

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI, TIZI-OUZOU

FACULTÉ DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



MEMOIRE DEMASTER

Spécialité : Chimie

Option : Chimie Pharmaceutique

Présenté par :

M^{elle} Messad BEN LAZIZ et M^{elle} Karima AMANZOUGAGHENE

Thème :

Etude de la Réactivité et Caractérisation de quelques Molécules Thérapeutiques sur les Métaux de Transition. Application Biologique.

Soutenue le 10 Juillet 2016 devant la commission d'examen :

M^{me} F.DERRIDJ	Maître de conférences classe A à UMMTO Présidente
M^{me} N. KHALDI	Maître Assistante classe A à UMMTO Examinatrice
M^{me} N. TABTI	Maître Assistante classe A à UMMTO Examinatrice
M^{me} N.KICHOU	Maître de Conférences classe B à UMMTO Rapporteur

2015-2016



On dédie ce modeste travail :

*À nos parents, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de
l'amour dont ils ne cessent de nous combler. Que dieu leurs
procure bonne santé et longue vie.*

*À nos frères et sœurs sans oublier nos grands -parents. À nos
amis et tous ceux qui nous sont chers au monde.*



Remerciements

En premier lieu, nous remercions Dieu le tout-puissant de nous avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie pharmaceutique de l'Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou.

Nous remercions chaleureusement Madame **KICHOU Nora**, Maître de Conférences classe B à l'Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou pour l'intérêt constant qu'elle nous a porté à ce travail en acceptant de le diriger, sa disponibilité, son orientation et ses compétences mais aussi et surtout pour ses qualités humaines. Qu'elle trouve ici notre profonde gratitude.

Nous remercions vivement Madame **DERRIDJ Fariza**, Maître de Conférences classe A à l'Université de Tizi-Ouzou, qui nous fait le grand honneur de présider le jury de soutenance.

Nous tenons à remercier Madame **KHALDI Nassima** et **TABTI Nawel**, Maîtres Assistantes classe A à l'Université de Tizi-Ouzou, de bien vouloir examiner ce travail.

Nous tenons également à remercier tous les enseignants qui nous ont fait profiter de leur savoir, tout au long de notre chemin d'étude.

Pour finir, nous adressons tous nos remerciements à nos familles et à tous nos amis.

Merci pour votre soutien.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations et symboles

Introduction 1

Chapitre I : Rappels Bibliographiques

I.1 Les ligands 2

I.1.1 L'isonicotinohydrazide 2

I.1.2 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide 3

I.2. Les métaux de transition 4

I.2.1 Cobalt 4

I.2.2 Nickel 5

I.2.3 Cuivre 5

I.2.4 Zinc 6

I.3 Techniques expérimentales de caractérisation 6

I.3.1 Méthodes physiques et chimiques d'analyse 6

I.3.1.1 Point de fusion 6

I.3.1.2 Gravimétrie 7

I.3.1.3. Conductimétrie 7

I.3.2. Méthodes spectrales d'analyse 7

I.3.2.1 Principe de la spectroscopie infrarouge 7

I.3.2.2 Spectroscopie UV-Visible 8

Chapitre II Synthèse des Complexes et Caractérisation des Ligands et leurs Complexes

II. Synthèse et caractérisation des complexes 10

II.1. Synthèse des complexes de coordination à base de l'INH	10
II.1.1. Synthèse classique des complexes	10
II.1.2. Synthèse par micro-onde	11
II.1.3. Synthèse par voie hydrothermale	12
II.2.Synthèse des complexes de coordination à base de 2-(Phenylcarbamoyle) benzohydrazide)	13
II.2.1. Synthèse Classique des Complexes	13
II.2.2. Synthèse des complexes par micro-onde	14
II.2. 3. Synthèse des complexes par voie hydrothermale	14
II.3. Caractérisations des ligands et leurs complexes.....	14
II.3.1.Caractérisation du ligand isonicotinohydrazide et ses complexes.....	14
II.3.1.1. Etude par spectroscopie IR de l'INH et ses complexes.....	14
II.3.1.2. Etude par spectroscopie UV-Visible de l'INH et ses complexes	19
II.3.2. Caractérisation physique et chimique des complexes	22
II.3.2 .1. Etude gravimétrie des complexes de l'INH.....	24
II.4.Caractérisation du ligand « 2-(Phenylcarbamoyle)benzohydrazide» et son complexes	25
II.4.1. Caractérisation par spectroscopie IR du ligand PBH et son complexe	25
II.4.1.1. Etude par spectroscopie UV-Visible du ligand et son complexe	27
II.4.2. Caractérisation des complexes PBH-Cu.....	28
II.4.2.1. Etude gravimétrique	29

Chapitre III : Activité antibactérienne

III. Introduction	32
III.1.Evaluation de l'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes.....	33
III.1.1.Origine et choix des souches bactériennes	33

III.1.1.1. Escherichia coli	33
III.1.1.2 Staphylococcus aureus	34
III.1.2 Principe général de l'antibiogramme standard en milieu gélosé (Méthode des disques)	34
III.1.2.1.Préparation des disques	35
III.1.2.2.Milieu de Culture	35
III.1.2.3. Préparation de l'inoculum	35
III.1.2.4 Lecture.....	35
III.2.Résultats de l'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes.....	36
Conclusion.....	42

Bibliographie

Liste des figures.

Figure 1: Formule de la 4-pyridinecarbohydrazide.

Figure 2: Synthèse de la 2-(phenylcarbamoyle)benzohydrazide.

Figure 3: Spectre IR du ligand INH.

Figure 4 Spectre IR du complexe $[\text{Co}(\text{INH})_3](\text{NO}_3)_3$.

Figure 5: Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{INH})_3](\text{NO}_3)_2$

Figure 6: Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{INH})_3](\text{NO}_3)_2$.

Figure 7: Spectre IR du complexe $[\text{Zn}(\text{INH})_3](\text{NO}_3)_2$.

Figure 8: Spectre électronique d'absorption du ligand INH dans l'eau distillé.

Figure 9: Spectre UV du complexe INH-Co dans l'eau distillé.

Figure 10: Spectre UV du complexe INH-Ni dans l'eau distillé.

Figure 11: Spectre UV du complexe INH-Cu dans l'eau distillé.

Figure 12: Spectre UV du complexe INH-Zn dans l'eau distillé.

Figure 13: Structure du complexe INH-M (M: Ni, Co, Cu et Zn).

Figure 14: Spectre IR du ligand PBH.

Figure 15: Spectre IR du Complexe $[\text{Cu}(\text{PBH})_2(\text{NO}_3)_2]$.

Figure 16: Spectre UV du ligand PBH dans le DMSO.

Figure 17: Spectre UV du complexe $[\text{Cu}(\text{PBH})_3](\text{NO}_3)_2$ dans le DMSO.

Figure 18: Structure du complexe $[\text{Cu}(\text{PBH})_3](\text{NO}_3)_2$.

Liste des tableaux

Tableau 1: Conditions opératoires de synthèse des complexes par voie classique.

Tableau 2: Conditions opératoires de synthèse des complexes par Micro – Onde.

Tableau 3: Les conditions opératoires de synthèse des complexes isolés par voie hydrothermale.

Tableau 4: Les conditions opératoires et la notation des complexes.

Tableau 5: Résultats des Etudes Physiques et Chimiques des Complexes.

Tableau 6: Résultat du dosage gravimétrique.

Tableau 7: Les principales vibrations du ligand INH et ses complexes.

Tableau 8: Transitions électroniques des complexes de l'INH.

Tableau 9: Résultats d'étude physique et chimique du complexe.

Tableau 10: Résultats de l'étude gravimétrique.

Tableau 11: Images de l'activité antibactérienne du ligand INH, ses complexes et PBH-Cu.

Tableau 12: Résultats de l'activité antibactérienne du INH, PBH et leurs complexes sur E.Coli.

Tableau 13: Résultats de l'activité antibactérienne de INH, PBH et leurs complexes sur S.aureus.

Tableau 14: CMI (mg/ml) des deux souches sur les différents composés.

Tableau 15: Diamètres des zones en (mm) et les pourcentages d'inhibition des composés vis-à-vis les souches utilisées.

Liste des abréviations :

Abs : Absorbance

cm :Centimètre

CMI :Concentration minimale d'inhibition

°C :Degrés Celsius

DMSO :diméthylsulfoxyde

E.coli : Escherichia coli

Fig :Figure

g :Gramme

IR :Infrarouge

INH :Isonicotinohydrazide

M :Masse molaire

µm :Micromètre

MH:Milieu de culture Müller Hinton

mg : Miligramme

ml : Millilitre

mmol :Milli-mole

min :Minute

nm :Nanomètre

λ:Nombre d'onde

Ω :Ohm

% :Pourcentage

PBH:2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide .

P_f(°C) : Température de fusion

R(%) :Rendement

S.aureus: Staphylococcus aureus

t% : Teneur

UV :Ultraviolet

USTHB : Université des Sciences et de Technologie de Houari Boumediene

La chimie des métaux a trouvé un grand nombre d'applications grâce à l'immense potentiel d'optimisation des complexes métalliques. Les propriétés de ces complexes varient en fonction du centre métallique et des ligands coordonnés. Le choix de ces derniers est tributaire des caractéristiques désirées.

Au cours des dernières décennies, l'importance des complexes métalliques s'est accrue du fait de la diversification de leur utilisation notamment dans la synthèse organique, la catalyse, l'industrie pharmaceutique, biologie et en chimie bio-inorganique [1-2].

Dans cette étude, nous apportons notre modeste contribution à cette avancée. Nous nous sommes, en effet, intéressés aux complexes métalliques à base de ligands à effets thérapeutiques et leurs applications en Biologie.

Dans les macromolécules biologiques, les principaux sites de chélation sont des atomes d'azote, d'oxygène et de soufre, parmi ces importants ligands, nous pouvons citer l'hydrazide isonicotinique et le 2-(Phenylcarbamoyl) benzohydrazide et leurs dérivés, qui constituent une classe intéressante d'agents chélatants, en se coordonnant aux ions métalliques, elles forment des complexes stables qui peuvent servir comme modèle pour mimer les réactions biologiques[3]. L'hydrazide isonicotinique est un antibiotique utilisé pour le traitement de la tuberculose, il est efficace contre les mycobactéries [4-6]. Le 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide et ses dérivés possèdent diverses caractéristiques biologiques telles que des activités anti-inflammatoires, anticancéreux, antibactériennes, anti-tumorales[7-9].

Une recherche bibliographique approfondie montre que la chimie de coordination de ces deux ligands est un sujet de recherche vaste et intéressant [10-13]. Pour cela, leur réactivité sur quelques éléments de transition a été étudiée.

Dans notre travail, nous avons retenus quatre métaux, notamment le Cobalt (Co), le Nickel(Ni), le Cuivre(Cu) et le Zinc(Zn).

Ce manuscrit englobe deux aspects, dont le premier est basé principalement sur la complexation de ces deux ligands thérapeutiques par quelques métaux de transition, il porte également sur l'utilisation de quelques techniques expérimentales afin de caractériser et dévaloriser ces complexes.

Le second aspect est consacré à une évaluation de l'activité antibactérienne des ligands et des complexes isolés afin de déterminer leurs efficacité contre deux bactéries : Eschérichia Coli et staphylococcus aureus qui pouvant être pathogène pour l'homme.

Nous dégagerons, en conclusion, les résultats les plus marquants de cette étude.

I.1 Les ligands

I.1.1 L'isonicotinohydrazide

La chimie des hydrazides a été intensément étudiée au cours des dernières années en raison de sa vaste aptitude à la chélation des ions métalliques en particulier des métaux de transition. L'intérêt particulier dans les activités antibactériennes des hydrazides en général a continué à monter en flèche depuis la découverte d'isoniazide dans le traitement de la tuberculose [14].

L'isoniazide, également appelé isonicotinyl hydrazine (INH) ou hydrazide de l'acide isonicotinique est un dérivé de l'acide nicotinique, revêt une importance particulière. Il fut décrit pour la première fois par MEYER et MALLY en 1912. Mais c'est bien plus tard, le 23 décembre 1951 que GRUNBERG et SCHNITZER ont mis en évidence les principes de son activité tuberculostatique. Ce qui fut confirmé par les travaux de BERSTEIN et ses Collaborateurs 10 Juin 1952 [15].

L'utilisation de l'INH contre la tuberculose ayant donné des résultats très appréciables. Ainsi au fur et à mesure de l'avancement des connaissances en particulier sur la génétique et la biochimie des mycobactéries, plusieurs hypothèses ou modèles ont été proposés pour tenter d'expliquer le mode d'action de cette molécule.

L'INH possède une activité antibactérienne très faible voire nulle en dehors du genre mycobacterium : les autres bactéries telles que Escherichia coli sont capables de croître en présence de concentrations en INH supérieures à 1 µg/ml [16].

Les acides carboxyliques hydrazides dont l'isonicotinique hydrazide sont intensivement étudiés dans la chimie de coordination en raison de l'activité biologique de leurs complexes. Les propriétés des complexes de l'hydrazide isonicotinique sont dus à la présence de plusieurs atomes donneurs et régit par la nature du centre de coordination et le solvant.

Il a été suggéré que le groupe carbonyle liaison (C = O) de l'hydrazide est responsable de leurs activités biologiques telles que anti-tumorale, antibactérienne et antifongique [17].

L'hydrazide isonicotinique appelé aussi 4-pyridinecarbohydrazide est de formule $C_6H_7N_3O$ est sous forme de cristaux blanc dont la masse molaire est de $M=137,14g/mol$ et de point de fusion égale à $168^{\circ}C$.

La figure 1 représente la formule développée de l'INH.

