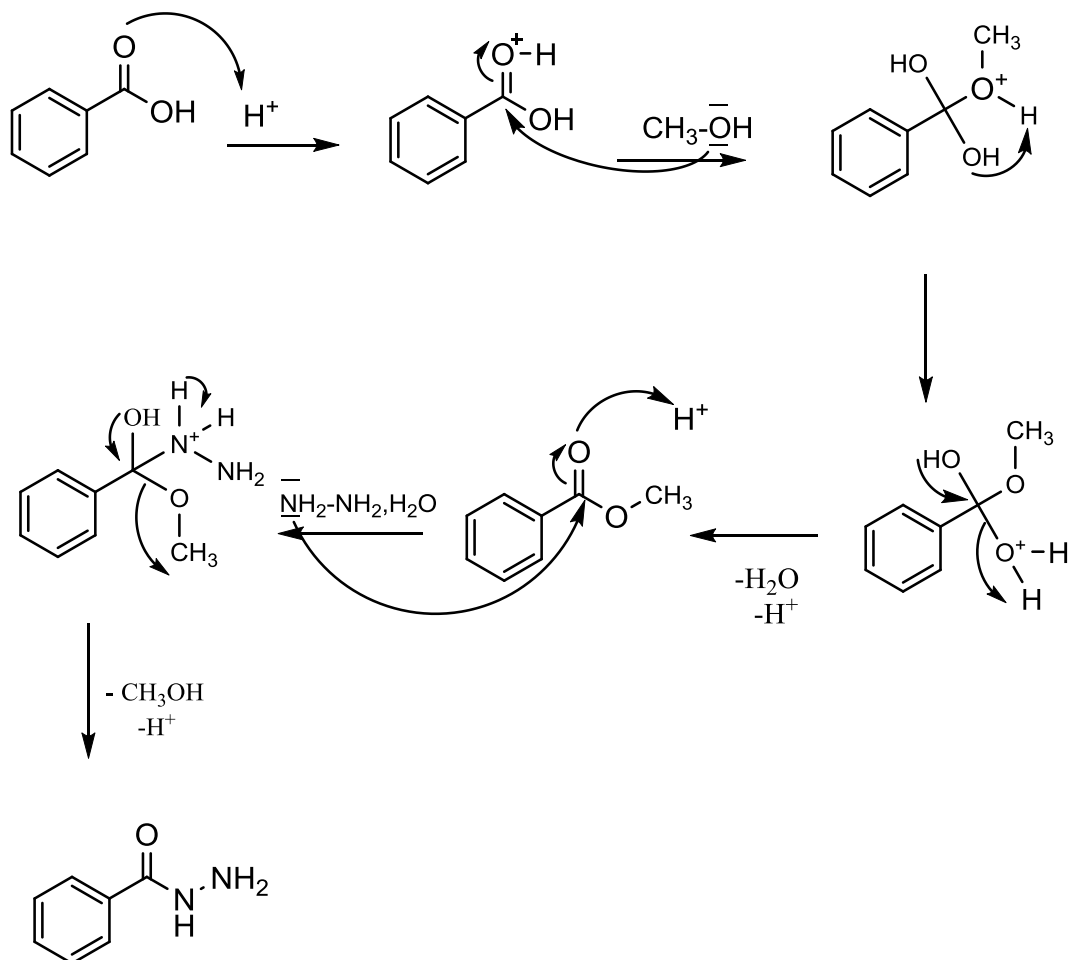


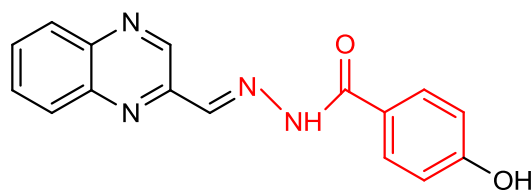
Schéma III.3. Mécanisme réactionnel de synthèse de benzohydrazide

## III.1.4. Activité biologique de l'hydrazide benzoïque

Les benzohydrazides présentent un système hétérocyclique d'une efficacité pharmacologique remarquable. Un large domaine d'activités biologiques y compris l'activité antibactérienne, antifongiques, anticonvulsivants, anticancéreuses et antituberculeuses [42].

## III.1.4.1. Activité antibactérienne

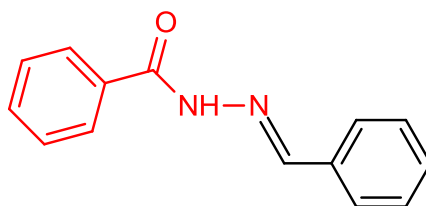
La synthèse d'une série de molécules quinoxaline-benzohydrazides à partir d'une condensation de quinoxaline-2-carboxaldehyde avec les benzohydrazides. Les molécules possèdent une activité antibactérienne importante [42].



**Figure III.3.** Structure des quinoxaline-benzohydrazide

#### III.1.4.2. Activité anticancéreuse

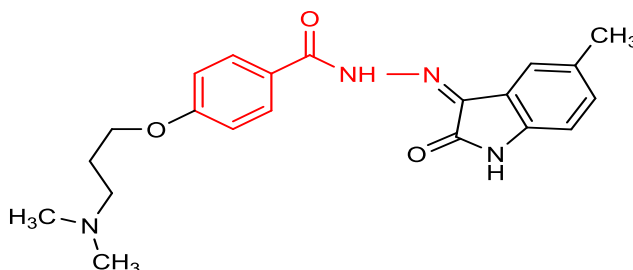
Les benzohydrazides ont été révélés comme agents anticancéreux du poumon. Le composé *N*-1 [(phényle substitué) benzylidène]Benzohydrazide (figure III.4) a été criblé pour cytotoxicité in vitro contre des lignées cellulaires de carcinome pulmonaire humain [42].



**Figure III.4.** Structure de *N*-1[(phényle substitué) benzylidène]Benzohydrazide

#### III.1.4.3. Activité anticonvulsivant

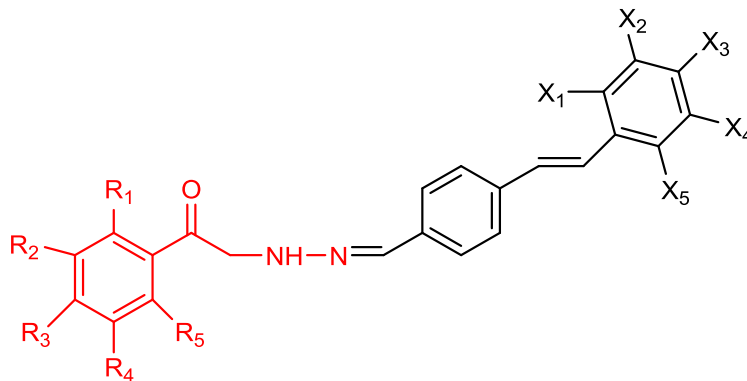
La Synthèse et l'évaluation du composé *N,N*-dialkylaminoalcoxy-2-oxo-indole-3-ylidène benzohydrazidesa montré une activité anticonvulsivant élevée [42].



