

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté des sciences**

**Département de chimie**



Mémoire présenté par

**M<sup>elles</sup> BENRAHMOUN Floura et CHERIFI Khadidja**

*Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master Académique*

En Chimie

Option : **Chimie des produits Naturels**

*Thème :*

**Hémi-synthèse des dérivés azotés à  
partir de l'huile essentielle de *Ruta  
montana* L. et applications**

Soutenu le 28 Septembre 2020

Devant le jury composé de :

M <sup>eur</sup> ZAHY M. R.	MCB	Université de Blida 1	Présidente
M <sup>me</sup> KEZZIM A.	MCB	Université de Blida1	Examinatrice
M <sup>eur</sup> BOUTOUMI H.	Pr.	Université de Blida1	Promoteur
M <sup>me</sup> DRIOUCHE A.	Doctorante	Université de Blida1	Co- Promotrice

Année universitaire 2019/2020

## *Résumé*

Les plantes aromatiques représentent une source inépuisable de substances naturelles avec des propriétés biologiques d'un intérêt réel. Parmi ces plantes on distingue le genre *Ruta* appartenant à la famille des rutacées, ce genre peut contenir plusieurs variétés telles que la *Ruta montana* L., la *Ruta graveolens* L. et la *Ruta chalepensis* L. Voir la *Ruta montana* L., communément appelé Fidjel est utilisée dans la médecine traditionnelle Algérienne comme emménagogue, antispasmodique et rubéfiant. Le screening phytochimique de cette espèce montre la présence des flavonoïdes, des coumarines, des tanins, des alcaloïdes, des huiles volatiles, des glycosides, des stérols et des triterpènes. Les études réalisés sur l'huile essentielle de *Ruta* ont montrés que cette dernière présente divers activités biologiques comme antibactérienne, antioxydante, insecticide et larvicide ; l'étude de la composition chimique de cette huile essentielle a montrée sa richesse en cétones aliphatiques de longueur de chaîne variable avec un pourcentage important, majoritairement le 2-undécanone ; ces cétones peuvent être purifiées par le bisulfite de sodium et modifiées par l'hydrazine monohydrate qui conduit à la formation des hydrazones. Les composés azotés tels que les hydrazones sont des précurseurs d'autres synthèses afin d'obtenir des hétérocycles azotés, largement utilisés dans le domaine biologique, médicinale et thérapeutique comme antimicrobien, anti-inflammatoire, anticancéreux, antiviral, anticonvulsivant et antidépresseur.

**Mots clé :** *Ruta montana* L. ; Cétones ; Hydrazones ; Hétérocycles azotés ; Activités biologiques.

## *Abstract*

Aromatic plants represent an inexhaustible source of natural substances with biological properties of real interest. Among these plants we can distinguish the genus *Ruta* belonging to the Rutaceae family, this genus may contain several varieties such as *Ruta montana* L., *Ruta graveolens* L. and *Ruta chalepensis* L. See *Ruta montana* L., commonly called Fidjel, is used in traditional Algerian medicine as an emmenagogue, antispasmodic and rubefacient. The phytochemical screening of this species shows the presence of flavonoids, coumarins, tannins, alkaloids, volatile oils, glycosides, sterols, and triterpenes. Studies on *Ruta* essential oil have shown that the latter exhibits various biological activities such as antibacterial, antioxidant, insecticide and larvicide; the study of the chemical composition of this essential oil has shown its richness in aliphatic ketones of variable chain length with a large percentage, mainly 2-undecanone; these ketones can be purified by sodium bisulfite and modified by hydrazine monohydrate which leads to the formation of hydrazones. Nitrogen compounds such as hydrazones are precursors of other syntheses to obtain nitrogenous heterocycles, widely used in the biological, medicinal and therapeutic fields as an antimicrobial, anti-inflammatory, anticancer, antiviral, anticonvulsant, and antidepressant.

**Key words:** *Ruta montana* L.; Ketones; Hydrazones; Nitrogenous heterocycles; Biological activities.

## ملخص

تمثل النباتات العطرية مصدرًا لا ينضب للمواد الطبيعية ذات الخصائص البيولوجية المهمة. من بين هذه النباتات نميز الجنس فيجن (السذاب) الذي ينتمي الى عائلة السذابيات<sup>2</sup> و يحتوي هذا الجنس على العديد من الاصناف مثل السذاب الجبلي و الفيجن (السذاب شديد الرائحة) و السذاب الحلبي. السذاب الجبلي المعروف باسم فيجل يستعمل في الطب التقليدي الجزائري كمضاد للتشنج<sup>3</sup> مطمئ و مثير للجلد . الفحص الكيميائي النباتي لهذا النوع يظهر وجود مركبات الفلافونويد و الكومارين، التانينات، القلويدات، الزيوت الطيارة و الجليكوزيدات و التريتربين. الدراسات التي اجريت على الزيت الاساسي للسذاب الجبلي اظهرت ان هذا الاخير له أنشطة بيولوجية مختلفة متمثلة في انة مضاد للجراثيم و الاكسدة و مبيد الحشرات و اليرقات ; أظهرت دراسة التركيب الكيميائي لهذا الزيت الاساسي ثرائه بالكيوتونات الأليفاتية ذات سلسلة متغيرة الأطوال بنسبة كبيرة ، بشكل أساسي 2-أونديكانون. يمكن تنقية هذه الكيوتونات عن طريق ثنائي كبريتيت الصوديوم وتعديلها بواسطة الهيدرازين أحادي الهيدرات مما يؤدي إلى تكوين الهيدرازونات. مركبات النيتروجين مثل الهيدرازونات هي مولدات تكوين حلقات نيتروجينية غير متجانسة ، وتستخدم على نطاق واسع في المجالات البيولوجية والطبية والعلاجية كمضاد للميكروبات ومضاد للالتهابات ومضاد للسرطان ومضاد للفيروسات ومضاد للتشنج ومضاد للاكتئاب .

**الكلمات المفتاحية :** السذاب الجبلي; الكيوتونات; الهيدرازونات; حلقات نيتروجينية غير متجانسة; النشاط البيولوجي .

# Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu de nous avoir accordé le courage, la volonté, la force et la patience de bien mener ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre promoteur Mr BOUTOUMI Houcine et notre Co-promotrice Mme DRIOUECHE Asma qui nous ont fait l'honneur d'avoir veillé et dirigé ce travail par leurs conseils pertinents et leurs aides précieuses et chaleureuses.

Notre reconnaissance va également envers tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué au cours des années passées à l'université, pour leurs efforts, conseils et leurs patiences.

Nous remercierons vivement les membres de ce jury :

Nous remercierons particulièrement Mr Zahi d'avoir accepté d'assurer la présidence de ce jury.

Nous remercierons également Mme Kezzim pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner et évaluer ce modeste travail.

Enfin, on tient également à remercier tous ceux qui nous ont soutenu et participé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.



## *Dédicaces*

**C'est avec une grande gratitude et des mots sincères, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite.**

**A mon Père « Ahmed » pour avoir toujours cru en moi et pour ses nombreux sacrifices.**

**A ma Mère « Fatima » pour son soutien et ses encouragements.**

**Je dédie aussi ce travail à mes très chers frères « Bilel et Ali » et à mes très chères sœurs.**

**A ma nièce roumaïssa et mon neveu oussama.**

**A mes professeurs qui m'ont enseigné et à tous mes amis de près ou de loin.**

*Khadidja*



## *Dédicaces*

**Je dédie ce modeste travail aux personnes qui sont très chères pour moi :**

**A mes très chers parents qui ont toujours été la pour moi et qui m'ont toujours soutenu "je ne trouverai jamais les mots pour vous remercier".**

**A mon frère « Amine » et ma sœur « Meriem ».**

**Ainsi que je voudrai adresser un grand merci à « Zohra » et à tous qui m'ont soutenu de près ou de loin.**

**Je dédie aussi ce travail à tous ceux qui me sont chers :**

**A mes chères copines « Lamia », « Feriel », « Chahra » et « Wahiba ».**

**A mon camarade « Anouar ».**

**A mes très chères cousines « Zineb », « Amina », « Karima » et « Malak ».**

**A mes professeurs qui m'ont enseigné et toute ma famille.**

*Floura*

## Table des matières

Liste des schémas.	
Liste des tableaux.	
Liste des figures.	
Liste des abréviations.	
Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Monographie de La plante <i>Ruta montana</i> L. ....	3
1.1 Introduction.....	3
1.2 Généralité sur les huiles essentielles.....	3
1.2.1 Extraction des huiles essentielles.....	4
1.3 Généralités sur la famille des Rutacées.....	6
1.3.1 Les variétés de Ruta.....	7
1.4 Présentation de <i>Ruta montana</i> L. ....	8
1.4.1 Description générale.....	8
1.4.2 Systématique de <i>Ruta montana</i> .....	8
1.4.3 Nom vernaculaire de l'espèce.....	9
1.4.4 Caractéristiques des différentes parties de la plante.....	9
1.4.5 Distribution générale de Ruta.....	9
1.4.6 Utilisations, Propriétés et toxicités.....	10
1.5 Phytochimie de Ruta.....	10
1.5.1 Coumarines.....	10
1.5.2 Alcaloïdes.....	11
1.5.3 Flavonoïdes.....	11
1.5.4 Huile essentielle de <i>Ruta montana</i> L. ....	12
1.5.4.1 Composition chimique de l'HE de <i>R.montana</i> .....	12
1.5.4.2 Activité de l'huile essentielles de <i>R.montana</i> L. ....	14
1.5.4.2.1 Activité antibactérienne.....	15
1.5.4.2.2 Activité antioxydante.....	15
1.5.4.2.3 Activité insecticide et larvicide.....	15
1.6 Purification des cétones.....	15
Chapitre 2 : Modification chimique des huiles essentielles.....	17
2.1 Introduction.....	17
2.2 Synthèses et intérêts des composés azotés.....	17

2.3 Synthèses et activités des hydrazones.....	18
2.3.1 Définition.....	18
2.3.2 Sources naturelles.....	18
2.3.3 Stabilité.....	19
2.3.4 Les différentes méthodes de synthèse d'hydrazone.....	20
2.3.4.1 Condensation entre une hydrazine et un carbonyle.....	20
2.3.4.2 La réaction de Japp-Klingemann.....	22
2.3.5 Utilisation en chimie organique.....	23
2.3.5.1 Comportement électrophile.....	24
2.3.5.2 Comportement nucléophile.....	25
2.3.6 Intérêts biologiques.....	26
2.3.7 Applications.....	32
2.4 Synthèses des hétérocycles azotés à partir des hydrazones.....	33
2.4.1 Synthèse d'indole.....	33
2.4.2 Synthèse de cinnoline.....	33
2.4.3 Synthèse de 1,2,3-triazolohétérocycle.....	34
2.4.4 Synthèse de pyrolotriazepine.....	35
2.4.5 Cyclisation réductive des hydrazones.....	36
2.4.6 Propriétés des hétérocycles.....	38
Conclusion.....	39
Références.....	40

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.1:</b> Structure générale des coumarines.....	10
<b>Schéma 1.2:</b> Structure de xanthotoxine à gauche et de chalepine à droite. ....	11
<b>Schéma 1.3:</b> Structure générale des flavonoïdes.....	12
<b>Schéma 1.4:</b> Structure de cadinène à gauche et de valencène à droite. ....	14
<b>Schéma 1.5:</b> Réaction de purification d'une cétone.....	16
<b>Schéma 1.6:</b> Mécanisme de purification. ....	16
<b>Schéma 2.1:</b> Structure d'hydrazone. ....	18
<b>Schéma 2.2:</b> Principales formes de résonance. ....	19
<b>Schéma 2.3:</b> Synthèses des hydrazones via (1) condensation hydrazine – cétone / aldéhyde, (2) réaction de Japp – Klingemann, et (3) une substitution d'halogénure d'aryle. .....	20
<b>Schéma 2.4:</b> Synthèse d'hydrazone .....	21
<b>Schéma 2.5:</b> Synthèse d'azine par une 2 <sup>ème</sup> condensation entre un hydrazone et un carbonyle.....	21
<b>Schéma 2.6:</b> Synthèse des azines .....	22
<b>Schéma 2.7:</b> Synthèse de l'hydrazone .....	22
<b>Schéma 2.8:</b> Synthèse de Japp-Klingemann. ....	23
<b>Schéma 2.9:</b> Mécanisme de la synthèse avec la perte d'un acide.....	23
<b>Schéma 2.10:</b> Propriétés des hydrazones. ....	24
<b>Schéma 2.11:</b> Synthèse d'amine chirale. ....	24
<b>Schéma 2.12:</b> Synthèse d'amines asymétriques.....	25
<b>Schéma 2.13:</b> N-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acide ou de chlorures d'acyle.....	25
<b>Schéma 2.14:</b> Acétylhydrazone. ....	26
<b>Schéma 2.15:</b> Arylidènehydrazide. ....	27
<b>Schéma 2.16:</b> 2- (2-formylfuryl) pyridylhydrazone.....	27
<b>Schéma 2.17:</b> Acylhydrazone tricyclique. ....	28
<b>Schéma 2.18:</b> Aroylhydrazone 2-hydroxy-1-naphthylaldéhyde isonicotinoyl hydrazone..	28
<b>Schéma 2.19:</b> 2-arylhyaazono-3-oxobutyrate d'éthyle « D ».....	29
<b>Schéma 2.20:</b> 2-arylhyaazono-3-oxobutyrate d'éthyle « E ».....	30
<b>Schéma 2.21:</b> Hydrazide-hydrazones.....	30

<b>Schéma 2.22:</b> Hydrazone diphénolique. ....	31
<b>Schéma 2.23:</b> 3,4-méthylènedioxybenzoyl-2-thiényl hydrazone.....	32
<b>Schéma 2.24 :</b> Synthèse d'indol.....	33
<b>Schéma 2.25:</b> Synthèse de cinnoline.....	34
<b>Schéma 2.26:</b> Synthèse de 1,2,3-troazolo[1,5,a]pyridine. ....	34
<b>Schéma 2.27:</b> Mécanisme de la synthèse de 1,2,3-troazolo[1,5,a]pyridine.....	35
<b>Schéma 2.28:</b> Synthèse de pyrolotriazepine. ....	35
<b>Schéma 2.29:</b> Mécanisme de la synthèse pyrolotriazepine.....	36
<b>Schéma 2.30:</b> Synthèse de 1,2,4-benzotriazine-3-substituées.....	37
<b>Schéma 2.31:</b> Synthèse de 3-méthyl-1,2,4-benzotriazine.....	37
<b>Schéma 2.32:</b> Structure d'imidazole (à droite) et de pyrazole (à gauche). ....	38

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.1:</b> Classification taxonomique de <i>Ruta montana</i> L. ....	8
<b>Tableau 1.2:</b> Les noms vernaculaires de <i>Ruta montana</i> L. ....	9
<b>Tableau 1.3:</b> Les caractéristiques de différentes parties de <i>Ruta montana</i> L. ....	9
<b>Tableau 1.4:</b> Les composés cétoniques de l'HE de <i>R. montana</i> L. ....	13

## Liste des figures

<b>Figure 1.1:</b> Appareil d'extraction par entrainement à la vapeur d'eau.....	5
<b>Figure 1.2:</b> Montage d'hydrodistillation.....	5
<b>Figure 1.3:</b> Montage de Clevenger.....	6
<b>Figure 1.4:</b> <i>Ruta graveolens</i> L.....	7
<b>Figure 1.5:</b> <i>Ruta montana</i> L.....	8
<b>Figure 2.1:</b> A gauche Fausse morille et à droite Eponge marine.....	19
<b>Figure 2.2:</b> A gauche l'anti bactérien et à droite l'antituberculeux.....	32

## Liste des abréviations

Ac : acétate.

AChE : Acétylcholinestirase.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

Cat : catalyseur.

DCE : 1,2-dichloroéthane.

DMA : Diméthylacétamide.

DMF : N,N-Diméthylformamide.

Et : éthyle.

HE : huile essentielle.

HEs : huiles essentielles.

IBD : Iodobenzène diacétate.

G+ : gramme positive.

G- : gramme négative.

MAO : Monoamine oxydase.

Me : méthyle.

Pb : plomb.

Ph : phényle.

*R.chalepensis* : *Ruta chalepensis*.

*R.graveolens* : *Ruta graveolens*.

*R.montana* : *Ruta montana*.

Ts : tosyle.

# *Introduction générale*

## **Introduction générale**

La chimie est omniprésente dans notre environnement quotidien, elle intervient dans plusieurs domaines comme les transports, l'hygiène, la santé, l'alimentation, l'habillement et l'environnement. De nos jours, la chimie verte prévoit la mise en œuvre de 12 principes pour réduire ou éliminer l'utilisation ou la génération des substances dangereuses qui influe sur notre santé et notre environnement.

Les plantes médicinales et aromatiques, riches en huiles essentielles, ont été utilisées depuis la nuit des temps comme source naturelle pour se soigner et prévenir de plusieurs maladies chez les êtres vivants et en particulier, chez l'homme. Les huiles essentielles avec un réservoir immense de composés chimiques, sont utilisés dans l'industrie des parfums, agro-alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques, en raison de leurs divers activités comme ; anti oxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antifongiques, antivirales, et antinéoplasiques...etc [1-3].

La flore Algérienne est riche en plusieurs milliers d'espèces botaniques ; parmi ces végétaux on trouve l'espèce *Ruta montana* L., appartenant à la famille des Rutacées, appelée couramment Fidjel.