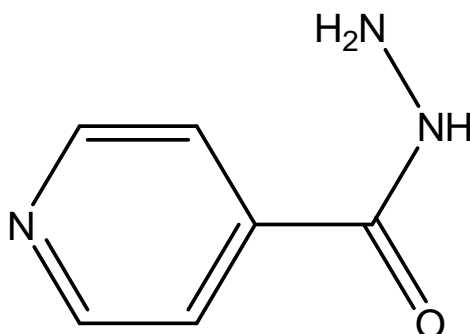


Figure 1: Formule de la 4-pyridinecarbohydrazide

I.1.2 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide

Cliniquement, l'activité biologique est le résultat de l'interaction d'un composé chimique avec un organisme humain. L'activité biologique dépend de la structure du composé et de ses caractéristiques physico-chimiques, ainsi que l'entité biologique et son mode de traitement thérapeutique [18].

La synthèse du composé hétérocyclique a toujours attiré l'attention du chimiste au fil des années, principalement en raison de leurs propriétés biologiques importantes [19].

Le Benzohydrazide et leurs dérivés sont des molécules poly fonctionnels portant des fonctions -CO-, -NH- et -NH₂ dans leurs structures [20].

La chimie des dérivés substitués du benzohydrazide est un sujet important dans la synthèse organique au cours des dernières années, ils ont été signalés possédant diverses caractéristiques biologiques telles que des activités anti-inflammatoire, anticancéreux, antibactérienne, anti-tumoral [7-9].

Les applications de la benzohydrazides sont rapportées dans la chimie médicinale et analytique. En raison de la présence à la fois de l'azote ou des atomes d'oxygène donneurs dans les ossatures de ces types de ligands. Ils coordonnent facilement avec un large éventail d'ions de métaux de transition en donnant des complexes métalliques stables et intensément colorés, dont certains se sont révélés présenter des propriétés physiques et chimiques intéressantes et des activités biologiques potentiellement utiles.

Le 2-(phenylcarbamoyl)benzohydrazide (**3**) utilisée comme ligand, est synthétisée en collaboration avec le laboratoire de chimie organique groupe d'hétérocycle à l'USTHB

d'Alger, il se présente comme une poudre blanche avec une masse molaire de 255 g/mol et un point de fusion de 189 °C.

Il a été obtenu par l'addition du 2-phenyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one(1) avec un excès d'hydrazine (2) dans l'éthanol, le mélange réactionnel est soumis sous irradiations micro-ondes pendant 5 min à 300 W, et sous agitation à reflux pendant 2h. (Fig. 2)

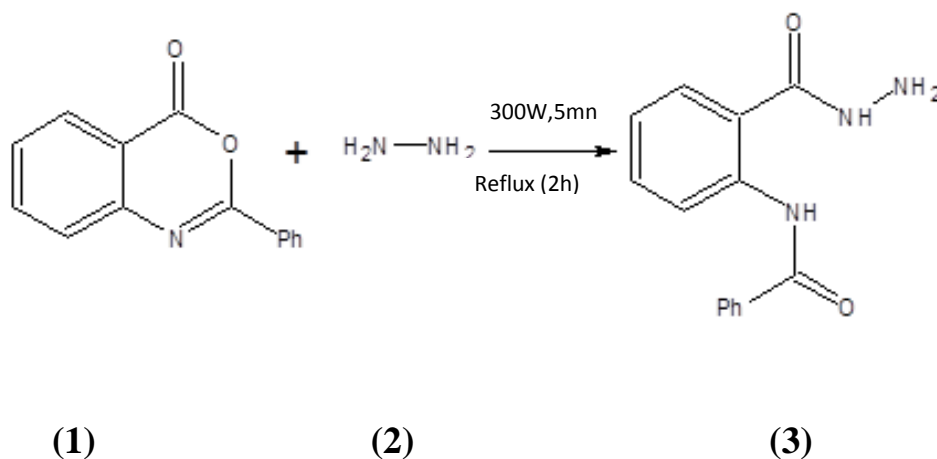


Figure. 2 : Synthèse de la 2-(phenylcarbamoyl)benzohydrazide.

I.2. Les métaux de transition

Les éléments de transition représentent une large fraction de la classification périodique. Ils s'insèrent entre la colonne 3 à 13 du tableau périodique, leur configuration électronique externe reste en principe la même, avec une orbitale *s* saturé à quelques exceptions tel que le cuivre pour laquelle l'orbitale *n* est occupé que par un seul électron, pour satisfaire la règle de Hund. Ils ont une chimie extrêmement riche, de multiple degré d'oxydation, de nombreux types de liaison, des complexes moléculaires de structure très variables. Ils sont très utilisés pour leur réactivité en catalyse et comme centres actifs en chimie biologique [21].

I.2.1 Cobalt

Le cobalt est le premier métal de transition du groupe VIII_B, il possède une configuration électronique externe de [Ar] 3d⁷4s². Il n'existe à l'état naturel que sous la forme d'un seul isotope, isotope stable ⁵⁹Co. Cependant, 28 radio-isotopes artificiels ont été caractérisés, le plus « stable » étant le ⁶⁰Co avec une demi-vie 5,2714 ans, suivi de ⁵⁷Co avec une demi-vie de 271,79 jours, de ⁵⁶Co (77,27 jours) et ⁵⁸Co (70,86 jours). Tous les autres isotopes ont une demi-vie inférieure à 18 heures et pour la majorité d'entre eux

inférieure à une seconde. Le cobalt possède également 11 isomères nucléaires, tous ayant une demi-vie inférieure à 15 minutes.

Certains de ses isotopes radioactifs dont le cobalt 60, utilisés dans la recherche et en médecine nucléaire, par exemple sous forme d'aiguilles pour tuer des cellules cancéreuses.

À dose infime, c'est un oligoélément; il est présent dans la vitamine B 12, et utilisé contre l'anémie, car favorisant les globules rouges [22].

I.2.2 Nickel

Le nickel est un métal blanc argenté de structure $[\text{Ar}] 3d^8 4s^2$, appartenant au groupe de fer. C'est un métal résistant à l'oxydation et à la corrosion, cette qualité va lui permettre d'être utilisé sur une vaste gamme d'alliages [23].

Le nickel est aussi présent dans l'organisme à très petite dose et intervient dans divers processus biologiques. Pour un individu de 75 kg la teneur totale en nickel de son organisme est évaluée à environ 11 mg. Au sein de l'organisme, le nickel intervient dans le métabolisme des acides ribonucléique, comme il joue le rôle d'un régulateurs de plusieurs systèmes enzymatiques, intervient dans la combustion des graisses et des hydrates de carbone (glucide: sucre). Et aussi l'activation des amylases qui sont des enzymes permettant de dégrader l'amidon présente dans la salive et au niveau du pancréas [24].

I.2.3 Cuivre

Le cuivre est un métal de couleur rouge orangé ductile et malléable, c'est un élément essentiel pour la plupart des formes de vie, il existe dans les plantes et les animaux et joue un rôle important dans le métabolisme humain.

Le cuivre ($Z=29$) est un élément de transition de structure $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^1$, appartenant au même groupe du tableau périodique que l'or et l'argent. Il fait partie de la première série des métaux de transition. Ses composés sont caractérisés par la présence de niveaux électroniques 3d incomplets. Ce métal a quatre états d'oxydation : $\text{Cu}(0), \text{Cu}(I), \text{Cu}(II), \text{Cu}(III)$.

En solution, le cuivre se retrouve généralement à deux degrés d'oxydation: +1 et +2 [25].

Le cuivre possède seulement deux isotopes stables dont les masses et abondances naturelles sont : ^{63}Cu (69,17 %) et ^{65}Cu (30,83 %). Il est impliqué dans les transports d'électrons dans la cellule humaine. Il participe activement à l'homéostasie du cycle du fer,

du glucose ou du cholestérol. On peut également citer son rôle majeur dans la croissance et le maintien des os.

I.2.4 Zinc

Le Zinc possède une configuration électronique externe de $[Ar] 3d^{10} 4s^2$, il appartient à la classe des métaux blancs, il a une teinte gris-bleuâtre, c'est le troisième métal de transition le plus élaboré par l'homme après le fer et le cuivre, mais aussi second plus utilisé par les organismes vivants, toujours après le fer, mais avant le cuivre, il est très répandu dans la nature, où il représente environ 0,02% de l'écorce terrestre. Il s'y présente sous forme de sulfure (ZnS), de carbonate ($ZnCO_3$), d'oxyde (ZnO), en association avec d'autres minéraux.

Le zinc possède cinq isotopes stables, leurs masses et abondances naturelles sont : ^{64}Zn (48,27 %), ^{66}Zn (27,90 %), ^{68}Zn (18,80 %) et ^{70}Zn (0,63 %) et ^{67}Zn (4,10 %). Il n'a qu'un seul état d'oxydation (2+) ce qui lui confère une stabilité réactive dans un milieu cellulaire gouverné par les processus d'oxydoréduction. Le zinc est un élément nutritif essentiel. C'est un constituant des métallo-enzymes, qui joue un rôle important dans le métabolisme des acides nucléiques et dans la synthèse des protéines [26].

I.3 Techniques expérimentales de caractérisation

I.3.1 Méthodes physiques et chimiques d'analyse

I.3.1.1 Point de fusion

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond, passe de l'état solide à l'état liquide.

Les points de fusion des composés étudiés ont été déterminés en utilisant des tubes capillaires à l'aide d'un appareil digital de type Melting point Apparatus, SMP30, dont la température maximale est fixée à 390°C.

I.3.1.2 Gravimétrie

Cette méthode permet de doser l'élément métallique présent dans les complexes. Ces derniers, sont calcinés au four de type DELECT-HORN, sous forme d'oxyde, à des températures élevées s'étalant de 600 à 850°C pendant 6 heures. La masse du résidu de calcination permet de déduire la teneur en métal.

Toutes les opérations de calcination sont réalisées dans des creusets en céramique dans un four à moufle, au Laboratoire de chimie physique de pédagogie du département de chimie de l'UMMTO.

I.3.1.3. Conductimétrie

La conductimétrie molaire des espèces solides dans des solvants, nous permet de déterminer la nature électrolytique des composés étudié.

Les mesures, réalisées à température ambiante, sont effectuées sur un appareil de type W.T.W. cond 1970i préalablement étalonné par une solution de KCl (10⁻²M).

La mesure affichée par le conductimètre, désigne la conductivité spécifique λ exprimée en $\Omega^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$, qui se trouve liée à la conductivité molaire $\lambda_M(\Omega^{-1} \cdot \text{Cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1})$ par la relation :

$$\lambda_M = \lambda / C_M$$

Où C_M indique la concentration du complexe exprimée en mole cm^{-3} .

I.3.2. Méthodes spectrales d'analyse

I.3.2.1 Principe de la spectroscopie infrarouge

La spectroscopie d'absorption infrarouge est une technique d'analyse structurale fonctionnelle basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons [27]. Elle est utile pour déterminer les types de liaisons (groupement fonctionnels) présentes dans une molécule. Elle nous a permis de déterminer les sites qui interviennent dans la formation des liaisons dans les complexes, en comparant les spectres IR des complexes à ceux des ligands correspondants.

Le domaine qui représente le plus grand intérêt pour le chimiste est très limité et s'étend de 4000 à 600 cm^{-1} . Les molécules absorbent l'énergie de ces radiations en modifiant leurs énergies de vibration.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été mesurés entre 400 et 4000 cm^{-1} , par un spectrophotomètre IR de marque PERKIN ELMER 655 SPIR.

I.3.2.2 Spectroscopie UV-Visible

La technique de spectrophotométrie ou d'absorptiométrie nous renseigne sur le mode de coordination de l'ion central avec le ligand elle est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-Visible d'une énergie élevée ($\lambda = 200 - 800 \text{ nm}$) permettant aux électrons de valence des atomes et des molécules de passer d'un état fondamental à un état excité (transitions électroniques).

Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption [26].

La loi de Beer-Lambert qui relie l'absorbance à la concentration :

$$A = \epsilon c l$$

Où :

l : longueur de la cellule ou trajet optique

ϵ : coefficient d'absorptivité de l'espèce

c : concentration de l'espèce en question

Cette loi, qui ne concerne que la fraction de la lumière absorbée, est vérifiée dans les conditions suivantes :

- La lumière utilisée doit être monochromatique;
- Les concentrations doivent être faibles;
- La solution ne doit être ni fluorescente ni hétérogène;

- Le soluté ne doit pas donner lieu à des transformations photochimiques;
- Le soluté ne doit pas donner des associations variables avec le solvant.

Les spectromètres UV-Visible permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de la transmittance, ou de l'absorbance, en fonction des longueurs d'onde repérées en abscisses (en nanomètres).

Des analyses qualitatives sont effectuées sur tous les composés, sur un spectrophotomètre UV-Visible de marque JENWAY-6800. Les longueurs d'onde maximales sont obtenues directement par un balayage entre 200 et 900 nm. Des cuves en quartz de 1cm de trajet optique sont utilisées.

Dans ce chapitre, nous rapportons les procédures de synthèse d'une série de complexes à base des ions métalliques suivants : Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II) vis à vis deux ligands à effets thérapeutiques. Les ligands retenus pour cette étude, comme il a été signalé antérieurement, sont l'isonicotinohydrazide et le 2-(Phenylcarbamoyl) benzohydrazide, notés respectivement INH et PBH.

Ces complexes ont été isolés à l'état de poudre en adoptant trois méthodes de synthèse, en l'occurrence, la synthèse classique (à reflux), la synthèse par micro-onde et la synthèse hydrothermale.

II. Synthèse et caractérisation des complexes

II.1. Synthèse des complexes de coordination à base de l'INH

II.1.1. Synthèse classique des complexes

À partir d'un mélange d'une solution méthanoïque (5ml) de nitrate de métal hydraté (1 mmol) et d'une solution méthanoïque (10 ml) du ligand (0,274g, 2mmol), un précipité apparaît instantanément. Le mélange est maintenu sous chauffage à 60°C et sous agitation pendant 20 min. Après refroidissement les précipités obtenus sont filtrés puis lavés avec du méthanol et enfin séchés pendant quelques jours à l'étuve à 60°C.

Le tableau 1 résume les conditions opératoires de synthèse.