**Figure III.5.** Structure de *N,N*-dialkylaminoalcoxy-2-oxo-indole-3-ylidène benzohydrazide

## III.1.4.4. Activité antivirale

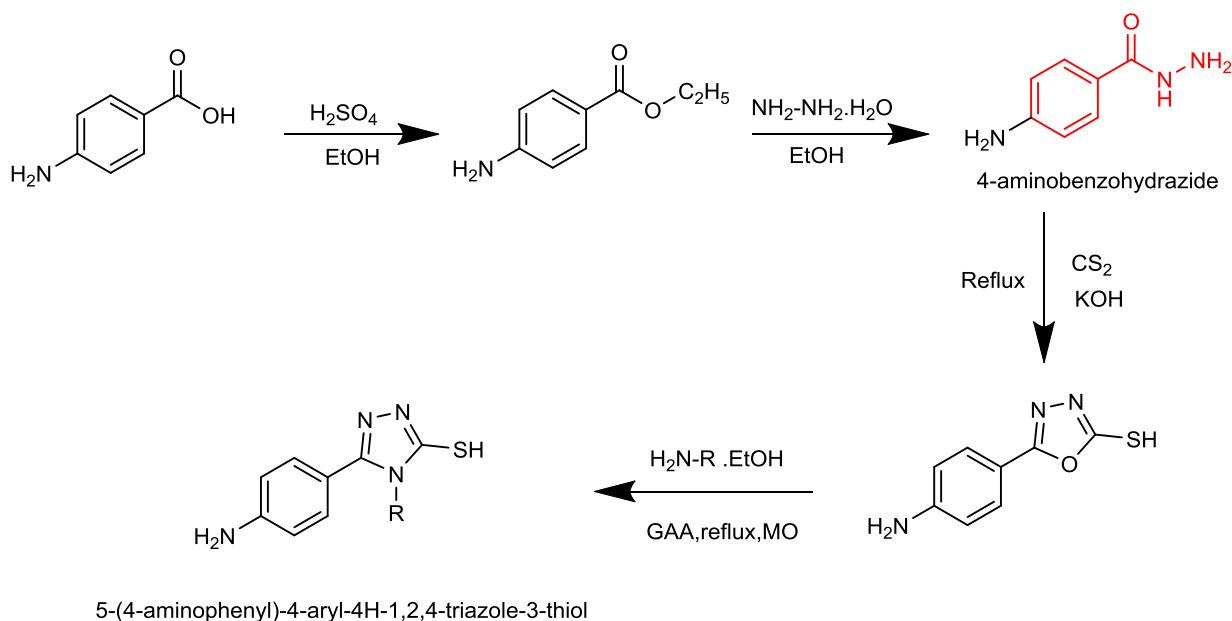
Le composé synthétisé *N'*-(4-((imino) méthyl) benzylidène)–benzohydrazide substitué a été évalué pour son activité antivirale contre la VIH-2 souche ROD [42].



**Figure III.6.** Structure de dérivés de *N'*-(4-((imino) méthyl) benzylidène) – benzohydrazide

## III.1.4.5. Autres activités

En 2017 Vikas Gopalrao Rajurkaret Sagar M. Shirsath ont décrit la synthèse et l'activité antibactérienne et antifongique de 5-(4-Aminophenyl)-4-Aryl-4*H*-1, 2, 4- triazole-3-thiol et ses dérivés synthétisés à partir de l'acide 4-aminobenzoïque [48].



**Schéma III.4.** Synthèse de 5-(4-aminophenyl)-4-Aryl-4*H*-1, 2, 4- triazole-3-thiol

## III.2. L'hydrazide salicylique

### III.2.1. Définition

Le salicylhydrazide ou 2-hydroxybenzoylhydrazide noté HBH de formule générale  $C_7H_8N_2O_2$ , se présente sous forme d'une poudre blanche dont la masse molaire est de 152,15 g/mol et un point de fusion de 147-150°C. Il est très soluble dans l'acétone et soluble dans DMF, THF, Pyridine [8]. (Figure III.6).

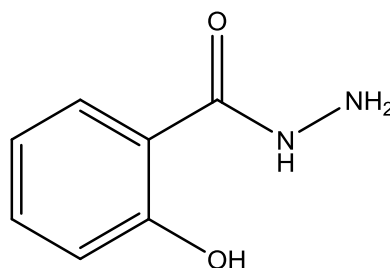


Figure III.7. Structure de salicylhydrazide

### III.2.2. Synthèse de l'hydrazide salicylique

Le salicylhydrazide est synthétisé à partir de l'acide salicylique ( $C_7H_6O_3$ ), ce dernier est naturellement synthétisé par certains végétaux on le retrouve notamment dans des fruits. Il est désormais supplanté par d'autres médicaments plus efficaces comme l'aspirine ou le paracétamol [49].

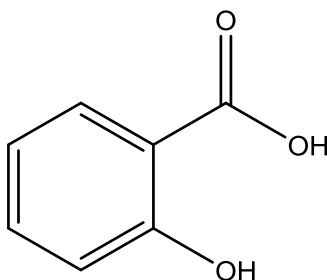
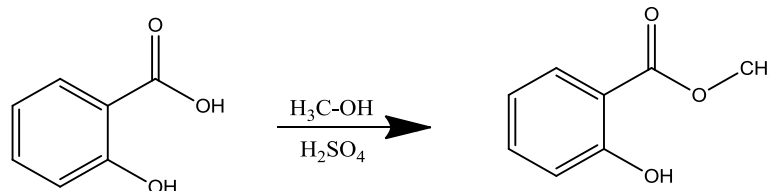


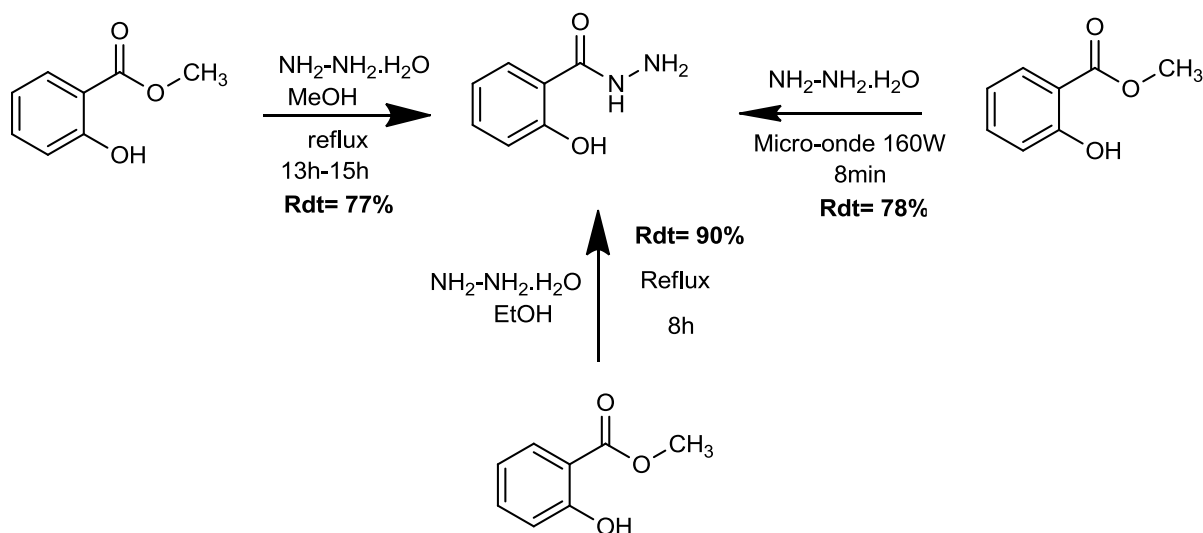
Figure III.8. Structure de l'acide salicylique

L'obtention du salicylhydrazide passe par une étape d'estérification qui peut se faire selon le schéma ci-dessous [50].



