

N° d'ordre :

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

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

### *THEME*

**Synthèse et caractérisation des complexes de Cu(II) avec  
trois nouveaux ligands d'intérêts biologiques**

*Présenté par : ADLANI Mohamed Yanis et AMRANE Hassiba*

*Soutenu publiquement, le 26/06/2018, devant le Jury composé de :*

<i>M<sup>me</sup> L.DERMECHE</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENTE</i>
<i>M<sup>me</sup> F.DERRIDJ</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADREUR</i>
<i>M<sup>me</sup> B.BAAZIZ</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>
<i>M<sup>me</sup> S.LAMMI</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>

Promotion : 2017/2018

## **REMERCIEMENTS**

*Le travail de recherche présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire pédagogique de cinétique et le laboratoire de physique et chimie des matériaux (LPCM) de l'Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promotrice, M<sup>me</sup> F.DERRIDJ, Maitre de conférences A pour l'aide compétente qu'elle nous a apportée, pour sa patience, sa confiance, son encouragement, et son œil critique qui nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité de notre mémoire et d'enrichir nos connaissances, nous la remercions vivement.*

*Nos vifs remerciements vont à M<sup>me</sup> L.DERMECHE, Maitre de conférences A au département de chimie de la faculté des sciences de l'UMMTO, pour l'honneur qu'elle nous fait de présider ce jury.*

*Notre reconnaissance va également à M<sup>me</sup> B.BAAZIZ, Maitre de conférences B au département de chimie de la faculté des sciences de l'UMMTO, de faire partie du jury.*

*Nous remercions vivement M<sup>me</sup> S.LAMMI, Maitre assistante A au département de biologie de la faculté de bio-agronomie de l'UMMTO, pour ses précieux conseils. Nous la remercions également d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Nous adressons nos remerciements à M<sup>lle</sup> A.BENZAI pour son aide et son soutien indéfectible tout au long de notre travail.*

*Nos sincères remerciements au staff du laboratoire de toxicologie de la faculté de Médecine (UMMTO) pour l'enregistrement des spectres IR.*

*Nous exprimons notre gratitude à tous le personnel du laboratoire de Microbiologie (CHU de Tizi-Ouzou) à leurs têtes le Docteur SEKLAOUI, le Professeur AZEM, et Madame KOULALI (Surveillante médicale) de nous avoir accueilli afin de réaliser la partie microbiologique de notre mémoire.*

*Enfin, nous remercions toutes les personnes qui de près ou de loin ont apporté leur soutien moral et matériel plus particulièrement.*

# *Dédicaces*

*Je tiens à remercier Dieu, tout puissant de m'avoir donné la force, le courage et la patience pour achever ce travail.*

*A la mémoire de mon très cher **PAPA RAMDANE** et à mon cher **ONCLE KHALI DAHMENE**, Que Dieu ait leurs âmes et les accueillent dans son vaste paradis.*

***AMEN***

*A mes chers parents ;*

*A mon frère et ma sœur ;*

*A ma chère Mazzo et à ma chère Tante ;*

*A toute ma famille ;*

*A mes amis ;*

*Et a tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour la réussite de ce travail.*

***Merci***

**MY.ADLANI**

# *Dédicaces*

*Je tiens en premier lieu à remercier Dieu de m'avoir donné la  
force et le courage d'achever ce travail*

***A mes chers parents ;***

*Aux quels je témoigne toute ma reconnaissance pour le  
sacrifice et les encouragements consentis à mon égard durant  
mes études.*

***A ma grand-mère ;***

*A qui je souhaite un prompt rétablissement et une longue vie*

***AMEN***

*A mes frères et ma sœur ;*

*A toute ma famille et mes amis ;*

*A tous ceux qui, de près ou de loin, ont*

*Contribué à la réussite de ce travail.*

***Merci***

**H.AMRANE**

# *Sommaire*

## Sommaire

---

Index des figures	
Index des tableaux	
Index des abréviations et symboles	

<b>Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
------------------------------------	----------

### Chapitre 1 : Etude bibliographique

1.1	Introduction .....	3
1.2	Ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole .....	3
1.3	Applications .....	4
1.4	Bases de Schiff.....	4
1.4.1	Synthèse d'un ligand base de Schiff .....	5
1.5	Applications .....	5
1.6	Etude bibliographique sur les métaux de transition.....	6
1.7	Principales applications des complexes avec des ligands dérivés du benzoxazole .....	7
1.8	Exemples de complexes de base de schiff.....	8

### Chapitre 2 : Analyse et caractérisation des ligands

2.1	Introduction .....	10
2.2	Rappel sur la synthèse des ligands.....	10
2.2.1	Synthèse des ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole L <sub>1-2</sub> .....	10
2.2.2	Synthèse du ligand base de schiff réduite L <sub>3</sub> .....	12
2.3	Propriétés physiques et données analytiques des ligands L <sub>1-3</sub> .....	12
2.3.1	Caractérisation par CCM .....	13
2.4	Caractérisation des ligands L <sub>1-3</sub> .....	13
2.4.1	Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR).....	13
2.4.2	Analyse par spectrométrie RMN .....	16
2.4.2.1	Spectrométrie RMN- <sup>1</sup> H.....	16
2.4.3	Spectrophotométrie d'absorption électronique (UV-visible) .....	18
2.5	Conclusion.....	20

### Chapitre 3 : Synthèse et caractérisation des complexes de cuivre (II)

3.1	Introduction .....	21
3.2	Synthèse des complexes de Cu (II).....	21
3.2.1	Procédure de synthèse.....	21
3.3	Propriétés physiques et données analytiques des complexes .....	21
3.4	Caractérisation des complexes par les méthodes spectroscopiques .....	22
3.4.1	Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR).....	22
3.4.2	Analyse par spectrométrie d'absorption électronique (UV-Visible) .....	25

## Sommaire

---

3.5	Schémas structuraux proposés .....	28
3.6	Conclusion.....	29

### Chapitre 4 : Activité biologique

4.1	Introduction .....	30
4.2	Techniques d'études <i>in-vitro</i> du pouvoir antimicrobien .....	30
4.2.1	Technique d'étude sur milieu solide .....	31
4.3	Evaluation de l'activité antibactérienne ( <i>in-vitro</i> ) des ligands et leurs complexes de Cu(II) correspondant .....	32
4.3.1	Origine et choix des souches bactériennes .....	32
4.3.2	Produits concernés par l'étude.....	33
4.3.3	Réalisation de l'antibiogramme.....	33
4.3.3.1	Préparation de la culture jeune (pré-culture bactérienne).....	33
4.3.3.2	Préparation des suspensions bactériennes.....	34
4.3.3.3	Test de l'activité antibactérienne.....	34
4.4	Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) .....	34
4.5	Résultats et discussion .....	36
4.6	Conclusion.....	39

<b>Conclusion générale .....</b>	<b>40</b>
----------------------------------	-----------

Bibliographie

Annexe

## Index des figures

<b>Figure 1</b> : Noyau de base des benzoxazoles .....	3
<b>Figure 2</b> : Flunoxaprofen (AINS).....	4
<b>Figure 3</b> : 4,4'-(E)-bis(benzoxazolyl)stilbene .....	4
<b>Figure 4</b> : Réaction générale de formation d'une base de Schiff. ....	5
<b>Figure 5</b> : Quelques bases de Schiff .....	5
<b>Figure 6</b> : Synthèse d'un ligand base de Schiff.....	5
<b>Figure 7</b> : ORTEP des complexes du ligand L avec M(II) (a: Co, b: Ni, c: Cu, d: Zn) .....	7
<b>Figure 8</b> : Structure des complexes de Co(II) et de Cu(II) .....	9
<b>Figure 9</b> : Complexes du Co, Ni et Zn respectivement .....	9
<b>Figure 10</b> : Formule des ligands L <sub>1</sub> et L <sub>2</sub> .....	10
<b>Figure 11</b> : Formule du ligand L <sub>3</sub> .....	10
<b>Figure 12</b> : Equation bilan de la réaction.....	11
<b>Figure 13</b> : Réaction de synthèse du ligand L <sub>1</sub> .....	11
<b>Figure 14</b> : Réaction de synthèse du ligand L <sub>2</sub> .....	12
<b>Figure 15</b> : Réaction de synthèse du ligand L <sub>3</sub> .....	12
<b>Figure 16</b> : Aspect des trois ligands solides L <sub>1-3</sub> .....	13
<b>Figure 17</b> : Structure des trois ligands (IR).....	14
<b>Figure 18</b> : Spectre IR du ligand L <sub>1</sub> C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O (pbO).....	15
<b>Figure 19</b> : Spectre IR du ligand L <sub>2</sub> C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O (qbO) .....	16
<b>Figure 20</b> : Spectre IR du ligand L <sub>3</sub> C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (maC).....	16
<b>Figure 21</b> : Spectre RMN- <sup>1</sup> H du Ligand L <sub>1</sub> en solution dans CDCl <sub>3</sub> .....	18
<b>Figure 22</b> : Spectre RMN- <sup>1</sup> H du Ligand L <sub>2</sub> en solution dans CDCl <sub>3</sub> .....	18
<b>Figure 23</b> : Spectre électronique d'absorption du ligand L <sub>1</sub> dans l'éthanol (Cuve = 1 cm, C = 4.10 <sup>-5</sup> M).....	19
<b>Figure 24</b> : Spectre électronique d'absorption du ligand L <sub>2</sub> dans l'éthanol (Cuve = 1 cm, C = 10 <sup>-5</sup> M).....	19
<b>Figure 25</b> : Spectre électronique d'absorption du ligand L <sub>3</sub> dans l'éthanol (Cuve = 1 cm, C = 10 <sup>-5</sup> M).....	20
<b>Figure 26</b> : Poudre des trois complexes.....	22
<b>Figure 27</b> : Spectre IR du complexe [Cu L <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O.....	24
<b>Figure 28</b> : Spectre IR du complexe [Cu L <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O.....	25
<b>Figure 29</b> : Spectre IR du complexe [Cu L <sub>3</sub> ].H <sub>2</sub> O .....	25
<b>Figure 30</b> : Spectres électroniques du complexe [Cu L <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O, (a): C = 10 <sup>-5</sup> M, (b): C = 5.10 <sup>-3</sup> M, dans le DMSO.....	27
<b>Figure 31</b> : Spectres électroniques du complexe [Cu L <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O, (a): C = 10 <sup>-5</sup> M, (b): C = 10 <sup>-3</sup> M, dans le DMSO.....	27
<b>Figure 32</b> : Spectres électroniques du complexe [Cu L <sub>3</sub> ].H <sub>2</sub> O, (a): C = 10 <sup>-5</sup> M, (b): C = 5.10 <sup>-3</sup> M, dans le DMSO.....	28
<b>Figure 33</b> : Structure proposée pour le complexe [Cu L <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O.....	28

## Index des figures

---

<b>Figure 34</b> : Structure proposée pour le complexe $[\text{Cu L}_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ .....	29
<b>Figure 35</b> : Structure proposée pour le complexe $[\text{Cu L}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ .....	29
<b>Figure 36</b> : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte Pétri.....	31
<b>Figure 37</b> : Parois de cellule bactérienne <b>(a)</b> bactérie à Gram- et <b>(b)</b> bactérie à Gram+.....	33
<b>Figure 38</b> : Structure des produits testés.....	33

## Index des tableaux

---

<b>Tableau 1</b> : Analyse élémentaire et propriétés physiques des ligands L <sub>1-3</sub> .....	13
<b>Tableau 2</b> : Principales bandes IR des ligands L <sub>1-3</sub> .....	15
<b>Tableau 3</b> : Déplacement chimique $\delta$ (ppm) des différents protons dans les .....	17
<b>Tableau 4</b> : Spectre électronique d'absorption des ligands L <sub>1-3</sub> en cm <sup>-1</sup> .....	19
<b>Tableau 5</b> : Données analytiques et propriétés physiques des complexes .....	22
<b>Tableau 6</b> : Principales bandes IR des complexes des ligands L <sub>1-3</sub> .....	24
<b>Tableau 7</b> : Spectres électroniques d'absorption des complexes .....	26
<b>Tableau 8</b> : Images des zones d'inhibition des produits testés .....	35
<b>Tableau 9</b> : Diamètres (mm) des zones d'inhibition des molécules des ligands et leurs complexes .....	37