Tableau1: Conditions Opératoires de Synthèse des Complexes par Voie Classique

m Sels(g)	m_{INH}(g)	pH	R(%)
Cu(NO₃)₂, 3H₂O 0,241	0,274	8,80	34
Co(NO₃)₂, 6H₂O 0,291	0,274	4,10	33
Ni(NO₃)₂, 6H₂O 0,228	0,274	4,35	40
Zn(NO₃)₂, 6H₂O 0,261	0,274	4,37	35

II.1.2. Synthèse par micro-onde

Les technologies de micro-ondes ont eu un impact considérable sur la chimie en augmentant la vitesse apparente de réaction, en améliorant les rendements et enfin en permettant l'obtention de produits plus propres grâce à une sélectivité améliorée. Aujourd'hui, les appareillages permettent les contrôles simultanés de la puissance, du temps d'irradiation, de la pression, de l'agitation ainsi que du contrôle et de la mesure de la température. Ces paramètres sont essentiels pour une meilleure compréhension de la réactivité des composés organiques et inorganiques sous micro-ondes [28].

Par micro-onde, le procédé consiste à mélanger 1 mmole de nitrate de métal dissoute dans 5 ml de méthanol à 2 mmoles du ligand dissout dans 10 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est soumis sous l'irradiation micro-ondes pendant 10 secondes à une puissance de 300 W, après refroidissement les précipités obtenus sont filtrés puis lavés avec du méthanol, séchés pendant quelques jours à l'étuve à 60°C.

Le tableau 2 résume les conditions opératoires de synthèse des complexes par micro-onde.

Tableau 2: Conditions Opératoires de Synthèse des Complexes par Micro-Onde.

m Sels (g)	m INH (g)	pH	R(%)
Cu(NO₃)₂, 3H₂O 0,241	0 ,274	8,80	81
Co(NO₃)₂, 6H₂O 0,291	0 ,274	4,10	66
Ni(NO₃)₂, 6H₂O 0,228	0 ,274	4,35	75
Zn(NO₃)₂, 6H₂O 0,261	0 ,274	4,37	64

II.1.3. Synthèse par voie hydrothermale

La réactivité des ligands , sur les métaux de transition , est appréhendée dans notre travail, en adoptant une technique de synthèse pas très souvent utilisée pour la préparation des composés de coordination, à savoir, la synthèse hydrothermale. Cette dernière, est plus fréquemment utilisée pour l'élaboration de composé microporeux et méso poreux. Néanmoins, ce procédé s'est révélé une méthode de choix qui permet un contrôle permanent des paramètres de synthèse : durée de la synthèse, rapport molaire et température du milieu réactionnel [29].

Par voie hydrothermale, le même milieu réactionnel (Ligand- Métal dans le méthanol) est transvasé dans une bombe de minéralisation téflon. Le réacteur est introduit dans un four porté à 100°C pendant une demi-heure. Après ce temps, le mélange est récupéré, filtré, lavé à méthanol. Il est ensuite séché à l'étuve (60°C) pendant quelques jours.

Dans ces conditions, la synthèse hydrothermale n'a pas favorisé la complexation de l'isonicotinohydrazide, avec le cuivre (II).

Le tableau 3 englobe les conditions opératoires de synthèse des complexes isolés par voie hydrothermale.

Tableau 3 : Conditions opératoires de synthèse des complexes isolés par voie hydrothermale.

m_{Sels}(g)	m_{INH}(g)	pH	R(%)
Cu(NO₃)₂, 3H₂O 0,241	0,274	8,80	/
Co(NO₃)₂, 6H₂O 0,291	0,274	4,10	49
Ni(NO₃)₂, 6H₂O 0,228	0,274	4,35	71
Zn(NO₃)₂, 6H₂O 0,261	0,274	4,37	62

II.2. Synthèse des complexes de coordination à base de 2-

(Phenylcarbamoyle)benzohydrazide)

II.2.1. Synthèse Classique des Complexes

On a dissout 0,51g (2mmol) du ligand PBH dans 15ml d'éthanol à chaud dans la quel ont a ajouté 0,29g (1mmol) de nitrate de métal dans 10ml d'éthanol. Le mélange est chauffé à reflux sous agitation pendant 30mn. Aucun précipité n'a été formé.

La littérature relate que l'ajout d'une base au milieu réactionnel de synthèse s'est révélé favorable au renforcement du pouvoir complexant des ligands vis à vis du métal [30]. Pour cela, quelques gouttes de l'ammoniaque sont ajoutées jusqu'à pH=9, le mélange est chauffé à reflux sous agitation pendant 30mn. Un précipité bleu se forme qu'avec le Cu(II), le mélange est récupéré, filtré, lavé à l'éthanol. Il est ensuite séché à l'étuve (60°C) pendant quelques jours.

Tableau 4: Conditions opératoires de la synthèse classique.

m_{Sels}(g)	m_{PBH} (g)	pH	pH après l'ajout d'une base	R(%)
Co(NO₃)₂, 6H₂O 0,291	0,274	8,80	9	/
Ni(NO₃)₂, 6H₂O 0,228	0,274	4,10	9	/
Cu(NO₃)₂, 3H₂O 0,241	0,274	4,35	9	25
Zn(NO₃)₂, 6H₂O 0,261	0,274	4,37	9	/

II.2.2. Synthèse des complexes par micro-onde

Le mélange réactionnel est soumis sous l'irradiation micro-ondes pendant 5, 10, 15, 20, 30, 35, 40 et 45s à 300 W. Ces conditions défavorisent la formation des complexes.

II.2. 3. Synthèse des complexes par voie hydrothermale

Le même milieu réactionnel est transvasé dans un réacteur. Le réacteur est introduit dans un four porté à 100°C pendant 30 mn, une heure, une heure et demi et deux heures, aucun complexe n'a été obtenu. Probablement, la température et la durée expérimentales, n'ont pas donné lieu aux formations des complexes métalliques.

Il semblerait que les conditions opératoires retenues pour ces synthèses n'ont pas été bénéfiques, c'est pourquoi, l'optimisation d'autres conditions s'impose.

II.3. Caractérisations des ligands et leurs complexes

II.3.1. Caractérisation du ligand isonicotinohydrazide et ses complexes

Nous utiliserons que les techniques disponibles au niveau de nos laboratoires, car il faut savoir que d'autres techniques plus pointues sont requises pour décrire le plus fidèlement possible un complexe, notamment les mesures magnétiques, la Résonance paramagnétique électronique (RPE), la Résonance magnétique nucléaire (RMN) de ^1H et ^{13}C et l'Analyse Élémentaire.

Tous les complexes ont été caractérisés par gravimétrie, l'infrarouge et l'UV-Visible.

II.3.1.1. Etude par spectroscopie IR de l'INH et ses complexes

➤ Etude par IR du ligand INH

L'analyse du spectre de l'isonicotinohydrazide(Fig.3), met en évidence les vibrations caractéristiques inhérentes aux différents groupements fonctionnels de la molécule.

Le spectre du composé se caractérise par l'apparition des bandes caractéristique des deux bandes intenses du groupent C=O (d'un amide) à 1653 cm^{-1} et à 1593 cm^{-1} [8].

Chapitre II Synthèse des Complexes et Caractérisation des Ligands et leurs Complexes

La bande de N-H apparaît sous forme d'une bande moyenne et large à 3162 cm^{-1} confirmé par la vibration de déformation dans le plan à 1547 cm^{-1} et celui de la liaison NH_2 à 3431 cm^{-1} . La présence des bandes intenses et fortes dans l'intervalle $1317\text{-}1144\text{ cm}^{-1}$, sont dus aux vibrations d'élongation des liaisons C-N et C-O ainsi qu'aux vibrations d'hydrogènes dans le plan pour un cycle pyridinique.

La bande située à 1030 cm^{-1} est affectée à la vibration de la liaison N-N.

La présence des bandes de vibrations intenses dans le domaine allons de $1653\text{ à }1547\text{ cm}^{-1}$ et qui sont attribuées aux vibrations d'élongations des liaisons C=N et C=C du cycle pyridinique. Des hydrogènes du cycle pyridinique hors du plan sont localisés entre $900\text{-}850\text{ cm}^{-1}$. Des bandes de faibles intensités et large localisées entre $3160\text{ et }2868\text{ cm}^{-1}$ sont assignées aux vibrations d'élongations de la liaison C-H dans le cycle pyridinique.

Des bandes situées dans la région $752\text{-}682\text{ cm}^{-1}$ sont dues aux vibrations de déformation des liaisons C-H de cycle pyridinique [18-20].

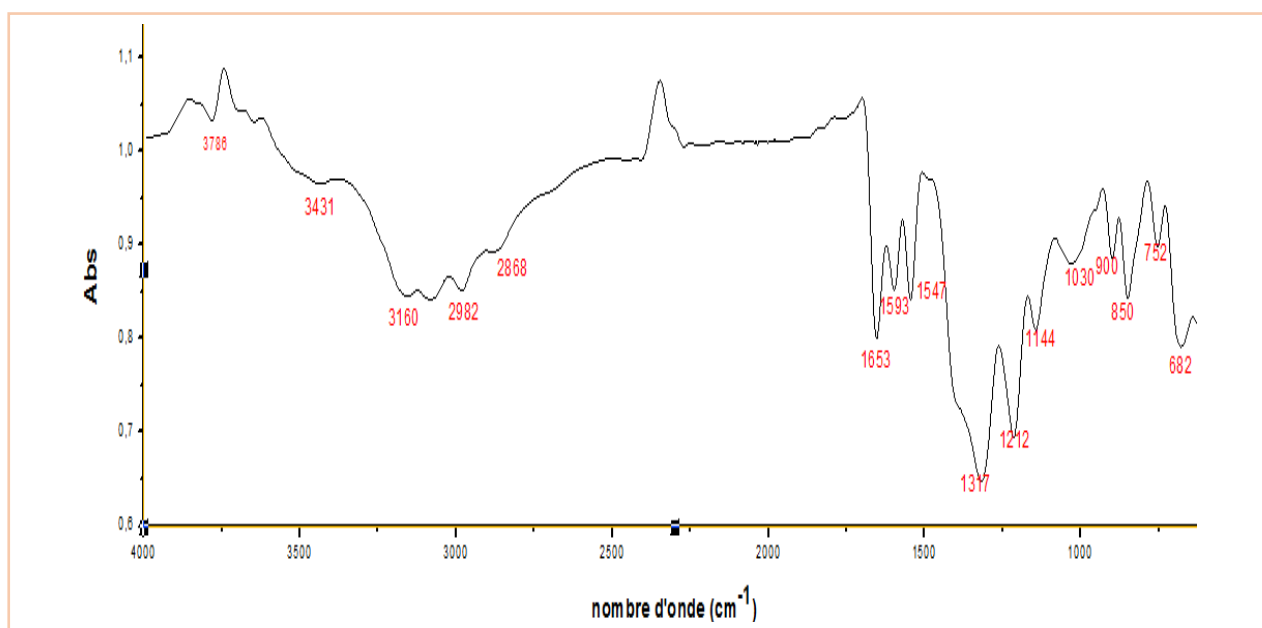


Figure 3: Spectre IR du ligand INH

➤ **Etude par spectroscopie IR des complexes**

Afin de déterminer les sites qui interviennent dans la formation des liaisons des chélates, les spectres des complexes ont été comparés à celui du ligand. Ainsi, la spectroscopie IR nous a renseignés sur les structures et les mouvements de vibrations internes des molécules.

La coordination de l'ion métallique avec le ligand suppose l'apparition de nouvelles bandes de vibration, la disparition de certaines d'entre elles et le déplacement de quelques bandes sur le spectre IR des complexes correspondant.

La bande de vibration C=O dans les complexes, s'est vu affaiblie et a subi un déplacement significatif de 5 à 10 cm^{-1} , ce qui montre la coordination du ligand à l'ion métallique par l'atome d'oxygène. L'engagement des ligands dans les liaisons avec le centre métallique affecte les vibrations des liaisons des atomes donneurs (oxygène) avec les atomes voisins.

La vibration de la liaison (C=N) se trouve déplacée après complexation vers les valeurs supérieures de nombres d'ondes selon l'ordre suivants [INH-Cu] > [INH-Ni] = [INH-Co] > [INH-Zn].

Les spectres des différents complexes nous permet de constater que les vibrations d'élongation C-N, C-O subissent un déplacement vers les grandes fréquences, ce qui est en faveur des interactions Métal-Ligand à travers les atomes d'azotes [31].

L'atome d'azote du ligand est engagé dans la liaison avec le métal central et ceci est confirmé par l'apparition de nouvelles vibrations vers les faibles énergies dans le domaine 600 et 400 cm^{-1} dues à la formation de liaison métal-ligand.

Des bandes de faibles intensités localisées entre 3782 et 2850 cm^{-1} , sont assignées aux vibrations des liaisons C-H des groupements C-H et CH₃ dans les complexes, elles restent pratiquement inchangées par rapport à celles dans les spectres des ligands non complexés. La liaison (M-N) vibre vers les grands nombres d'ondes.