La *Ruta montana* L. est une plante aromatique, largement utilisée en médecine grâce à ses propriétés biologiques comme ; antispasmodiques, antiépileptiques, anti-oxydantes, vermifuges, antifongiques, phytotoxiques, abortives, dépresseurs, antidotes, anti-inflammatoires...etc [4,5-8]. Cela est dû à la présence de divers composés tels que les coumarines, les flavonoïdes, les alcaloïdes et riche en huile essentielle constituée principalement des cétones ; cette huile peut être utilisée comme matière première dans l'hémi-synthèse de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique important.

Dans ce contexte, l'hémi-synthèse des dérivés azotés à intérêt pharmaceutique à partir des cétones constituant l'huile essentielle (de *Ruta montana* L.) est l'objectif principal de notre recherche.

Le présent travail comporte 2 chapitres et une conclusion:

- Dans le premier chapitre nous avons parlé sur la monographie de la plante *Ruta montana* L. ainsi son huile essentielle et ses activités.

## *Introduction générale*

---

- Le deuxième chapitre aborde la modification chimique des huiles essentielles et les méthodes de synthèse des dérivés azotés à partir des composés carbonylés et leurs applications.
- A la fin, on a terminé par une conclusion.

# *Chapitre 1*

## *Monographie de La plante* *Ruta montana L.*

**Chapitre 1 : Monographie de La plante *Ruta montana* L.****1.1. Introduction**

Les plantes représentent une source immense des molécules chimiques complexes utilisées par l'homme dans l'industrie des parfums, cosmétiques, pharmaceutiques et agro-alimentaires. La plus part des végétaux renferment des huiles essentielles, ils sont alors appelés plantes aromatiques, ces huiles essentielles sont des métabolites secondaires volatils et aromatiques, présentes dans les plantes naturelles sous forme de minuscules gouttelettes en petites quantités. Elles sont des mélanges complexes tels que : les terpènes, les terpénoïdes oxygénés, les composants aromatiques et phénoliques. Cependant ces huiles essentielles sont obtenues avec des rendements très faibles (de l'ordre de 1%) ce qui en fait des substances rares et précieuses, qui sont stockées dans divers organes végétaux : fleurs, feuilles, racines, fruits, graines, écorces, bois, etc.

Les Rutacées forment une vaste famille cosmopolite d'arbres, arbustes ou plus rarement des plantes herbacées, le genre le plus représentatif de la famille étant le genre *Ruta*. Ces rutacées ont la particularité de produire des huiles essentielles.

Dans ce chapitre, notre étude est limitée seulement à l'espèce de *Ruta montana* L., afin de présenter sa composition chimique, les constituants majoritaires de son huile essentielle, et aussi les différentes activités biologiques de cette dernière.

**1.2. Généralité sur les huiles essentielles**

Les huiles essentielles sont un mélange complexe des composés d'origine végétales présentent une grande diversité de structure, produites par les plantes comme moyen de défense contre les ravageurs phytophages [9]. La plupart du temps, une HE comporte un ou deux composants majoritaires qui vont jouer un rôle central dans ses propriétés thérapeutiques.

Les constituants des HEs appartiennent de façon générale à deux groupes caractéristiques, d'un côté les composés terpéniques et de l'autre les composés aromatiques dérivés du phénylpropane [10].

Les huiles essentielles en générale possèdent des propriétés physico-chimiques comme suite : [10,11]

- Elles sont solubles dans les graisses, l'alcool, l'éther, l'émulsifiants et dans la plupart des solvants organiques et une grande solubilité dans les huiles grasses et peu soluble dans l'eau.
- Elles possèdent un indice de réfraction élevé et rarement inactive sur la lumière polarisée.
- Leur point d'ébullition varie de 160° à 240°c.
- Sont très altérables et sensibles à l'oxydation.
- Elles sont généralement liquides à température ambiante et la plus part sont incolores.
- Elles ont une densité inférieur à celle de l'eau ( $d < 1$ ) sauf l'huile de girofle, de saffras et de cannelle.

## 1.2.1. Extraction des huiles essentielles

Il existe plusieurs modes d'extraction, variables selon le végétal traité et selon la fragilité de la plante utilisée, on distingue : l'expression à froid, l'entraînement à la vapeur d'eau et l'hydrodistillation.

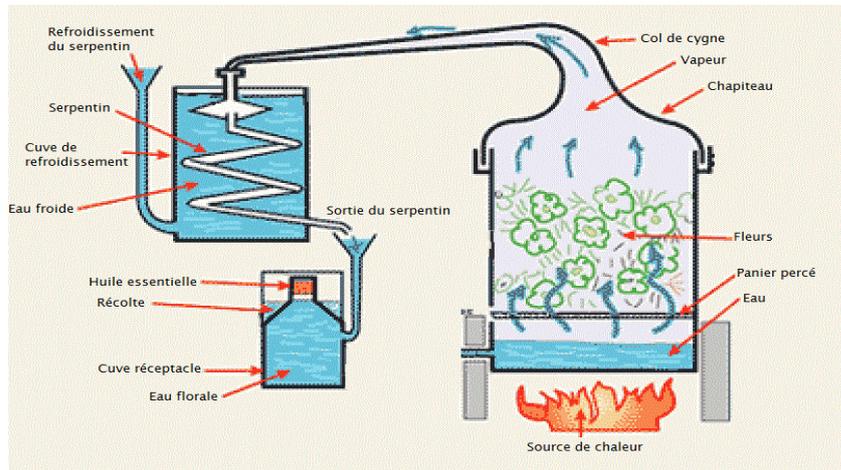
- **Expression à froid**

L'extraction par expression à froid est un procédé mécanique visant à récupérer l'huile essentielle logée dans la peau (ou épicarpe) des agrumes sans chauffage. Cette technique est réservée spécifiquement aux agrumes en raison de la localisation de leurs huiles essentielles. Le principe est mécanique, il est fondé sur la rupture des épicarpes réservoirs d'essences olfactives. Les agrumes sont passés sur des récipients dont les parois sont recouvertes de pics en métal, l'essence entraînée par l'eau va subir ensuite une décantation pour en être séparée.

- **Entrainement à la vapeur d'eau**

Cette méthode consiste à récupérer l'huile essentielle contenue dans les cellules végétales au moyen de la vapeur d'eau. La matière première aromatique naturelle est mise sur une grille ou une plaque perforée dans un alambic dans lequel est injecté de la vapeur d'eau formée par une chaudière ou un générateur. La vapeur d'eau qui se dirige vers le haut détruit la structure des cellules végétales pour libérer les molécules odorantes. La vapeur chargée d'huile essentielle est condensée par refroidissement dans un condenseur avant

d'être récupérée dans un essencier [12]. L'hydrolat et l'huile essentielle, de densités différentes, se séparent naturellement dans l'essencier.



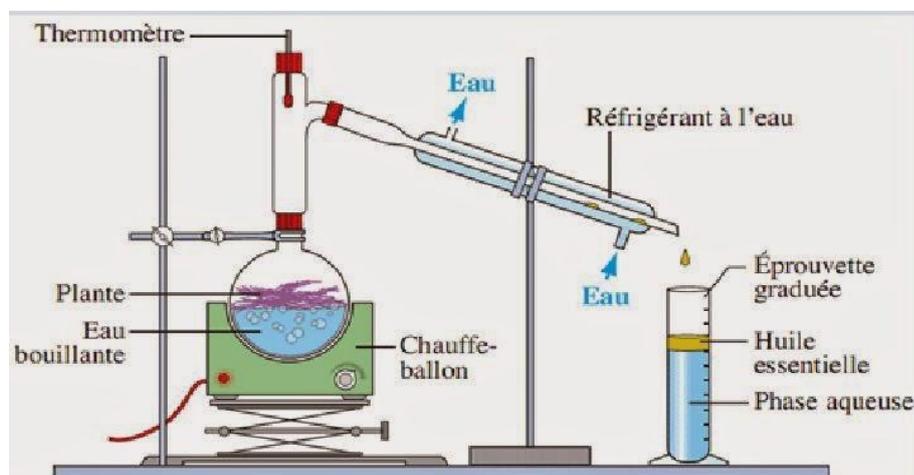
**Figure 1.1 :** Appareil d'extraction par entraînement à la vapeur d'eau [13].

## • Hydrodistillation

C'est une méthode conventionnelle, la plus utilisée pour extraire l'huile essentielle des plantes et pour le contrôle de qualité. Elle consiste à immerger directement le matériel végétal dans un bain d'eau. L'ensemble est ensuite porté à l'ébullition généralement à pression atmosphérique. Les vapeurs hétérogènes sont condensées sur une surface froide et l'huile essentielle se sépare par différence de densité.

En laboratoire, on utilise un ballon contenant de l'eau et dans lequel est émergée la matière première.

L'hydrodistillation est une technique utilisée et standardisée pour l'étude analytique, dans ce cadre on utilise un appareil normalisé qu'on appelle Clevenger, qui est utilisé pour l'extraction des composés aromatiques en faible concentration dans la matrice alimentaire.



**Figure 1.2 :** Montage d'hydrodistillation [14].



**Figure 1.3 :** Montage de Clevenger.

## **Avantages et inconvénients d'hydrodistillation**

La technique est facile à mettre en œuvre, elle ne présente pas de risque de toxicité et donne un bon rendement. Cette dernière présente certains inconvénients inhérents : une dégradation des composants, une perte potentielle de composants volatils et une consommation d'énergie élevée [15].

## **1.3. Généralités sur la famille des Rutacées**

Les rutacées doivent leurs noms à la rue et elles comprennent près de 1800 espèces regroupées dans 160 genres [4], utilisées en médecine traditionnelle et bien représentées dans les régions tropicales, chaudes et tempérées [16], sous forme d'arbre et d'arbuste ligneux comme le genre *salivia*, *tymus*, et *ruta*..., elles sont connues en latin par le nom *rutaceae* et que l'on nomme communément la famille rue ou la famille des agrumes.

La *Ruta* est un grand genre de cette famille, elle vient du grec « rhyté » qui signifie sauvé, prévenir ou de « reô » qui signifie qui coule faisant certainement référence à ses vertus emménagogues [17], utilisé en médecine populaire pour les douleurs menstruelles et les maux d'estomac... [18]. Il existe plusieurs espèces de *Ruta*, les plus utilisées sont : *Ruta montana* L., *Ruta graveolens* L. et *Ruta chalepensis* L. Ces espèces sont très proches en forme, en composition et en propriétés pharmacologiques.

## 1.3.1. Les variétés de Ruta

- *Ruta montana* L. : est une plante aromatique médicinale, présente dans les régions méditerranéennes [19]. Caractérisée par une odeur agréable plus intense que les autres espèces [4]. Utilisée comme antiseptique, stimulant et anti fertilité, elle est toxique à fort concentration (présence de xanthotoxine) [19].
- *Ruta graveolens* L. (Rue commune) : est une plante méditerranéenne semi arbustive, de 30 à 80cm, glauque et glabre [20] avec des feuilles vertes, folioles à peine ovales, presque égales. Ses fleurs sont jaunes de 4 à 5 pétales, concaves où se logent les étamines [21]. Et ses fruits sont globuleux à 4-5 lobes arrondis. Elle se caractérise par une odeur forte, est appelée vulgairement **Fidjen** فيجن.



**Figure 1.4 :** *Ruta graveolens* L. [21].

- *Ruta chalepensis* L. (Rue d'Alep) : est une plante herbacée, aromatique et médicinale utilisée dans la médecine traditionnelle comme laxatif, anti-inflammatoire, analgésique, antispasmodique, abortif, antiépileptique, emménagogue et pour le traitement de pathologies cutanées [22], appelée communément par la population locale « Fidjel ». Elle est spontanée et cultivée dans les jardins, atteignant 80cm à 1m (tige ligneuse à la base), avec des feuilles vertes jaunâtre plus large de 6 à 12cm de longueur [21] et des fleurs de couleur jaune foncé portant quatre ou cinq pétales frangés de longs poils.

**1.4. Présentation de *Ruta montana* L.****1.4.1. Description générale**

La *Ruta montana* est une plante arbustive [4], vivace et annuelle qui fleurit de juin à septembre. Elle est de 20 à 40 cm de hauteur, comportant des feuilles glauques de couleur bleu-verte, à fleurs d'un jaune verdâtre en ombelle, avec un fruit en forme de capsule [23]. La rue émet une odeur forte et nauséuse plutôt désagréable et le goût de ses feuilles est très amer et âcre. En Algérie, cette espèce est cultivée dans les jardins ou en pots.



**Figure 1.5 :** *Ruta montana* L [24].

**1.4.2. Systématique de *Ruta montana***

**Tableau 1.1 :** Classification taxonomique de *Ruta montana* L [16].

<b>Règne</b>	<b>Plantae</b>
<b>Sous règne</b>	<i>Tracheobionta (plantes vasculaires)</i>
<b>Super division</b>	<i>Spermatophyta (plantes à gaine)</i>
<b>Division</b>	<i>Magnoliophyta (plantes à fleurs)</i>
<b>Sous division</b>	<i>Angiospermae</i>
<b>Classe</b>	<i>Magnoliopsida (dicotylédons)</i>
<b>Sous classe</b>	<i>Rosidae</i>
<b>Super ordre</b>	<i>Rutanae</i>
<b>Ordre</b>	<i>Sapinales</i>
<b>Famille</b>	<i>Rutaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Ruta</i>
<b>Espèce</b>	<i>Ruta montana</i> L

### 1.4.3. Nom vernaculaire de l'espèce

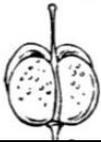
En Algérie, Le genre ruta connu par "El fijel" en arabe et "awermi" en berbère.

**Tableau 1.2 :** Les noms vernaculaires de *Ruta montana* L.

	Nom
Arabe	El fijel
Berbère	Awermi
Français	Rue des montagnes
Allemand	Raute
Italien	Ruta
Anglais	Mountain Rue
Espagnol	Ruda

### 1.4.4. Caractéristiques des différentes parties de la plante

**Tableau 1.3 :** Les caractéristiques de différentes parties de *Ruta montana* L.

Organes	Caractéristiques	Références
Tiges 	Grêles, droites, cylindriques, atteignant 40 cm.	[21]
Feuilles 	De couleur verte (glauque), finement découpées en segment linéaires-obtus.	[21,25]
Fleurs 	Sont très petites de couleur jaune, à pétales spatulés, denticulées sur les marges. Elles sont groupées en grappes serrées (ombelle).	[21,25]
Fruits (graine) 	Sont des petites capsules globuleuses à 4 ou 5 lobes arrondis, portées par pédoncule de 4 mm.	[21,25]

### 1.4.5. Distribution générale de Ruta

La Rue pousse spontanément sur les coteaux arides, les vieux murs et les endroits secs et pierreux. Elle est abondante dans les terrains calcaires de la région méditerranéenne ; France (Prévence, Languedoc-Roussillon), Espagne, Portugal, Italie septentrionale, Grèce, Turquie, Afrique septentrionale [26-25]. En Algérie, la *R. montana* on la trouve dans les

régions montagneuses de l'Atlas Saharien.

## 1.4.6. Utilisations, Propriétés et toxicités

La Rue est une plante puissante en terme de toxicité à forte dose car la présence des furanocoumarines et de l'huile essentielle provoquent des troubles graves [29].

- L'huile essentielle de cette plante est extrêmement irritante pour la peau et les muqueuses.
- Les furanocoumarines sont photo-toxiques, nocifs sur le rein et le foie, voir cancérigènes.

Malgré ces toxicités, elle est plus utilisée par la population locale pour les soignes dermiques, pulmonaires, dentaires, urogénitales, traumatologiques, gastriques et neurologiques [29].

La *Ruta montana* a des propriétés emménagogues, antispasmodiques, antiépileptiques, anti-oxydantes, vermifuges, antifongiques, phytotoxiques, abortives, dépresseurs, antidotes, anti-inflammatoires, antirhumatismales (usage externe) et inhibitrices de l'ACHé [4-8].

## 1.5. Phytochimie de Ruta

Le screening phytochimique de *Ruta montana* indique la présence des flavonoïdes, des coumarines, des tanins, des alcaloïdes, des huiles volatiles, des glycosides, des stérols et des triterpènes [5,30,31].

### 1.5.1. Coumarines

Les coumarines sont des composés phénoliques, dérivant du 1,2-benzopyrone et elles sont largement distribuées dans les règnes végétaux [18,32].

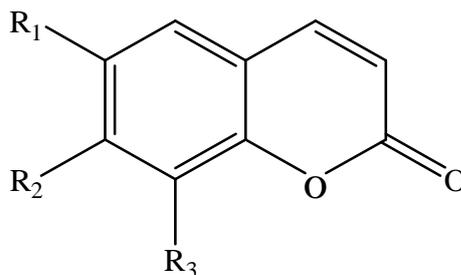
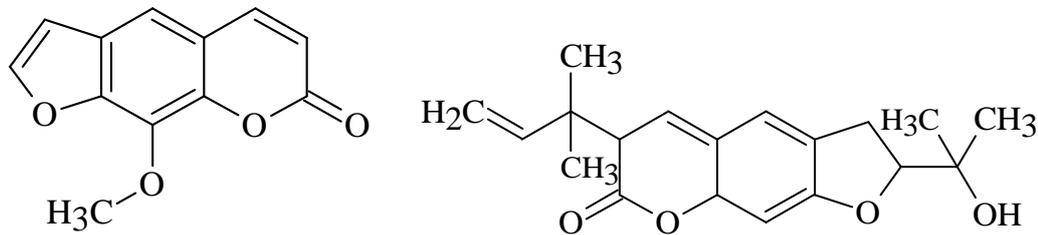


Schéma 1.1 : Structure générale des coumarines.