**Schéma III.5.** Synthèse de l'ester de salicylate de méthyle

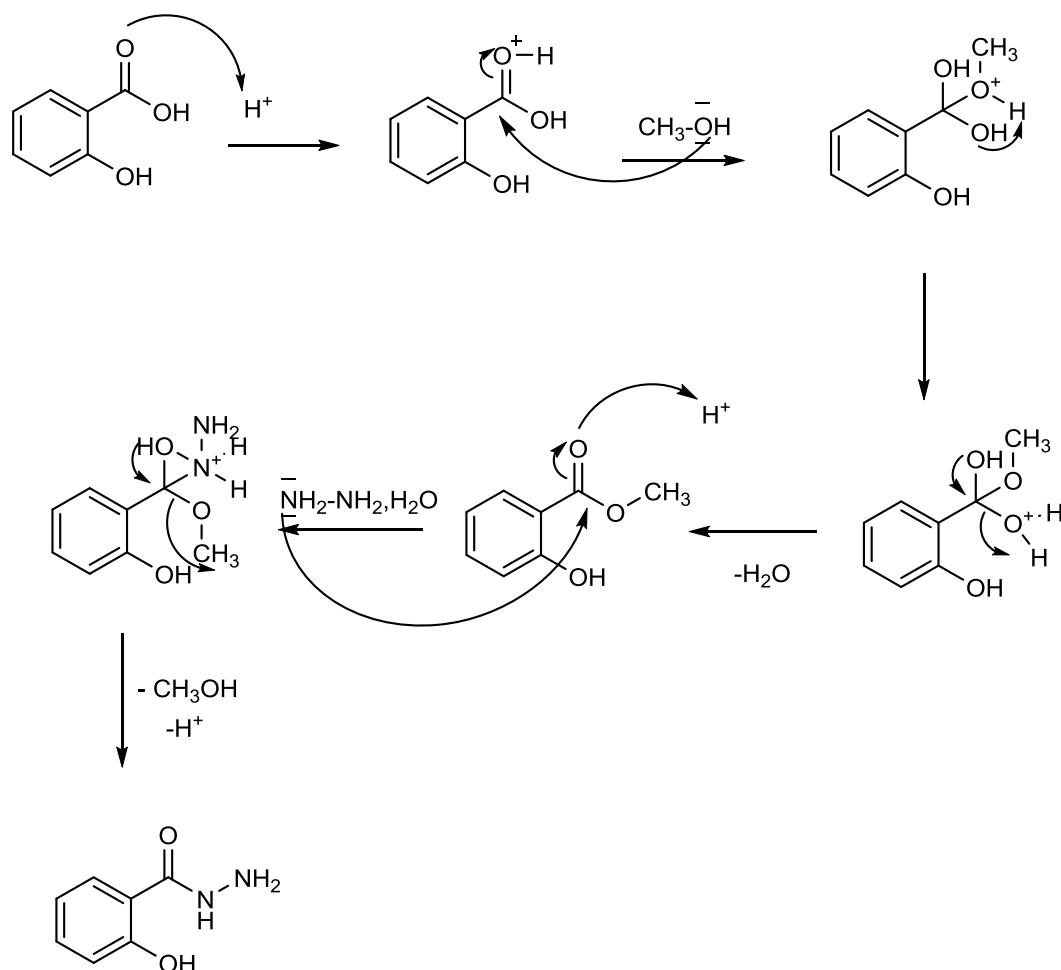
Un mélange équimolaire de salicylate de méthyle et d'hydrazine hydrate a été porté au reflux d'éthanol ou méthanol [51,52] ou par irradiation par micro-ondes [53] pendant un temps approprié. Une seule molécule isolée dans chaque cas avec des rendements différents. Un solide blanc est obtenu dont le point de fusion est de 142 et 145 °C (schéma suivant) :



**Schéma III.6.** Synthèse de salicylhydrazide

### III.2.3. Mécanisme réactionnel de formation du salicylhydrazide

Le mécanisme détaillé des réactions est représenté dans le (Schéma III.7) suivant :



**Schéma III.7.** Mécanisme réactionnel de synthèse de salicylhydrazide

### III.2.4. Caractéristiquesspectral

La spectroscopie infrarouge peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. Une table de corrélation de spectroscopie infrarouge présente dans la littérature scientifique est utilisée pour déterminer les bandes caractéristiques. D'après les résultats de la littérature la confirmation de l'obtention de l'hydrazide est traduite par l'apparition de la bande caractéristique à  $\nu = 3265\text{cm}^{-1}$  caractéristique du groupement NH, et la bande vers  $\nu = 1591\text{cm}^{-1}$  du groupement CO-N et la disparition de la bande du groupement ester [51 ; 52].

Les principales bandes obtenues sont données dans le tableau suivant :

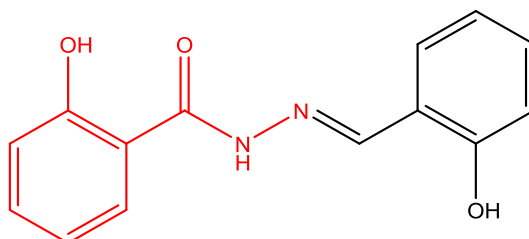
**Tableau III.1.** Spectroscopie IR du salicylhydrazide

Bandes caractéristiques enregistrées (cm <sup>-1</sup> )
1640 (C = O), 1089 (C-O), 1821 (C = N), 1244 (C-N), 1588 (C = C), 3047 (C-H) aromatique, 755 (C-H) aromatique, 3133-3265 (N-H), 3313-3320 (NH <sub>2</sub> ), (3266-3400) (OH). 1591 (CO-N), 1364 (aromatique); 1531 (C-Namide); 1300 (C-N); 1485 (C = C-Ar)

### III.2.5. Activité biologique des salicylhydrazides

#### III.2.5.1. Activité anticancéreuse

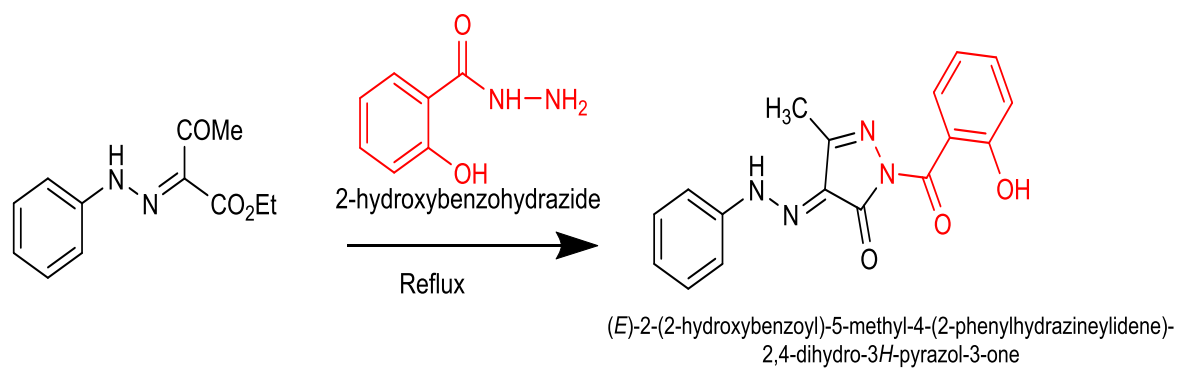
Des études ont montré que le salicyldène salicylhydrazide (SSH) (figure III.9) est un puissant inhibiteur de la synthèse de l'ADN et de la croissance cellulaire et possède donc de puissantes propriétés anti-tumorales. Une étude *in vitro* a démontré sa propension anticancéreuse comparable à celle du cisplatine [54].