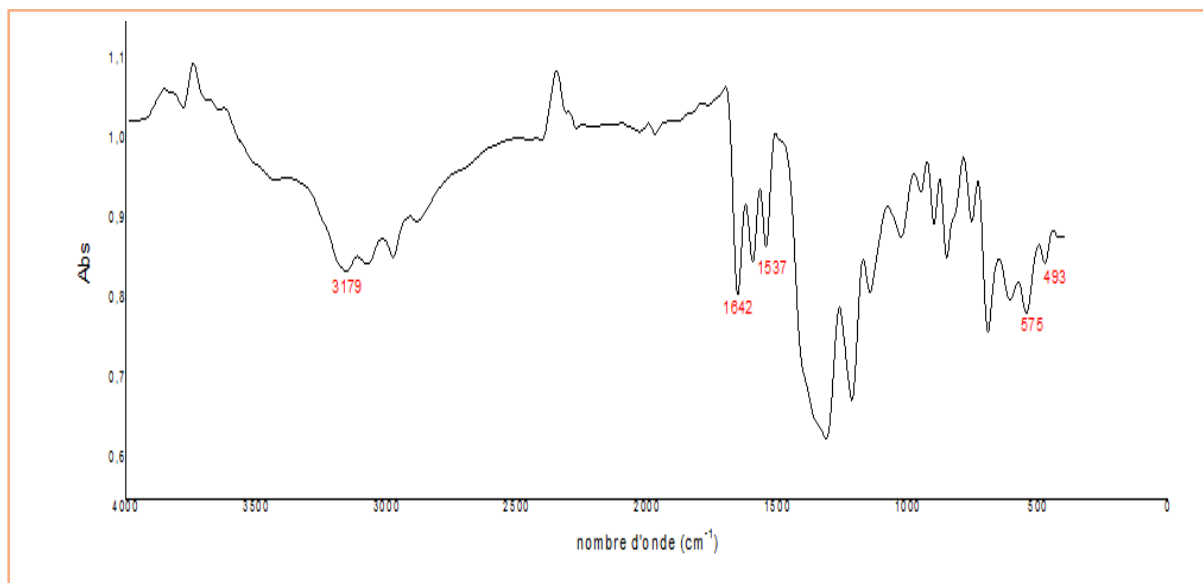


Figure 4: Spectre IR du complexe $[\text{Co}(\text{INH})_3](\text{NO}_3)_2$

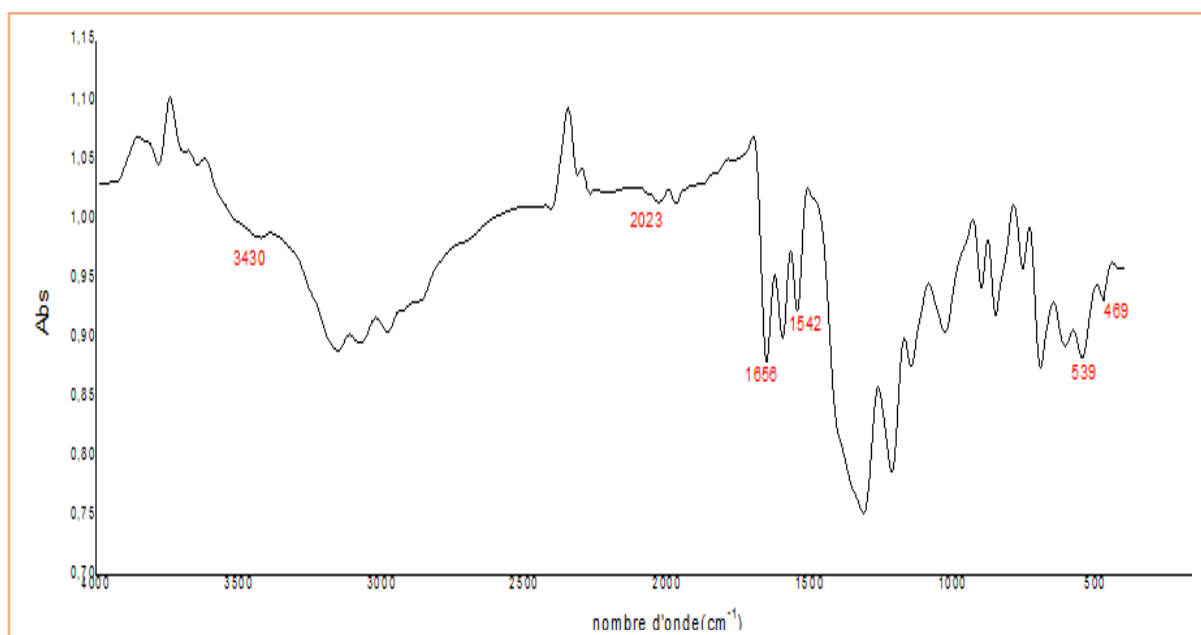


Figure 5: Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{INH})_3](\text{NO}_3)_2$.

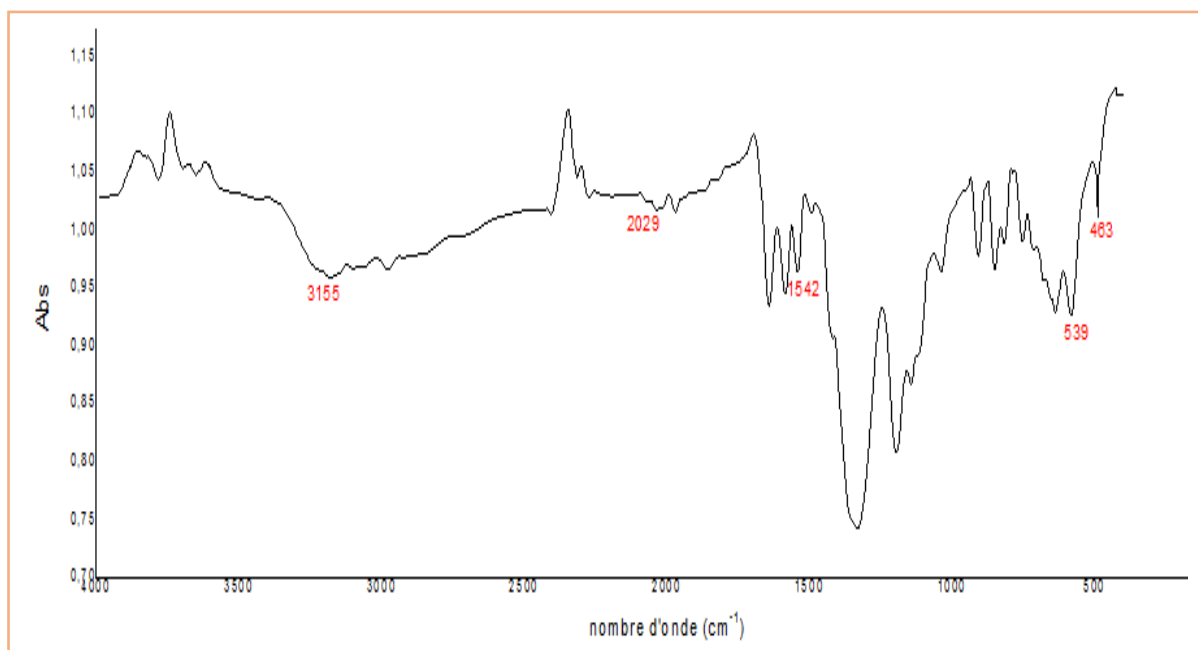


Figure 6 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$

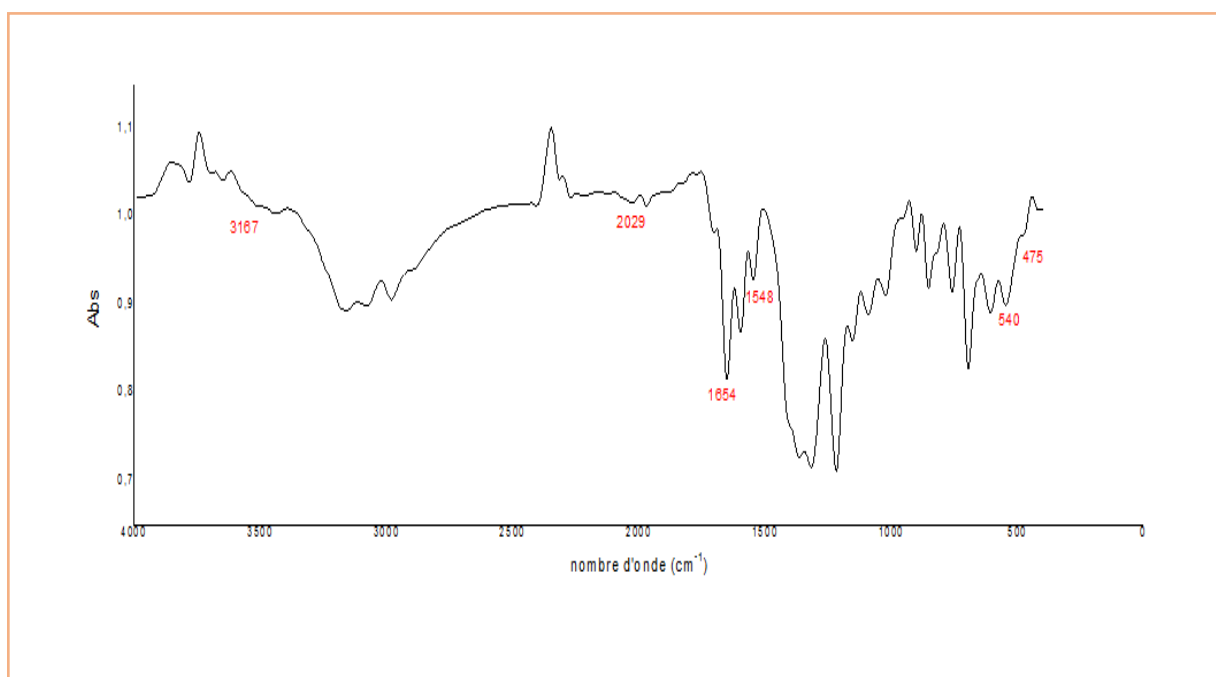


Figure 7 : Spectre IR du complexe $[\text{Zn}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$

Chapitre II Synthèse des Complexes et Caractérisation des Ligands et leurs Complexes

Le tableau 7 résume les bandes de vibration essentielle du ligand et ses complexes.

Tableau 7: les principales vibrations du ligand INH et ses complexes.

Complexe	C-H Aromatique	C=O	C=N	M-O	M-N	-NO ₃
INH	3162	1653	1653	-	-	-
INH-Cu	3155	1648	1542	539	463	2029
INH-Co	3179	1642	1537	575	493	2023
INH-Ni	3430	1656	1542	539	469	2023
INH-Zn	3167	1654	1548	540	475	2029

II.3.1.2. Etude par spectroscopie UV-Visible de l'INH et ses complexes

➤ Etude par UV-Visible de l'INH

Le spectre d'absorption électronique du ligand (INH) enregistré en solution dans l'eau, est représenté par la (Fig4).

Ce dernier présente une bande intense dans le domaine de l'UV à 191 nm qui est attribuée aux transitions intra-ligand $\pi-\pi^*$, un épaulement est observé dans ce domaine autour de 261nm qui est probablement due au transitions $n-\pi^*$.

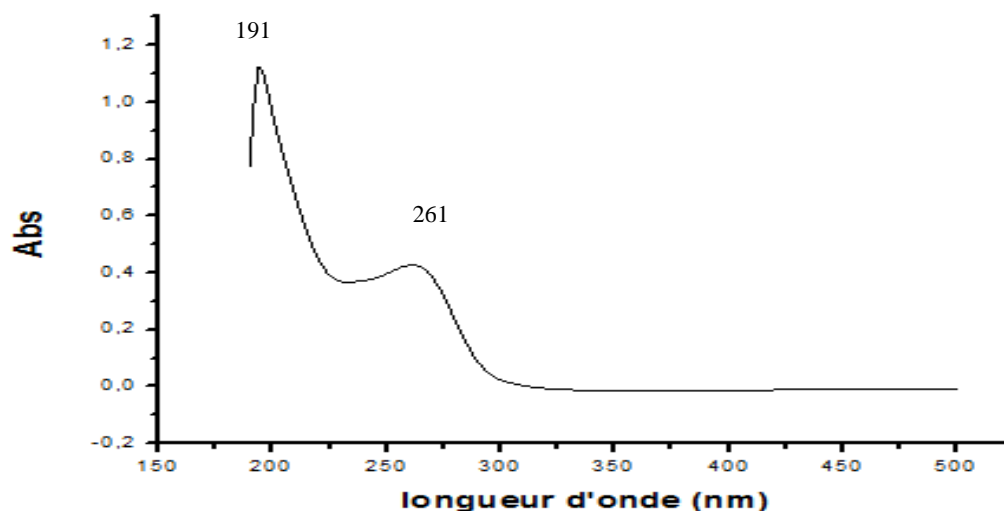


Figure 8 : Spectre électronique d'absorption du ligand INH dans l'eau distillé.

➤ **Etude par spectroscopie UV-Visible**

Les spectres UV-Visible des complexes INH-Cu, INH-Co, INH-Ni, INH-Zn illustrés par les figures 9, 10, 11 et 12, confirme le déplacement bathochrome de bandes du ligand INH et son existence dans les chélates isolés.

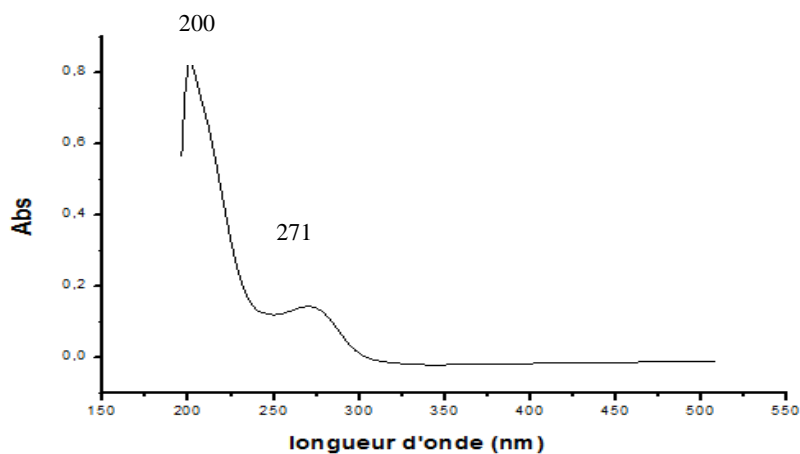


Figure 9 : Spectre UV du complexe INH-Co dans l'eau distillé.