## Index des Abréviations et symboles

---

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**Abs** : Absorbance

**AINS** : Anti-inflammatoire non-stéroïdien

**ATCC** : American Type Culture Collection

**Cal** : Calculée

**CDCl<sub>3</sub>** : Chloroforme deutéré

**CFU** : Colony-forming unit /(Unité Formant Colonie)

**C<sub>M</sub>** : Concentration molaire

**CMI** : Concentration minimale d'inhibition

**DMF** : *N, N*-diméthylformamide

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**dppb** : 1,4-bis (diphénylphosphino) butane

***E.coli*** : *Escherichia coli*

**Exp** : Expérimentale

**IR** : Infrarouge

**MHA** : Milieu de culture Müller Hinton Agar

**maC** : méthyle amine cétone

**ORTEP** : Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot

**pbO** : pyridine benzoxazole (L<sub>1</sub>)

**ppm** : Partie par million

***P.aeruginosa*** : *pseudomonas aeruginosa*

**PdCl (dppb)(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)** : chlorure de palladium π allylique /1,4-bis (diphénylphosphino) butane

**qbO** : quinoline benzoxazole (L<sub>2</sub>)

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire

**Rdt** : Rendement

**RMN-<sup>1</sup>H** : Résonance magnétique nucléaire du proton

**RMN-<sup>13</sup>C** : Résonance magnétique nucléaire du carbone

***S.aureus*** : *Staphylococcus aureus*

**TMS** : Tetraméthylsilane

**UV** : Ultraviolet

**Vis** : Visible

**∂** : Conductivité spécifique

**δ** : Déplacement chimique

**Ω<sub>M</sub>** : Conductivité molaire

**∇** : Nombre d'onde

# *Introduction générale*

## Introduction générale

La chimie des complexes de métaux de transition a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières décennies. Elle a connu un développement spectaculaire du fait de ses nombreuses applications en catalyse, environnement, biologie et dans l'industrie pharmaceutique. Aujourd'hui un intérêt considérable a été porté aux complexes avec les ligands hétérocycles possédant des sites donneurs comme N, O et S tels que, les amines, imines, imidazoles, pyridines, les phosphines et les sulfamides. Ces ligands présentent une cavité suffisamment riche en électrons pour accueillir des ions métalliques en particulier le Cuivre (Cu).

Les composés contenant des hétérocycles sont des composés extrêmement utiles en pharmacie. En effet, plus de la moitié des médicaments utilisés actuellement contiennent un hétérocycle. Leur préparation par des méthodes peu onéreuses, tout en étant respectueuses de l'environnement (quantité de rejets limitée et non toxiques lors des synthèses) est donc un des défis majeurs de la recherche en chimie pour les prochaines années.

La lutte contre les bactéries constitue une nécessité pour protéger l'état de santé de l'humanité. Mais malheureusement les bactéries sont en développement génétique permanent, cette caractéristique leur permet d'acquérir une résistance aux antibiotiques. Pour ces raisons, la demande de nouveaux et de meilleurs composés chimiques ayant une activité antimicrobienne est aujourd'hui un domaine important de la recherche.

L'étude à l'état solide ainsi que la résolution structurale des complexes des ligands dérivés benzoxazole, imidazole et sulfamide avec les métaux de transition a donné lieu à de nombreux travaux. Les résultats rapportés ont montré que ces complexes présentent une activité biologique intéressante.

Un intérêt particulier a été également apporté aux bases de Schiff hydrogénées, car la réduction de la fonction imine permet d'obtenir des ligands plus flexibles, qui sont capables d'adopter la conformation la plus favorable en se liant à un cation métallique.

Des tests de l'activité antibactérienne réalisés sur les complexes de cuivre avec des ligands de bases de Schiff et de leurs dérivées réduites ont fait l'objet d'une étude sur certaines bactéries : *E. coli*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*. Les complexes ont montré une activité importante, plus prononcée que celle des ligands correspondants.

Notre travail s'inscrit dans cette perspective. Nous avons étudié deux types de ligands ainsi que la synthèse et la caractérisation des complexes par les différentes méthodes spectrales.

Enfin l'activité biologique de ces composés a été testée in vitro sur trois souches bactériennes en l'occurrence *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, le plan adopté pour la présentation de nos résultats est organisé comme suit:

Le chapitre 1 résume une étude bibliographique sur les travaux antérieurs effectués sur les ligands (L<sub>1-3</sub>) ainsi que les complexes des métaux de transition d'intérêt biologique, il décrit également toutes les techniques et conditions expérimentales utilisés dans ce travail.

Dans le deuxième chapitre, nous présentons la synthèse et la caractérisation des ligands (L<sub>1-3</sub>). Le troisième chapitre regroupe la synthèse et la caractérisation des complexes de cuivre (II) par les méthodes spectrales.

Enfin, le dernier chapitre est consacré à l'application biologique (Activité Antibactérienne) in vitro des ligands et des complexes.

# *Chapitre 1*

## *Etude bibliographique*

## 1.1 Introduction

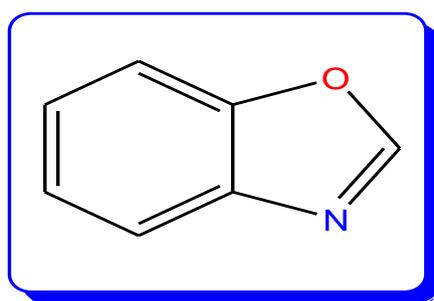
Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autre que le carbone (hétéroatomes). Ils occupent une place, chaque jour plus importante dans la chimie organique. Ces molécules réunissent en effet dans une même structure des caractères remarquables de composés cycliques saturés, partiellement saturés ou aromatiques.

Bien que dans certains cas (hétérocycles saturés en particulier), le comportement de ces molécules ne diffère pas sensiblement de celui de leurs analogues à chaîne ouverte. Dans de nombreux cas la cyclisation entraîne l'apparition de propriétés nouvelles, qui font de la plupart des molécules hétérocycliques des pièces uniques aux multiples applications.

Ces cycles peuplent abondamment les séries de composés naturels, ainsi que ceux issus de la synthèse. Certaines propriétés des acides nucléiques, sont directement liées à des différences de structure caractéristiques de quelques hétérocycles. Peu d'industries fines ne peuvent se passer des hétérocycles, celles des colorants leur doit beaucoup. L'industrie chimique lourde met à profit une grande réactivité de certains d'entre eux, comme les époxydes, pour produire les matières intermédiaires, fondamentales pour l'économie moderne [1].

## 1.2 Ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole

Parmi les plus importants ligands azotés, nous pouvons citer les ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole (**Figure 1**), qui sont largement utilisés en médecine en raison de leurs remarquables activités biologiques et pharmacologiques telles que, l'activité antimicrobienne [2-3], antivirale[4-5] antitumorale[6]. Ils constituent une classe intéressante d'agents chélatants capables de coordonner les ions métalliques à travers l'atome d'azote [7-8].



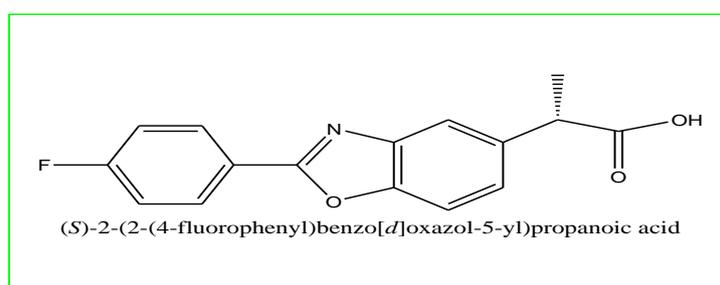
**Figure 1** : Noyau de base des benzoxazoles

Le noyau benzoxazole est l'un des composés hétérocycliques les plus importants qui présente des activités pharmacologiques remarquables [9].

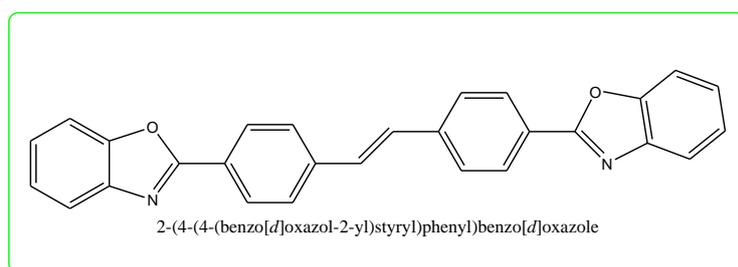
### 1.3 Applications

Les dérivés du benzoxazole sont contenus dans une variété de produits naturels [10]. En revanche, ils ont un certain nombre d'applications optiques tels que des photo-luminescents, et des colorants lasers [11]. Ils sont employés en tant qu'agents organiques optiquement actifs, et dans des plastiques organiques [12]. Ces molécules sont utilisées non seulement pour l'application optique, mais également pour d'autres usages importants tels que des produits intermédiaires pour la synthèse organique [13].

En plus de leur présence dans des médicaments comme le Flunoxaprofen (Anti inflammatoire non stéroïdien)(**Figure 2**), les dérivés de benzoxazole ont également un intérêt en tant qu'agent de blanchiment optique (**Figure 3**) qu'on trouve dans les détergents de blanchisserie [14].



**Figure 2 :** Flunoxaprofen (AINS) [14]



**Figure 3:** 4,4-(E)-bis(benzoxazolyl) stilbene [14]

### 1.4 Bases de Schiff

Les ligands bases de Schiff et leurs complexes métalliques de transition représentent une classe importante de chélates dans la chimie de coordination. Ces composés ont toujours joué un rôle important dans différents domaines de la chimie. En effet, des efforts considérables ont été déployés pour développer les méthodes de synthèse de ces composés.

Une base de Schiff est à l'origine du produit de la réaction entre un composé carbonyle et une amine primaire (**Figure 4**). Par extension, on appelle base de Schiff tout produit comportant une double liaison C=N issue de la réaction entre un azote nucléophile et un composé carbonyle [15].

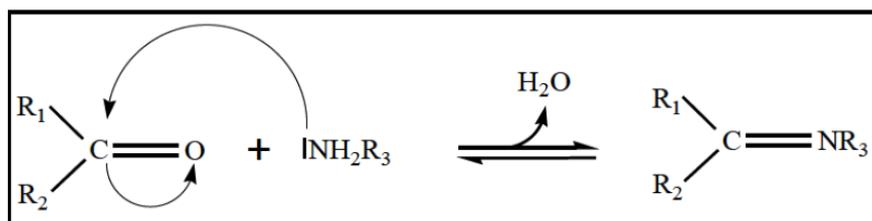


Figure 4 : Réaction générale de formation d'une base de Schiff [15]

Les bases de Schiff sont classées suivant le nombre de coordinants qui les portent, pour cela on a les mono, bi, tri, tétra, pentadentés et polydentés (Figure 5) [16].

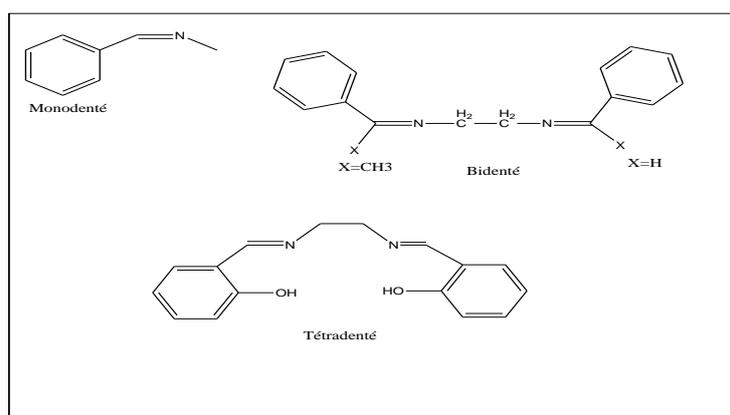


Figure 5 : Quelques bases de Schiff [16]

#### 1.4.1 Synthèse d'un ligand base de Schiff

La réaction est une condensation entre le 2-amino-Benzthiazole et le 2-chloro-benzaldéhyde se déroulant sous reflux et en présence d'éthanol selon le schéma présenté dans la figure 6 [17].