**Figure III .9.** Structure de salicylidène salicylhydrazide

#### III.2.5.2. Activité antimicrobienne

La condensation de phénylhydrazono-3-oxobutyrate à substituant éthyl-2 avec de l'hydrazide d'acide 2-hydroxy benzoïque donne composé 1- (2-hydroxybenzoyl) -3-méthyl-4- (phénylhydrazono 2-substitué)) -1*H*-pyrazol-5 (4*H*) -one. Les composés nouvellement synthétisés ont été évalués pour leur activité antimicrobienne contre diverses bactéries et champignons [55].



**Schéma III.8.** Synthèse de (*E*)-2-(2-hydroxybenzoyl)-5-méthyl-4-(2-phénylhydrazinylidène)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one

### III.3. Hydrazide indole-3-acétique

#### Introduction

Les dérivés d'indole présentent un large éventail d'activités biologiques. L'anneau indole se trouve dans les hormones sérotonine et mélatonine, dans l'acide aminé le tryptophane et dans le médicament anti-inflammatoire l'indométacine. La coronaridine et la voacangine sont des alcaloïdes de l'indole qui ont des activités antileishmanial, antitumoral, diurétique et des activités hypoglycémiques [56].

#### III.3.1. Définition

L'hydrazide indole-3-acétique appelé aussi l'hydrazide d'acide 3-indolylacétique de formule chimique (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O) est sous forme de solide dont la masse molaire est 189,21g/mol et de point de fusion de 142-145 °C.

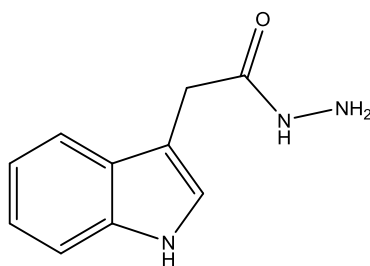


Figure III.10. Structure de 2-(1H-indol-3-yl) acétohydrazide

#### III.3.2. Synthèse de l'hydrazide indole-3-acétique

L'hydrazide indole-3-acétique est synthétisé à partir de l'indole (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N) qui est la matière de départ. L'indole est un composé hétéroaromatique présent dans de nombreuses plantes [57]. Chimiquement, l'acide indole-3-carboxylique peut être synthétisé par la réaction de l'indole avec l'acide glycolique en présence de base à 250 °C.

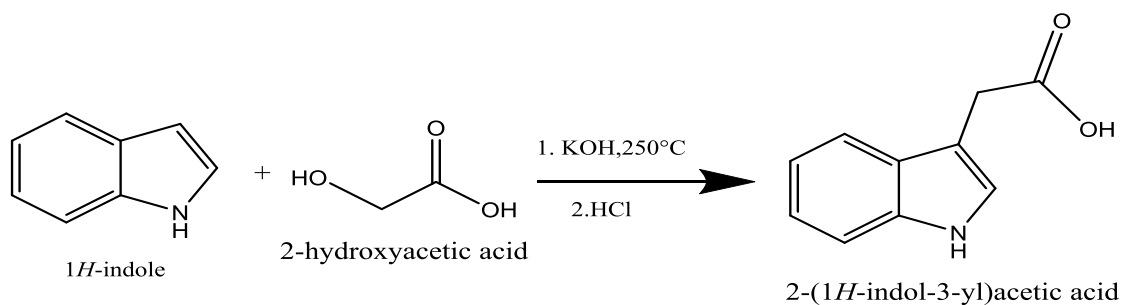
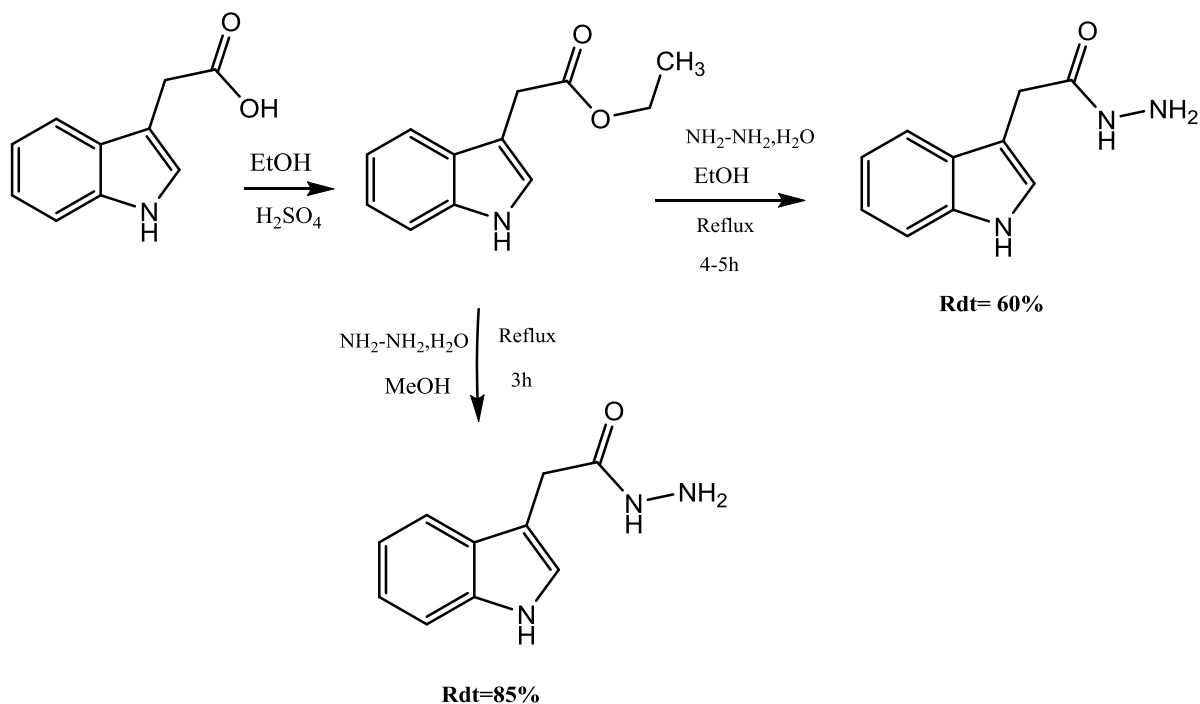


Schéma III.9. Synthèse de l'acide indole-3-carboxylique

La synthèse de 2- (1*H*-indol-3-yl) acétohydrazide consiste à faire réagir le 1*H*-indole-3-acétate d'éthyle (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O) et l'hydrazine hydratée en présence de méthanol ou d'éthanol au reflux pendant un temps approprié. Le produit obtenu est sous forme de Cristaux brunâtres avec un point de fusion entre 113[56] ,143 °C [58].