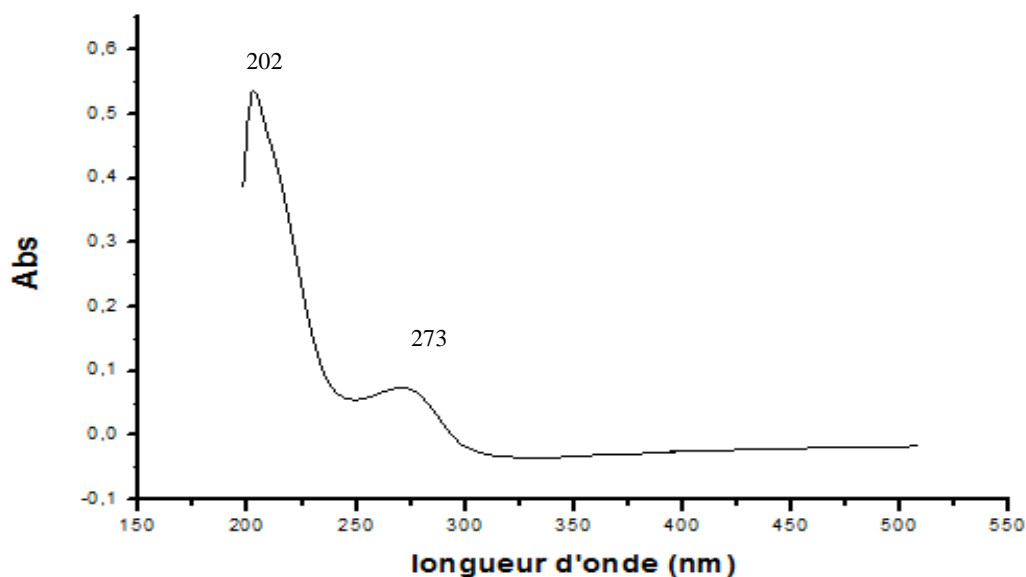


Figure 9 : Spectre UV du complexe INH-Ni dans l'eau distillé.

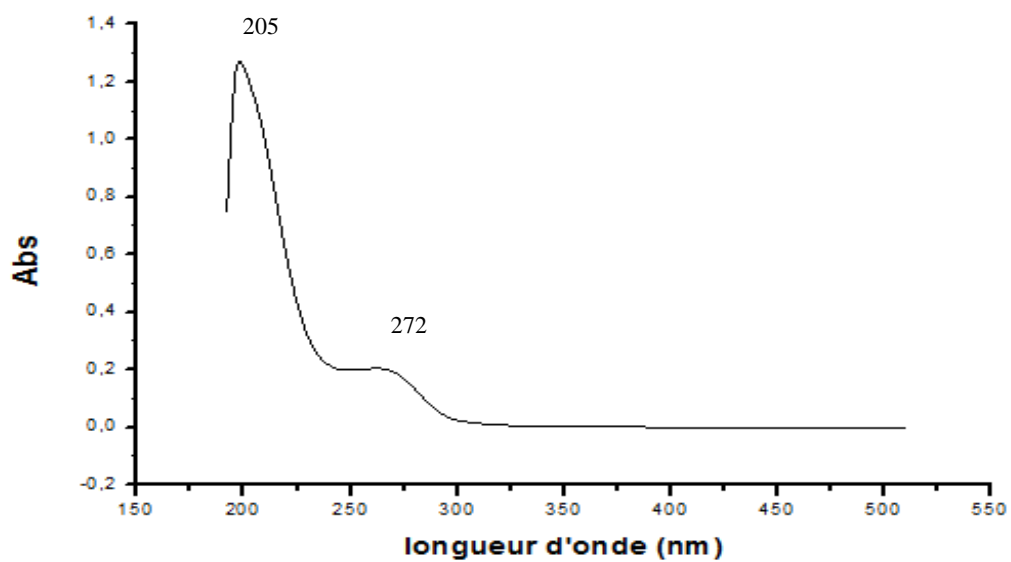


Figure 10: Spectre UV du complexe INH-Cu dans l'eau distillé.

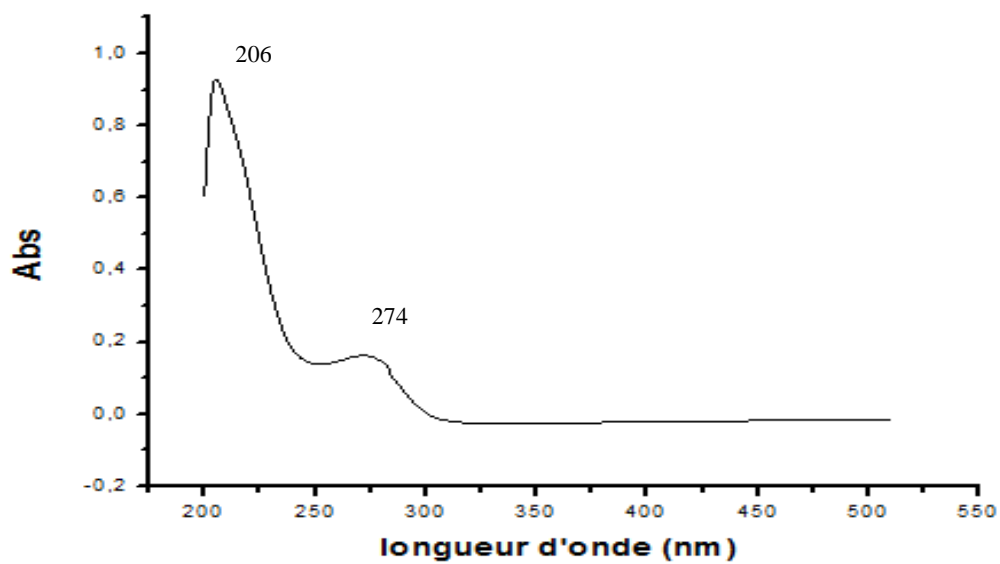


Figure11 : Spectre UV du complexe INH-Zn dans l'eau distillé.

Le tableau 8 récapitule les transitions électroniques des complexes de l'INH.

Tableau 8 : Transitions électroniques des complexes de l'INH.

Complexe	λ (nm)	Type de transition
INH-Co	200	$\pi - \pi^*$
	271	$n - \pi^*$
INH-Ni	202	$\pi - \pi^*$
	273	$n - \pi^*$
INH-Cu	205	$\pi - \pi^*$
	272	$n - \pi^*$
INH-Zn	206	$\pi - \pi^*$
	274	$n - \pi^*$

II.3.2. Caractérisation physique et chimique des complexes

La nature monomérique de nos complexes est déduite par les valeurs des points de fusion qui sont inférieur à 390°C [30].






Les tests de solubilité sur les complexes ont été effectués dans l'eau et différents solvants organiques. Contrairement au ligand, les complexes sont insolubles dans la majorité des solvants organiques.

La nature électrolytique des complexes est déduite par la mesure de leur conductivité molaire dans l'eau distillée à une concentration de 10^{-3} mol/l [19].

Chapitre II Synthèse des Complexes et Caractérisation des Ligands et leurs Complexes

Le tableau 5 récapitule les études physique et chimique des complexes.

Tableau 5: Résultats des études physiques et chimiques des complexes.

Formules finales des Complexes Notations	Couleur du complexe 	P _f (°C)	Solubilité						Conductivité molaire $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$
			Eau	Ether	Méthanol	Acétone	Ethanol	Chloroforme	
$[\text{Co}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$ INH-Co	rose 	232	S	I	I	I	I	I	62,5
$[\text{Ni}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$ INH-Ni	Mauve 	235	S	I	I	I	I	I	37,4
$[\text{Cu}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$ INH-Cu	vert 	231	S	I	I	I	I	I	91,1
$[\text{Zn}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$ INH-Zn	Blanc 	244	S	I	I	I	I	I	34,9

I : insoluble, S : soluble.

II.3.2 .1. Etude gravimétrie des complexes de l'INH

Cette méthode permet d'estimer la teneur du métal dans le complexe et sa masse molaire. Le produit obtenu dans chaque creuset après calcination est l'oxyde du métal, qui nous a permis de calculer la perte de masse dans chaque complexe. En effet, la perte de la masse est imputable aux molécules organiques [5].

Le tableau 6 représente les résultats obtenus par gravimétrie

Tableau 6 : Résultat du dosage gravimétrique

Complexe	Masse pesée (g)	Masse après calcination (g)	Couleur et la forme de l'oxyde du métal	Masse du métal dans l'oxyde	Teneur en métal t%	Masse molaire M (g/mol)
$[\text{Co}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$	0,0503	0,0080	Noir CoO	0,0063	12,53	470,35
$[\text{Ni}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$	0,0503	0,0078	Vert NiO	0,0062	12,46	470,12
$[\text{Cu}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$	0,0509	0,0068	Noir CuO	0,0068	13,40	474,97
$[\text{Zn}(\text{INH})_3] (\text{NO}_3)_2$	0,0512	0,0087	Blanc ZnO	0,0070	13,68	476,8

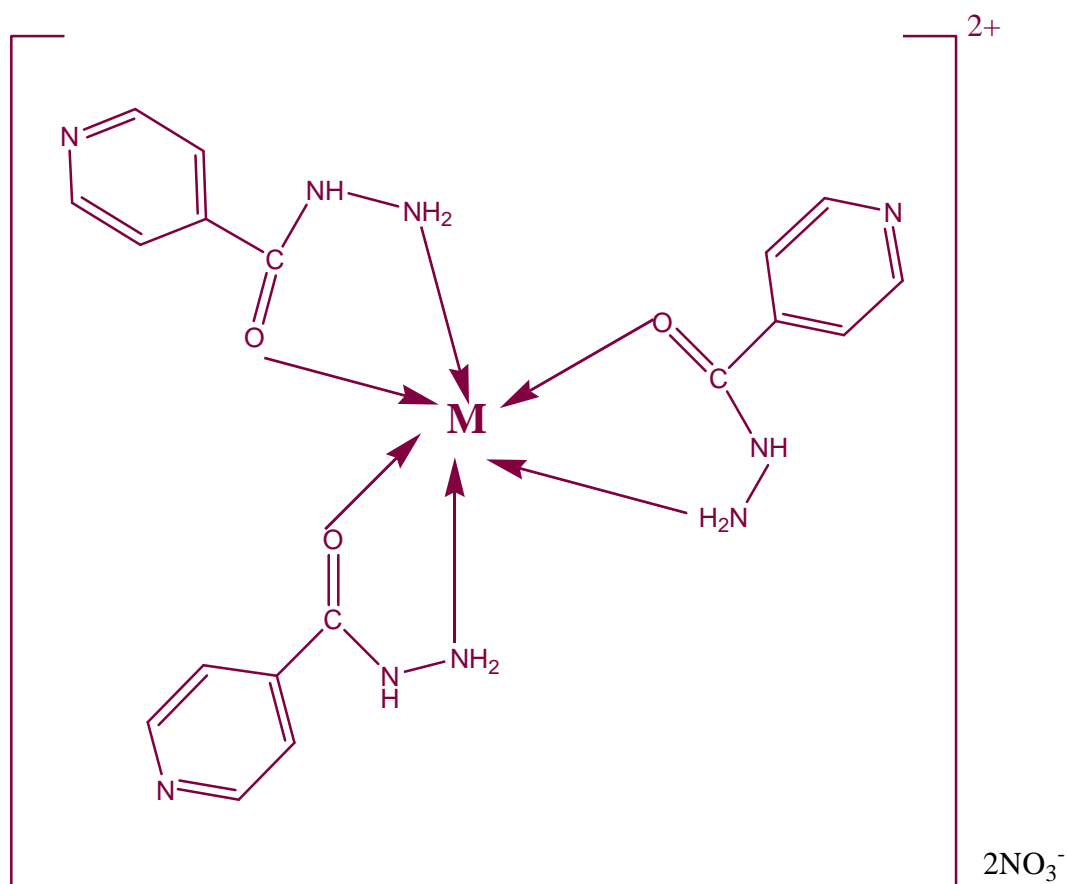


Figure 12 : Structure du complexe INH-M (M: Ni, Co, Cu et Zn).

II.4. Caractérisation du ligand « 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide » et son complexes

II.4.1. Caractérisation par spectroscopie IR du ligand PBH et son complexe

➤ Etude par spectroscopie IR du ligand PBH

L'analyse spectrale IR de ce ligand (fig.14) nous permet d'identifier et d'exploiter les différentes bandes de vibration de notre molécule.

Une bande moyenne et large est enregistrée à 3314 cm^{-1} représente N-H d'une amine, confirmé par la déformation dans le plan de la liaison N-H à 1647 cm^{-1} .

Une bande de fréquence 2981 cm^{-1} attribuer à des vibrations d'élongation d'un CH d'un aromatique.

Deux bandes intenses à $1602-1447\text{ cm}^{-1}$ représentent respectivement les liaisons de déformation C=O d'un amide et l'élongation C=C d'un aromatique [8].

Deux bandes situées entre $939-879\text{ cm}^{-1}$ sont dues aux déformations H hors du plan.

Deux bandes intenses et fines à $697-755\text{ cm}^{-1}$ représentent la liaison de déformation dans le plan d'un cycle benzénique.

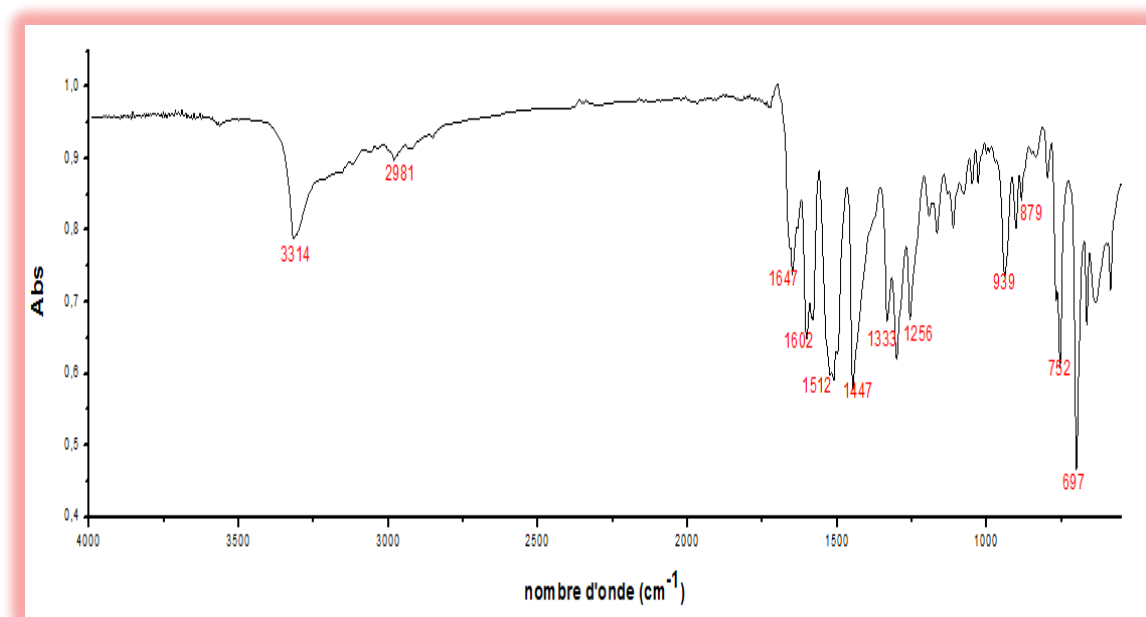


Figure 13: Spectre IR du ligand PBH.