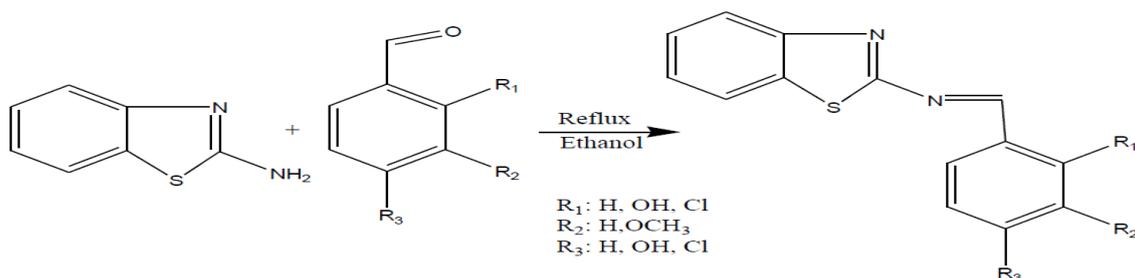


Figure 6: Synthèse d'un ligand base de Schiff [17]

### 1.5 Applications

Au cours de ces dernières années, les chercheurs ont accordé une grande importance à la synthèse et la caractérisation des bases de Schiff et de leurs complexes métalliques, en vue d'une application dans différents domaines de la chimie, à savoir : la chimie analytique, la

catalyse homogène et hétérogène [18], l'industrie pharmaceutique, la médecine ainsi que l'activité biologique [19] comme agents antibactériens et antifongiques [20]. Ces applications ne se sont pas limitées à l'échelle du laboratoire seulement, mais elles ont été extrapolées également à l'échelle industrielle, faisant partie des systèmes innovants les plus exploités dans le domaine de la recherche.

## 1.6 Etude bibliographique sur les métaux de transition

### Généralités

Les éléments du bloc « d » du tableau périodique ou éléments de transition tiennent ce nom de leur classification dans le tableau périodique placé entre les éléments du bloc s et du bloc p. L'une des caractéristiques la plus frappante des éléments de transition est leur aptitude à posséder plusieurs valences; ces variations se manifestent soit dans un domaine de valence étendu, soit dans le passage d'une valeur à une autre.

Les éléments de transition forment de nombreux composés de coordination contrairement aux éléments du bloc s et p. En effet ces éléments possèdent des ions, chargés avec des orbitales vides et les énergies de ces orbitales possèdent des valeurs qui sont capables de recevoir des doublets électroniques, apportés par d'autres groupes appelés ligands ou coordinats.

Des métaux aussi divers que le cuivre, le zinc, le fer, le manganèse, le cobalt, le nickel, le molybdène ou le vanadium font partie intégrante de nombreux enzymes, appelés métalloprotéines, qui catalysent une multitude de réactions chimiques indispensables à la vie [22].

Un certain nombre d'éléments du bloc d sont dangereux : comme le cadmium, le mercure, mais le plus souvent certains éléments peuvent être à la fois indispensables et toxiques quand ils sont en excès. Le fer en excès contribue à créer des radicaux à base d'oxygène qui font des dégâts irréversibles dans les tissus (stress oxydant). Les complexes de platine(II) peuvent être très toxiques mais sont utilisés dans des traitements anticancéreux [21].

Le cuivre à très faible dose dans l'organisme est un oligo-élément indispensable à la vie, il est nécessaire au bon fonctionnement des enzymes, ayant un rôle dans la protection contre certaines substances toxiques (radicaux libres). Il rentre également dans la composition de plusieurs enzymes, et joue un rôle dans la synthèse de l'hémoglobine (protéine permettant le transport de l'oxygène dans le sang), il remplace même le fer pour le transport de l'oxygène chez une espèce d'arthropode [23]. Le cuivre intervient également dans la synthèse des cytochromes, il est considéré comme un élément bioessentiel avec des caractéristiques chimiques uniques. En présence d'une dose élevée il devient toxique et provoque une accumulation du cuivre dans le foie et les organes conduisant à différentes maladies telles que l'hépatite et la cirrhose. Il apparaît avec une faible concentration dans le plasma et les tissus par rapport aux autres ions métalliques[24], néanmoins sa concentration dans le cerveau reste cinq fois plus importante que dans le sang [25].

L'utilisation des particules de cuivre noyées dans une matrice polymère permettent le développement de nouveaux matériaux plastiques ayant un comportement antimicrobien contrôlé [26]. En outre, c'est un élément indispensable à de nombreux processus vitaux, il est le coenzyme de nombreuses métalloprotéines comme l'acide ascorbique oxydase et la tyrosinase. Par ailleurs, les complexes du cuivre (II) ont particulièrement attiré l'attention comme des alternatives prometteuses comme agents anti tumoraux [27], antiviraux et anti-inflammatoires [28].

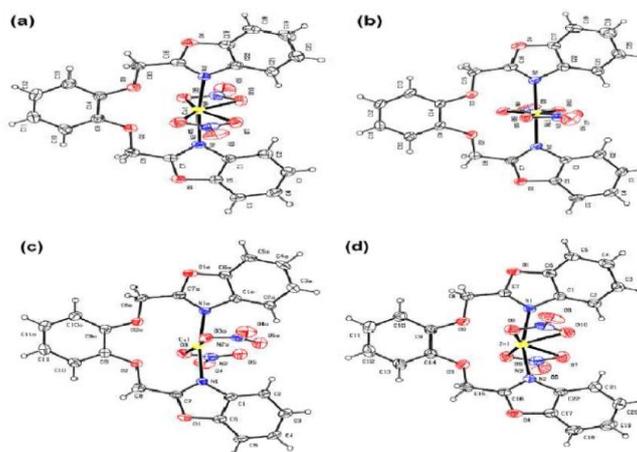
Il est noté que l'organisme d'un nourrisson possède trois fois plus de cuivre qu'un adulte, d'où son importance pour le métabolisme [29].

### 1.7 Principales applications des complexes avec des ligands dérivés du benzoxazole

M. Massacesi et *coll.* [30], ont été les premiers en 1984 à synthétiser des complexes de Zn (II), Cd (II) et Hg (II) avec des ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole qui ont révélés des propriétés intéressantes.

Plusieurs complexes de palladium (II) et platine (II) ont été isolés et caractérisés par Giovanni Coni et *coll.* à partir de ligands d'hétérocycles dérivés du benzoxazole. Selon leur étude, les ligands se comportent comme des binucléants et leurs structures sont tétraédriques selon une étude spectrale [31].

Jie Jiang et *coll.* [32] se sont intéressés à explorer l'activité de la liaison dans l'ADN et l'activité antitumorale des complexes des ions bivalents de Co, Ni, Cu et Zn avec un ligand dérivé du benzoxazole. La résolution structurale a révélé que les complexes formés adoptent une géométrie octaédrique ou carrée plane et le ligand se lie d'une façon bidentate via les deux atomes d'azotes du cycle oxazole (**Figure 7**). Les résultats de leurs activités biologiques ont montré que ces complexes inhibent d'une façon appréciable la croissance des cellules cancéreuses et spécialement le complexe de cuivre qui a montré un taux d'inhibition très élevé comparé au ligand seul et à la référence.



**Figure 7 :** ORTEP des complexes du ligand L avec M(II) (a: Co, b: Ni, c: Cu, d: Zn) [32]

En 2013 Bouchoucha et *coll.* ont étudié des complexes de fer et de nickel avec des ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole similaires. Les résultats obtenus ont montré des propriétés antimicrobiennes intéressantes [33].

Les composés de dérivés du benzoxazole présentent aussi une vaste activité biologique, en revanche les complexes de zinc ont montré un pouvoir antibactérien important [34]. L'activité antifongique des complexes du benzoxazole avec les métaux de transition bivalents (Cu, Co, Ni) a été étudiée, et a montré que ces complexes inhibent la croissance de plusieurs champignons pathogènes [35]. Par ailleurs, une étude sur l'activité anticancéreuse de ces composés a montré que les complexes inhibent la croissance des cellules cancéreuses [36].

Les propriétés biologiques des dérivés du benzoxazole sont souvent liées à la coordination aux ions métalliques. Par exemple, la lipophilie qui commande le taux d'entrée dans la cellule, est modifiée par la coordination [37]. En outre, leurs complexes métalliques peuvent présenter une activité plus grande comparée à celle du ligand libre et quelques effets secondaires peuvent diminuer lors de la complexation.

En effet, le complexe peut montrer des activités biologiques non observées avec le ligand libre. Le mécanisme d'action peut être expliqué soit par la formation d'une liaison avec un ion métallique *in-vivo* ou par le fait que le complexe métallique peut jouer le rôle d'un véhicule pour l'activation du ligand comme agent cytotoxique. Par ailleurs, la coordination peut mener à une réduction significative de la résistance aux médicaments [38].

Dans la littérature il a été rapporté que certains complexes de dérivés du benzoxazole montrent une activité importante, plus prononcée que celle des ligands correspondants [39]. De ce fait les dérivés du benzoxazole ont connu un développement important dans le domaine pharmaceutique, ils sont généralement associés à plusieurs activités biologiques telles que l'activité antifongique, anti-inflammatoire, antimicrobienne, anticancéreuse. Ils possèdent des effets bénéfiques sur les infections micro bactériennes, et les troubles inflammatoires. Ces molécules peuvent ainsi conduire au développement de nouvelles molécules à utiliser contre plusieurs maladies.

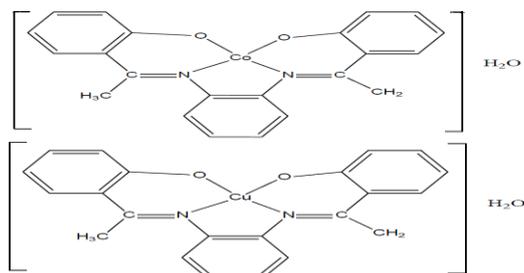
## 1.8 Exemples de complexes de base de schiff

Grâce à leurs importances dans la vie humaine, les complexes de bases de Schiff sont utilisés dans divers domaines, parmi lesquels on cite leurs utilisations dans: la catalyse, la biologie, les polymères et les peintures. Ils sont également utilisés comme des antifertilisants [40].

En biologie, ils possèdent plusieurs applications, comme antimicrobien (bactériostatique vers *B. Sublitis*, *E. Coli* et *S. Aureus.*). D'autres applications biologiques peuvent être citées comme antifongique, antiviral, insecticide, anti-inflammatoire, antitumorale et cytotoxique [41].

A.M. Hamil et *coll.* ont synthétisé des complexes de Co(II) et de Cu(II) avec des bases de Schiff dérivées de l'o-phénylènediamine et 2-hydroxycétophénone. Il a été montré que les deux ligands se lient aux centres métalliques de manière tétradentée à travers les deux atomes

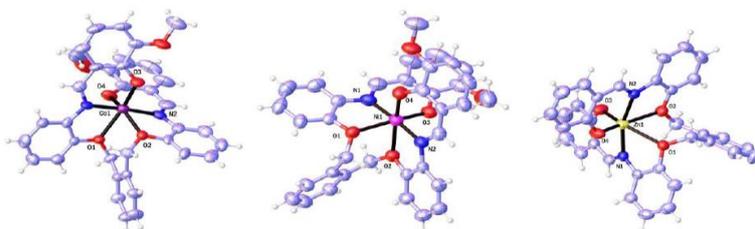
d'azote et les deux atomes d'oxygène. Ces complexes ont montré une meilleure activité antibactérienne par rapport aux bases de Schiff non complexées (**Figure 8**) [42].