**Schéma III.11.** Synthèse de 2- (1*H*-indol-3-yl) acétohydrazide

### III.3.4. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la synthèse de 2-(1 *H*-indol-3-yl) acétohydrazide est détaillé dans le schéma ci-dessous :

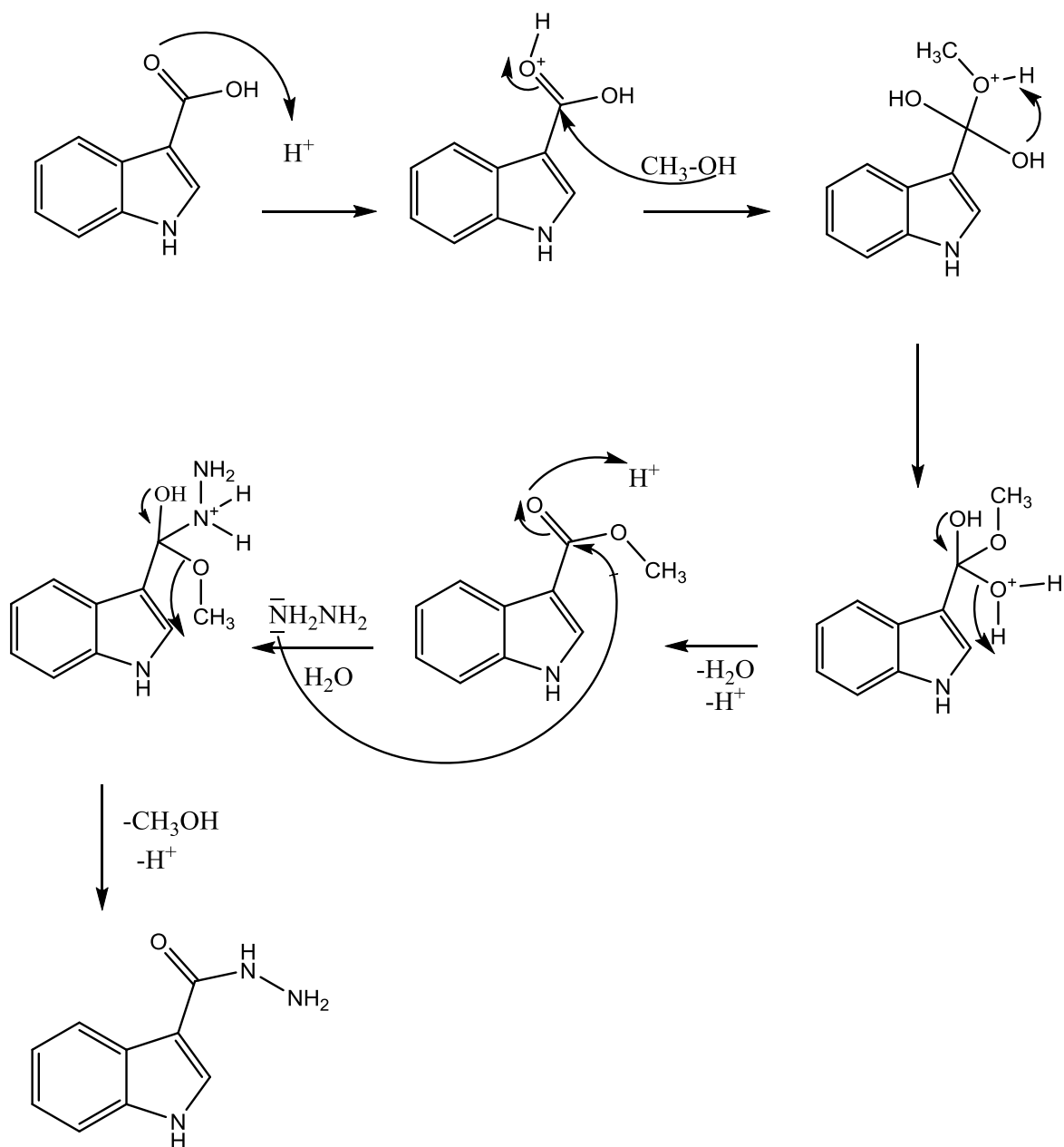


Schéma III.12. Mécanisme réactionnel de synthèse de 1*H*-indole-3-carbohydrazide

### III.3.5. Caractéristique spectrales

L'analyse par spectroscopie infrarouge disponible dans la littérature confirme la formation du groupement  $\text{NH}_2$  et  $\text{NH}$  par la présence d'une bande dans le domaine de  $3304$  et  $3472 \text{ cm}^{-1}$ . La présence d'une bande à  $1641 \text{ cm}^{-1}$  est attribué à la fonction  $\text{C}=\text{N}$ .

Les principales bandes enregistrées sont données dans le tableau suivant : [58]

**Tableau III.1.** Spectroscopie IR de l'hydrazide indole-3-acétique

**Bandes caractéristiques enregistrées (cm<sup>-1</sup>)**

3472 (N-H), 3304 (NH<sub>2</sub>), 2986 (C-H), 1737 (C=O), 1641 (C–N),  
1483 (C=C).

Le spectre RMN du proton se caractérise par les déplacements chimiques significatifs du groupement NH-NH<sub>2</sub>. Les déplacements sont représentés dans le tableau suivant [58] :

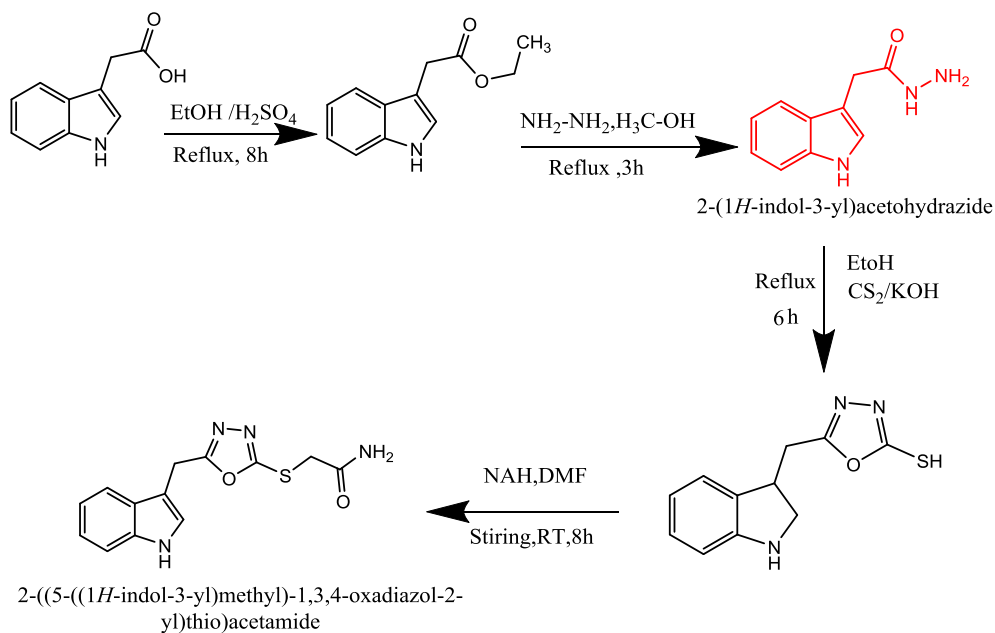
**Tableau III.2.** RMN <sup>1</sup>H de l'hydrazide indole-3-acétique

<b>δ ppm</b>	<b>Multiplicité</b>	<b>Attribution</b>
3,7	2H	CH <sub>2</sub>
4,1	2 H	NH <sub>2</sub>
6,9–7,4	5 H	Ar–H
9,1	1H	NH
10,8	1H	NH du noyau indole

### III.3.6. Activités biologiques

#### III.3.6.1. Activité antibactérienne

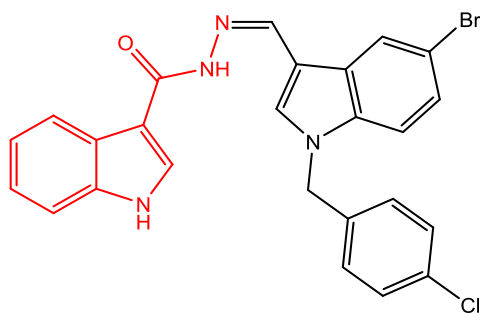
Il a été montré récemment que la synthèse d'une série de molécules comportant le motif indole a un potentiel thérapeutique comme agent antibactérien. D'autre part l'évaluation in vitro du potentiel des composés comme inhibiteur des enzymes α-glucosidase, BChE et LOX, a montré que ces molécules présentaient un potentiel inhibiteur variable [56].