➤ **Etude par spectroscopie IR du complexe**

Le spectre infrarouge du complexe PBH-Cu indique que les valeurs des fréquences des liaisons C=O et NH₂ se trouvent supérieures par rapport aux valeurs observées dans le spectre du ligand. Ce déplacement est lié probablement aux contraintes dues au cycle benzénique.

L'apparition de nouvelles bandes de faible intensité vers les régions de 410 et 518 cm^{-1} qui correspondent aux liaisons M-O et M-N dues aux liaisons métal-ligand [12]

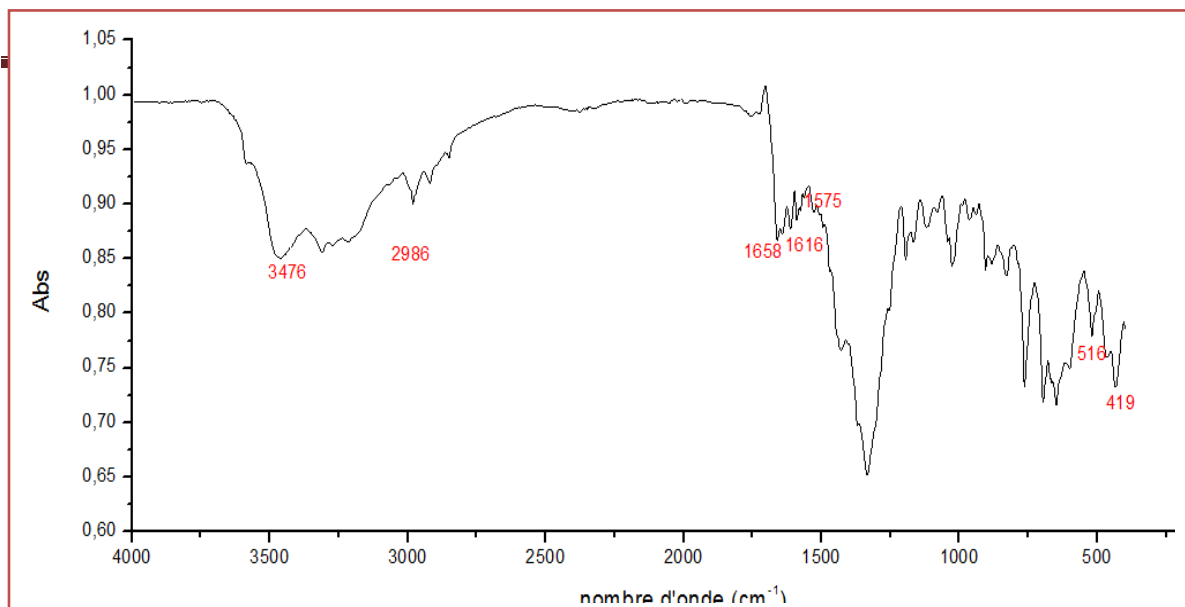


Figure14: Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{PBH})_3](\text{NO}_3)_2$

II.4.1.1. Etude par spectroscopie UV-Visible du ligand et son complexe

➤ Etude du spectre UV-Visible du ligand

Le spectre électronique d'absorption du ligand (fig.16) a été enregistré dans le DMSO.

Le spectre UV-Visible du ligand présente une bande intense dans l'ultraviolet situé à 271 nm attribué à la transition π - π^* intra-ligand. Un épaulement est observé autour de 330 nm, est attribuée à la transition électronique n - π^* .

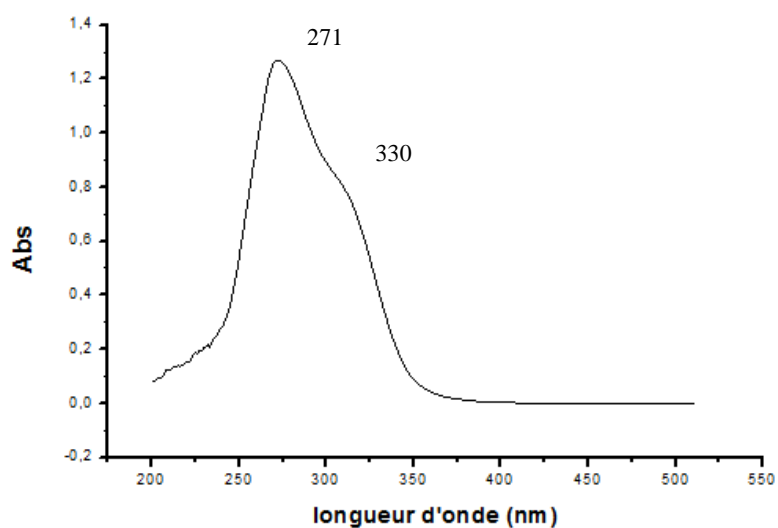


Figure 15 : Spectre UV du ligand PBH dans le DMSO

➤ **Etude par spectroscopie UV-Visible du complexe**

Le spectre d'absorption électronique du complexe $[\text{Cu}(\text{PBH})_3](\text{NO}_3)_2$ (fig18) affiche deux longueurs d'ondes distinctes dans le domaine de l'ultraviolet à 277 et 374 nm attribuées respectivement aux transitions intra-ligand $\pi - \pi^*$ et $n - \pi^*$.

Dans le domaine du visible, une bande est située vers 546 nm qui correspond à la transition d-d. Ceci confirme une géométrie octaédrique autour du Cu(II) [12].

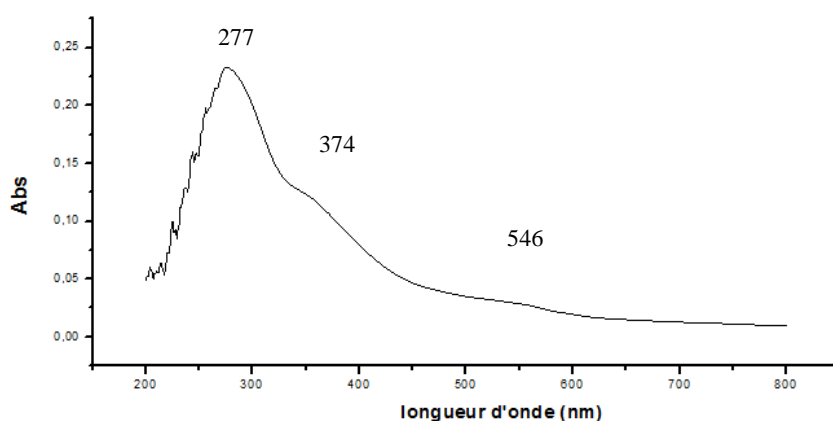


Figure 15: Spectre UV du complexe $[\text{Cu}(\text{PBH})_3](\text{NO}_3)_2$ dans le DMSO.

Le complexe $[\text{Cu}(\text{PBH})_3](\text{NO}_3)_2$ est de géométrie octaédrique, la structure (fig19) est estimée selon la littérature et les différentes analyses spectrales et analytiques disponibles [32].

II.4.2. Caractérisation des complexes

Avec la 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide), nous avons isolés un complexe à base de Cu(II), ce dernier est caractérisé par gravimétrie, IR et spectrométrie UV-Visible.


Le point de fusion mesuré nous renseigne sur la nature monomérique du complexe.

Le complexe est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques.

La conductivité molaire, nous a permis de déduire la nature électrolytique du complexe dans le DMSO ($C=10^{-3}\text{M}$).

Les résultats de l'étude physique et chimique du complexe sont donnés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'étude physique et chimique du complexe.

Formule final du complexe	Couleur du complexe	P _f (°C)	Solubilité							Conductivité molaire $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$
			Eau	Ether	Méthanol	Acétone	Ethanol	Chloroforme	DMSO	
[Cu(PBH) ₃](NO ₃) ₂	 bleu	216	I	I	I	I	I	I	S	30,9
PBH-Cu										

II.4.2.1. Etude gravimétrique du complexe PBH-Cu

L'étude gravimétrique du complexe PBH-Cu, nous a permis de doser le cuivre (II) présent dans ce complexe.

Le tableau 10 représente l'ensemble des résultats du dosage gravimétrique effectué pour le complexe PBH-Cu.

Tableau 10: Résultats de l'étude gravimétrique.

Complexe	Masse pesée (g)	Masse après calcination (g)	Couleur et la forme de l'oxyde du métal	Masse du métal dans l'oxyde	Teneur en métal t%	Masse molaire M (g/mol)
PBH-Cu	0,0188	0,0017	Noir CuO	0,0014	7,67	828,55

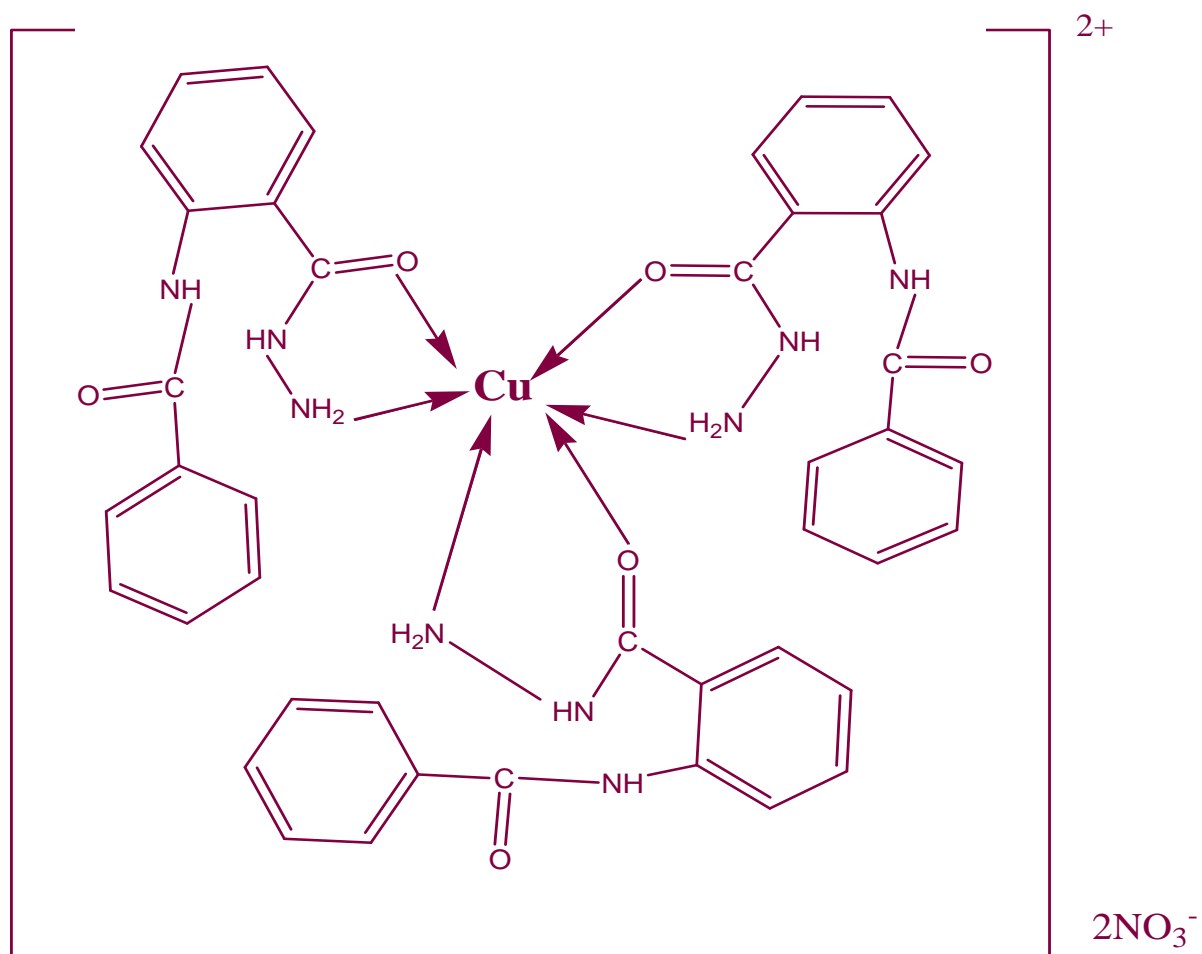


Figure 19: Structure du complexe $[Cu(PBH)_3](NO_3)_2$

III. Introduction

Les maladies infectieuses causées par les bactéries, champignons, virus et parasites demeurent à ce jour une menace pour la santé publique.

Les substances antibiotiques sont des molécules issues du métabolisme secondaire qui ont été particulièrement étudiés du fait de leur importance en thérapie humaine. Depuis leur découverte par Fleming en 1928, les antibiotiques sont devenus indispensables aux systèmes courant de la santé, aidant et complétant le fonctionnement du système immunitaire contre les microbes pathogènes. Depuis, l'humanité a connu un succès historique dans le contrôle de la morbidité due aux maladies infectieuses à travers l'antibiothérapie.

Les antibiotiques sont des substances d'origine biologique ou synthétique capable d'inhiber la multiplication des bactéries. Ce sont des médicaments d'usage courant qui constitue un arsenal thérapeutique important pour traiter les infections bactériennes. Leur évaluation se fait par le biais de méthode d'étude de trois sortes, in-vitro, in-vivo et clinique [33].