**Figure 8** : Structure des complexes de Co(II) et de Cu(II) [42]

En 2006, R. Kumar et *coll.* ont synthétisé des complexes de quelques métaux de transition (Co (II), Ni (II), Cu (II)); avec des ligands dérivés d'une 2-amino-4-éthyl-5-hydroxybenzaldéhyde et d'un thiocarbohydrazide. Les résultats obtenus ont révélé une activité antibactérienne particulière [43]

Les bases de Schiff dérivées d'amine condensées avec le salicylaldéhyde ou l'orthovanilline et leurs complexes de nickel, de zinc et de cobalt ont été préparés par Hassan Keypour et *coll* [44]. Ces derniers ont montré une activité antibactérienne vis-à-vis des trois bactéries Gram positives, trois autres de Gram-négatives et aussi contre deux levures : *C. tropicalis* et *C. albicans*. Ils ont aussi réalisé le clivage de l'ADN qui a été examiné en utilisant des expériences d'électrophorèse sur le gel (**Figure 9**).



**Figure 9** : Complexes du Co, Ni et Zn respectivement [44]

Les complexes du Fe(II), Zn(II) et Ni(II) ont été préparés par Charef et *coll.*[45], à partir d'un dérivé d'amine et du salicylaldéhyde. Ils sont utilisés comme antioxydant, antibactérien et aussi comme antimicrobien vis-à-vis des bactéries Gram-positives et Gram-négatives.

En pharmacologie, ces composés ont fait l'objet de nombreux travaux, et acquièrent actuellement une importance primordiale, tant sur le plan de la recherche que celui industriel. Ces derniers présentent des propriétés anti-inflammatoires [46], antifongiques [47-48], activités antivirales [49], anti tumorales ainsi que les activités cytotoxiques [50].

*Chapitre 2*  
*Analyse*  
*et caractérisation des*  
*ligands*

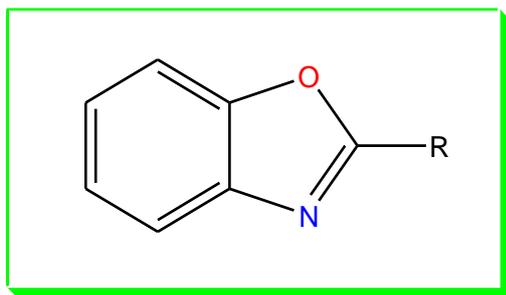
## 2.1 Introduction

Depuis plus d'un siècle, la chimie organique a connu une grande évolution grâce entre autre à la découverte de dérivés organométalliques, qui ont accentué l'évolution de nouvelles méthodes qui utilisent les métaux tel que le Pd, Ru, Pt, et Rh. Ces méthodologies ont permis de diminuer les coûts de production et surtout, de respecter le concept de la chimie verte, ce qui a permis de procéder à un nombre important de nouvelles réactions.

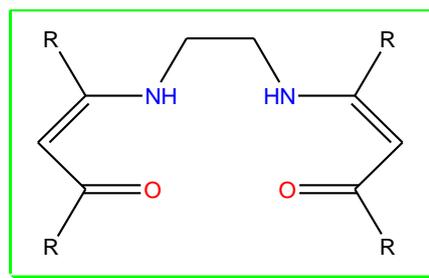
Parmi les différentes méthodes de synthèse organique, on retrouve les réactions de l'activation de la liaison C-H qui représentent un moyen efficace et économique dans la préparation de nouveaux composés polyhétérocycliques en une seule étape avec des rendements élevés et une excellente sélectivité.

Dans le même contexte, deux ligands de la famille des dérivés du benzoxazole ainsi qu'un autre dérivé base de schiff réduite ont été étudiés.

En se basant sur des travaux antérieurs réalisés au laboratoire de physique et chimie des matériaux, nous présentons dans ce chapitre la méthode utilisée pour la synthèse de ces ligands, ainsi que leur caractérisation par IR, UV-Visible ainsi que la RMN.



**Figure 10 :** Formule des ligands L<sub>1</sub> et L<sub>2</sub>



**Figure 11 :** Formule du ligand L<sub>3</sub>

**Figure (10) L<sub>1</sub> :** R = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (pbO), **L<sub>2</sub> :** R = C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N (qbO), avec (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N = Pyridine, C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N = Quinoline).

**Figure (11) L<sub>3</sub> :** R = CH<sub>3</sub> (maC), avec (CH<sub>3</sub> = Méthyle).

## 2.2 Rappel sur la synthèse des ligands

### 2.2.1 Synthèse des ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole L<sub>1-2</sub>

La synthèse des ligands a été effectuée sous argon dans des tubes de Schlenk. Ces derniers utilisés pour la coordination ont été préparés par les réactions de couplage suivant le même protocole de synthèse, c'est pourquoi il ne sera décrit qu'un seul mode opératoire. Seul varie un réactif ou une masse d'un produit.

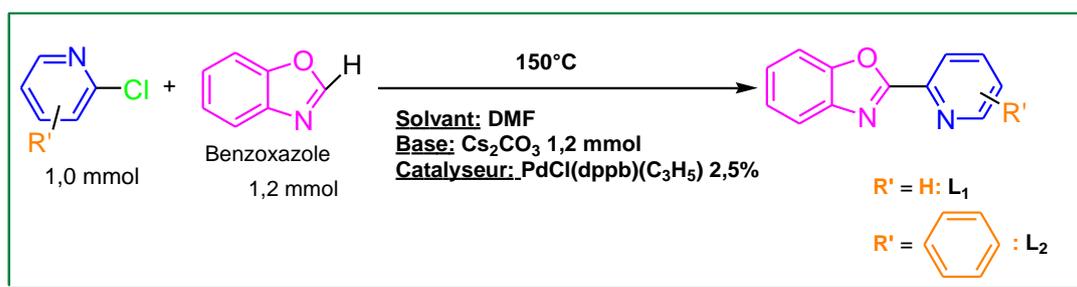


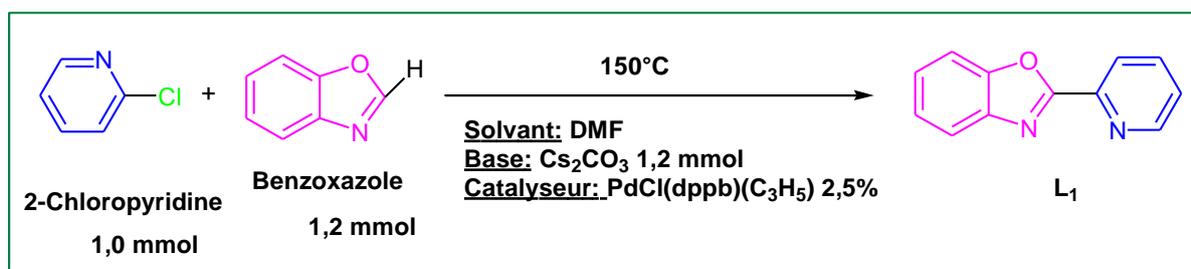
Figure 12 : Equation bilan de la réaction

### Procédure

Les composés solides sont mis dans un tube de Schlenk, placés sous atmosphère inerte. Les réactifs liquides sont additionnés puis dégazés. La réaction est ensuite mise dans un bain d'huile à 150°C, sous agitation pendant 20 heures. Un suivi par chromatographie est effectué pour connaître l'avancement de la réaction. A l'issue de la réaction, le solvant est évaporé afin de faire une analyse RMN-<sup>1</sup>H. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par du dichlorométhane et lavé 3 fois par de l'eau. Les phases organiques sont ensuite réunies et évaporées afin de réaliser une séparation sur colonne de silice.

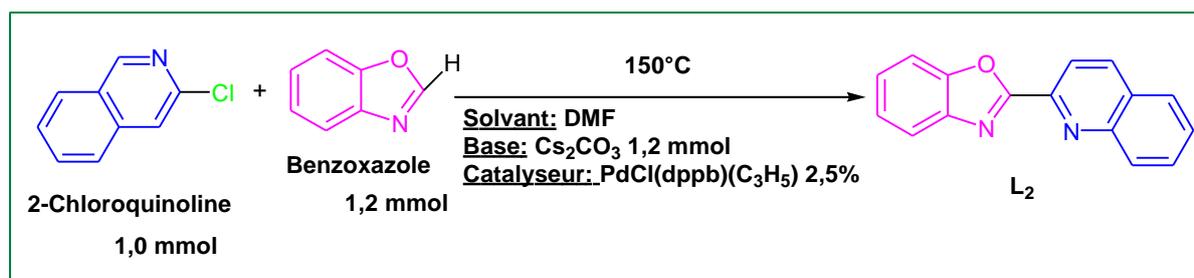
- **Synthèse du ligand C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O, L<sub>1</sub> : 2-(pyridine-2-yl) benzoxazole (pbO)**

La réaction de la 2-chloro-pyridine (0,113 g, 1 mmol), benzoxazole (0,143 g, 1,2 mmol) et Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,390 g, 1,2 mmol) à 150 °C dans du DMF sec (5 ml) en présence du complexe PdCl(dppb)(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) (15,2 mg, 0,025 mmol), a donné le produit L<sub>1</sub> qui a été isolé avec un rendement de 69% (0,135 g). [51]

Figure 13 : Réaction de synthèse du ligand L<sub>1</sub>

- **Synthèse du Ligand C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O, L<sub>2</sub> : 2-(benzoxazole-2-yl)quinoline (qbO)**

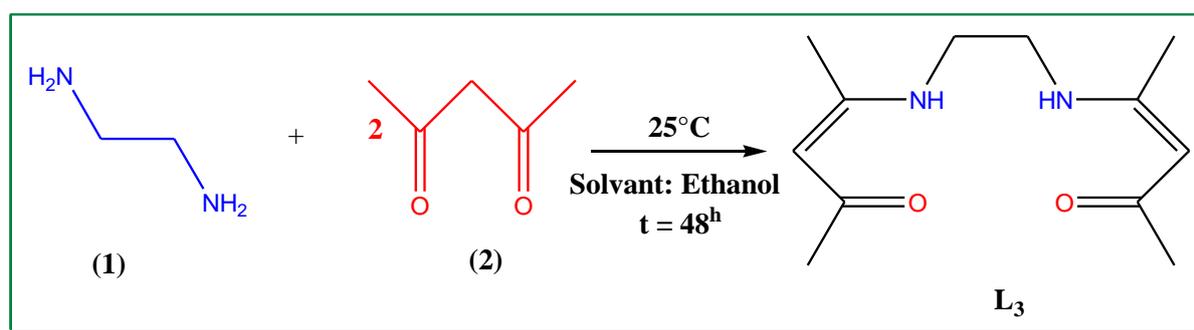
La réaction de la 2-chloroquinoline (0,164 g, 1 mmol), benzoxazole (0,143 g, 1,2 mmol) et Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,390g, 1,2 mmol) à 150 °C dans du DMF sec (5 ml) en présence du complexe PdCl(dppb)(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) (15,2 mg, 0,025 mmol), a donné le produit L<sub>2</sub> qui a été isolé avec un rendement de 79% (0,194g). [51]

Figure 14 : Réaction de synthèse du ligand L<sub>2</sub>

### 2.2.2 Synthèse du ligand base de schiff réduite L<sub>3</sub>

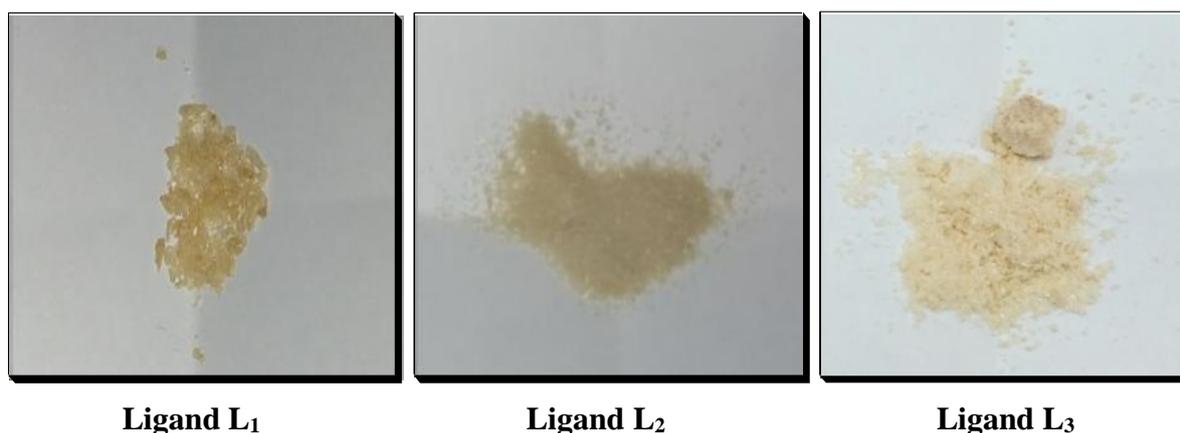
- Synthèse du ligand C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> 4-[(2-[[[(1E)-1-Methyl-3-oxobutylidene]amino] ethyl]imino] pentan-2-one

Un mélange de 6,3 g (105 mmoles) d'éthylènediamine (1) et de 21 g (210 mmoles) d'acétylacétone (2) a été agité dans de l'éthanol absolu (100 ml) à température ambiante. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h jusqu'à ce que la CCM indique la disparition complète des substrats. Après élimination de l'éthanol, le produit brut a été filtré et lavé avec de l'eau puis avec de l'hexane. Le produit solide ainsi obtenu a été dissous complètement dans de l'éthanol et filtré, et ainsi des cristaux fins ont été isolés à partir de dichlorométhane / hexane (L<sub>3</sub>) avec un bon rendement de 73%.