Le genre *Ruta* comporte la Chalepentine [33], Chalepine [33], Xanthotoxine [34], Isopimpinelline [35,36], Héracléol [35,36] et la Rutamontine (6-hydroxy-7-méthoxy-3',7'-dicoumarinyloxy) [35,36].



**Schéma 1.2 :** Structure de xanthotoxine à gauche et de chalepine à droite.

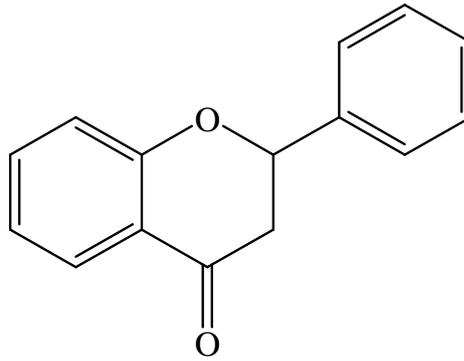
### 1.5.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques d'origines naturels contenant de l'azote, retrouvés dans les règnes végétaux environ 20% [34,37]. Elles possèdent des propriétés alcalines et peuvent être divisés en alcaloïdes de pipéridine, alcaloïdes d'isoquinoléine, alcaloïdes d'indole, alcaloïdes de terpénoïdes, alcaloïdes stéroïdiens et alcaloïdes de quinoléine...etc [38].

Les alcaloïdes de la *Ruta montana* sont la 1-méthyl-4-méthoxy-2-quinolone [39,40], evolitrine [33,40,41], 2-(nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone, 2-(nonan-8-one)-4-méthoxy-quinoline, 2-(nonan-8-one)-*N*-méthyl-4-quinolone et la 2-(decan-9-one)-*N*-méthyl-4-quinolone [40].

### 1.5.3. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires des plantes, de la famille des polyphénols. Ils jouent le rôle de protection des végétaux [42-44], ces composés sont des dérivés phénylpropanoïdes, soluble dans l'eau. Leur structure de base est formée par deux cycles aromatiques à 6 carbones reliés par 3 carbones situés dans une chaîne souvent fermée en un hétérocycle oxygéné.



**Schéma 1.3** : Structure générale des flavonoïdes.

La *Ruta montana* renferme environ 59.9 $\mu$ g/g [44], 1.62  $\pm$  0.40 mg/g [45] des flavonoïdes ; ils sont les anthocyanidin 3-glycosides, les flavones, flavonols, flavonones ou aurones et les isoflavones [46].

#### 1.5.4. Huile essentielle de *Ruta montana* L.

L'HE de la Rue est très concentrée et forte, elle ne doit jamais être consommée par les femmes enceintes et les enfants en bas âge. Elle est utilisée dans le domaine de la parfumerie [47] contre l'otite [4] et en pharmacie dans la préparation des arômes.

##### 1.5.4.1. Composition chimique de l'HE de *R. montana*

La composition chimique et le rendement des huiles essentielles varient avec le lieu et la période de récolte. La *Ruta montana* L. renferme environ 0.6% à 1.7% de l'huile essentielle, de provenance d'Algérie : (1.63%) [19], Oum El Bouaghi (1.5%) [48], Constantine (0.62%) [49], stif (1.5%) [50] et de Tunisie : Joumine (0.66%) [5].

L'huile essentielle de la partie aérienne de *Ruta montana* comporte plusieurs composés chimiques, tels que les cétones et les terpènes... [21,5,49,50].

En Algérie **Zellagui A. et al**(2012) [48] ont étudié l'huile essentielle de *R. montana* de la région de Oum El Bouaghi ; la composition chimique de cette huile essentielle est constituée principalement de 2-undécanone (90.39%) suivie par 2-nonanone(4.02%) et decanone(1.41%). **Djarri L. et al** (2013) [49] ont fait l'extraction de l'HE de la partie aérienne de *R. montana* de la région de Djebel Elouahch Constantine, par hydrodistillation pendant 3 heures. L'analyse de cette huile par CGMS a identifié 22 composés, principalement le 2-undécanone avec un pourcentage de 37.74% suivie par le résorcinol 27.66% et le 2- acétoxytétradécane 9.19%. Et selon **Drioueche A et al** (2019) [50], l'huile essentielle de la plante provenant de la région de stif a constituée le 2-undécanone

principalement avec un pourcentage de 67%, le 2-décane 9%, le 6-(3',5'-benzodioxyl)-2-héxanone 6.3%, le 2-dodécane 4% et le 2-tridécanone 2.7%.

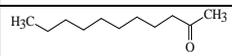
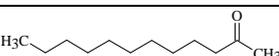
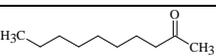
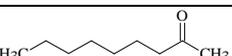
En Tunisie (joumine), **Ayda K. et al**(2014) [5] ont mis en évidence les principaux composés: le 2-dodécane(1.2%/1.1%), le 2-décane(0.7%/1.7%), le 2-nonane (3.9%/10.1%) et le 2-undécane(44.9% /52.2%) des deux parties de la plante(tige/feuilles).

## ➤ Les cétones

Une cétone est un composé organique, faisant partie de la famille des composés carbonyles contenant la séquence  $R_1-CO-R_2$ . Les cétones présentent des propriétés lipolytique et mucolytique. Elles sont utilisées pour dissoudre les mucosités encombrant l'appareil respiratoire et efficaces comme anti-infectieux et antiviral [51].

Les huiles cétoniques sont calmantes et sédatives à faible dose, elles possèdent des propriétés cicatrisantes et aident à éliminer le mucus [52]. L'HE de rue contient principalement des composés cétoniques qui sont des cétones aliphatiques linéaires (le 2-dodécane, 2-décane, 2-nonane et 2-undécane). Le 2-undécane est le composé majoritaire de cette huile avec des pourcentages de (32.81%) [19], (44.9%,52.2%) [5] et (67%) [50].

**Tableau 1.4 :** Les composés cétoniques de l'HE de *R. montana* L.

composé	2-undécane	2-dodécane	2-décane	2-nonane
Formule brute	$C_{11}H_{22}O$	$C_{12}H_{24}O$	$C_{10}H_{20}O$	$C_9H_{18}O$
Masse molaire	170.29 g/mol	184.32 g/mol	156.27 g/mol	142.24 g/mol
$T_f$	15.0°C	21.0°C	3°C	-21°C
$T_{eb}$	231.5°C	246.5 °C	211°C	195.3°C
Densité	0.8260 à 0.8263		0.82 à 20°C	0.832
Structure				

## ➤ Les monoterpènes

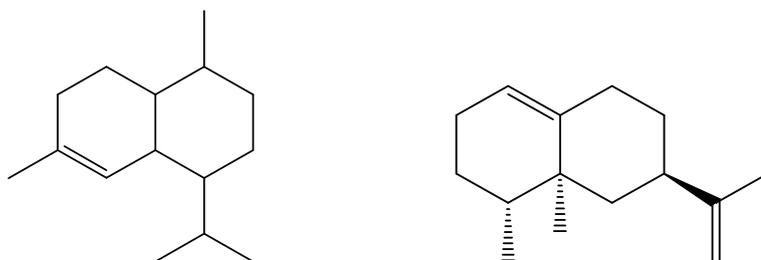
Sont une classe de terpènes constitués de deux molécules d'isoprène et ont pour formule de base  $(C_5H_8)_2$ . Ils peuvent être linéaires, monocycliques ou bicycliques.

Ils sont des composés anti-infectieux : bactéricides, virucides et fongicides. Et pour la toxicité les monoterpènes sont dermocaustiques et agressifs pour les muqueuses si leur utilisation est trop prolongée [53]. Ils sont présents dans la *R.montana* à un pourcentage faible.

- ✓ La *R.montana* contient le d-limonène, 3-carène,  $\beta$ -myrcène, p-cymène.
- ✓ **Les cétones monoterpéniques** (Le thujone).
- ✓ **Les alcools monoterpéniques** (le  $\alpha$ -terpenéol et le carvacrol).

## ➤ Les sesquiterpènes

Ce sont une classe de terpène contenant 15 carbones. La molécule de sesquiterpène peut être acyclique ou contenir un à deux cycles. Ils sont présents en plus faibles proportions que les monoterpènes dans les HEs. Selon **Aya khadhri et al** (2014) [4], la *R.montana* contient le cadinène avec un pourcentage de (0.3%) et le valencène (0.5%).



**Schéma 1.4 :** Structure de cadinène à gauche et de valencène à droite.

- La *Ruta montana* contient en faible quantité le nonanal, le nonanol, le 2-undécanol, le dodécène et le nonène.

### 1.5.4.2. Activité de l'huile essentielle de *R.montana* L.

Les plantes aromatiques et leurs huiles essentielles sont utilisées depuis la nuit des temps dans différentes applications. Ces huiles ont un intérêt croissant pour les industries et la recherche scientifique en raison de leurs activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antifongiques, antivirales, et antinéoplasiques... [1-3].

Les études sur l'activité de l'huile essentielle de *Ruta montana* ont montrées que cette dernière a une activité antibactérienne, antioxydante, insecticide et larvicide.

### 1.5.4.2.1. Activité antibactérienne

L'huile essentielles de *Ruta montana* a une activité antibactérienne contre : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium Kansasii*, *Mycobacterium Vaccae*, et *escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae* [49, 54, 55].

**Djarri et al (2013)** [49] ont étudié l'activité antibactérienne de huile essentielle de *R.montana* (région de Constantine) contre 8 bactéries G+ et G-. Après le test, l'HE de cette plante donne des effets sur *Streptococcus enterococcus* (SH), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC, *Eschérichia coli* ATCC, *Staphylococcus aureus* ATCC2913, *Klebsiella pneumoniae* (SH), *Pseudomonas aeruginosa* (SH) avec les diamètres d'inhibition suivant : 27.5, 20, 19, 19, 18, 15, 14, 11.5 mm. Et selon **Daoudi et al** (2016) [54] l'HE de *R.montana* a un effet important sur *Staphylococcus aureus* ( $32.66 \pm 1.15$  mm).

### 1.5.4.2.2. Activité antioxydante

L'étude de **Kambouche. N et al** (2008) [19] sur l'activité antioxydante de l'huile essentielle de la plante *R.montana* a montrée que cette plante a une propriété antioxydante utile dans la vie quotidienne des aliments et comme agent préventif contre divers maladies liées au stress oxydatif.

### 1.5.4.2.3. Activité insecticide et larvicide

D'après l'étude de l'activité insecticide et larvicide de l'huile essentielle de *R.montana* **Boutoumi. H et al** (2009) [56] déterminent que cette huile a une activité insecticide et larvicide puissante contre les cafards allemands et les larves de moustiques, respectivement.

## 1.6. Purification des cétones

La méthode la plus courante est l'utilisation de bisulfite de sodium qui donne avec les cétones et les aldéhydes un précipité de  $\alpha$ -hydroxysulfonate par une addition nucléophile. Dans le cas de benzaldehyde et d'acétone ce précipité est blanc.

L'ion hydrogénosulfite possède un doublet qui s'additionne aux cétones pour donner un ion  $\alpha$ -hydroxysulfonate.

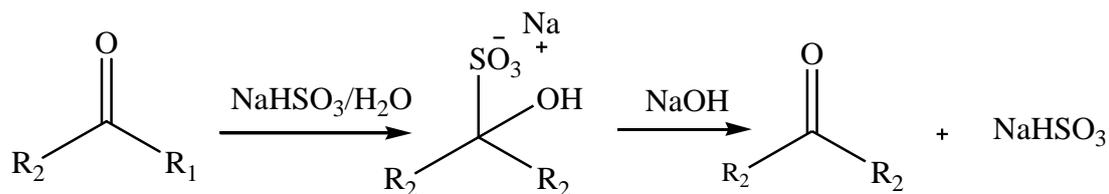


Schéma 1.5 : Réaction de purification d'une cétone [50,57].

Le  $\alpha$ -hydroxysulfonate soluble dans l'eau et traité en milieu alcalin pour régénérer la cétone de départ qui est insoluble dans l'eau.

Mécanisme

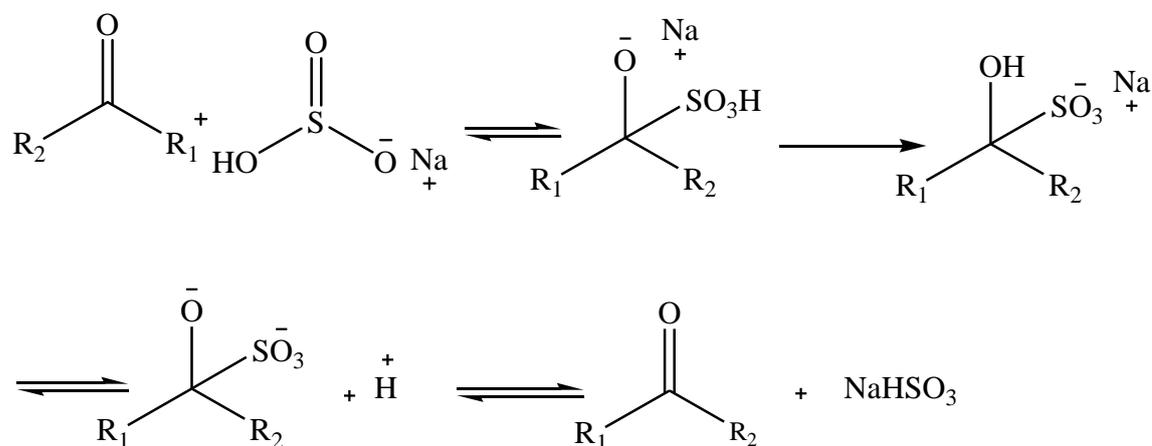


Schéma 1.6 : Mécanisme de purification [57].

## *Chapitre 2*

# *Modification chimique des Huiles Essentielles*

## **Chapitre 2 : Modification chimique des huiles essentielles**

### **2.1. Introduction**

Depuis toujours, les huiles essentielles ont été utilisées par l'Homme dans son quotidien pour se parfumer, cuisiner et se soigner ; actuellement le développement des connaissances sur les huiles essentielles par les moyens disponibles, concerne leurs propriétés physiques, chimiques ou physiologiques. Ces huiles ont la capacité d'agir comme source de précurseur d'hémi-synthèse grâce à leur richesse en composés terpéniques.

Dans le but de diminuer les effets négatifs sur la santé humaine et l'environnement des produits synthétiques utilisés dans l'industrie ; des solvants et des réactifs naturels sont utilisés à condition que l'extraction et la purification soient faciles en utilisant des plantes rapidement renouvelable et d'une culture facile. L'hémi-synthèse dans ce cas a un intérêt d'être réaliser en un nombre réduit d'étape avec des rendements élevés.

Dans ce contexte le présent chapitre vise à la modification des huiles essentielles et donne un aperçu bibliographique concernant les hydrazones et les composés hétérocycliques.

### **2.2. Synthèses et intérêts des composés azotés**

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets d'étude au laboratoire. Parmi ces composés azotés, on distingue les dérivés d'hydrazone qui sont des composés très faciles d'accès et largement utilisées dans la synthèse organique, ces derniers permettent et peuvent participer à un grand nombre de réactions, notamment des réactions d'addition radicalaire, nucléophile ou électrophile. Elles sont également utilisées comme précurseurs pour la synthèse des composés hétérocycliques azotés.

Les hétérocycles azotés peuvent être facilement préparés par les voies de synthèse classique [58] ou par la réduction rapide et sélective des composés nitrés en utilisant de nombreux nouveaux réactifs, afin de produire de nouvelles molécules bioactives par cyclisation intramoléculaire.

Les composés hétérocycliques sont devenus de plus en plus importants ces dernières années particulièrement dans la conception de nouvelles classes de composés à activité démontré aussi bien dans le domaine médicinal et/ou thérapeutique [59].

Récemment les chercheurs et les industries concentrent sur les principaux composés des huiles essentielles à fin de les utilisés comme solvant industriel de qualité alimentaire ou comme réactif pour l'hémi-synthèse des nouveaux produits chimiques biosourcés à usage pharmaceutique, alimentaire ou cosmétique.

Notre étude vise à la production des composés azotés qui sont largement utilisés à partir des réactifs naturels, comme les composés majeurs de l'huile essentielle de la plante *Ruta montana* L. ; les cétones aliphatique majoritairement le 2-undécanone.

### 2.3. Synthèses et activités des hydrazones

#### 2.3.1. Définition

Les hydrazones sont des composés organiques possédant la structure  $R_1R_2C=NH_2$  [60]. Ils sont liés aux cétones et aux aldéhydes par le remplacement de l'oxygène par le groupe fonctionnel  $NNH_2$  [59].

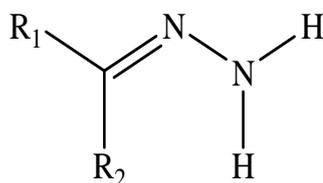


Schéma 2.1 : Structure d'hydrazone.

#### 2.3.2. Sources naturelles

Les hydrazones sont des composés largement présents dans la nature, Par exemples:

- La toxine hémolytique (acétaldéhyde méthylformylhydrazone) est produite par la fausse morille (*Gyromitra esculenta*) [62].
- Des alcaloïdes contenant une fonction hydrazone ont été isolés d'une éponge marine [63].



Figure 2.1 : A gauche Fausse morille et à droite Eponge marine.