**Schéma III.13.** Synthèse de 2-((5-((1*H*-indol-3-yl) méthyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl) thio) Acétamide

### III.3.6.2. Activité anticancéreuse

Une série de nouvelles entités d'indoles liées à l'hydrazide-hydrazone a été conçue et synthétisée, Elles ont été évaluées pour leur cytotoxicité contre quatre lignées de cellules cancéreuses humaines (HeLa, MDA-MB-231, MCF-7 et A549)[59].

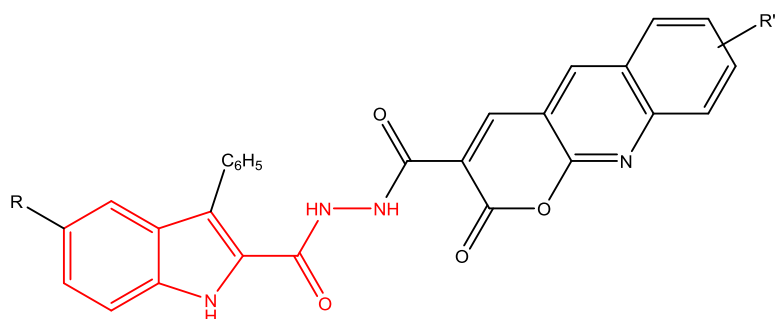


**Figure III.11.** Structure de *N*-(5-bromo-1-(4-chlorobenzyl)-indol-3-yl)méthylène) indole-3-carbohydrazide

### III.3.6.3. Activité antimicrobienne

Une série de dérivés hydrazides (*N*b- (2-oxo-2*H*-pyrano [2,3-*b*] quinoléine-3-carbonyl) - 3-phényl-1*H*-indole-2-carbohydrazide) contenant le noyau indole a été évaluée pour leur activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis* ainsi leur activité antifongique contre *Aspergillus niger* et *Candida albicans* et leur activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv).

Les résultats ont montré que les composés **1a**, **1b**, **1d**, **1f** et **1g** ont une bonne activité antibactérienne, les composés **1a**, **1b**, **1f**, **1g** et **1i** ont montré une bonne activité antifongique ainsi les résultats ont montré que les composés **1a**, **1b** et **1g** inhibent la croissance de *M. tuberculosis* [60].

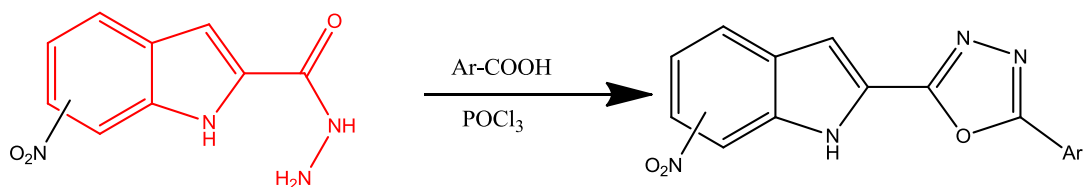


<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>	<b>1e</b>	<b>1f</b>	<b>1g</b>	<b>1h</b>	<b>1i</b>	<b>1j</b>
R= Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
R'= H	7-Br	7-CH <sub>3</sub>	9-CH <sub>3</sub>	9-CH <sub>3</sub>	H	7-Br	7-CH <sub>3</sub>	9-CH <sub>3</sub>	9-OCH <sub>3</sub>

**Figure III.12.** Structure d'une série de dérivés hydrazides – hydrazones signalée comme agents antimicrobiens

### III.3.6.4. Activité Anti-inflammatoire

Les 4,5,6,7-nitroindole-2-carbohydrazides ont subi une réaction régulière en une étape avec un acide carboxylique aromatique en présence d'oxychlorure de phosphore pour donner 2-[5-(aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-4,5,6,7-nitroindoles qui ont montré une activité anti-inflammatoire [61].



**Schéma III.14.** Synthèse de 2- [5- (aryl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl] -4,5,6,7-nitro indoles

#### III.4. Energie des homologues d'isoniazide

Les énergies électroniques des trois homologues d'isoniazide ont été calculées par la méthode semi-empirique PM6. Les calculs sont effectués au moyen de la chaîne de programme Gaussien09 et sont déterminées dans le tableau suivant :

**Tableau III.4.** Energie des homologues d'isoniazide

Le composé	Benzohydrazide	Salicylhydrazide	Hydrazide indole-3-acétique
L'énergie (Kcal/mol)	3,6069776808	-41,6202659106	31,2571014132

D'après le tableau suivant, le Salicylhydrazide est le composé qui possède l'énergie la plus basse des trois homologues d'isoniazide, donc le Salicylhydrazide est le composé le plus stable.



**CONCLUSION  
GENERALE**

La chimie des hydrazides a été intensément étudiée au cours des dernières années l'intérêt particulier dans les activités antibactériennes des hydrazides en général a continué à monter en flèche depuis la découverte d'isoniazide dans le traitement de la tuberculose. L'acide isonicotinique est un antibiotique qui est généralement bien toléré mais aussi associé à des effets indésirables fréquents principalement hépatie psychiatrique, intolérance, gastro-intestinale, neuropathie, réaction allergique et interaction médicamenteuse ; c'est pour cette raison que la synthèse de nouveaux dérivés d'isoniazide a été développée.

Au cours de ces dernières années La chimie des dérivés substitués du benzohydrazide constitue un champ important dans la synthèse organique, en raison de leurs caractéristiques biologiques variées. Les applications de la benzohydrazides sont rapportées dans la chimie médicinale et analytique.

Des hydrazides homologues d'isoniazide trouvent un large spectre d'activité biologique comme antituberculeux et antibactérien.