Figure 15 : Réaction de synthèse du ligand L<sub>3</sub>

## 2.3 Propriétés physiques et données analytiques des ligands L<sub>1-3</sub>

Les ligands obtenus sont très peu solubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques tel que : l'éthanol, l'acétone, le dichlorométhane, l'acétonitrile et le DMSO. Les résultats de leur analyse élémentaire donnés ci-dessous montrent que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus (Figure 16).

Figure 16 : Aspect des trois ligands solides L<sub>1-3</sub>Tableau 1 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des ligands L<sub>1-3</sub>

Ligands	Formule Brute (Masse Molaire g/mol)	Exp. (Cal.)				Couleur	Point de Fusion (°C)	Rendement (%)
		C	H	N	O			
L <sub>1</sub> (pbO)	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O (196,2)	73,61 (73,46)	4,20 (4,11)	14,37 (14,28)	8,21 (8,15)	Marron orangé	125	69
L <sub>2</sub> (qbO)	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O (246,26)	78,11 (78,03)	4,17 (4,09)	11,31 (11,38)	6,38 (6,50)	Jaune	177	79
L <sub>3</sub> (maC)	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (224,3)	64,13 (64,26)	9,12 (8,99)	12,60 (12,49)	14,19 (14,27)	Beige	102	73

### 2.3.1 Caractérisation par CCM

La pureté des ligands L<sub>1-3</sub> a été vérifiée par chromatographie sur couche mince, en utilisant des plaques en gel de silice, l'éluant étant un mélange de 40%, 70% de pentane/diéthyl-éther pour les ligands L<sub>1</sub> et L<sub>2</sub> respectivement. Il est de 80% de dichlorométhane/hexane pour le ligand L<sub>3</sub>. La révélation a été effectuée sous atmosphère saturée en vapeur d'iode avec un rapport frontal (R<sub>f</sub>) de 0,5 ; 0,3 ; 0,5 respectivement.

D'autres méthodes d'analyses chromatographiques peuvent être utilisées pour confirmer la pureté de nos ligands (CPG, HPLC...etc).

On peut avoir recours à une lampe UV pour détecter des produits incolores.

## 2.4 Caractérisation des ligands L<sub>1-3</sub>

### 2.4.1 Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR)

Les deux spectres IR des ligands L<sub>1</sub> (pbO) et L<sub>2</sub> (qbO) révèlent des bandes de vibrations intenses dans le domaine allant de 1600 à 1400 cm<sup>-1</sup> et qui sont attribuées aux vibrations d'élongations des liaisons C=N et C=C du cycle benzénique [52].

Les bandes observées dans l'intervalle 1300-1000 cm<sup>-1</sup> sont dues aux vibrations d'élongations des liaisons C-N et C-O. Des bandes de faibles intensités localisées entre 3200 et 2700 cm<sup>-1</sup> sont assignées aux vibrations d'élongations de la liaison hydrogène du cycle benzénique.

Des bandes intenses situées dans la région 770-735 cm<sup>-1</sup> sont dues aux vibrations de déformation hors du plan des liaisons hydrogène du cycle aromatique.

Le groupement quinoline de L<sub>2</sub> est plus donneur que le radical pyridine de ligand L<sub>1</sub>. La liaison (C=N)<sub>1</sub> dans le cas du ligand avec la quinoline (pbO) est la plus forte donc elle vibre vers les énergies les plus fortes. La liaison (C=N)<sub>2</sub> subit le même effet et se déplace vers les grands nombres d'ondes.

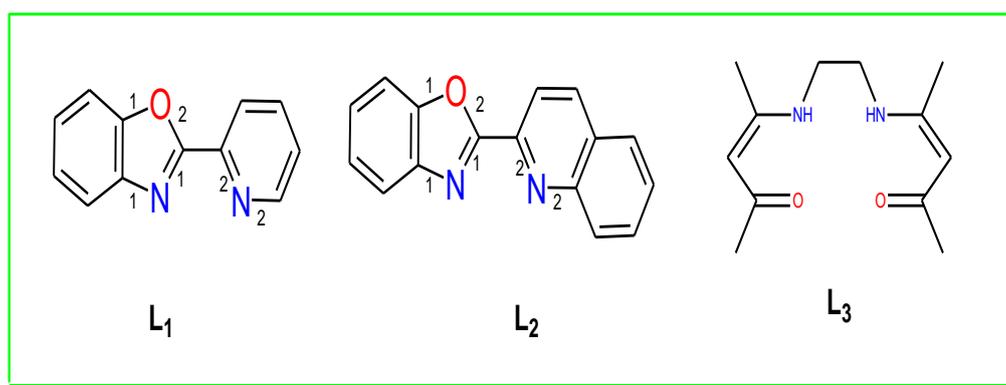
Dans le cas du ligand L<sub>3</sub> (maC), le spectre IR présente des bandes de vibration de faibles intensités dans le domaine allant de 3500 à 2800 cm<sup>-1</sup> et qui sont attribuées aux vibrations d'élongations des liaisons N-H, =C-H et -C-H (groupement alkyle).

La vibration d'allongement entre 1750-1670 cm<sup>-1</sup> est attribuée à la liaison C=O.

Le nombre d'onde entre 1210-1010 cm<sup>-1</sup> est caractéristique des vibrations d'élongations de la liaison C-N. Des vibrations de déformation dans le plan des groupements CH<sub>2</sub> sont localisées dans la région 1490-1410 cm<sup>-1</sup>.

Enfin, une bande intense située dans l'intervalle 850-800 cm<sup>-1</sup> est attribuée à la vibration de déformation hors du plan de la liaison C-H de l'alcène.

Les spectres IR des ligands L<sub>1-3</sub> sont représentés par les **figures 18-20**, et les principales bandes de vibration sont regroupées dans le **tableau 2**.



**Figure 17** : Structure des trois ligands (IR)

Tableau 2 : Principales bandes IR des ligands L<sub>1-3</sub>

Attributions Ligands	Nombre d'ondes (cm <sup>-1</sup> )
L <sub>1</sub>	$\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})_1 = 1582$ (m) $\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})_2 = 1502$ (i) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})_1 = 1242$ (m) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})_2 = 1120$ (i) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})_1 = 1074$ (f) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})_2 = 1010$ (i)
L <sub>2</sub>	$\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})_1 = 1592$ (i) $\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})_2 = 1539$ (i) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})_1 = 1242$ (m) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})_2 = 1120$ (i) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})_1 = 1077$ (m) $\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})_2 = 1015$ (i)
L <sub>3</sub>	$\bar{\nu}(\text{N}-\text{H}) = 3362$ $\bar{\nu}(=\text{C}-\text{H}) = 3166$ $\bar{\nu}(-\text{C}-\text{H}) = 2955$ $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O}) = 1710$ $\bar{\nu}(\text{C}-\text{N}) = 1190$

(i): intense (m): moyenne (f): faible

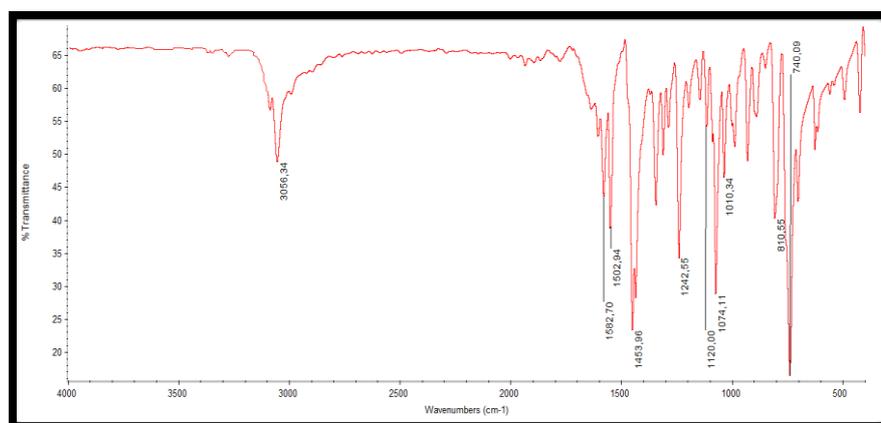


Figure 18 : Spectre IR du ligand L<sub>1</sub> C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (pbO)

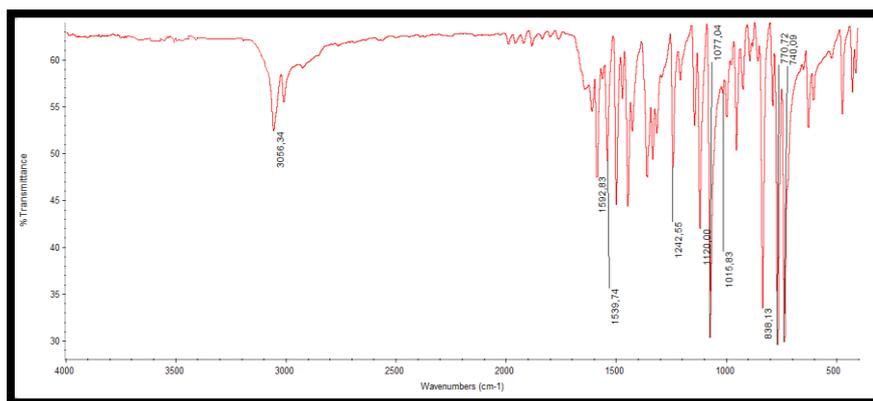


Figure 19 : Spectre IR du ligand L<sub>2</sub> C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (qbO)

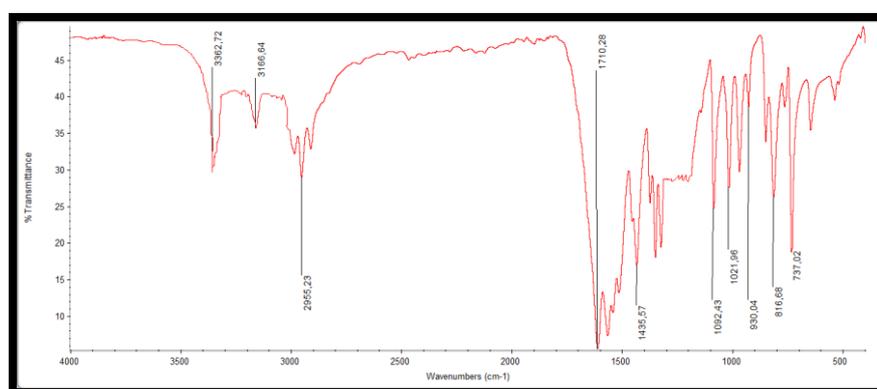


Figure 20 : Spectre IR du ligand L<sub>3</sub> C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (maC)

## 2.4.2 Analyse par spectrométrie RMN

L'identification des constituants des molécules des ligands a été effectuée par l'étude des déplacements chimiques ( $\delta$  en ppm) des différents types de protons et carbones donnés par les spectres RMN-<sup>1</sup>H.