Lors d'une infection bactérienne pour traiter un patient, le médecin dispose du spectre d'activité des antibiotiques pour choisir un traitement efficace. Mais le spectre d'activité n'est valable que pour une souche bactérienne spécifique. Afin de prescrire un traitement adapté et mettre en évidence la présence de résistance chez une bactérie on réalise un antibiogramme.

Notre étude a pour objectif essentiel de tester le potentiel antibactérien de quelques souches, dans le but de contribuer modestement à la résolution du problème de résistance, développé par les microorganismes vis-à-vis des antibiotiques.

Le test de l'évaluation de l'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes a été réalisé au laboratoire de microbiologie de l'hospitalo-universitaire NEDDIR Mohamed de Tizi Ouzou.

III.1. Evaluation de l'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes

La présente étude a été initiée dans le but d'évaluer l'activité antibactérienne de deux ligands et leurs complexes, sur des souches multi-résistantes. Les méthodes de la diffusion en milieu gélosé a été utilisée pour le test de sensibilité et la détermination de la CMI.

III.1.1. Origine et choix des souches bactériennes

Le choix des souches pour la réalisation des tests antibactériens a été fait de façon à avoir une sensibilité entre les ligands et complexe avec les souches pathogènes. De ce fait, deux bactéries pathogènes sensibles ont été choisies :

Une souche à gram négative : E.coli.ATCC25922

Une souche à gram positive : S.aureus.ATCC43300

III.1.1.1. Escherichia coli

Escherichia coli (E.coli) est un bacille à coloration de gram négative, mobile, aérobic qui appartient à la famille des entérobactéries. Cette bactérie présente la caractéristique unique d'être à la fois un germe commensal de la flore intestinale présent chez tous les individus a des taux de 10^6 à 10^9 ufc /g de selles et le premier germe pathogène responsable d'infection communautaire. Cette bactérie est utile parce qu'elle favorise la production de certaines vitamines et dégrade certains aliments qui seraient autrement impossible à digérer. Toutefois, il existe des souches virulentes qui causent des troubles quand elles se croissent dans les intestins. On soupçonne que 50 à 85% des diarrhées sont dues à Escherichia coli entérotoxinogènes.

Escherichia coli est l'agent causal des inflammations touchant les reins par la destruction des néphrons ce qui nuit grandement au fonctionnement de ces derniers [34].

III.1.1.2 Staphylococcus aureus

Les staphylocoques sont des bactéries, impliquées dans des pathologies variées et souvent responsables d'infections contractées dans les hôpitaux.

Leur habitat naturel est constitué par les flores cutanées et muqueuses humaines et animales. Les staphylocoques sont des cocs à gram positif classiquement disposés en amas. Une vingtaine d'espèces de la famille de staphylocoques sont actuellement identifiées, dont l'espèce principale : *Staphylococcus aureus* (plus communément appelé staphylocoque doré) [35].

Elles se développent relativement bien dans des concentrations de pression osmotique élevées et de faibles taux d'humidité, ce qui explique en partie leur croissance dans les sécrétions nasales et sur la peau. Il est impliqué dans une très grande variété d'infections communautaires ou nosocomiales : abcès, arthrites septiques, diarrhées infectieuses, ...etc. Ce pouvoir pathogène s'explique par la présence d'un très grand nombre de facteurs de virulence qui permettent à *S. aureus* de coloniser, de persister au sein des flores et d'échapper au système immunitaire de ses hôtes. Il est de plus capable de résister à l'action d'un très grand nombre d'antibiotiques et d'antiseptiques.

III.1.2 Principe général de l'antibiogramme standard en milieu gélosé (Méthode des disques)

Pour réaliser l'antibiogramme par la méthode des disques, la culture bactérienne estensemencée sur la surface d'une gélose spécialement étudiée, la gélose de Mueller-Hinton, Préconisé pour les tests d'activité antibactérienne, parce qu'il permet une meilleure diffusion des substances bioactives [36].

Des disques pré-imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont déposés à la surface de la gélose. L'antibiotique diffuse à partir du disque en créant un gradient de concentration. Après une incubation à 37°C pendant 24heures les résultats se traduisent par l'apparition de la zone d'inhibition de la croissance, à proximité de chaque disque.

La détermination du diamètre de cette zone permet une estimation de la concentration minimale inhibitrice. Les caractères de sensibilité ou de résistance de la souche bactérienne en seront déduits et exploités à l'aide d'abaques de lecture [37].

III.1.2.1. Préparation des disques

Des disques de papier filtre de 6mm de diamètre, stériles (stérilisation à 120°C pendant 15 minutes par autoclavage), sont chargés de solution des produits à tester, des disques imprégnés d'eau distillée et le DMSO sont également utilisés, ces derniers vont servir de témoins.

III.1.2.2. Milieu de Culture

Le milieu de référence est le milieu Mueller-Hinton. Il convient à la plupart des bactéries. Il est utilisé en boîte de pétri (4mm d'épaisseur de gélose).

III.1.2.3. Préparation de l'inoculum

➤ **Réalisation d'une suspension d'opacité équivalente à 0,5 Mac Farland**

Prélever sur une gélose nutritive un nombre de colonies suffisant afin d'obtenir 5 ml de suspension en eau physiologique d'opacité équivalente à celle de l'étalon 0,5 Mac-Farland c'est-à-dire à environ 10^8 bactéries par ml.

➤ **Ajustement de l'inoculum afin d'obtenir un tapis de colonies jointives**

Réaliser une dilution au 1/10 de la suspension précédente : on obtient une suspension ajustée à environ 10^7 bactéries par ml. Pour cela, introduire 1 ml (soit 30 gouttes de pipette Pasteur de 33 μ l) de la suspension d'opacité équivalente à 0,5 Mac-Farland dans un tube à essai contenant 9 ml d'eau physiologique.

III.1.2.4 Lecture

Les méthodes d'étude de la sensibilité aux antibiotiques consistent à déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de chaque antibiotique pour la souche à étudier. Il s'agit de mettre en contact un inoculum bactérien avec des concentrations croissantes d'antibiotiques afin de déterminer la CMI, définie pour les mycobactéries comme la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle l'inhibition de croissance est supérieure à 99% [38].

Les diamètres des zones d'inhibitions sont mesurés à l'aide d'une règle, à l'extérieur de la boîte fermée.

L'échelle d'estimation de l'activité antimicrobienne est donnée par Mutai et al (2009)[39].

Ils ont classé les diamètres des zones d'inhibition (D) de la croissance microbienne en 4 classes :

- Très fortement inhibitrice: $D \geq 30$ mm
- Sensible: $16 \text{ mm} \leq D \leq 29$ mm
- Intermédiaire: $11 \text{ mm} \leq D \leq 16$ mm
- Résistante: $D < 10$ mm

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles un microorganisme peut avoir une résistance naturelle à un antibiotique. Il peut ne pas posséder la structure ciblée par l'antibiotique.

Le pourcentage d'inhibition est calculé par la formule suivante [40] :

$$\% \text{Inhibition} = \frac{D(\text{tes t})}{D(\text{boite de pétrie})} \times 100$$

D_{test} : Diamètre de la zone d'inhibition.

$D_{\text{Boite de pétrie}}$: Diamètre de la boîte de pétrie = 90 mm.

III.2. Résultats de l'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes

Les résultats des différents tests effectués sont illustrés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 11 : images de l'activité antibactérienne du ligand INH, ses complexes et PBH-CU.








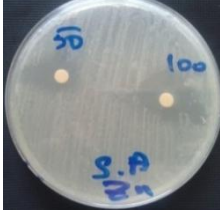



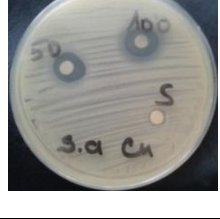
Souche bactérienne Composé	Gram Négative E.coli		Gram positive S.aureus	
	50 mg/ml	100mg/ml	50g/ml	100mg/ml
Ligand INH				
INH-Cu				
INH-Co				
INH-Ni				
INH-Zn				
PBH-Cu				

Tableau 12 : Résultats de l'activité antibactérienne du INH, PBH et leurs complexes sur E.Colie.

Souche	E.Coli								
	Milieu								
[C] (mg/ml)	Eau distillé	INH	INH-Cu	INH-Co	INH-Ni	INH-Zn	DMSO	PBH	PBH-Cu
1	R	R	R	R	R	R	R	R	R
5	R	R	R	R	R	R	R	R	R
10	R	R	R	R	R	R	R	R	R
15	R	R	R	R	R	R	R	R	R
20	R	R	R	R	R	R	R	R	R
30	R	R	R	R	R	R	R	R	R
50	R	R	R	I	R	I	R	R	R
100	R	R	R	I	I	I	R	R	R

(R) : Résistante, I : Intermédiaire, S : Sensible.

Tableau 13: Résultats de l'activité antibactérienne de INH, PBH et leurs complexes sur S.aureus.

Souche	S.aureus								
Milieu [C] (mg/ml)	Eau distillé	INH	INH-Cu	INH-Co	INH-Ni	INH-Zn	DMSO	PBH	PBH-Cu
1	R	R	R	R	R	R	R	R	R
5	R	R	R	R	R	R	R	R	R
10	R	R	R	R	R	R	R	R	R
15	R	R	R	R	R	R	R	R	R
20	R	R	R	R	R	R	R	R	R
30	R	R	R	R	R	R	R	R	R
50	R	S	S	I	S	I	R	R	S
100	R	S	S	I	S	S	R	R	S

(R) : Résistante, I : Intermédiaire, S : Sensible.

Tableau14 : CMI (mg/ml) des deux souches sur les différents composés.

Concentration minimale inhibitrice (mg/ml)		
	E.COLI	S.AUREUS
INH	-	< 50
INH-Cu	-	< 50
INH-Co	< 50	< 50
INH-Ni	<100	< 50
INH-Zn	< 50	< 50
PBH	-	-
PBH-Cu	-	< 50

Tableau 15: Diamètres des zones en (mm) et les pourcentages d'inhibition des composés vis-à-vis les souches utilisées

	E.COLI				S.AUREUS			
	50mg/ml		100mg/ml		50mg/ml		100 mg/ml	
	D (mm)	% Inhibition	D (mm)	% Inhibition	D (mm)	% Inhibition	D (mm)	% Inhibition
INH	8	8,89	9	10	22		27	30
INH-Cu	5	5,56	6	6,66	19	21,11	30	33,33
INH-Co	11	12,22	11	12,22	11	12,22	13	14,45
INH-Ni	9	10	12	13,33	18	20	22	24,45
INH-Zn	12	13,33	14	15,55	14	15,55	18	20
PBH	-		-		-		-	
PBH-Cu	-		5	5,56	14	15,55	20	22,22

L'examen de l'action antibactérienne de nos produits synthétisés sur les deux souches nous permet de déduire :

- Le pouvoir antibactérien des produits testés est traduit par l'apparition d'une zone claire autour du disque, mesuré en millimètre (tableau 11).
- Pour l'effet des complexes, l'inhibition n'est pas significative aux concentrations 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml et 30 mg/ml, elle est significative à partir de la concentration 50 mg/ml (tableau 12-13) .
- L'effet des solvants, DMSO et de l'eau distillée est neutre par rapport aux souches bactériennes testées.

➤ ***Inhibition de la croissance de staphylococcus aureus***

L'ensemble des composés INH, INH-Cu et INH-Ni présente une activité antibactérienne intéressante vis-à-vis de S.Aureus. Cela est révélé par les diamètres de leurs zones d'inhibition qui sont respectivement 22, 19 et 18 avec une concentration minimale inhibitrice inférieure à 50 mg/ml.

Les complexes INH-Co, INH-Zn et PBH-Cu présentent des diamètres de zone d'inhibition moyen allant de 11 à 14mm pour une concentration de 50mg/ml qui se traduit par un faible pouvoir bactériostatique de ces composés vis-à-vis de la souche pathogène S.aureus avec une CMI inférieure à 50mg/ml.

Le composé PBH reste inactif aux deux souches utilisées et cela malgré l'augmentation de concentration.

➤ ***Inhibition de la croissance d'E.Coli***

Dans le cas de la bactérie à Gram négatif, E. coli, les résultats du test effectués montrent une faible sensibilité de la souche bactérienne vis-à-vis des produits synthétisés: INH-Co et INH-Zn avec des diamètres de 11 et 12 mm respectivement.

E.coli semble résistante aux composés INH, INH-Cu et INH-Ni avec des diamètres inférieurs à 10mm et une absence totale d'inhibition est observée pour le composé PBH et son complexe avec le cuivre pour la concentration de 50mg/ml mais un faible diamètre est apparu pour PBH-Cu avec une concentration de 50mg/ml.

Les résultats négatifs enregistrés envers la bactérie E.Coli peuvent être probablement dû à la résistance de cette dernière aux produits testés.

Une autre hypothèse possible, est que la quantité de ces substances synthétisées ne soit pas suffisante pour atteindre le seuil d'inhibition, à savoir la CMI de chaque microorganisme.

- Les zones d'inhibition ne dépassent pas 30 mm de diamètre et parfois aucune zone n'est visible (5mm = diamètre du disque). Cette différence est due probablement au problème de diffusion dans le milieu de culture. Le pouvoir inhibiteur de S.aureus est plus fort que celui d'E.Coli, une différence significative. La zone d'inhibition augmente considérablement avec la concentration des complexes. Ce qui a été constaté aussi pour les complexes de cuivre qui montrent une forte activité antibactérienne sur les bactéries à Gram positif. La souche E.coli est moins sensible aux complexes synthétisés (5-14mm).

Conclusion

La diversité des domaines d'application des complexes de coordination à base de l'hydrazide isonicotinique et de 2(Phenylcarbamoyle)benzohydrazide (activité antibactérienne,.....), nous a incités à la synthèse et à la caractérisation de ce type de complexes, en adoptant trois voies de synthèse, en l'occurrence, synthèse classique (à reflux), micro-onde et l'hydrothermale.