### 2.3.3. Stabilité

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

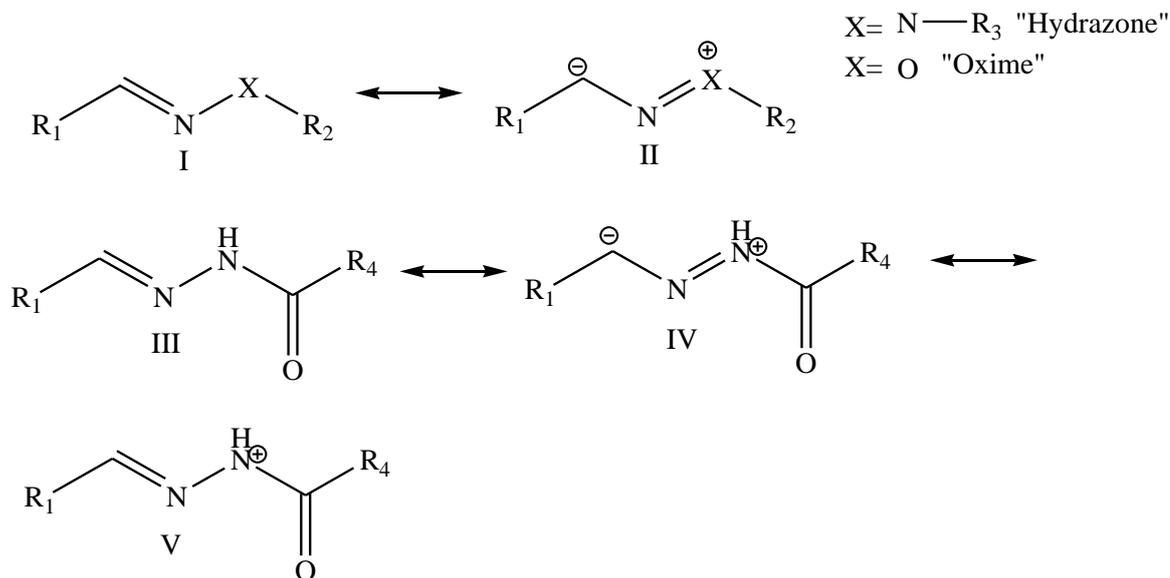


Schéma 2.2 : Principales formes de résonance [64].

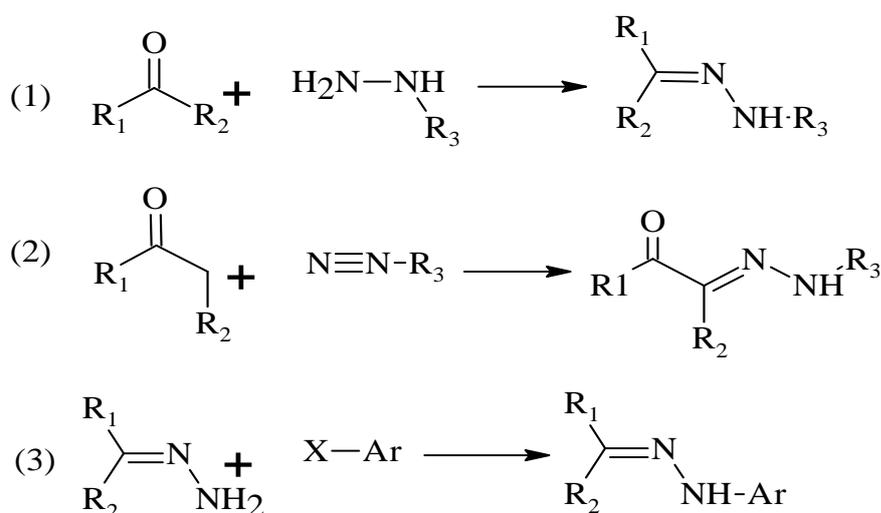
La contribution de la forme de résonance II pour les alkyldiazones et de la forme IV pour les acyldiazones augmente la densité de charge négative sur l'atome de carbone,

réduisant ainsi son électrophilie et par conséquent sa sensibilité à l'hydrolyse. Les hydrazones sont alors plus stables en général que les imines [64].

### 2.3.4. Les différentes méthodes de synthèse d'hydrazone

Les hydrazones représentent une propriété structurale unique et facile d'être synthétiser [65]. Les composés d'hydrazone peuvent être préparés par les trois voies synthétiques principales suivantes :

- Réaction de couplage entre hydrazine et cétone ou aldéhyde (1).
- Réaction de couplage entre  $\beta$ -cétoester ou acide et les sels d'aryl diazonium (reaction de Japp-Klingemann) (2) [66].
- Couplage entre hydrazones non substituées et halogénures d'aryle (3).



**Schéma 2.3 :** Synthèses des hydrazones via (1) condensation hydrazine – cétone / aldéhyde, (2) réaction de Japp – Klingemann, et (3) une substitution d'halogénure d'aryle [65].

#### 2.3.4.1. Condensation entre une hydrazine et un carbonyle

La formation d'hydrazone est effectuée par une méthode simple et connue consiste à condenser une hydrazine sur un carbonyle, aldéhyde ou cétone en milieu alcoolique [65].

La réaction se réalise à température ambiante pour les hydrazones d'aldéhydes. De même, l'utilisation d'acides de brönsted à haute températures sont fréquemment requis pour la synthèse d'hydrazones de cétones [67]. Cette méthode permet d'obtenir des hydrazones mono- ou N,N-disubstituées.

## Mécanisme de la synthèse d'hydrazone

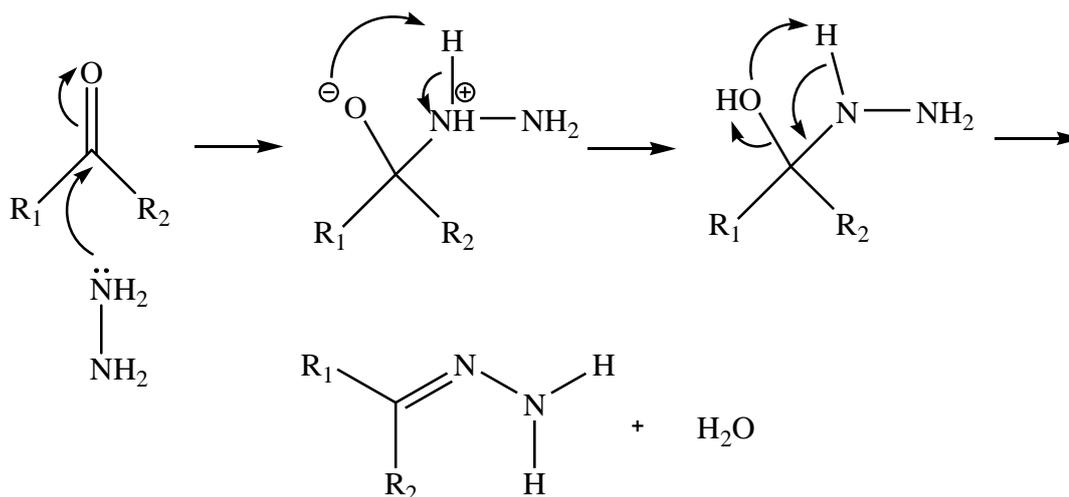


Schéma 2.4 : Synthèse d'hydrazone.

l'utilisation d'hydrazines mono- ou N,N-disubstituées permet d'éviter la double condensation d'hydrazine avec les composés carbonylés et de synthétiser facilement les hydrazones correspondantes [68].

- **Condensation entre un hydrazone et un carbonyle**

La réaction des aldéhydes et des dialkylcétones avec l'hydrazine dans l'eau ou dans un milieu alcoolique produisent l'hydrazone ou l'azine [69,70]. Les aldazines se forment plus rapidement que les cétazines. En fait, la réaction d'hydrazones d'aldéhyde avec une deuxième molécule d'aldéhyde est plus rapide que la réaction avec l'hydrazine elle-même; Donc l'aldazine est le produit normal. D'un autre côté, les cétazines exigent la présence d'un excès de cétone avec l'acide acétique ou formique comme catalyseur [70,71].

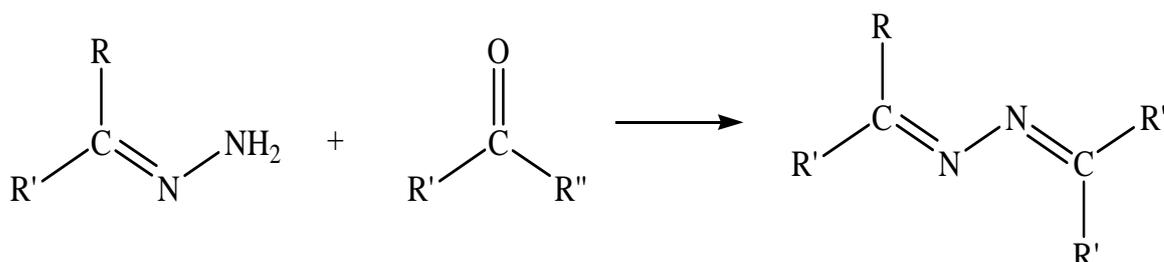
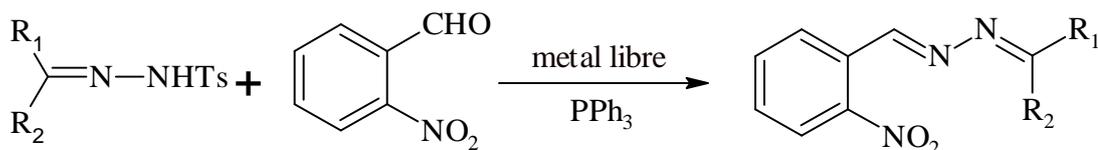


Schéma 2.5 : Synthèse d'azine par une 2<sup>ème</sup> condensation entre un hydrazone et un carbonyle.

**Exemple :** Synthèse des azines par réaction d'aldéhyde avec des N-tosylhydrazones cétonique (wei et al 2013) [72,73].

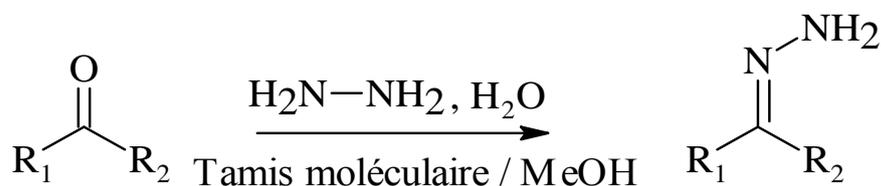


R<sub>1</sub> : Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sub>2</sub> : Me, Et, Ph.

**Schéma 2.6 :** Synthèse des azines [73].

**Taked .T et al** (1997) [74], Démontrent que la préparation des hydrazones peut être effectuée par un chauffage en condensant des cétones et des aldéhydes avec un excès d'hydrazines, dans une telle préparation la formation des azines est inévitable. En fait, le traitement de l'azine avec de l'hydrazine anhydre suggère la préparation de l'hydrazone et la formation d'azine a été réalisée par un traitement de l'hydrazone avec de l'eau. Donc les hydrazones peuvent être obtenues par plusieurs méthodes et sans contamination des azines sauf si la réaction est effectuée dans des conditions où la séparation de l'eau dans la réaction est continue. Ensuite, la préparation de l'hydrazone a été examinée par le traitement des carbonyles avec de l'hydrate d'hydrazine à l'aide des tamis moléculaires qui jouent le rôle d'un agent déshydratant, ce qui fait le traitement de 4-phénylbutan-2-one avec de l'hydrate d'hydrazine en excès à température ambiante et dans du méthanol pendant 2 h a donné un mélange d'hydrazone et de 4-phénylbutan-2-one azine, alors que l'utilisation des tamis moléculaires donne des hydrazones pures.

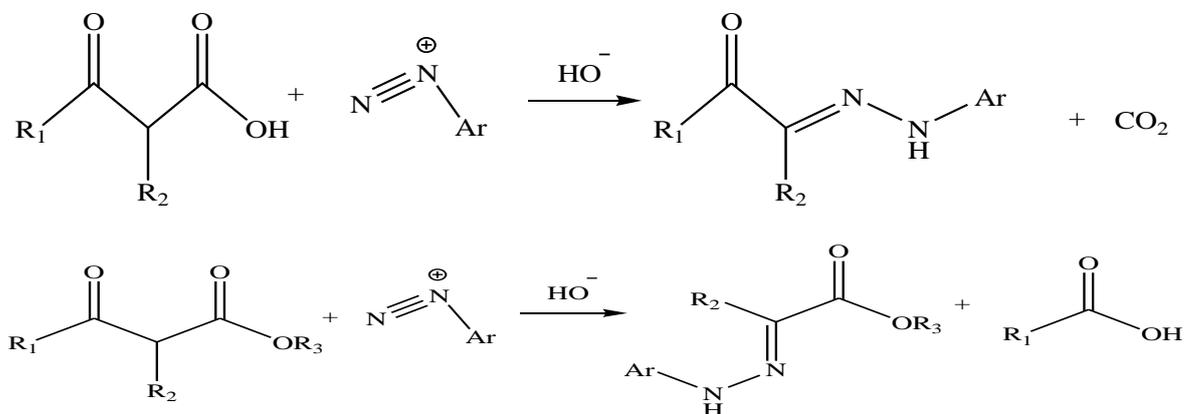


**Schéma 2.7 :** Synthèse de l'hydrazone [74].

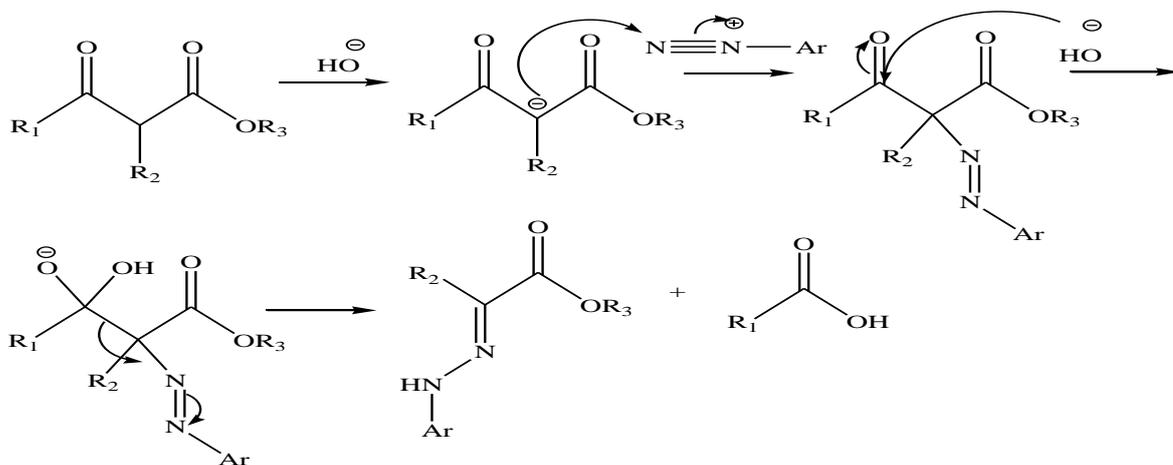
### 2.3.4.2. La réaction de Japp-Klingemann

Cette réaction porte le nom des chimistes **Francis Robert Japp** et **Felix Klingemann**, du fait qu'elle permet de synthétiser des hydrazones ( $\alpha$ -cétohydrazones) à partir de  $\beta$ -céto-

acides (ou  $\beta$ -céto-esters) et de sels d'aryl diazonium. Cette réaction est très utile pour préparer ces composés. Par contre l'ancienne méthode donne des rendements médiocres du fait de la compétition entre les 2 groupements carbonyles lors de la condensation d'hydrazine [75,76].



**Schéma 2.8 :** Synthèse de Japp-Klingemann [75].



**Schéma 2.9 :** Mécanisme de la synthèse avec la perte d'un acide [75].

### 2.3.5. Utilisation en chimie organique

La structure d'une hydrazone possède des propriétés ambivalentes. Ces propriétés jouent un rôle important dans la détermination de la gamme d'application dans lesquelles elles peuvent être impliquées.

L'étude de cette structure révèle qu'elle a un caractère électrophile (dû à la polarisation de la liaison double) et nucléophile (dû à la participation à la conjugaison du doublet non liant de l'azote terminal) à la fois au carbone azométhine, un caractère nucléophile des azotes d'imine et d'aminotype et dans la plus part des cas la présence de protons acide [77]. La double liaison C=N fortement polaire, engendre un caractère électrophile comparable à celui des imines.

Ainsi, les hydrazones peuvent être impliquées dans des réactions nucléophiles, électrophiles, radicalaires, de fonctionnalisation C-H, d'hydrolyse et de réduction.

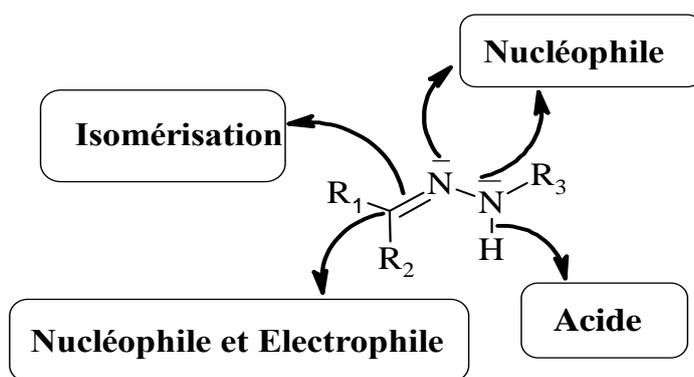


Schéma 2.10 : Propriétés des hydrazones [65].

### 2.3.5.1. Comportement électrophile

Le comportement électrophile des hydrazones est plus connu et développé. L'application de ce comportement est variée, l'une de ces applications est l'addition stéréosélective de divers composés organométalliques sur les N,N-dialkylhydrazones chirales (dérivées de la 1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine) [77]. Le clivage réducteur de la liaison N-N des hydrazines permet d'obtenir des amines fonctionnalisées.