### 2.4.2.1 Spectrométrie RMN-<sup>1</sup>H

Le spectre RMN-<sup>1</sup>H du ligand L<sub>1</sub> enregistré dans le CDCl<sub>3</sub> donne un nombre de plusieurs signaux qui sont :

- Un doublet à 8,70 ppm correspondant au proton CH(1) du groupement aromatique de la pyridine.
- Un autre doublet à 8,24 ppm correspondant au proton CH(4) du groupement aromatique de la pyridine.
- Un multiplet entre 7,70-7,55 ppm correspondant aux protons CH(2) et CH(3) du groupement aromatique de la pyridine.
- Deux multiplets entre 7,55 - 7,20 ppm correspondant aux quatre protons du groupement benzénique, CH(8), CH(9), CH(10) et CH(11).

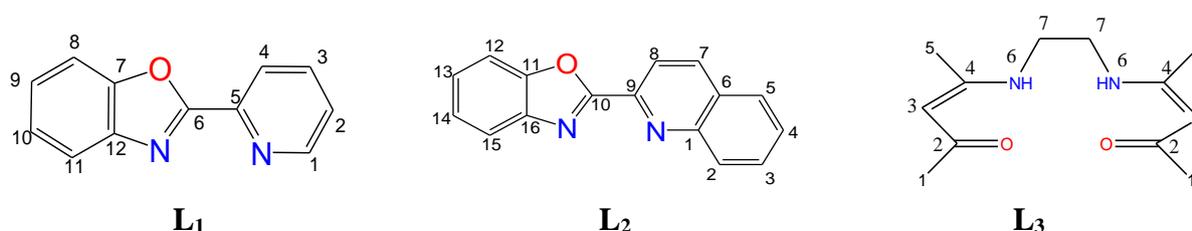
Le spectre RMN-<sup>1</sup>H du ligand L<sub>2</sub> dans le CDCl<sub>3</sub> aussi fait apparaître des signaux qui sont :

- Six doublets entre 8,46 et 7,77 ppm correspondants aux six protons des carbones du groupement aromatique-pyridine.
- Un triplet et deux multiplets entre 7,76 -7,40 ppm correspondants aux quatre protons des carbones du groupement benzénique, CH(12), CH(13), CH(14) et CH(15).

Le spectre RMN-<sup>1</sup>H du ligand L<sub>3</sub> dans le CDCl<sub>3</sub> montre les signaux suivants :

- Deux singulets entre 5 et 11 ppm correspondant aux deux protons du groupement alcène CH<sub>(3)</sub> et du groupement amine NH<sub>(6)</sub> respectivement .  
Deux autres singulets enregistrés entre 2,5 et 1,85 ppm correspondant aux six protons de CH<sub>(1)</sub> du groupement cétone et CH<sub>(5)</sub> du groupement amine.
- Un multiplet entre 3,5 et 3 ppm correspondant aux quatre protons de CH<sub>(7)</sub> des carbones du groupement amine.

Les spectres RMN-<sup>1</sup>H de ces trois ligands L<sub>1-3</sub> sont représentés par les **figures 21** et **22** et leurs déplacements chimiques sont regroupés dans le **tableau 3**.



**Tableau 3** : Déplacement chimique  $\delta$  (ppm) des différents protons dans les molécules des ligands L<sub>1-3</sub>

$\delta$ (ppm) L <sub>1-3</sub>	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>
<b>Type de proton</b>			
<b>Pyridine</b>	CH(1)-CH(4) 8,70 -7,55	CH(2)-CH(8) 8,46 -7,77	-
<b>Noyau benzénique</b>	CH(8)-CH(11) 7,55 - 7,20	CH(12)-CH(15) 7,76 -7,40	-
<b>Amine</b>	-	-	NH <sub>(6)</sub> - CH <sub>(3)</sub> 11-5 CH <sub>(5)</sub> ; CH <sub>(7)</sub> 2,5-1,85 3,5-3
<b>Cétone</b>	-	-	CH <sub>(1)</sub> 2,5-1,85

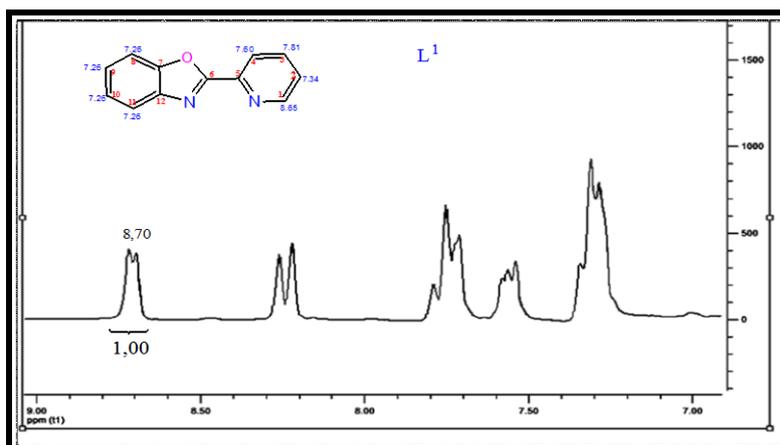


Figure 21 : Spectre RMN-  $^1\text{H}$  du Ligand  $\text{L}_1$  en solution dans  $\text{CDCl}_3$

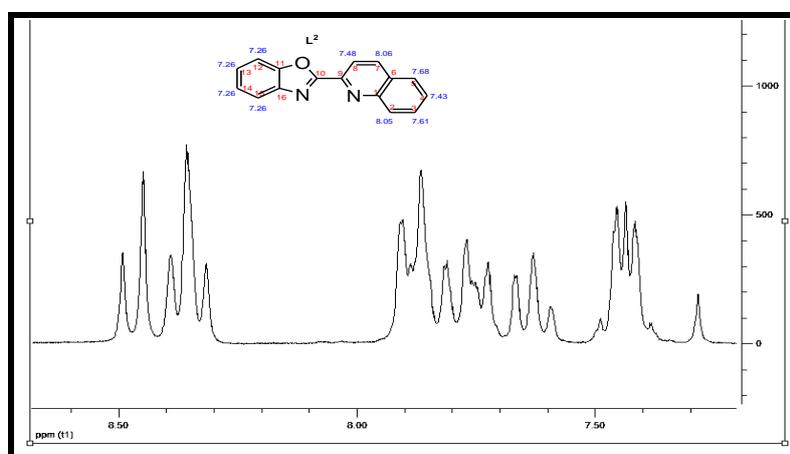


Figure 22 : Spectre RMN-  $^1\text{H}$  du Ligand  $\text{L}_2$  en solution dans  $\text{CDCl}_3$

### 2.4.3 Spectrophotométrie d'absorption électronique (UV-visible)

Les ligands non complexés donnent des transitions électroniques intra-ligands qui apparaissent généralement sur leurs spectres UV-Visible.

Les spectres d'absorption électroniques des ligands  $\text{L}_1(\text{pbO})$ ,  $\text{L}_2(\text{qbO})$  et  $\text{L}_3(\text{maC})$ , enregistrés en solution dans l'éthanol, sont représentés par les **figures 23-25**.

Le ligand (pbO) présente deux bandes intenses dans le domaine d'UV à  $31250\text{cm}^{-1}$  (320nm) et  $43478\text{cm}^{-1}$ (230nm) qui sont attribuées aux transitions intra-ligand  $\pi \rightarrow \pi^*$ , et un épaulement autour de  $28735\text{cm}^{-1}$  (348nm) qui est attribué à la transitions  $n \rightarrow \pi^*$ .

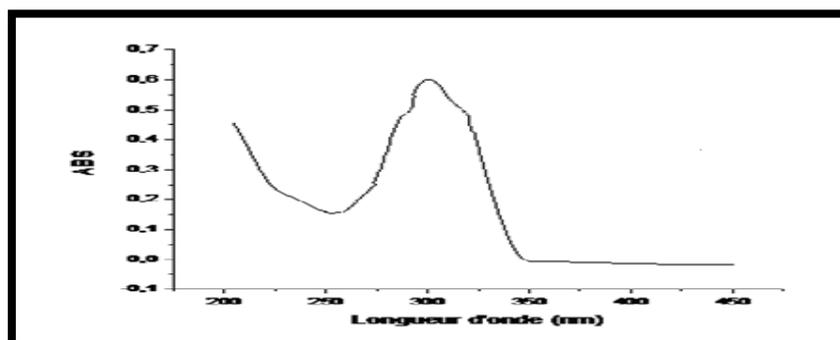
Le ligand (qbO) présente quand à lui trois bandes intenses dans le domaine d'UV à  $31250\text{cm}^{-1}$  (320nm),  $35971\text{cm}^{-1}$ (278nm) et  $40160\text{cm}^{-1}$ (249nm) qui sont attribuées à des transitions intra-ligand  $\pi \rightarrow \pi^*$ , et un épaulement autour de  $30303\text{cm}^{-1}$  (330nm) qui est attribué à la transitions  $n \rightarrow \pi^*$ .

Le ligand  $\text{L}_3$  (maC) présente deux bandes intenses dans le domaine d'UV à  $31250\text{cm}^{-1}$  (320nm),  $35714\text{cm}^{-1}$ (280nm) qui sont attribuées à des transitions intra-ligand  $\pi \rightarrow \pi^*$ , et un épaulement autour de  $28571\text{cm}^{-1}$  (350nm) qui est attribuées à la transitions  $n \rightarrow \pi^*$ .

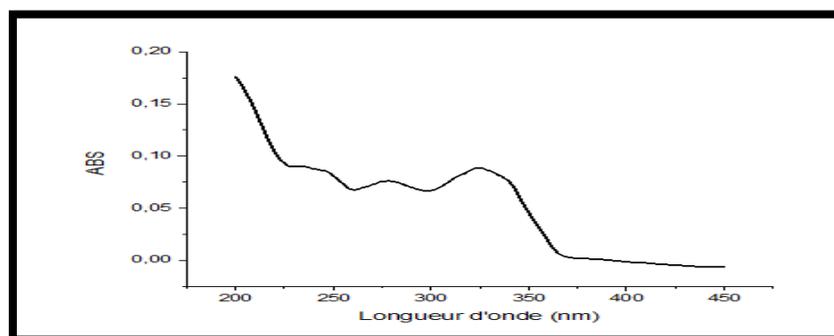
Les caractéristiques de ces bandes sont regroupées dans le **tableau 4**.

**Tableau 4** : Spectre électronique d'absorption des ligands  $L_{1-3}$  en  $\text{cm}^{-1}$

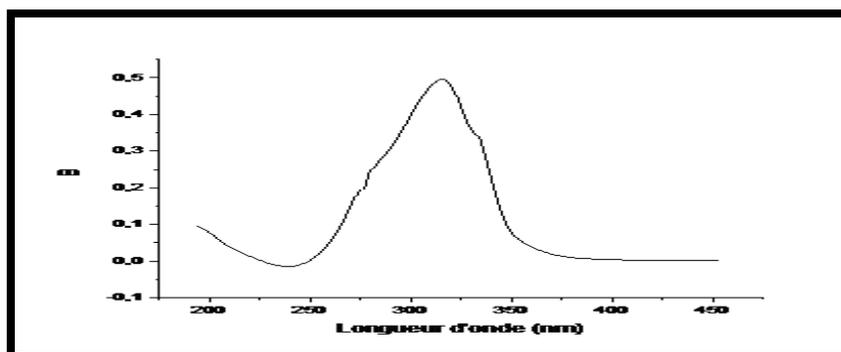
Ligands	$\lambda$ nm( $\text{cm}^{-1}$ )	$\epsilon$ ( $\text{mole}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	Type de transition
$L_1$ (pbO)	320 (31250)	14500	$\pi \rightarrow \pi^*$
	230 (43478)	7500	$\pi \rightarrow \pi^*$
	348 (28735)	5500	$n \rightarrow \pi^*$
$L_2$ (qbO)	320 (31250)	8000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	278 (35971)	7000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	249 (40160)	9000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	330 (30303)	6000	$n \rightarrow \pi^*$
$L_3$ (maC)	320 (31250)	45000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	280 (35714)	25000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	350 (28571)	20000	$n \rightarrow \pi^*$



**Figure 23** : Spectre électronique d'absorption de  $L_1$  dans l'éthanol  
(Cuve = 1 cm,  $C = 4 \cdot 10^{-5}$  M)



**Figure 24** : Spectre électronique d'absorption de  $L_2$  dans l'éthanol  
(Cuve = 1 cm,  $C = 10^{-5}$  M)



**Figure 25** : Spectre électronique d'absorption de  $L_3$  dans l'éthanol  
(Cuve = 1 cm,  $C = 10^{-5}$  M)

## 2.5 Conclusion

Le couplage d'hétéroaryles avec des chlorures d'hétéroaryles, en présence d'un catalyseur du palladium, donne un accès simple, en une seule étape à des ligands hétérocycliques bidentates ( $L_1$  et  $L_2$ ). Cette procédure est simple, économique et surtout respectueuse de l'environnement.