**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUE**

- [1] Rollas S. Küçükgül S. G. (2007). Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12, 1910.
- [2] Doğan HN., Duran A., Rollas S. Şener G., Armutak Y. Keyer-Uysal M. (1998). Synthesis and structure elucidation of some new hydrazones and oxadiazolines anticonvulsant activities of 2-(3-acetyloxy-2-naphtyl)-4-acetyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazolines. *Med Sci Res* 26, 755.
- [3] Kalsi R., Shrimali M., Bhalla TN., Barthwal JP.(2006). Synthesis and anti-inflammatory activity of indolyl azetidiones. *Ind J Pharm Sci* 41, 353.
- [4] Mohareb RM., Fleita DH.,Sakka OK.(2011). Novel synthesis of hydrazide–hydrazone derivatives and their utilizaiton in the synthesis of coumarin, pyridine, thiazole and thiophene derivatives with antitumor activity. *Molecules* .16, 16.
- [5] Popiołek Ł, Biernasiuk A, Malm A (2015) Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides. *PhosphSulf*190, 251.
- [6] Popiołek Ł., Biernasiuk A., Mama. (2016). Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of new Furan/Thiophene-1,3-Benzothiazin-4-one hybrids. *J Hetero Chem* 53, 479.
- [7] Sambathkumar K., Jeyavijayan S., Arivazhagan M. (2015). Electronic structure investigations of 4-aminophthal hydrazide by UV–visible, NMR spectral studies and HOMO–LUMO analysis by ab initio and DFT calculations, *Spectro. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectro.* 147 :124.
- [8] Nacer N., (2011).Complexes Mononucléaires et Polynucléaires à base de Métaux de Transition, Synthèse et Caractérisation structurale. Mémoire de magistère : cristalochimie. Université Mentouri de Constantine, 59.
- [9] Messaoudia N. (2015). Synthèse des hydrazides. Mémoire de Master : Chimie organique. Université de Djelfa, 27.
- [10] Popiołek L. (2017). Hydrazone–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 *Med Chem Res* .26, 287.
- [11] Rallas, S.; Gulerman, N.; Erdeniz, H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5- disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Farmaco*57, 171.

- [12] Hosur M.C., Talawar M.B., Lada. UV. (1994). Syntesis and antimicrobial activites of some new 1,3,4-oxadiazole. Ind. J. Hetero. Chem., 3, 237.
- [13] Maghari S., Ramezanpour S., Balalaie S., Darvish F. (2013). Synthesis of Functionalized Pseudopeptides through Five-Component Sequential Ugi/Nucleophilic Reaction of *N*-Substituted 2-Alkynamides with Hydrazides J. Org. Chem., 78, 6450.
- [14] Tajbakhsh M., Ramezanpour S., Balalaie S., RezaBijanazadeh H. (2015). Novel One-Pot Three-Component Reaction for the Synthesis of Functionalized Spiroquinazolinones J. Hetero. Chem. 52, 1559.
- [15] Ramezanpour S., Balalaie S., Rominger F., Alavijeh N S., Reza Bijanzadeh H. (2013). Facile, efficient and diastereoselective synthesis of  $\alpha$ -hydrazine tetrazoles through a novel one-pot four-component reaction. Tetrahedron. 69, (50), 10718.
- [16] Bhowmick S., Kunte S., et Bhowmick KC. (2014). The smallest organocatalyst in highly enantioselective direct aldol reaction in wet solvent-free conditions .RSC Adv. 4, 24311.
- [17] Kumar D., Kumar NM. Ghosh S., Shah K. (2012). Novel bis(indolyl)hydrazide–hydrazones as potent cytotoxic agents. Bioorg med chem let. 22,212.
- [18] Yadagiri B., Holagunda UD., Bantu R., Nagarapu L., Guguloth V., Polepally S., Jain N. (2014). Rational design, synthesis and anti-proliferative evaluation of novel benzosuberone tethered with hydrazide–hydrazones. Bioorg med chem let. 24, 5041.
- [19] Kumar V, Basavarajaswamy G., Rai MV., Poojary B., Pai VR., Shruthi N., Bhat M. (2015). Rapid ‘one-pot’ synthesis of a novel benzimidazole-5-carboxylate and its hydrazone derivatives as potential anti-inflammatory and antimicrobial agents. Bioorg med chem let. 25, 1420.
- [20] Çakır B., Dağ Ö., Yıldırım E., Erol K., Şahin MF. (2001). Synthesis and anticonvulsant activity of some hydrazones of 2-[(3*H*)-oxobenzoxazolin-3-yl-aceto]hydrazide. J Fac Pharm Gazi. 18, 99.
- [21] Şenkardes S., Kaushik-Basu N., Durmaz İ., Manvar D., Basu A., Atalay R., Küçükgülzel ŞG. (2016). Synthesis of novel diflunisal hydrazide-hydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. Euro J med chem .10, 301.
- [22] Siddiqui A., Macedo TS., Moreira D., Leite A., Soares M., Azam A. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of 3-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionic acid hydrazones as antiprotozoal agents. Eur J med chem. 75 ,67.

- [23] Ouilia S. (2018). Synthèse, étude structurale et propriétés magnétiques et biologiques de nouveaux complexes de coordination à base d'hydrazides et de leurs dérivés .thèse de Doctorat : Chimie Inorganique. Université Frères Mentouri de Constantine 1,105.
- [24] Sinha N., Jain S., Thilekar A., upadayaya R,S., kisore N et Arora S K .(2005). Synthesis and antimycobacterial activity of some *N,N*-disubstituted isonicotinohydrazide derivatives . Arkivoc. 4.
- [25] Narang R., Narasimhan B., and Sharma S. (2012). A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives. Curr medi chem, 19, 569.
- [26] Mehtap G.; Utku S.; K peli E. (2009). Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted -3(2*H*)- pyridazinone-2- acetyl-2- (p-substituted/nonsubstituted benzal) hydrazone derivatives. , J med chem, 44(9), 3760.
- [27] Backes GL, Neumann DM, Jursic BS. (2014). Synthesis and antifungal activity of substituted salicylaldehyde hydrazones, hydrazides and sulfohydrazides. Bioorg med chem 22, 4629.
- [28] World Health Organization (WHO), Global tuberculosis report (2019), WHO, Geneva, Switzerland 2019.[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
- [29] Gerhardbuchward M.D. (2004). The decline of tuberculosis despite "protective" vaccination, derrickgang der schwindsuchttrotz "Schütz"- impfung, 89.
- [30] Bahuguna A., Rawat D. S. (2019); Med res. 40, 693.
- [31] Kanubhai D., Katariya , Shailesh R., Shah. (2019). 1,3-Oxazole-isoniazid hybrids: Synthesis, antitubercular activity, and their docking studies. J heterocy chem .57 (4).
- [32] Manuel M., Baizer, Michael Dub, Sidney Gister, and Nathan G. (1956). Steinberg ; synthèses of isoniazid from citric acid. J de l'Ameri Pharma Asso ( d.Scientifique) 45, (7), 478.
- [33] Gasson E. J., Dowas E. (1955). Process for manufacture of isonicotinic acid hydrazide from pyridine nitrile. UniSta Pat Offi.8, 260.
- [34] Dassonville-Klimpt A., Nascimento S. Da. Synthèses, identifications, essais et dosages de principes actifs. Mémoire de doctorat : chimie thérapeutique. Université de Picardie Jules Verne.
- [35] Khanfri S., Tahami M. (2016), H pototoxicit  de l'isoniazide : intérêt du suivi thérapeutique. Mémoire de Master : Biochimie Moléculaire et Santé. Université de Constantine.

[36] Wang P., Pradhan, K., Zhong, X., Mao, X. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm. Sinica* 6, 384.

[37] Touré A. (2012). Etude du polymorphisme génétique de la *N*-Acétyltransférase de type 2 (NAT2) dans la population sénégalaise : prévention de la toxicité et de l'échec thérapeutique de l'isoniazide dans la prise en charge de la tuberculose .Thèse de Doctorat : Université de Lile 2 .55.

[38] Denholm J.T., McBryde E. S., Eisen D. P., Penington J. S., Chen C., Street A. C., (2014). adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study, *Drug Health Patient Saf*, 6, 145.