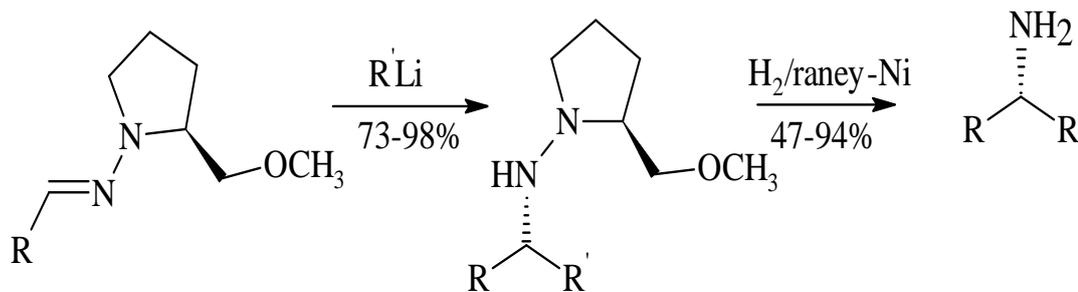
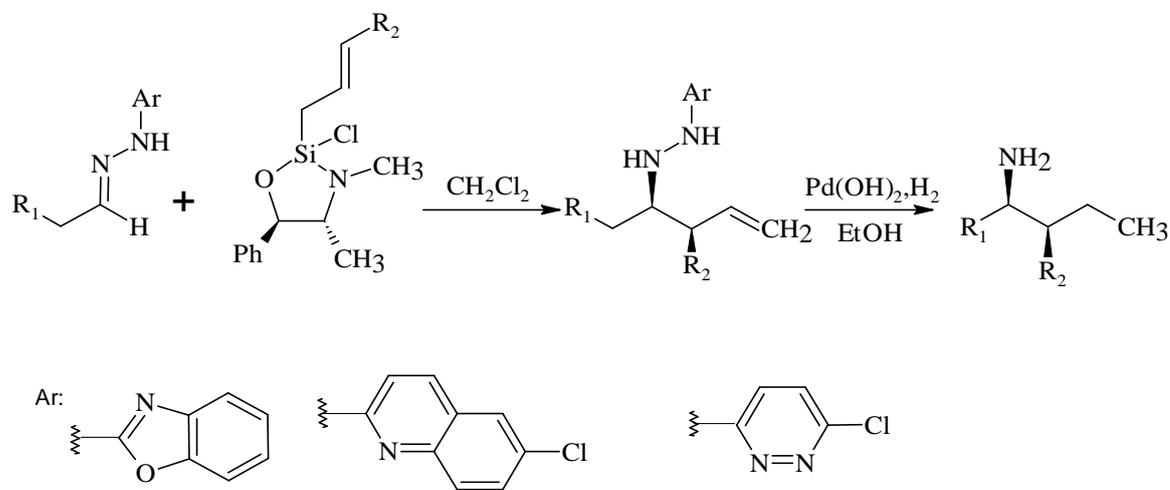


Schéma 2.11 : Synthèse d'amine chirale.

Feske et al (2010) [78] ont rapportés la synthèse et l'utilisation de N-hétéroarylhydrazone dans des réactions d'allylation, crotylation et de cinnamylation (schéma suivant). Ces réactions ont été effectuées dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à des différentes températures selon la nature des substituants ( $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et Ar). Et pour l'obtention d'une amines pure, les hydrazides sont réduites de manière douce ( $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{H}_2$ ).

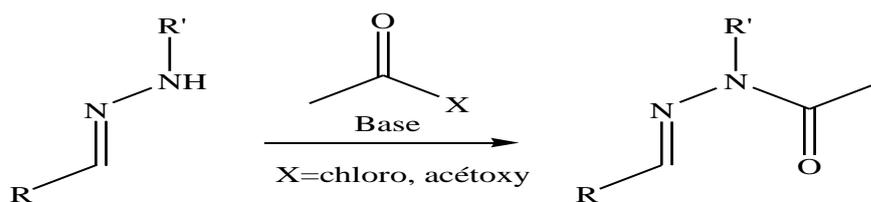


$\text{R}_2$  : H, Me, Ph

**Schéma 2.12** : Synthèse d'amines asymétriques [78].

### 2.3.5.2. 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 [79].



**Schéma 2.13** : N-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acide ou de chlorures d'acyle.

L'obtention des 1,1-dianions par double déprotonation d'hydrazones non substituées est possible. Ces dianions peuvent ensuite réagir avec des halogénures d'alkyle pour donner des produits de N,N-dialkylation [80].

### 2.3.6. Intérêts biologiques

Les hydrazones présentent un intérêt considérable en raison de leurs activités biologiques, elles sont alors connues pour avoir des propriétés antimicrobiennes, anticonvulsivantes, analgésiques, anti-inflammatoires, antiplaquettaires, antituberculeux et antitumoraux.

#### ✓ **Activité anticonvulsivante ou antiépileptique**

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique, caractérisée par un terme collectif attribué à un groupe de syndromes impliquant une activité électrique (crises épileptiques) spontanée, intermittente et anormale dans le cerveau.

Les résultats biologiques ont révélé qu'en général, les acétylhydrazones fournissaient une bonne protection contre les convulsions [81-83].

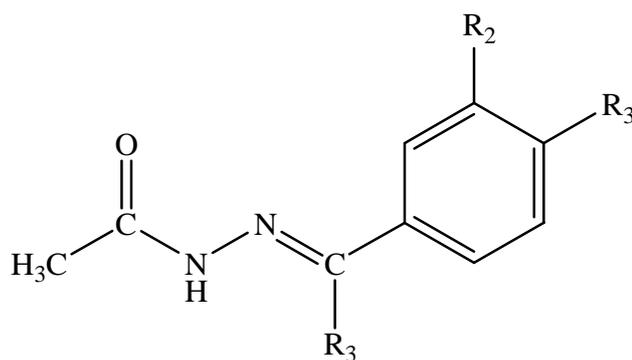


Schéma 2.14 : Acétylhydrazone.

#### ✓ **Activité antidépressive**

Les arylidène-hydrazides tels que l'iproniazide, l'isocarboxazide et le nialamide sont utiles comme antidépresseurs et exercent leur action en inhibant l'enzyme monoamine oxydase (MAO). L'inhibition entraîne une augmentation des niveaux de noradrénaline, de dopamine, de tyramine et de sérotonine dans les neurones cérébraux et dans divers autres tissus [83].

Dix nouveaux arylidènehydrazides qui ont été synthétisés en faisant réagir l'hydrazide d'acide 3-phényl-5-sulfonamidoindole-2-carboxylique avec divers aldéhydes, évalués pour leur activité antidépressive [82].

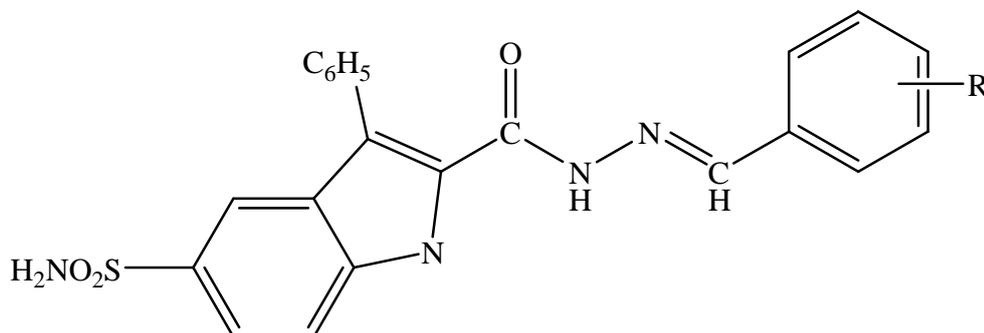


Schéma 2.15 : Arylidènehydrazide.

### ✓ Activité analgésique, anti-inflammatoire et antiplaquettaire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiopathologie de l'inflammation, alors ils sont largement utilisés en clinique pour le traitement des affections inflammatoires et douloureuses ; notamment la polyarthrite rhumatoïde, les lésions des tissus mous et de la cavité buccale, les infections des voies respiratoires et la fièvre. Tous les AINS possèdent des propriétés communes : anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiplaquettaires [82].

### Le dérivé anti-inflammatoire le plus important

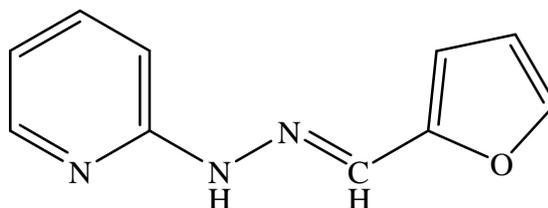
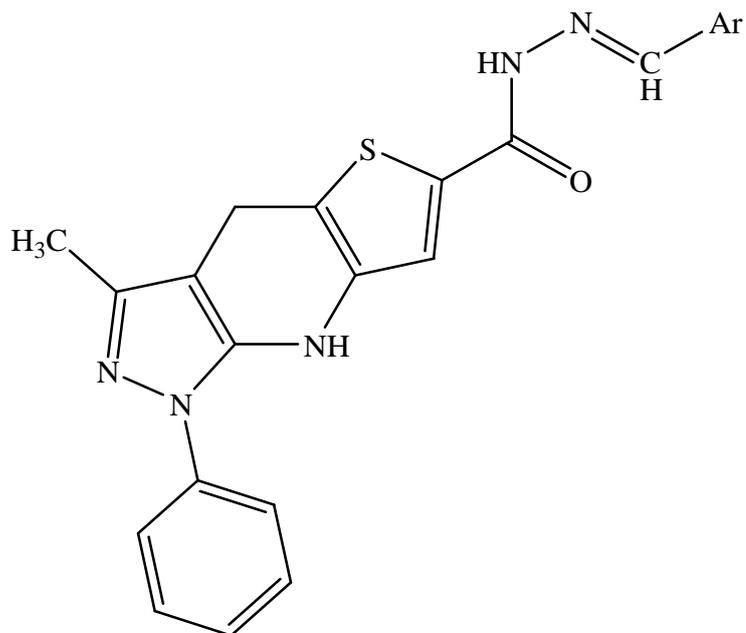


Schéma 2.16 : 2-(2-formylfuryl) pyridylhydrazone.

L'antiplaquettaire dérivé de l'acylhydrazone tricyclique

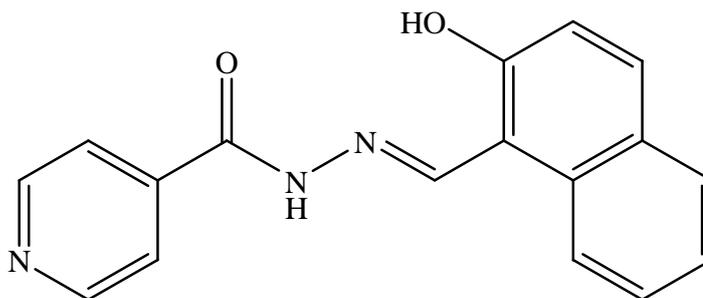


**Schéma 2.17 :** Acylhydrazone tricyclique.

### ✓ Activité antipaludique

Le paludisme (ou malaria), est une maladie parasitaire transmise par les moustiques et causée par des protozoaires parasites du genre *Plasmodium* qui affecte plus de 500 millions de personnes dans le monde et cause environ 2 millions de décès chaque année. La propagation de *Plasmodium falciparum* multirésistante a mis en évidence l'urgence de découvrir de nouveaux antipaludiques.

Le chélateur de l'aroylhydrazone 2-hydroxy-1-naphthylaldéhyde isonicotinoyl hydrazone a montré une plus grande activité d'agent antipaludique que la desferrioxamine contre les parasites résistants et sensibles à la chloroquine [82,84].



**Schéma 2.18 :** Aroylhydrazone 2-hydroxy-1-naphthylaldéhyde isonicotinoyl hydrazone.

### ✓ Activité antimicrobienne

Les antimicrobiens sont des substances qui tuent ou ralentissent la croissance des microbes tels les bactéries, les mycètes, les virus ou les parasites. Cependant le nifruoxazide est connu pour son activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus* et s'est révélé actif à des concentrations de 0,16 à 63,00 µg / mL [83]. La prévalence en augmentation spectaculaire des infections microbiennes multirésistantes au cours des dernières décennies est devenue un grave problème de santé. Donc la recherche de nouveaux agents antimicrobiens restera toujours une tâche importante et difficile pour les chimistes médicaux.

Les 2-arylhyaazono-3-oxobutyrate d'éthyle ont été synthétisés afin de déterminer leurs propriétés antimicrobiennes. Le composé **D** a montré une activité significative contre *Staphylococcus aureus* tandis que les autres n'avaient aucune activité remarquable sur cette souche. Le composé **E** s'est révélé plus actif que les autres contre *Mycobacterium fortuitum* [82,85].

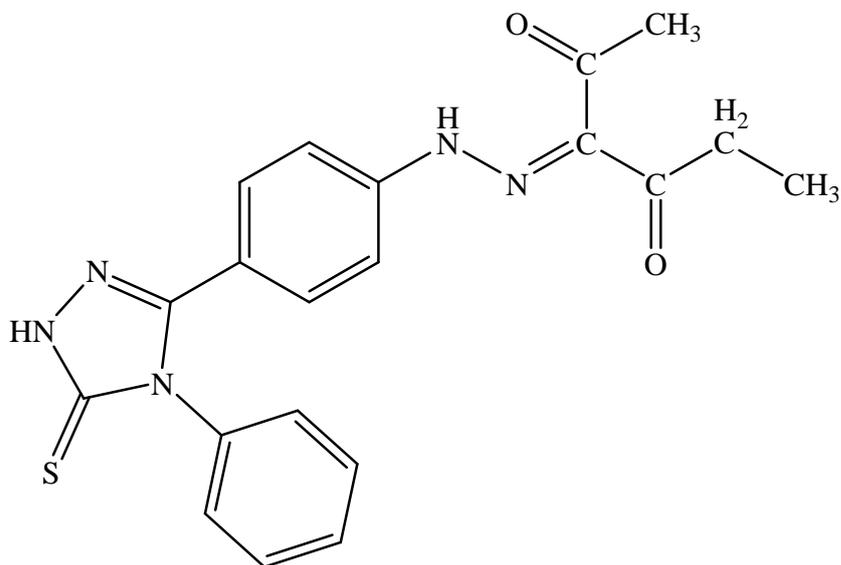


Schéma 2.19 : 2-arylhyaazono-3-oxobutyrate d'éthyle « D ».

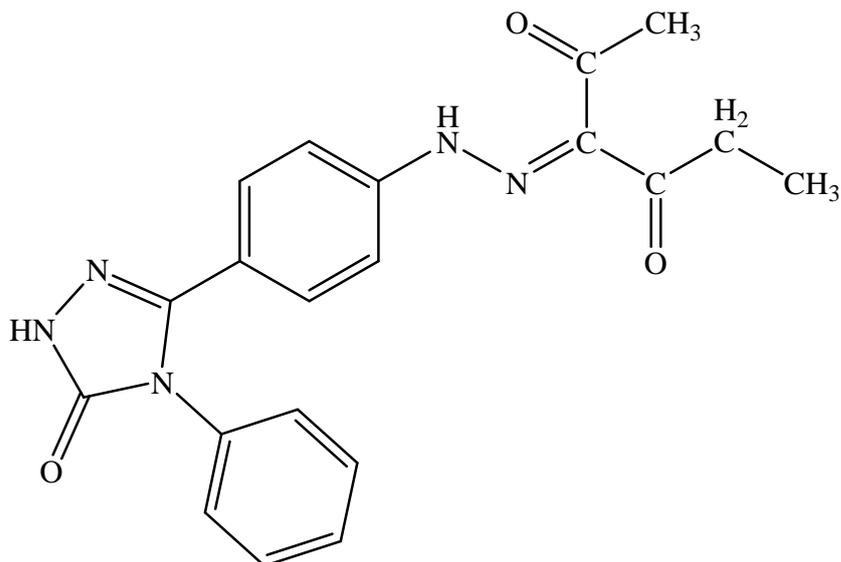


Schéma 2.20 : 2-aryldiazono-3-oxobutyrates d'éthyle « E ».

✓ **Activité antimycobactérienne**

La tuberculose est une maladie infectieuse provoquée par une mycobactérie qui se transmet par voie aérienne, généralement elle touche les poumons mais parfois atteint d'autres organes. Cette maladie est un grave problème de santé qui cause la mort de quelques trois millions de personnes chaque année dans le monde [82].

La réaction de l'hydrazide d'acide 1-méthyl-1H-2-imidazo [4,5-b] pyridinecarboxylique avec des aldéhydes substitués a donnée l'hydrazide-hydrazone correspondante. Le composé ci-dessous présentait une activité antimycobactérienne contre *Mycobacterium tuberculosis* H37 Rv, *Mycobacterium tuberculosis* 192 et *Mycobacterium tuberculosis* 210 [82,86].