La synthèse du ligand  $L_3$  a été effectuée selon une méthode classique.

La caractérisation de ces ligands a été effectuée par les méthodes analytiques et spectrométriques conventionnelles.

L'analyse élémentaire a montré que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus. La CCM a confirmé la pureté de ces trois ligands.

Les spectres IR des ligands ont permis de caractériser les ligands en identifiant les principales liaisons. Ces résultats ont permis aussi d'établir l'ordre de stabilité de  $(C=N)_1$  dans les ligands hétérocycliques comme suit  $L_2 > L_1$ .

Les spectres RMN en solutions dans le  $CDCl_3$ , ont permis d'identifier clairement les ligands et confirmé ainsi les résultats IR.

Compte tenu de ces résultats, ces ligands se trouvant fonctionnalisés, font de ces molécules, des ligands capables de complexer les métaux de transition tels que le Cu.

*Chapitre 3*  
*Synthèse, analyse*  
*et caractérisation des*  
*complexes de*  
*Cuivre(II)*

### 3.1 Introduction

La chimie des complexes a fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces dernières années. Parmi elles, certaines concernent la complexation des ions métalliques par des molécules organiques, hétérocycles aromatiques. En revanche, les complexes métalliques des ligands de sites donneurs comme l'azote (N) et l'oxygène (O) ont attiré une attention considérable en raison de leurs propriétés physico-chimiques et leurs activités biologiques intéressantes. Il est bien connu que ces deux atomes jouent un rôle primordial dans la coordination des métaux aux sites actifs de composés tels que les hétérocycles dérivés du benzoxazole et les bases de schiff réduites.

À cet effet, la chimie de coordination des complexes de cuivre (II) avec des ligands mono, di et multidentés, a toujours été un sujet d'une attention considérable. Leurs applications sont diverses surtout en biologie où ils présentent des modèles intéressants pour les métalloenzymes.

Dans cette partie, nous présentons la synthèse et la caractérisation des complexes de Cuivre(II) avec deux types de ligands : Des ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole et un autre de type base de schiff réduite.

### 3.2 Synthèse des complexes de Cu (II)

#### 3.2.1 Procédure de synthèse

Les complexes de cuivre Cu(II) ont été synthétisés sous reflux, sous agitation à 60°C en mélangeant une millimole de ligand (L<sub>1-3</sub>) dissoute dans 20 ml d'éthanol avec une millimole de sel métallique : le chlorure de cuivre dihydraté (CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O) dissoute dans 10 ml d'éthanol. Quelques gouttes de NaOH (0,1M) ont été ajoutées pour ajuster le pH à 8, un précipité de couleur verte apparaît instantanément. Le mélange est maintenu sous reflux pendant 4 heures. Après refroidissement le précipité est lavé plusieurs fois avec un mélange eau-éthanol et finalement séché à l'étuve.

### 3.3 Propriétés physiques et données analytiques des complexes

Les complexes ont été isolés à l'état de poudre, et sont stables à l'air libre et à température ambiante. Leurs couleurs sont généralement vertes. Ils sont insolubles dans l'eau, moyennement solubles dans l'éthanol, et très solubles dans le DMSO et la DMF. Leur température de fusion est supérieure à 200°C. Les valeurs assez faibles de la conductivité molaire montrent que ces complexes sont des non électrolytes [53], ce qui suggère que les anions chlorures existent à l'intérieur de la sphère de coordination.

Les données analytiques ont permis d'attribuer pour les trois complexes isolés la formule brute suivante :  $[\text{Cu} (\text{L}_{1-2}) \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , avec  $\text{L}_{1-2} = (\text{pbO}, \text{qbO})$  /  $[\text{Cu} (\text{L}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$  avec  $\text{L}_3 = (\text{maC})$ .

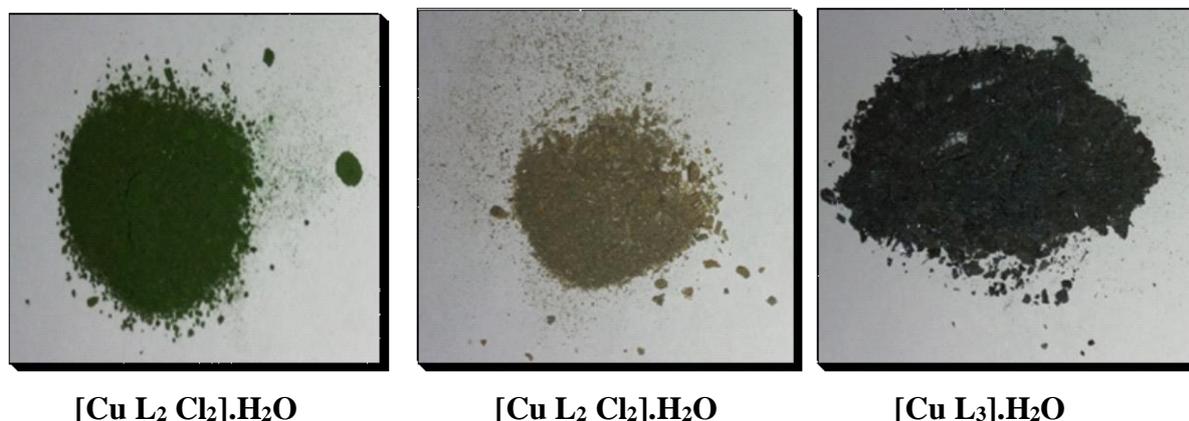


Figure 26 : Poudre des trois complexes

Les propriétés physiques et les résultats analytiques de ces complexes sont regroupés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Données analytiques et propriétés physiques des complexes

Complexes	Formule brute (Masse molaire g/mol)	Couleur	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Conductivité molaire ( $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$ ) DMSO
$[\text{Cu} \text{L}_1 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{CuN}_2\text{O}_2$ (348,67)	Vert	> 250	76	15
$[\text{Cu} \text{L}_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{CuN}_2\text{O}_2$ (398,73)	Vert Pistache	> 250	48	13
$[\text{Cu} \text{L}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{CuN}_2\text{O}_3$ (303,84)	Vert foncé	> 200	41	25

### 3.4 Caractérisation des complexes par les méthodes spectroscopiques

#### 3.4.1 Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR)

Pour caractériser les complexes, nous avons comparé les spectres IR de ces derniers avec ceux des ligands correspondants, afin de déterminer les changements qui ont eu lieu et identifier les atomes donneurs impliqués dans la coordination.

Les spectres IR des trois complexes de cuivre sont représentés sur les **figures 27-29**. La coordination de l'ion métallique avec le ligand suppose l'apparition de nouvelles bandes de vibration, le déplacement de quelques bandes sur le spectre IR des complexes correspondants.

L'étude des spectres infrarouges des complexes de Cu(II)  $[\text{Cu L}_1 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  et  $[\text{Cu L}_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , montre que les bandes de vibration  $(\text{C}=\text{N})_1$  et  $(\text{C}=\text{N})_2$  dans les deux complexes, se sont déplacées vers les grands nombres d'ondes de 10 à 40  $\text{cm}^{-1}$ , ce qui montre la coordination du ligand à l'ion métallique par l'atome d'azote.

L'examen des figures des complexes permet également de constater que les vibrations d'élongation  $(\text{C}-\text{N})_1$  et  $(\text{C}-\text{N})_2$ , subissent un déplacement vers les grandes fréquences, ce qui est en faveur des interactions Métal-Ligand à travers les atomes d'azotes [54-55]. En effet les bandes de vibration d'élongation attribuées à C-N qui sont observées à 1300-1100  $\text{cm}^{-1}$  dans les spectres IR des ligands subissent un déplacement allant de 25 à 125  $\text{cm}^{-1}$  vers les grandes énergies après la coordination.

Les liaisons C-O vibrent dans les ligands seuls dans le domaine 1080-1000  $\text{cm}^{-1}$ . Sur les spectres des complexes, ces bandes se trouvent déplacées, ce qui est en faveur des interactions Métal-Ligand à travers les atomes d'azotes.

Dans les spectres des complexes, de nouvelles bandes de faibles fréquences (Cu-N) sont apparues entre 600  $\text{cm}^{-1}$  et 400  $\text{cm}^{-1}$  confirmant ainsi la coordination des ligands aux métaux centraux.

Dans le domaine des grands nombres d'onde 3500-3400  $\text{cm}^{-1}$  apparaît une bande large attribuée aux vibrations des liaisons O-H des molécules d'eau d'hydratation [56].

Le complexe  $[\text{Cu L}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , subit le même effet, nous constatons la disparition de la liaison N-H indiquant que le ligand s'est lié sous forme déprotonné en formant une espèce neutre, confirmant ainsi les résultats de la conductimétrie. On note également sur le spectre le déplacement des bandes des groupements (C=O) et (C-N) vers les faibles énergies. En outre, de nouvelles bandes sont observées sur le spectre du complexe vers les 537  $\text{cm}^{-1}$  et 452  $\text{cm}^{-1}$ , elles sont respectivement dues aux vibrations d'élongation des liaisons Cu-O et Cu-N formées après complexation. [57]

Enfin, une bande large apparaît aux grandes fréquences 3500-3400  $\text{cm}^{-1}$  qui est caractéristique de la liaison O-H du groupement  $\text{H}_2\text{O}$ . Les principales bandes IR sont regroupées dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Principales bandes IR des complexes des ligands L<sub>1-3</sub>

Complexes CuL <sub>1-3</sub> .H <sub>2</sub> O	[Cu L <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	[Cu L <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	[Cu L <sub>3</sub> ].H <sub>2</sub> O
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})_1$	1634 <sub>i</sub>	1634 <sub>i</sub>	-
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})_2$	1542 <sub>i</sub>	1555 <sub>i</sub>	-
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})_1$	1267 <sub>m</sub>	1365 <sub>m</sub>	-
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})_2$	1162 <sub>m</sub>	1245 <sub>f</sub>	-
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})_1$	1046 <sub>m</sub>	1144 <sub>m</sub>	-
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})_2$	1012 <sub>i</sub>	1120 <sub>m</sub>	-
$\bar{\nu}(\text{O}-\text{H})$	3448 <sub>i</sub>	3445 <sub>i</sub>	3445 <sub>i</sub>
$\bar{\nu}(\text{Cu}-\text{N})$	427 <sub>f</sub>	473 <sub>f</sub>	452 <sub>f</sub>
$\bar{\nu}(\text{Cu}-\text{O})$	-	-	537 <sub>f</sub>
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$	-	-	1631 <sub>i</sub>
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})$	-	-	1040 <sub>m</sub>