[39] Majumdar P., Pati, A., Patra, M., Behera, R.K., Behera, A.K. (2014). Acid hydrazides, potent agents for synthesis of oxygen-, nitrogen-, and/or sulfur-containing heterocyclic rings. *Chem rev* .114, 2942.

[40] Rivers E.C., Mancera R.L. (2008).New anti-tuberculosis drugs in clinical trials with novel mechanisms of action.*Drug Discov*.13, 1090.

[41] Xiaolai Z. (2020). Oxidations of benzhydrazide and Phenyl acetic hydrazide by hexachloroiridate (IV): reaction mechanism and structure–reactivity relationship; *molecules*, 25, 308.

[42] Kumari D., and Bansal H. (2018). Benzohydrazides: As potential bio-active agents. *The J Pharma Innov*; 7(8), 543.

[43] Benalia G., Zaitri M. (2013). Substitutions nucléophile sur les dérivés des acides benzoïque de l'acide 2-Bromobenzoïque et l'acide 2-methoxy, benzoïque .Mémoire de master : Chimie Organique ; Université de Ziane Achour Djelfa ;42 .

[44] Francesca G. (2009). Synthèse de l'acide benzoïque par oxydation de l'ethybenzene. Mémoire de master : chimie organique. Université de Genève .24.

[45] Leszczak J P (1998). Synthèse d'esters de l'acide benzoïque par catalyse enzymatique en milieu hétérogène micro aqueux. Thèse de Doctorat, Génie des procédés. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, France.

[46] Hameed A., Hassan F. (2014). Synthesis, characterization and antioxidant activity of some 4-amino-5-phenyl-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives. *Inter J Appl Sci Techn*.4, (2).

[47] Wang X., Wang H., Chen P, Pang Y., Zhao Z., Wu G.(2014). Synthesis and biological activities of some novel(*E*)-alpha-(methoxyimino)benzeneacetate derivatives with modified 1,2,4-triazole moiety. *J chem*. 14, 221.

[48] Sagar M., Shirsath V. G., Rajurkar, (2017). Green synthesis and evaluation of 5-(4-aminophenyl)-4-aryl-4*H*-1, 2, 4- triazole-3-thiol derivatives sagar m. shirsath, Iran J Pharm Sci.13 (2), 37.

[49][https://www.etatpur.com/media/synthese\\_biblio/Fiche-Acide-Salicylique-300.pdf](https://www.etatpur.com/media/synthese_biblio/Fiche-Acide-Salicylique-300.pdf)

[50] Ouadah Bensalah S. (2011). Synthèse de récepteurs moléculaires fonctionnalisés. Complexation de cations métalliques ; Mémoire de magister : Université d'Oran ES-SENA.

[51] Khiati Z., Adil A., Guessas B. (2007). Synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of salicylic acid and its synthetic intermediates. J chem sab, 60, 20.

[52] Kenawy E., Shokr A., Abdel-Wahed N., M.Zied T. (2018). Synthesis and anti-microbial activities of some (aryl)-*N'*-Benzylidene-2-hydroxybenzohydrazide derivatives. Arab J med Sci .1(1), 19.

[53] Tutuk B., Stephanie D.A., Elisabeth C. W. (2012). Rapid solvent-free microwave assisted synthesis of some *N'*-benzylidene salicylic acid hydrazides. Indo J Chem, 12 (2), 163.

[54] Lala R., Ali G., Rahim U., Nazar U., Islam M. S. (2019). Évaluation de l'efficacité du salicylidène salicyl hydrazide dans la neuropathie périphérique associée à la chimiothérapie. Euro J pharm.888, 173481.

[55] Bhupendra P., Patel, Hasmukh S., Patel, Purvesh J., Shah (2010). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new salicylhydrazide containing azopyrazoles. Orb Elec. J. Chem, 2(3), 303.

[56] Rubab K., Abbasi M. A., Rehman A, Siddiqui S. Z., Ashraf M., Shaukat A., Ahmad I., Lodhi M. A., Khan F. A., Shahid M., Akhtar M. N.(2015). Convergent synthesis of new *N*-substituted 2-{[5-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]sulfanyl}acetamides as suitable therapeutic agents . Braz. J. Pharm .51, 2175.

[57] Routier B J. (2009). Réactivité des noyaux indolique vis-a-vis des nitrones  $\alpha$ -chirales : application à la synthèse multi-étapes de dérivés 11-aminés de l'azaeliptitoxine. Thèse de Doctorat : chimie organique .Université de Joseph Fourier, Grenoble I ,273.

[58] Yar M., RukhSidra L., Pontiki E., Mushtaq N., Ashraf M., Nasar R., Khan I. U., Mahmood N., RazaNaqvi S. I., Khan Z. A., Shahzad S. A. (2013). Synthesis, in vitro lipoxigenase inhibition, docking study and thermal stability analyses of novel indole derivatives. J Iran chem soc.12, 352.

[59] Sreenivasulu R., Sujitha P., Jadav S., Ahsan M. J., Kumar C. G., Raju R., Synthesis, antitumor evaluation, and molecular docking studies of indole–indazolylhydrazide-hydrazone derivatives. *Monatsh Chem.* 07, 706.

[60] Suliphal B., Mathada D., Bennikallu M., Mathada H. (2009). Synthesis and antimicrobial activity of some 5-substituted-3-phenyl-(substituted-2-oxo-2*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoline-3-carbonyl)-1*H*-indole-2- carboxyhydrazide. *Chem pharm bull.* 57(6), 557.

[61] Narayana, B., Ashalatha, B. V., Vijaya Raj, K. K., Fernandes, J., et Sarojini, B. K. (2005). Synthesis of some new biologically active 1,3,4-oxadiazolyl nitroindoles and a modified Fischer indole synthesis of ethyl nitro indole-2-carboxylates. *Bioorg med chem*, 13(15), 4644.

Les hydrazides forment des intermédiaires importants dans la synthèse organique, en particulier dans la préparation de produits pharmaceutiques et agrochimiques. Leur synthèse a attiré beaucoup d'attention en raison de leur utilité en tant que blocs de construction dans de nombreuses synthèses.

Le travail réalisé dans ce mémoire a été entrepris dans le but de développer une méthode propre, efficace et économique pour la synthèse des hydrazides homologues d'isoniazide à partir de l'acide benzoïque, l'acide salicylique et l'acide indole-3-carboxylique ainsi que l'étude bibliographique de leurs activités biologiques : activité anti-tuberculose.

**Mots clés :** hydrazide, Isoniazide, benzohydrazide, salicylhydrazide, 2-(1*H*-indol-3-yl) acétohydrazide, activité anti-tuberculose.

### **Abstract**

Hydrazides form important intermediates in organic synthesis, especially in the preparation of pharmaceuticals and agrochemicals product. Their synthesis has gained a lot of attention because of their usefulness as building blocks in many syntheses.

The work carried out in this dissertation was undertaken with the aim of developing a clean, efficient and economical method for the synthesis of homologous isoniazid hydrazides from benzoic acid, salicylic acid and indole-3-acid. Carboxylic acid as well as the bibliography study of their biological activities: anti-tuberculosis activity.

**Keywords:** Hydrazide, Isoniazid, Benzohydrazide, Salicylhydrazide, 2-(1*H*-indol-3-yl) acetohydrazide, Bactericidal activity.