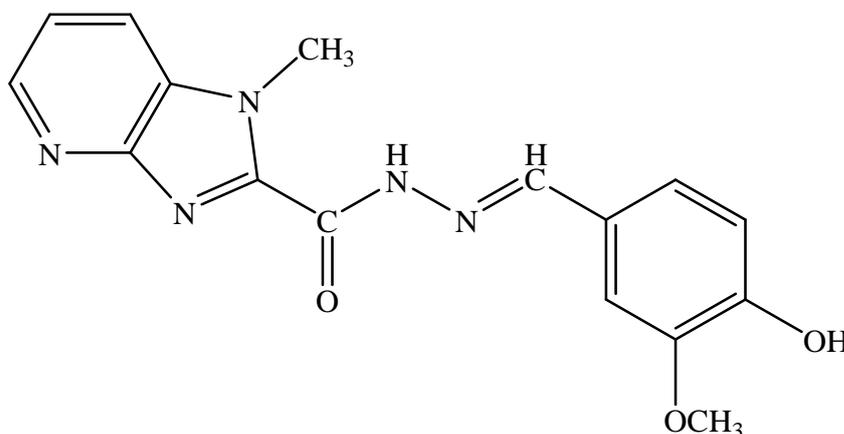


Schéma 2.21 : Hydrazide-hydrazone.

### ✓ Activité antitumorale

Une variété de médicaments antitumoraux est actuellement utilisée en clinique, tandis que la recherche de médicaments antitumoraux a conduit à la découverte de plusieurs hydrazones ayant une activité antitumorale, certaines hydrazones diphénoliques présentaient une inhibition utéro-trophique maximale de 70%, alors que le composé ci-dessous présentait une cytotoxicité de l'ordre de 50 à 70% contre les lignées de cellules mammaires malignes humaines [82,87].

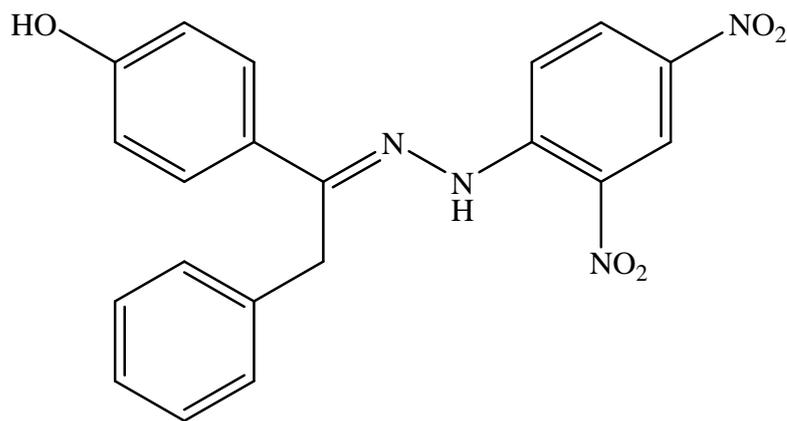


Schéma 2.22 : Hydrazone diphénolique.

### ✓ Activité vasodilatatrice

Un vasodilatateur est une substance qui permet de dilater les vaisseaux sanguins (veines et artères) en relâchant les muscles lisses de leurs parois, ils sont notamment indiqués en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. La thérapie conventionnelle pour traiter l'hypertension implique souvent une vasodilatation artérielle. Il est important de trouver de nouveaux vasodilatateurs ayant un potentiel d'utilisation clinique.

Un nouveau composé bioactif de la classe N-acylhydrazone, la 3,4-méthylènedioxybenzoyl-2-thiényle hydrazone, nommé LASSBio-294, s'est révélé avoir des effets inotropes et vasodilatateurs [80].

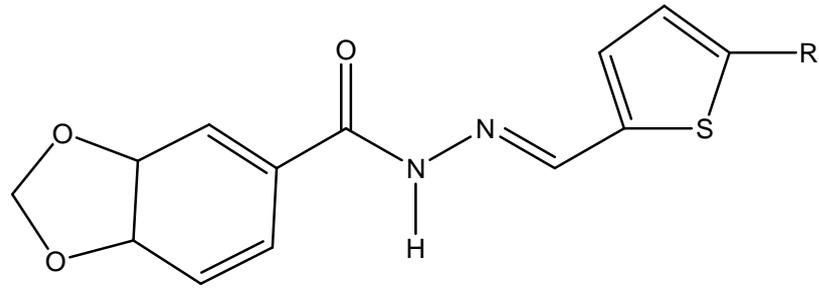


Schéma 2.23 : 3,4-méthylènedioxybenzoyl-2-thiényl hydrazone.

### 2.3.7. Applications

Les hydrazones ont des applications polyvalentes dans différents domaines tels que l'impression à jet d'encre [88], les pigments [89], la photographie [90], la reconnaissance moléculaire [91], les ligands multi dentés [92] et les matériaux fluorescents [93]. Elles sont alors utilisées comme réactifs analytiques pour la détermination de divers ions métalliques en utilisant des techniques analytiques et comme composés biologiquement actifs contre les maladies [94] anti tumoraux, la tuberculose, la lèpre et les troubles mentaux ; notamment l'isoniazide qui est un antituberculeux synthétique qui présente une activité bactéricide vis-à-vis du complexe tuberculosis et le nifuroxazide qui est un antibactérien intestinal indiqué dans le traitement anti-déshydratation, colite et dans la diarrhées aiguës [95]. Cependant l'utilisation des hydrazones peut subir d'autres buts biologiques comme : herbicides, insecticides et régulateurs de l'augmentation de plante.



Figure 2.2 : A gauche l'anti bactérien et à droite l'antituberculeux.

## 2.4. Synthèses des hétérocycles azotés à partir des hydrazones

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome (l'oxygène, l'azote, le phosphore ou le soufre). Les hétérocycles les plus importants dans la science moderne sont ceux qui contiennent l'azote, ces derniers peuvent être réalisés par les hydrazones à travers des réactions de cycloaddition. Du fait de leur diversité structurale et de leurs propriétés qui les caractérisent, ces cycles hétérocycliques sont présents dans de nombreux produits naturels tels que les antibiotiques, les hormones, les vitamines, etc. Ce qui en fait un domaine fertile pour la recherche sur le développement des produits pharmaceutiques, des colorants et des produits agrochimiques [34] [96].

Les hétérocycles qui sont préparés par les hydrazones sont les indols [97], les pyrazoles [98] et les cinnolines ... [99].

### 2.4.1. Synthèse d'indol

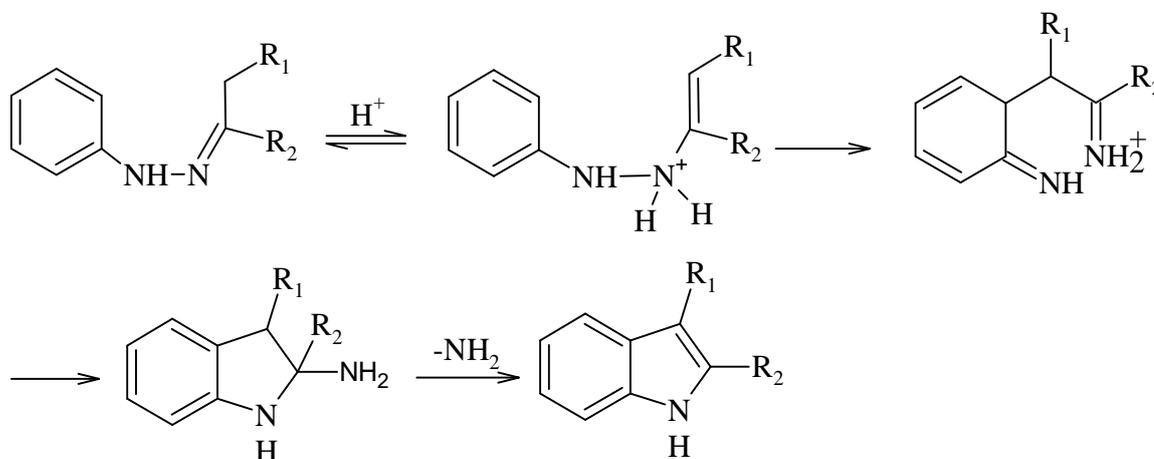


Schéma 2.24 : Synthèse d'indol [97].

L'hydrazone subit une tautomérie pour former l'énéhydrazine, cette dernière est effectuée par un réarrangement sigmatropique pour donner le bis-iminobenzylcétone. La cyclisation par l'attaque nucléophile de l'amine aromatique sur l'imine et l'aromatisation avec la perte d'ammoniac fournissent le produit indol [97].

### 2.4.2. Synthèse de cinnoline

L'oxydation de 1-méthyl-1-phényl-2-(1-phényléthylidène)hydrazine par le sulfate de cuivre  $\text{CuSO}_4$  en présence d' $\text{O}_2$  avec le DMF, le DMA ou DCE comme solvant subit une cyclisation pour former le cinnoline [99].

Zhang G et al en 2012 [99] ont fait une enquête pour l'obtention d'un bon rendement de cinnoline. Les résultats ont montrés que l'ajout d'un acide avec un excès de pyridine a augmenté le rendement.

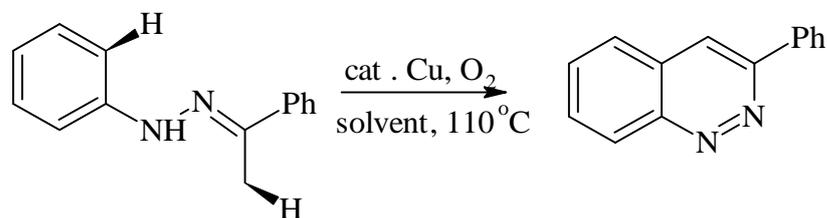
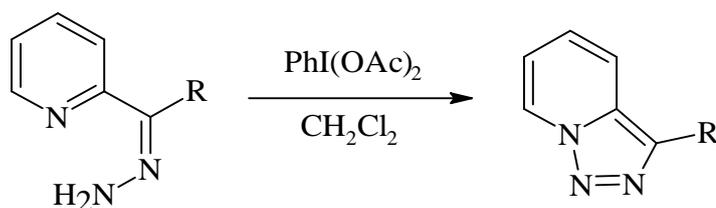


Schéma 2.25 : Synthèse de cinnoline [99].

### 2.4.3. Synthèse de 1,2,3-triazolohétérocycle

L'oxydation d'hydrazone avec l'iodobenzène diacétate (IBD) subit une cyclisation intramolécule afin de donner les triazolohétérocycles.

Dans la synthèse suivant (schéma 2.26), la 2-acétylpyridine hydrazone a été traitée avec IBD dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante pour former la 1,2,3- triazolo[1,5,a]pyridine [100].



R : Me, Ph, H

Schéma 2.26 : Synthèse de 1,2,3-triazolo[1,5,a]pyridine [100].

Mécanisme

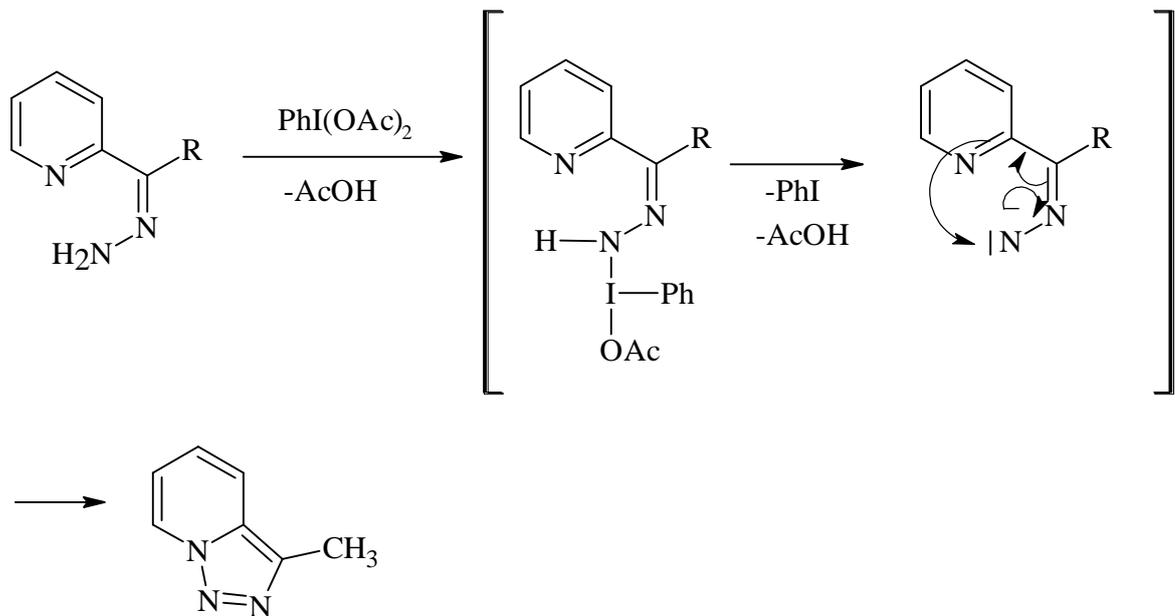


Schéma 2.27 : Mécanisme de la synthèse de 1,2,3-triazolo[1,5,a]pyridine [100].

2.4.4. synthèse de pyrolotriazepine

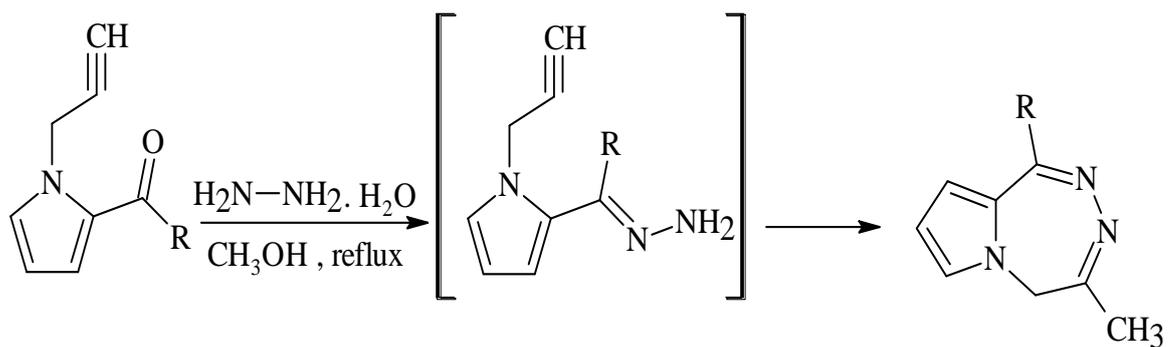


Schéma 2.28 : Synthèse de pyrolotriazepine [101, 102].

Mécanisme

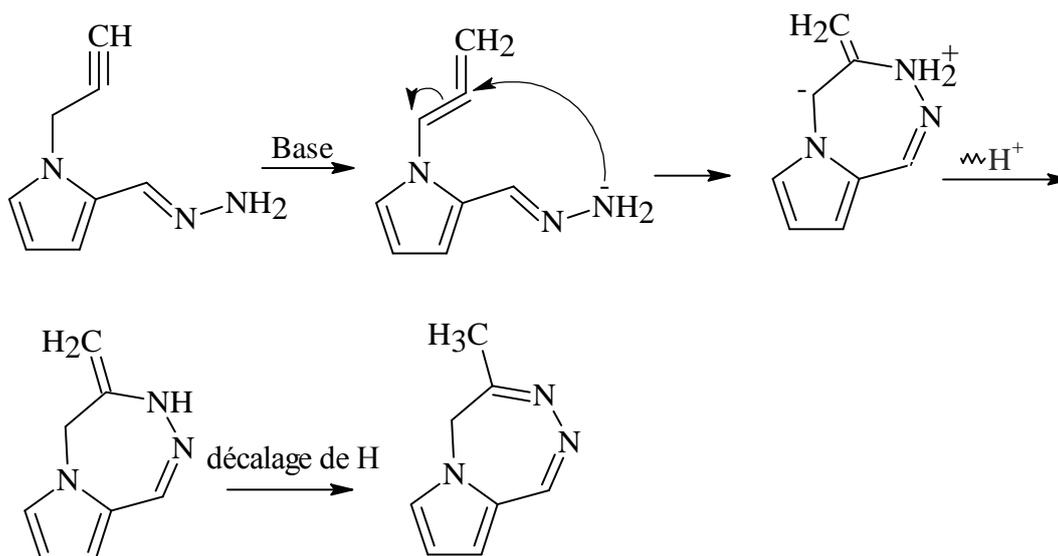


Schéma 2.29 : Mécanisme de la synthèse pyrolotriazépine [102].

La première étape pour synthétiser la triazépine fusionnée au pyrrole c'est la formation d'hydrazone. En présence d'une base (hydrazine) l'unité d'alcyne de la molécule subit une isomérisation et donne l'allène, en suite l'atome d'azote terminale attaque l'atome de carbone centrale de l'allène (car elle est plus électrophile) pour former un cycle de 7 chaînons et le déplacement d'hydrogène donne le pyrolotriazépine [102].

2.4.5. Cyclisation réductive des hydrazones

La réduction des composés nitrés aromatiques peut subir une cyclisation intramoléculaire (cyclisation par addition nucléophile intramoléculaire), ces composés sont efficaces pour la préparation d'une grande variété de produit chimique comme les hétérocycles azotés (indol, indazol...) [103].

Cerri R et al (1997) [104] ont mis en œuvre la synthèse de 1,2,4-benzotriazine par la cyclisation réductive (schéma 2.30). Le produit de départ (1-(alkylidène)-2-(2-nitrophenyl) hydrazine) est formé par la condensation d'O-nitrophénylhydrazine avec un aldéhyde, en présence d'hydrogène et de palladium sur carbone. Le groupe nitro a été réduit et le produit former subit une cyclisation intramoléculaire afin de donner la 1,2,3,4-tétrahydrobenzotriazine. L'oxydation à l'air de cette dernière a conduit à la formation de 1,2,4-benzotriazine [105].