Nous avons réussi à isoler à reflux des complexes solides de Cobalt, Nickel, Cuivre et Zinc à base de l'hydrazide isonicotinique avec des rendements moyens.

La synthèse par micro-onde et par voie hydrothermale de la série précédente de chélates, ont été utilisés avec succès dont les rendements sont importants. Ces derniers sont stables à l'air et à température ambiante.

Contrairement, avec le 2(Phenylcarbamoyle)benzohydrazide, la synthèse classique selon les conditions choisies, est la voie unique qui favorise la chélation de ce ligand qu'avec le cuivre (II). Il semblerait que les conditions opératoires retenues pour ces voies de synthèses n'ont pas été bénéfiques, c'est pourquoi, l'optimisation d'autres conditions de complexation s'impose.

Les mesures de la conductivité molaire indiquent que tous les complexes sont électrolytes. L'étude structurale par IR a permis de mettre en évidence la coordination bidentate de l'hydrazide isonicotinique et le 2(Phenylcarbamoyle)benzohydrazide par un atome d'oxygène de la fonction amide et par un atome d'azote de la fonction hydrazide.

Une étude par spectrométrie UV-Visible a permis de confirmer le mode de coordination et de proposer un environnement octaédrique pour les complexes formés avec chaque ligand.

En se basant sur la littérature et quelques techniques d'analyse utilisées dans ce travail, la structure d'un complexe monomère pourrait être déduite, d'autres techniques d'analyse physico-chimique demeurent nécessaires afin de confirmer notre étude notamment les mesures magnétiques, la Résonance Paramagnétique Electronique (RPE), la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) de ^1H et ^{13}C et l'Analyse élémentaire.

L'évaluation de l'activité antibactérienne in vitro, par la méthode de diffusion des disques, nous a permis de mettre en évidence le pouvoir antibactérien des deux ligands et de leurs complexes vis-à-vis des deux souches bactériennes notamment, une souche à gram négative (*E.coli*) et une souche à gram positive (*S.aureus*).

Nos résultats indiquent que ce pouvoir est relativement faible pour la souche bactérienne à gram négative, ceci explique que les produits sont résistants.

Conclusion

Par contre une inhibition est notable pour la souche bactérienne a gram positive aux différentes concentrations (50mg/ml, 100 mg/ml), en effet, l'ensemble des composé INH, INH-Cu et INH-Ni présente une activité pourront être considéré comme des antibiotique de choix contre la souche pathogène S.Aureus.

A l'essor de la présente étude, il serait intéressant de mener une étude plus approfondie sur ces produits afin d'isoler et d'identifier les composés ayant une bonne activité antibactérienne en augmentant les concentrations des solutions à tester ou en changeant le milieu de culture, le temps.

Références bibliographiques

- [1] N. Gherab., Réactivité d'une série de ligands de type Imide ou azoïque sur certains éléments de La 1a 2^{ème} triade. Synthèse des complexes, caractérisations, étude des propriétés et applications. Thèse de Doctorat, Université des Sciences Technologie Houari boumedienne (U.S.T.H.B.), Bab Ezzouar. (2011).
- [2] O.Hamrani., Etude de la réactivité de certaines molécules organiques fonctionnalisées sur des métaux de transition divalent synthèse et application, Thèse de Magister (U.S.T.H.B) (2013).
- [3] W. H .Wang, J. Q. Huang, G. F .Zheng., Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst,(2003)
- [4] A. D. Lapp, M.D., G. A. Black, J. N. O'raffety., isonicotinicacidehydrazide in pulmonary ,vol67, 619 (1952)
- [5] N. Ramalakshmi, S. Deepa, K. SumanthSrinivas, A. Puratchikody,S. Arunkumar.,synthesis ,characterization and biological screening of some novel 1,3,5 trisubstituted 2-pyrazolines, university Anna , .rasayanjournal, Vol.2, No.2 ,393-396(2009).
- [6] Y.Pin.,Z.Xiaoping., synthesis and characterization of new chromium (III) , vanadium (IV) ,and titanium(III) complexes with biologically active isonicotinic acid hydrazide, journal of inorganic biochemistry 37,61-68(1989).
- [7] C. H. Kane, D. Tinguiano, F.B .Tamboura, Elhadj, Thiam, A. H.Barry, M Gaye, P.Retailleau.,synthesis and characterization of novel M(II) (M = Mn(II), Ni(II), Cu(II) or Zn(II) complexes with tridentate N2,O-donor ligand (E)-2-amino-N'-[1-(pyridin-YL) thylidene] benzohydrazide , Bull. Chem. Soc. Ethiop, 30(1), 101-110 (2016)
- [8] A .Kriza, L.VioricaAbabei, N.Cioatera, I.R.N.Stanica.,Synthesis and structural studies of complexes of Cu,Co, Ni and Zn with isonicotinic acid hydrazide and isonicotinic acid (1-naphthylmethylene)hydrazide, journal of the serbian of chemical society, 75 (2) 229–242 (2010).
- [9] C .Bouchameni., Synthèse et Caractérisation Structurales de Nouveaux Complexes de Coordination à base de Métaux de Transition, Magistère en Chimie, option : cristalochimie, université de Mentouri de Constantine (2010).
- [10] W. Al Zoubi., Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works, International Journal of Organic Chemistry, 3, 73-95 (2013), University of Bucharest, Romania,
- [11] R.C.Aggarwal, P.S.S.varaprasada.,Synthesis and Characterisation of Addition Compounds of Pyridine Carboxylic Acid Hydrazides with Tin (IV) Halides, Organotin (IV) Halides and Thiocyanates, Banaras Hindu University, Vol 31, No 2, 167-172 (1981) .
- [12]F. Fenanir.,synthès et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique, thèse magistère, Université Ferhat Abbas –Sétif(2009).

Références bibliographiques

- [13] M.V. Angelușiu, G.L. Almăjan, D.C. Ilieș, T. Roșu, M. Negoiu., Cu(II) Complexes with Nitrogen-Oxygen Donor Ligands: Synthesis and Biological Activity, Vol 53(67), 1-2, (2008).
- [14] M.D. Gerhardbuchward., the decline of tuberculosis despite “protective” vaccination, der rukung der schwindsuchttrotz “Schütz”-impfung, 89, (2004).
- [15] B. A. Brahim., cinétique de l’hydrolyse basique des hydrazides hétérocycliques à noyau pyridinique, thèse de doctorat, université de DAKAR, 1, (1952).
- [16] T. Delaine., Conception, synthèse, étude de l’équilibre tautomérique et évaluation biologique de nouveaux analogues de l’adduit isoniazide-nad(H) comme inhibiteurs d’inha de mycobacterium tuberculosis , thèse de doctorat , l’université Toulouse III-Paul Sabatier, 33,(2007)
- [17] J. Singh, P. Singh., Synthesis, Spectroscopic Characterization, and In Vitro Antimicrobial Studies of Pyridine-2-Carboxylic Acid N-(4-Chloro-Benzoyl)-Hydrazide and Its Co (II), Ni(II), and Cu(II) Complexes , Bioinorganic Chemistry and Applications Volume, 7, (2012).
- [18] G. Shahriar , S. Sajjad ., Synthesis, Characterization and Thermal Studies of a Cu (II) Complex of a Schiff Base (E)-N'-(2-Hydroxy Benzylidene) IsonicotinoHydrazide, Middle-East Journal of Scientific Research, 9, 1132-1136, (2013).
- [19] N. Ramalakshmi, synthesis, characterization and biological screening of some novel 1, 3, 5 trisubstituted 2-pyrazolines, rasayanj.chem, Vol.2, 2, .393-396, (2009).
- [20] R. Bikas, Heteronuclear, mixed-metal Ag (I)–Mn (II) coordination polymers with bridging N-pyridinylisonicotinohydrazide ligands: synthesis, crystal structures, magnetic and photoluminescence properties, The Royal Society of Chemistry, 43, P.11925–11935, (2014).
- [21] E. Biemont., Structure moléculaire et analyses spectral. Spectroscopie moléculaire, Boeck université, P321-322, (2008).
- [22] R. Meyer, Denier., spectroscopie pratique dans le domaine du visible et de l’ultraviolet – BULL. Un. Phys., n° 784, P895-908, (1996).
- [23] [http://quotidienne-agra.fr\(2013\)nickel-metal-iableetincelles](http://quotidienne-agra.fr(2013)nickel-metal-iableetincelles)
- [24] R.M. Su, W.P.D., “Argyria”, American Family Physician, vol. 36, n° 6, pp. 151-154(1987)
- [26] T.J. Pelouze, E. Fremy ., Traité de chimie, général, analytique, industrielle et agricole, ed 3, Victor masson et fils, paris ,593-596(1865) .
- [27] S. P. Wolf, R. T. Dean., J. Biochem., 234, 399 (1986).

Références bibliographiques

- [28] O.Garagalza., polymérisation radicalaire en continue dans un systhémemillifluidique assisté par micro-onde,thésedoctorat ,université de Pau ,spécialité :chimie des polymère ,7-14(2013).
- [29] M.Achache., synthèse et caractérisation des alumino phosphate et dérivés des structures A.F.I (ALPO5-5, MAPO-5 ET SAPO-5),A.E.L(ALPO5-11,MAPO-11et SAPO-11 et CHA),(SAPO,354),thèse de magistère ,université de l'USTHB (1998)
- [30] N.BenBelkacem., Synthèse et caractérisation de complexes mixtes de Cobalt (III) avec l'éthylènediamine, une série d'acides aminés et des bases azotées, Mémoire Master Académique, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou,(2012).
- [31] A. WOJEWÓDKA, J. BELZOWSKI., Hydrazine complexes of transition metals as perspective explosives, Chemik, 65, 1, 20-27(2011).
- [32] S. W. Qurban.,Synthesis and Characterization of some transition metal Complexes of Schiff base derived from isonicotinichydrazide and O-Vanillin,diyala journal for pure sciences,University of Sulaimani (2010).
- [33] M.Benabdallah., préparation et étude de la réactivité de quelques dérivés de naphtoquinones en vue de leurs applications biologiques potentielles. Thèse de doctorat, université aboubekerbelkaid, Tlemcen, 224(2012).
- [34] O.Zeyons., Études des interactions physicochimiques et biologiques entre des nanoparticules manufacturées et des bactéries de l'environnement .thèse doctorat, université de Paris VI - Pierre et Marie Curie, 71(2008).
- [35] B.Bachmann., Linkage map of Escherichia coli K-12, Ed 8, Chapitre: Microbiol, 130–197(1990).
- [36] Y. Ramli., 3-methylquinoxalin-2-ones : synthèse, réactivité et évaluation de leurs propriétés antibactériennes et leur efficacité inhibitrice de corrosion, thèse doctorat, université Mohammed V-Agdal, 170(2011)
- [37] Khardli et al., Activité antibactérienne d'un antibiotique polyéther carboxylique, le lasalocide et ses complexes. Rev. Microbiol. Ind. San et Environn. Vol 3, N°1,31-43 (2009).
- [38] J.N.Dauendorffer ., Mycobacteriumxenopi : revue de la littérature et étude de la sensibilité aux antibiotique. Thèse de doctorat, université de Nancy, 39 (1999).

Références bibliographiques

[39] C .Mutai, C .Bii, C.Vagias, D. Abatis, V .Roussis .,Antimicrobialactivity of Acacia melliferaextracts and lupanetripenes, Journal of Ethnopharmacology, (2009).

[40] Y.Haddaf, J.Kaloustain, P. Giordan ,A.Chefrour , L.Abou , C.Mikail ., Portugal H - Composition chimique et activité antifongique des huiles essentielles de thymus vulgaris L. et de thymus numidicuspoiret d'Algérie - 6ème symposium international d'aromathérapie scientifique et plantes médicinales, Grasse , France (2004).

Résumé :

Ce travail a porté sur l'étude de la réactivité des complexes métalliques de Co(II), Ni(II), Cu(II) et Zn(II) vis à vis de deux ligands thérapeutiques notamment l'isonicotinohydrazide et le 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide. Ces complexes ont été isolés à l'état de poudre en adoptant trois méthodes de synthèse, en l'occurrence, la synthèse classique (à reflux), la synthèse par micro-onde et la synthèse hydrothermale. Ces derniers ont été caractérisés par des méthodes d'analyse telles que la gravimétrie, la spectroscopie IR et la spectroscopie UV-Visible. Les deux ligands sont révélés agir comme agents chélatants bidentates. L'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes a été évaluée *in-vitro* contre deux bactéries pathogènes (*Escherichia Coli* et *staphylococcus aureus*) par la méthode de diffusion sur gélose. Le pouvoir antibactérien des composés est relativement faible pour la souche bactérienne à gram négative (*E.coli*). Par contre une inhibition est notable pour la souche bactérienne à gram positive (*S.aureus*) aux différentes concentrations (50mg/ml, 100 mg/ml).

Mots-clés: Isonicotinohydrazide, 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide, Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) , Activité Antibactérienne.

Abstract:

This work concerned the study of the reactivity of the metal complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with respect to two ligands therapeutic in particular the isonicotinohydrazide and the 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide. This complex were isolated with the state from powder by adopting three methods of synthesis, in fact, the traditional synthesis (with backward flow), the synthesis by microwave and the last synthesis hydrothermal. They were characterized by methods of analysis such as gravimetric, the IR spectroscopy and spectroscopy UV-Visible. The two ligands were revealed to act like agents bidentate chelating. The antibacterial activity of the ligands and their complexes was evaluated *in-vitro* against two bacteria pathogenic (*Escherichia Coli* and *staphylococcus aureus*) by the method of diffusion on agar. The able antibacterial of the compounds is relatively weak for the bacterial stock with gram negative (*E.coli*). On the other hand an inhibition is notable for the bacterial stock with gram positive (*S.aureus*) with the various concentrations (50mg/ml, 100 mg/ml).

Key words: Isonicotinohydrazide, 2-(Phenylcarbamoyl)benzohydrazide, Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Antibactérienn Activity.