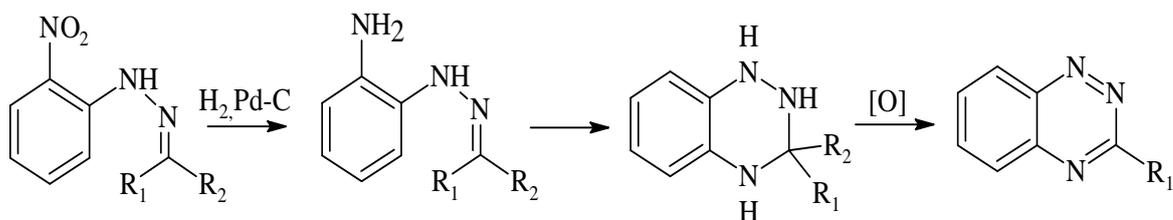


Schéma 2.30 : Synthèse de 1,2,4-benzotriazine-3-substituées [105].

En 2006 **khodja. M et al** [106] ont synthétisé la 3-méthyl-1,2,4-benzotriazine à travers une cyclisation réductrice par une hydrogénation catalysée par  $\text{PtO}_2$ . La première étape c'est la préparation de 2-nitrophénylhydrazones (1) par des 2-nitrophénylhydrazines avec du sel de pyruvate de sodium en présence d'une solution éthanolique à 30% d'acide perchlorique, suivi d'une cyclisation réductrice de produit former par l'oxyde de platine comme catalyseur dans l'éthanol sous pression atmosphérique. Le groupe nitro est réduit en amine, l'azote aminé attaque le carbone de la liaison  $\text{C}=\text{N}$  et donne le produit (2) et avec une décarboxylation et une oxydation à l'air ont donnés le 3-méthyl-1,2,4-benzotriazine.

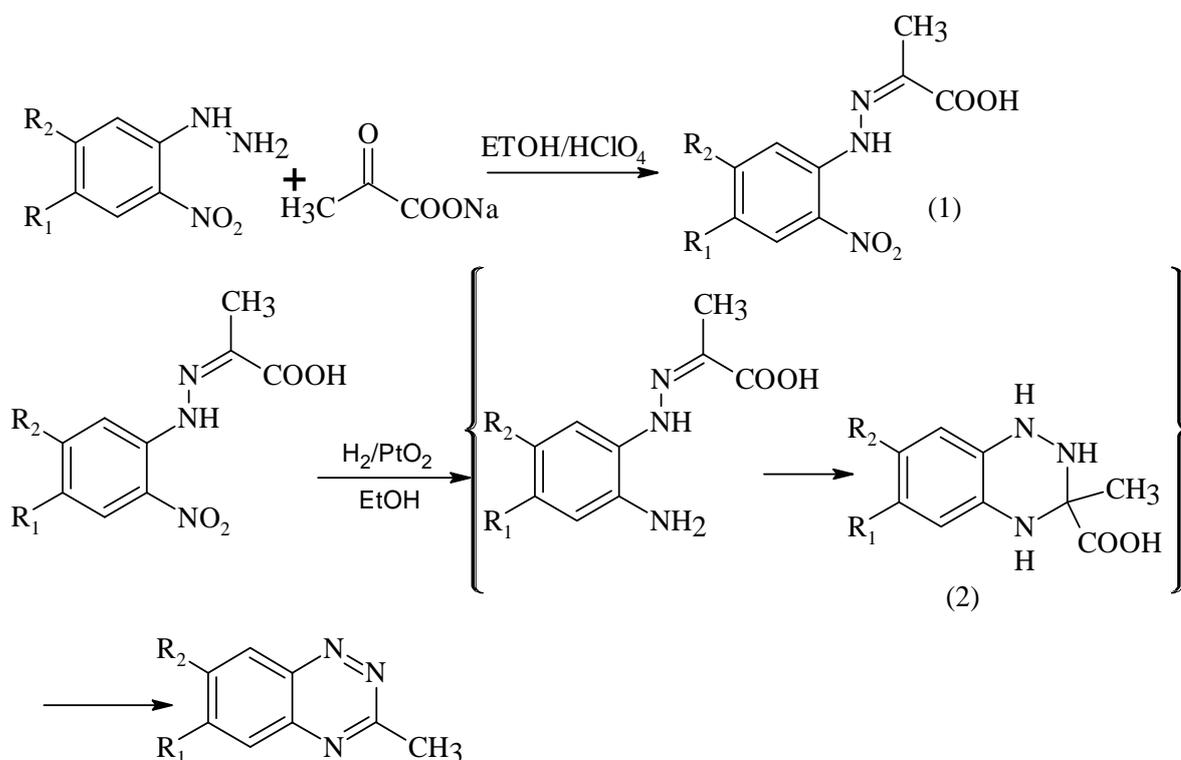
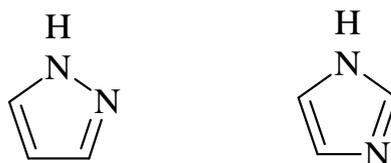


Schéma 2.31 : Synthèse de 3-méthyl-1,2,4-benzotriazine [106].

### 2.4.6. Propriétés des hétérocycles

Les composés hétérocycliques sont devenus de plus en plus importants ces dernières décennies, non seulement en raison de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité dans le domaine biologique, médicinal et thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants, pesticides, herbicides...) [107].

Les hétérocycles azotés, sont présents dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. Parmi ceux-ci, le pyrazole est un cycle aromatique polyvalent à cinq chaînons doté d'une activité biologique diversifiée sur l'homme comme antimicrobienne [108], anti-inflammatoire [109], anticancéreux [110], antivirale [111], anticonvulsivante et antidépresseur [112]. Voir aussi l'imidazole est un cycle à cinq chaînons qui contient deux atomes d'azote séparé par un atome de carbone, ce dernier est couramment employé pour traiter divers types de maladies tels que les anticancéreux, antifongiques, antibactériens, antiparasitaires, antibiotiques, antihypertensifs, antiviraux et autres antihistaminiques (cimétidine, imetit, immepip et thioperamide), antineuropathiques (nafimidone, fipamezole et dexmedetomidine), etc [113].



**Schéma 2.32 :** Structure d'imidazole (à droite) et de pyrazole (à gauche).

En raison de ces propriétés et de ces applications les azoles benzo-fusionnés sont d'un grand intérêt dans le domaine de la chimie pharmaceutique, cependant le benzimidazole et ses dérivés ont été largement utilisés en clinique, comme anthelminthique chez l'homme [114], noté bien l'azole benzo-condensé contenant trois hétéroatomes, tels que le bezoxadiazole, le benzothiazole et le benzotriazole [115-116] a été largement étudié pour leur large gamme d'activité biologique et couramment employé pour une variété d'antimicrobiennes, antiparasitaires et même antitumoraux, cholérétiques, cholestérol-agents abaissants [117].

### Conclusion

La plante *Ruta montana* L. est riche en huile essentielle, constitué principalement par des cétones aliphatiques de longueur de chaîne variable, majoritairement le 2-undécanone avec un pourcentage qui varie selon le lieu et la période de récolte suivi par le 2-décanone, le 2-dodécanone et le 2-nonanone. Cette huile possède une activité antibactérienne, antioxydante, insecticide et larvicide.

Les cétones constituent l'huile essentielle de *Ruta montana* peuvent être séparées et purifiées par action de bisulfite de sodium, puis utilisées ultérieurement comme matière première pour l'hémi-synthèse des composés azotés.

La modification chimique des cétones (l'huile essentielle) par l'hydrazine monohydrate conduit à la formation des hydrazones, qui sont largement utilisés dans la synthèse organique. La cyclisation de ces dernières donne des composés hétérocycliques azotés, qui sont largement utilisés dans le domaine biologique, médicinale et thérapeutique.

# *Références Bibliographique*

### Références

- [1] **R.A Babahmad, A. Aghraz, A. Boutafda, E.G Papazoglou, P.A Tarantilis, C. Kanai, M. Hafidi, Y. Ouhdouch, A. Outzourhit, A. Ouhammou** (2018), Chemical composition of essential oil of *Jatropha curcas* L. leaves and its antioxidant and antimicrobial activities. *Industrial Crops and Products*, 121, 405-410.
- [2] **A. Borah, M. Paw, R. Gogoi, R. Loying, N. Sarma, S. Munda, S.K Pandey, M. Lal** (2019), Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory, anti-microbial and *in-vitro* cytotoxic efficacy of essential oil of *Curcuma caesia* Roxb. Leaves: an endangered medicinal plant of North East India. *Industrial Crops and Products*, 129, 448-454.
- [3] **F. Chen, Y. Guo, J. Kang, X. Yang, Z. Zhao, S. Liu, Y. Ma, W. Gao, D. Luo** (2020), Insight into the essential oil isolation from *Foeniculum vulgare* Mill. fruits using double-condensed microwave-assisted hydrodistillation and evaluation of its antioxidant, antifungal and cytotoxic activity. *Industrial Crops and Products*, 144, 112052.
- [4] **A. Khadhri, I. Bouali, S. Belkhir, R. El Mokni, S. Smiti, C. Almeida, J.M.F. Nogueira and M. Eduarda M. Araújo** (2014), Chemical Variability of Two Essential Oils of Tunisian Rue: *Ruta montana* and *Ruta chalepensis*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17:3, 445-451.
- [5] **A. Khadhri, I. Bouali, S. Belkhir, R. Mokded, S. Smiti, P. Falé, M. Eduarda M. Araújo & M. Luisa, M. Serralheiro** (2017), In vitro digestion, antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of two species of *Ruta*: *Ruta chalepensis* and *Ruta montana*. *Pharmaceutical Biology*, 55:1, 101-107.
- [6] **De V. Feo, F.Desimone, and F. Senatore** (2002), Potential allelic chemicals from the essential oil of *Ruta graveolens*. *Phytochemistry*, 61, 573-578.
- [7] **S.K Raghav, B. Gupta, C. Agrawal, K. Goswami, and H.R Das** (2006), Anti inflammatory effect of *Ruta graveolens* L. in murine macrophage cells. *J Ethnopharmacol*, 104, 234-239.
- [8] **J. Mejrib, A. Manef, M. Mejria** (2010), Chemical composition of the essential oil of *Ruta chalepensis* L. Influence of drying, hydrodistillation duration and plant parts. *Industrial Crops and Products*, 32, 671-673.

## Références bibliographique

---

- [9] **J. Csesk, et P.B. Kaufman** (1999), How and why these compounds are synthesized by plants. Natural products from plants. CRC Press, Boca Raton FL. 37-90.
- [10] **BEKHECHI Chahrazed, ABDELOUAHID Djamel**, les huiles essentielles. Office des publication universitaires, 2014.
- [11] **C.PIERRON** (2014), Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatriegérontologie et soins palliatifs. these de doctorat , UNIVERSITE DE LORRAINE.
- [12] **B. Benjilali**, Extraction des plantes aromatiques et médicinales : Cas particulier de l'entraînement à la vapeur d'eau et ses équipements. Institut agronomique vétérinaire, maroc,17-22.
- [13]<http://tpe2012leparfum.e-monsite.com/pages/distillation/les-etapes-de-la-distillation.html>.
- [14] Extraction, Séparation et identification des espèces chimiques (tronc commun bac international) cours p.c. <https://dorossinet.blogspot.com/2016/11/extraction-separation-et-identification.html>.
- [15] **Maral Seidi Damyeh, Mehrdad Niakousari** (2016), Impact of ohmic-assisted hydrodistillation on kinetics data, physicochemical and biological properties of *Prangos ferulacea* Lindle. essential oil: Comparison with conventional hydrodistillation. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 33, 387-396.
- [16] **R-E. Spichiger, V-V. Savolainen, M. Figeat, D. Jeanmonod** (2004), Botanique systématiques des plantes à fleurs CD-Rom INCLUS (3eme édition revue et corrigée). presse polytechniques et universitaire Romandes , 104-272.
- [17] **S. DOERPER** (2018), Modification de la synthèse des furo-Coumarines chez *Ruta graveolens* L. par une approche de génie métabolique . Thèse de doctorat , Nancy–Université, INRA , 12 - 34.
- [18] **M.Alignan** (2006), phoma du tournesol : déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie, thèse de doctorat . Touloux.
- [19] **N. Kambouche, B. Merah, S. Bellahouel, J. Bouayed, A. Dicko, A. Derdour, C. Younos, and R. Soulimani** (2008), Chemical Composition and Antioxidant Potential of *Ruta montana* L. Essential Oil from Algeria . Journal of medicinal food , 11 (3), 593–595.
- [20] Tela botanica, <https://www.tela-botanica.org/bdtdfx-nn-58985-synthese>.

## *Références bibliographique*

---

- [21] **V.Hammiche, M. Azzouz** (2013), Les rues : ethnobotanique phytopharmacologie et toxicité. *phytothérapie* , 11, 22-30 .
- [22] **S. MERGHACHE, M. HAMZA et B. TABTI**(2009), Etude physicochimique de l'huile essentielle de *Ruta Chalepensis L.* de Tlemcen, Algérie, Afrique *SCIENCE*, 05(1), 67 – 81.
- [23] Tela botanica , <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-58994-synthese>
- [24] **R. ALLOUNI** (2017/2018), Etude des aspects morphologiques, phytochimiques et pharmaco-toxicologiques de la plante *Ruta montana*. Mémoire de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1, 4.
- [25] **M. NAJEM, R. BELAIDI, H. BOUIAMRINE, J. IBIJBIJEN et L. NASSIRI** (2018), La Rue de montagne « *Ruta montana* »: usage en pharmacopée traditionnelle au Moyen Atlas central et risque de toxicité. *Proceedings BIOSUNE'1*, 62-66.
- [26] **L'abbé H. COSTE** (1937), Flore descriptive et illustrée de la France de la Corse et contrées limitrophes. Tome 1- Second Tirage, Paris - Librairie des Sciences et des Arts, 269.
- [27] **J. Seidemann** (2005), *World Spice Plants, economic usage, botany, taxonomy.* Springer, Germany, 323.
- [28] **P. Quezel, et S. Santa** (1963), Nouvelle Flore de l'Algerie et des régions désertiques méridionales. Tome II , CNRS, Paris,France. 590-593.
- [29] **M. NAJEM, R. BELAIDI, H. BOUIAMRINE, J. IBIJBIJEN et L. NASSIRI** (2018), La rue de montagne « *Ruta montana L.* » : Usages en pharmacopée traditionnelle au Moyen Atlas central et risques de toxicité. *Proceedings BIOSUNE'1*, 62-66.
- [30] **SS. Mansour, MY. Tarik, MAS. Rafatullah, OT. Ginnawi, AM. Ageel** (1990), Studies on *Ruta chalepensis*, an ancient medicinal herb still used in traditional medicine. *J Ethnopharmacol* , 28, 305–312.
- [31] **R. El Guiche, S. Tahrouch, O. Amri, K. El Mehrach, A. Hatimie** (2015), Antioxidant activity and total phenolic and flavonoid contents of 30 medicinal and aromatic plants located in the South of Morocco. *Int J New Technol Res.* 1, 7–11.
- [32] **P. Mladěnka, K. Macáková, L. Zatloukalová, Z. Reháková, B.K. Singh, A.K. Prasad, V.S. Parmar, L. Jahodáěr , R. Hrdina & L. Saso** (2010), In vitro interactions of coumarins with iron. *Biochimie* , 92, 1108-1114 .

## Références bibliographique

---

- [33] **F. Kuffner, A. Nikiferov, G. Schulz** (1973), Über das rutolid. Monatshefte für Chemie, 104, 911–915.
- [34] **O. Alijevic, D. McHugh, L. Rufener, A. Mazurov, J. Hoeng, M. Peitsch** (2020), An electrophysiological characterization of naturally occurring tobacco alkaloids and their action on human  $\alpha 4\beta 2$  and  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors . Phytochemistry, 170, 112187.
- [35] **N. BENKIKI** (2006), Etude phytochimique des plantes médicinales algériennes: Ruta montana, Matricaria pubescens et hypericum perforatum. Thèse de doctorat d'état, UNIVERSITE EL-HADJ LAKHDAR BATNA.
- [36] **Z. Kabouche, N. Benkiki, N. Seguin, C. Bruneau** (2003), A new dicoumarinyl ether and two rare furocoumarins from Ruta montana. Fitoterapia, 74, 194–196.
- [37] **P.J Facchini**(2001), Alkaloidbiosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, Molecular Regulation and metabolic Engineering Application. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol, 52, 29-66.
- [38] **L. Caiyan, Y. Shenshen, W. Kailong, B. Xiaomei, L. Yiman, Z. Shiyue, L. Hongwei, Q. Yuling, W. Tao, Y. Haiyang** (2019), Alkaloids from Traditional Chinese Medicine against hepatocellular carcinoma. Biomedicine & Pharmacotherapy, 120, 109543.
- [39] **M.N.S Nayar, C.V Sutar, M.K Bhan** (1971), Alkaloids of the stem bark of Hesperethusa crenulata. Phytochemistry, 10, 2843-2844.
- [40] **D. Touati, Atta-ur-Rahman, A. Ulubelen** (2000), Alkaloids from *Ruta montana*. Phytochemistry, 53, 277-279.
- [41] **G. Baudouin, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset, T. Sévenet** (1981), Plantes de nouvelle-calédonie. lxxiii.1 alcaloides de dutaillyea oreophila et de dutaillyea drupacea. Journal of Natural Products, 44, 546-550.
- [42] **M. Hadi** (2004) , La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques, Thèse de Doctorat en Sciences, Université Louis Pasteur. France. 268.
- [43] **S. Diabate, K.E Konan, D. Allou , O.A Coulibaly, H.De Franquville** (2009), Performance de deux techniques d'extraction des phénols racinaires pour l'évaluation du

marquage de la tolérance à la fusariose des clones de palmier a huile (*Elaeis guineensis* jacq.). *Sciences & Nature*. 6(2) 117 – 123.

[44] **R. El Guiche, S. Tahrouch, O. Amri, Kh. El Mehrach, A Hatimie** (2015), Antioxidant Activity and Total Phenolic and Flavonoid Contents of 30 Medicinal and Aromatic Plants Located in the South of Morocco . *International Journal of New Technology and Research* , 1, 07-11.

[45] **A. Djeridane, M. Yousfi, B. Nadjemi, D. Boutassouna, P. Stocker, N. Vidal** (2006), Antioxidant activity of some algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry*, 97, 654–660.

[46] **W. KARA ALI** (2017/2018), Effet des extraits de la plante médicinale *Ruta montana* (الفيجل) sur la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et sur la multi-drug résistances (MDR) des cellules cancéreuses ovarien (A2780). Thèse de doctorat en Science En Biologie Cellulaire et Moléculaire, Université des Frères Mentouri - Constantine.

[47] **F. Baba Aissa** (1990), *Les plantes médicinales en Algérie*. Ed. Addiwane, Alger, 153.

[48] **A. Zellagui, A. Belkassam, A. Belaidi and N. Gherraf** (2012), Environmental impact on the Chemical Composition and yield of essential oils of Algerian *Ruta Montana* (Clus.) L and their antioxidant and antibacterial activities. *Advances in Environmental Biology*, 6(10): 2684-2688.

[49] **L. Djarri, M. Ferhat, G. Merabet, A. Chelghoum, S. Laggoune, Z. Semra, F. Smati, and Z. Kabouche** (2013), Composition and antibacterial activity of the essential oil of *Ruta montana* from Constantine (Algeria). *Scholars reserch library, Der Pharmacia Lettre*, 5 (4), 70-73 .

[50] **A. Driouèche, H. Boutoumi, and A. Boucherit** (2019), The Performance of the *Ruta Montana* L. Essential Oil Bisulfite Adduct as Mixed Natural Emulsifier and a Comparison with Single Tailed Surfactant . *Journal of dispersion science and technology*.

[51] **J. LAURENT** (2017), conseils et utilisations des huiles essentielles les plus courantes en officine. Thèse de doctorat en pharmacie, 44-45.

[52] **A. Moro buronzo (2008)**, grande guide des huiles essentielles, santé, beauté, bien-être. Livre, 28.

- [53] **J. LAURENT** (2017), conseils et utilisations des huiles essentielles les plus courantes en officine. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III.
- [54] **A. Daoudi, H. Hrouk, R. Belaidi, I. Slimani, J. Ibijbijen, L. Nassiri** (2016), Valorisation de *Ruta montana* et *Ruta chalepensis*: Etude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien Valorization of *Ruta montana* and *Ruta chalepensis*: Ethnobotanical study, phytochemical screening and Antibacterial activity. *J Mater Environ Sci*, 7 (3), 926-935.
- [55] **M.A Bouzidi, A. Latrèche, I. Attaoui, M. Benabderrahmane, Z. Mehdadi and M. Bnyahia** (2012), Antibacterial Effect of the Essential Oils Extracted From *Ruta chalepensis* L. and *Ruta montana* (L.) L. *Journal of Life Sciences*, 6, 898-902 .
- [56] **H. Boutoumi, S. Moulay, M. Khodja** (2009), Essential Oil from *Ruta montana* L. (Rutaceae) Chemical Composition, Insecticidal and Larvicidal Activities. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 12:6, 714-721.
- [57] **P. Geneste, G. Lamaty, & J.P. Roque** (1971), Reactions d'addition nucléophile sur les cétones. *Tetrahedron*, 27(22), 5539–5559.
- [58] **A. El Akkaoui** (2009), Synthèse et réactivité d'imidazo[1,2-x]azines Obtention de composés polycycliques, Thèse de Doctorat, université d'Orléans « Sultan Moulay Slimane ».
- [59] **S. Melle ZAMA** (2015), Les Dérivés Poly-Hétérocycliques : les Halogénoimidazoles et Benzimidazole-Hétérocycles : Synthèse, Réactivité et Evaluation Biologique, Thèse de Doctorat, Université des Frères Mentouri Constantine.
- [60] **G. Uppal, S. Bala, S. Kamboj, M. Saini** (2011), Revue thérapeutique explorant le potentiel antimicrobien des hydrazones comme piste prometteuse. *Der Pharma Chem*, 3 : 250–68.
- [61] **N. Singh, R. Ranjana, M. Kumari, B. kumar** (2016). A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(3), 162-166.
- [62] **D. Michelot, J. Toxicol** (1989), Poisoning by *Geromitra esculenta*. *Journal de toxicologie clinique et experimentale*, 9(2), 83-99.

## *Références bibliographique*

---

- [63] **H. Shimogawa, S. Kuribayashi, T. Teruya, K. Suenaga, H. Kigoshi** (2006), Cinachyramine, le nouvel alcaloïde possédant une hydrazone et deux aminaux de Cinachyrella sp. *Tetrahedron Letters*, 47(9), 1409-1411.
- [64] **J. Kalia, R. T. Raines** (2008). Hydrolytic Stability of Hydrazones and Oximes. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(39), 7523–7526.
- [65] **X. Su, I. Aprahamian** (2014), Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors. *Chemical Society Reviews*, 43(6) , 1963.
- [66] **F.R. Japp, F. Klingemann** (1887). Ueber Benzolazo- und Benzolhydrazofettsäuren. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 20(2), 2942–2944.
- [67] **A. Prieto** (2016), Fluoroalkylation métallo-catalysée des hydrazones. Thèse de Doctorat, Université Claude Bernard Lyon 1.
- [68] **Y. BENMANSOUR Née BABA HAMED** (2015), Synthèse, étude physico-chimique et activité biologique des complexes de cuivre et/ou nickel dérivés d'Hydrazone et Thiadiazole. Thèse de Doctorat, Université abou bekr belkaid tlemcen.
- [69] **S. Satsumabayashi, S. Motoki, H. Nakano** (1976). Reactions of azines with diphenylketene, *Journal of Organic Chemistry*, 41(1), 156–157.
- [70] **J. Safari, et S. Gandomi-Ravandi** (2014), Structure, synthesis and application of azines: a historical perspective, review, 4, 46224.
- [71] **J. Barluenga, S. Fustero, N. Gómez, V. Gotor** (1982), A New Method for the Synthesis of Unsymmetric Azines: Alkylidene Group Exchange between Azines and Imines. *Synthesis*, 11, 966-967.
- [72] **Q. Sha, Y. Ling, W. Wang, Y. Wei** (2013). Capture of In Situ Generated Diazo Compounds or Copper Carbenoids by Triphenylphosphine: Selective Synthesis of trans-Alkenes and Unsymmetric Azines via Reaction of Aldehydes with Ketone-Derived N-Tosylhydrazones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 355(11-12), 2145–2150.
- [73] **J. Safari, S. Gandomi-Ravandi** (2014). Structure, synthesis and application of azines: a historical perspective. *RSC Adv.*, 4(86), 46224–46249.
- [74] **T. Takeda, R. Sasaki, S. Yamauchi, T. Fujiwara** (1997), Transformation of Ketones and Aldehydes to gem-Dihalides via Hydrazones Using Copper (II) Halides. *Tetrahedron*, 53(2), 557–566.

## *Références bibliographique*

---

- [75] **C. RONSSERAY** (2011), Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multicomposants et Synthèses d'hétérocycles. Thèse de Doctorat, Ecole Polytechnique Paris Tech.
- [76] **R. R. Phillips** (2011), The Japp-Klingemann Reaction. *Organic Reactions*, 143–178.
- [77] **S.E. Denmark, T. Weber, D.W. Piotrowski** (1987), Organocerium Additions to SAMP-Hydrazones: General Synthesis of Chiral Amines. *Journal of the American Chemical Society*, 109, 2224-2225.
- [78] **M.I. FESKE, A.B. SANTANILLA, J.L. LEIGHTON** (2010), Allylation of N-Heteroaryl Hydrazones. *Organic Letters*, 12, 688 – 691.
- [79] **H. EL KHADEM, Z. M. EL-SHAFEI, M. M. MOHAMMED-ALI** (1964). The Action of Acetic Anhydride on Osazones and Hydrazones. *The Journal of Organic Chemistry*, 29(6), 1565–1567.
- [80] **E.M. Kaiser, F.E. Henoch, C.R. Hauser** (1968). Formation of 1,1-dianions of hydrazones by certain bases. N,N-Dialkylation with halides. Decomposition to form hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society*, 90(26), 7287–7291.
- [81] **J.R. Dimmock, S.C. Vashishtha, J.P. Stables** (2000), Anticonvulsant properties of various acetylhydrazones, oxamoylhydrazones and semicarbazones derived from aromatic and unsaturated carbonyl compounds, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 241-248.
- [82] **S. Rollas et Ş.G. Küçükgülzel** (2007), Biological Activities of Hydrazone Derivatives, *Review*, 12, 1910-1939.
- [83] **S. Huma H. Zaidi, A. Hai, B.R. Abo Nawar** (2018), Properties and Uses of Substituted Hydrazones, *Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry*, 1, 17-21.
- [84] **M. Bruno, B. Trucchi, D. Monti, S. Romeo, M. Kaiser, L. Verotta** (2013), Synthesis of a Potent Antimalarial Agent through Natural Products Conjugation, *ChemMedChem Communications*, 8, 221 – 225.
- [85] **S.G. Küçükgülzel, S. Rollas, H. Erdeniz, M. Kiraz** (1999), Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazone-3-oxobutyrate, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 153-160 .
- [86] **L. Bukowski, M. Janowiec** (1996), 1-Methyl-1H-2-imidazo[4,5-b]pyridinecarboxylic acid and some of derivatives with suspected antituberculous activity. *Pharmazie*, 51(1), 27-30.

- [87] **J. Pandey, R. Pal, A. Dwivedi, K. Hajela** (2002), Synthesis of some new diaryl and triaryl hydrazone derivatives as possible estrogen receptor modulators, *Arzneimittel Forschung - Drug Research*, 52, 39-44.
- [88] **J-Y. Park, Y. Hirata, K. Hamada** (2012), Relationship between the dye/additive interaction and inkjet ink droplet formation, *Dyes and Pigments*, 95(3), 502–511.
- [89] **A. Mohammadi, B. Khalili, M. Tahavor** (2015), “Novel push–pull heterocyclic azo disperse dyes containing piperazine moiety: Synthesis, spectral properties, antioxidant activity and dyeing performance on polyester fibers”. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 150, 799-805.
- [90] **D.H. Song, H.Y. Yoo, J.P. Kim** (2007), Synthesis of stilbene-based azo dyes and application for dichroic materials in poly(vinyl alcohol) polarizing films, *Dyes and Pigments*, 75, 727-731.
- [91] **F. Chami, M.R. Wilson** (2010), Molecular Order in a Chromonic Liquid Crystal: A Molecular Simulation Study of the Anionic Azo Dye Sunset Yellow, *Journal of the American Chemical Society*, 132, 7794–7795.
- [92] **W. Huang, Y. Li, H. Lin, H. Lin** (2012), Colorimetric recognition of acetate anions in aqueous solution using charge neutral azo derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 86, 437–442.
- [93] **N.H. Nataj, E. Mohajerani, H. Nemati, A. Moheghi, M.R. Yazdanbakhsh, M. Goli, A. Mohammadi** (2013), Studying Optical and Nonlinear Optical Properties of Synthesized Azo Dyes Doped in Polymer and Liquid Crystal Using Birefringence and Z-Scan Techniques, *Journal of Applied Polymer Science*, 127, 456–462.
- [94] **L.N. Suvarapu, Y.K. Seo, S. Ok Baek, V.R. Ammireddy** (2012), Review on Analytical and Biological applications of Hydrazones and their Metal Complexes, *E-Journal of Chemistry*, 9(3), 1288-1304.
- [95] **N. Singh, R. Ranjana, M. Kumari, B. kumar** (2016), A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(3), 162-166.
- [96] **N. Haddad, J. Baron** (2002), Novel application of the palladium-catalyzed *N*-arylation of hydrazones to a versatile new synthesis of pyrazoles, *Tetrahedron Letters*, 43(12), 2171-2173.

- [97] **G.R. Humphrey, J.T. Kuethe** (2006). Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chemical Reviews*, 106(7), 2875–2911.
- [98] **S. Fustero, A. Simón-Fuentes, J.F. Sanz-Cervera** (2009). Recent Advances in the Synthesis of Pyrazoles. A Review. *Organic Preparations and Procedures International*, 41(4), 253–290.
- [99] **G. Zhang, J. Miao, Y. Zhao, H. Ge** (2012). Copper-Catalyzed Aerobic Dehydrogenative Cyclization of N-Methyl-N-phenylhydrazones: Synthesis of Cinnolines. *Angewandte Chemie*, 124(33), 8443–8446.
- [100] **O. Prakash, H.K. Gujral, N. Rani, S. P. Singh** (2000). Hypervalent Iodine Oxidation of Hydrazones of Some Nitrogen Heterocyclic Ketones and Aldehydes: An Efficient Synthesis of Fused 1,2,3-Triazoloheterocycles. *Synthetic Communications*, 30(3), 417–425.
- [101] **N. Menges, O. Sari, Y. Abdullayev, S.S. Erdem, M. Balci** (2013), Design and synthesis of pyrrolotriazepine derivatives: An experimental and computational study. *Journal of Organic Chemistry* 78 (11), 5184-5195.
- [102] **M. Balci**, (2020). Recent advances in the synthesis of fused heterocycles with new skeletons via alkyne cyclization. *Tetrahedron Letters*, 61 (24), 151994.
- [103] **D. Formenti, F. Ferretti, F. Ragaini** (2017). Synthesis of N-Heterocycles by Reductive Cyclization of Nitro Compounds using Formate Esters as Carbon Monoxide Surrogates. *ChemCatChem*, 10(1), 148–152.
- [104] **R. Cerri, A. Boido, F. Sparatore** (1979), oxidation and acid-catalyzed cyclization of aldehyde-2-aminophenylhydrazones. Alternative synthesis for 1,2,4-benzotriazines and benzimidazoles. *J Heterocyclic Chem*, 16, 1005.
- [105] **M.S.S. Palanki, J. Cao, C.P. Chow, E. Dneprovskaia, C.C. Mak, A. McPherson, V.P. Pathak, J. Renick, R. Soll, B. Zeng, G. Noronha** (2008), Development of novel benzotriazines for drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 3(12), 1-17.
- [106] **M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi, H. Wilde** (2006), Two-Step Syntheses of 3-Methyl and 3-Phenyl-1,2,4-Benzotriazines. *Heteroatom Chemistry*, 17, 166-172.
- [107] (a) **A.G. Montalban** (2011), “Heterocycles in Natural Product Synthesis”; Eds.; Wiley-VCH: New York, 299-339; (b) **D. Lednicer** (2007), “The Organic Chemistry of Drug Synthesis”; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 7, 84-216; (c) **T.**

**Eicher, S. Hauptmann** (2003), “The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications”; 2nd ed. Eds.; Wiley-VCH Verlag: Germany.

[108] **R. Sridhar, P.T. Perumal, S. Etti, G. Shanmugam, M.N. Ponnuswamy, V.R. Prabavathy, N. Mathivanan** (2004), Design, synthesis and anti-microbial activity of 1*H*-pyrazole carboxylates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 6035–6040.

[109] **D. Raffa , O. Migliara , B. Maggio , F. Plescia , S. Cascioferro , M.G. Cusimano , G. Tringali , C. Cannizzaro , F. Plescia** (2010), Pyrazolobenzotriazinone Derivatives as COX Inhibitors: Synthesis, Biological Activity, and Molecular-Modeling Studies, *Arch Pharm Chemistry in Life Sciences*, 10, 631–638.

[110] **M.D. Altıntop, A. Ozdemir, S. Ilgin, O. Atli**(2014), Synthesis and Biological Evaluation of New Pyrazole-based Thiazolyl Hydrazone Derivatives as Potential Anticancer Agents, *Letters in Drug Design & Discovery*, 11(7), 833-839.

[111] **O.I. El-Sabbagh, M.M. Baraka, S.M. Ibrahim, C. Pannecouque, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, A.A. Rashad** (2009), Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3746–3753.

## *Références bibliographique*

---

- [112] **M. Abdel-Aziz, G.A. Abuo-Rahma, A.A. Hassan** (2009), Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3480–3487.
- [113] (a) **R.A. Steinman, A.M. Brufsky, S. Oesterreich** (2012), Zoledronic acid effectiveness against breast cancer metastases - a role for estrogen in the microenvironment, *Breast Cancer Research*, 14(5), 213; (b) **R. Mishra, S. Ganguly** (2012), Imidazole as an anti-epileptic: an overview, *Medicinal Chemistry Research*, 21, 3929-3939.
- [114] **Q.A. McKELLAR, E.W. SCOTT** (1990), The benzimidazole anthelmintic agents-a review, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 13, 223-247.
- [115] **A.P. Piccionello, A. Guarcello** (2010), Bioactive Compounds Containing Benzoxadiazole, Benzothiadiazole, Benzotriazole, *Current Bioactive Compounds*, 6(4), 266-283.
- [116] **B.V. Suma, N.N. Natesh, V. Madhavan** (2011), Benzotriazole in medicinal chemistry: An overview, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(6), 375-381.
- [117] **I. Briguglio, S. Piras, P. Corona, E. Gavini, M. Nieddu, G. Boatto, A. Carta** (2015), Benzotriazole: An overview on its versatile biological behavior, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 612-648.