(i): intense (m): moyenne (f): faible

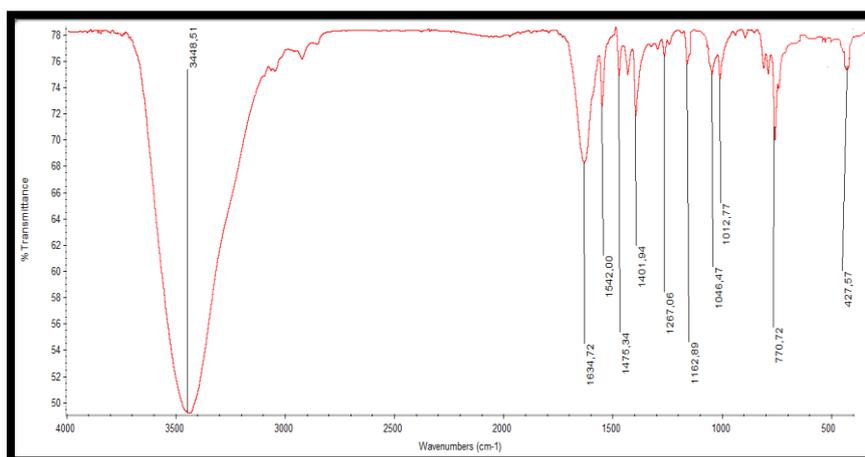


Figure 27 : Spectre IR du complexe [Cu L<sub>1</sub> Cl<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O

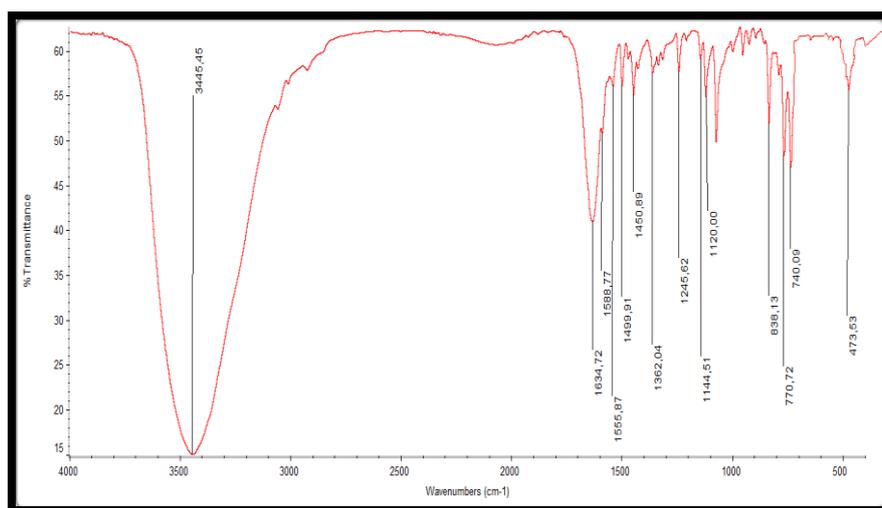


Figure 28 : Spectre IR du complexe  $[\text{Cu L}_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

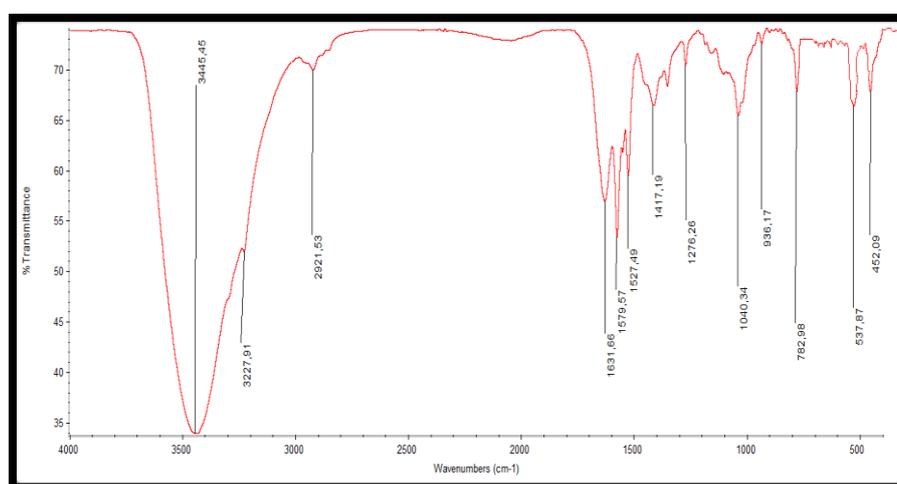


Figure 29 : Spectre IR du complexe  $[\text{Cu L}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$

### 3.4.2 Analyse par spectrométrie d'absorption électronique (UV-Visible)

La spectroscopie UV-Visible nous renseigne sur l'environnement de l'ion métallique Cu(II) dans les complexes.

Les spectres électroniques d'absorption des complexes de cuivre sont enregistrés dans le DMSO. Les ligands et leurs complexes présentent généralement le même nombre de bandes dans l'ultra-violet, par contre l'intensité et les maximums de ces dernières sont différents. De plus, de nouvelles bandes apparaissent dans le visible confirmant ainsi la formation des complexes.

Les bandes d'absorption UV-Visible affectées aux ligands et observées dans les spectres des complexes de cuivre correspondants se sont déplacées vers les faibles énergies de 5 à 40 nm pour les trois complexes des ligands  $L_{1-3}$ . Ceci montre l'engagement du ligand dans la formation des complexes (**Figures 30-32**).

La bande caractéristique de la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  est signalée dans l'ultraviolet à 230 nm dans le ligand  $L_1$ , or dans le spectre du complexe  $[\text{Cu } L_1 \text{ Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , elle se trouve déplacée vers les plus grandes longueurs d'onde, et cela de 35 nm. Cela confirme la présence du ligand dans le complexe [58].

Le complexe  $[\text{Cu } L_1 \text{ Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  présente un spectre avec une bande à 265 nm correspondant à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  ainsi qu'un épaulement à 360 nm dû à la transition  $n \rightarrow \pi^*$ .

Les mêmes effets ont été observés pour les deux autres complexes  $[\text{Cu } L_2 \text{ Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  et  $[\text{Cu } L_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Dans le domaine du visible, Les spectres des complexes  $[\text{Cu } L_1 \text{ Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Cu } L_2 \text{ Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  et  $[\text{Cu } L_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$  font apparaitre chacun un épaulement aux alentours de  $17000 \text{ cm}^{-1}$  attribué à la transition  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ , et un autre épaulement, situé autour de  $22000 \text{ cm}^{-1}$  dû à la transition  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$  caractéristiques d'une géométrie plan-carrée autour de l'ion  $\text{Cu(II)}$  [59]. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 7**.

**Tableau 7:** Spectres électroniques d'absorption des complexes

Complexes	$\lambda \text{ nm}(\text{cm}^{-1})$	$\epsilon \text{ (mole}^{-1} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \text{)}$	Type de transition
$[\text{Cu } L_1 \text{ Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	265 (37735)	20000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	360 (27777)	59000	$n \rightarrow \pi^*$
	480 (20833)	174	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	590 (16949)	170	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$
$[\text{Cu } L_2 \text{ Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	245 (40816)	6000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	350 (28571)	7000	$n \rightarrow \pi^*$
	475 (21052)	220	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	580 (17241)	190	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$
$[\text{Cu } L_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$	330 (30303)	48000	$\pi \rightarrow \pi^*$
	370 (27027)	32000	$n \rightarrow \pi^*$
	450 (22222)	176	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	595 (16806)	170	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$

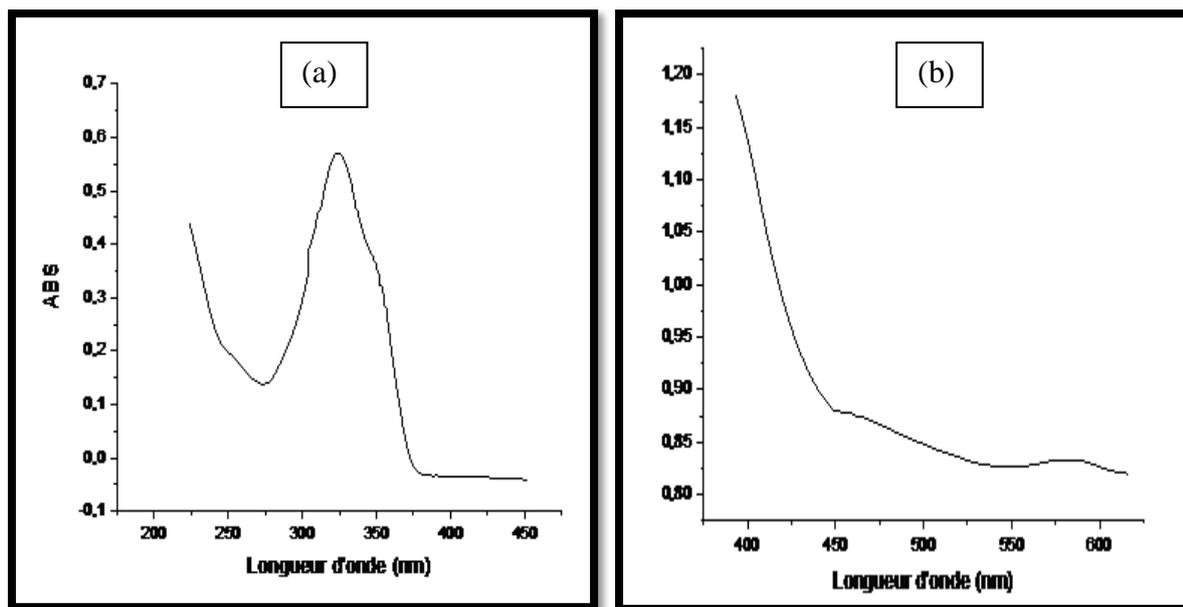


Figure 30 : Spectres électroniques du complexe  $[\text{Cu L}_1 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  
(a):  $C = 10^{-5}\text{M}$ , (b):  $C = 5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ , dans le DMSO

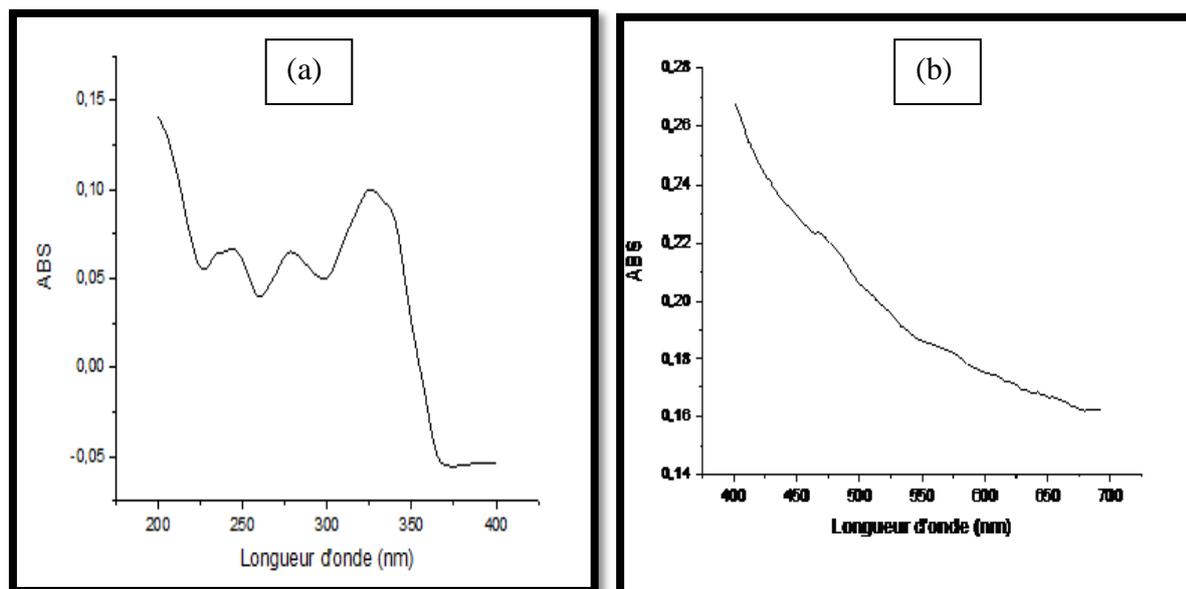
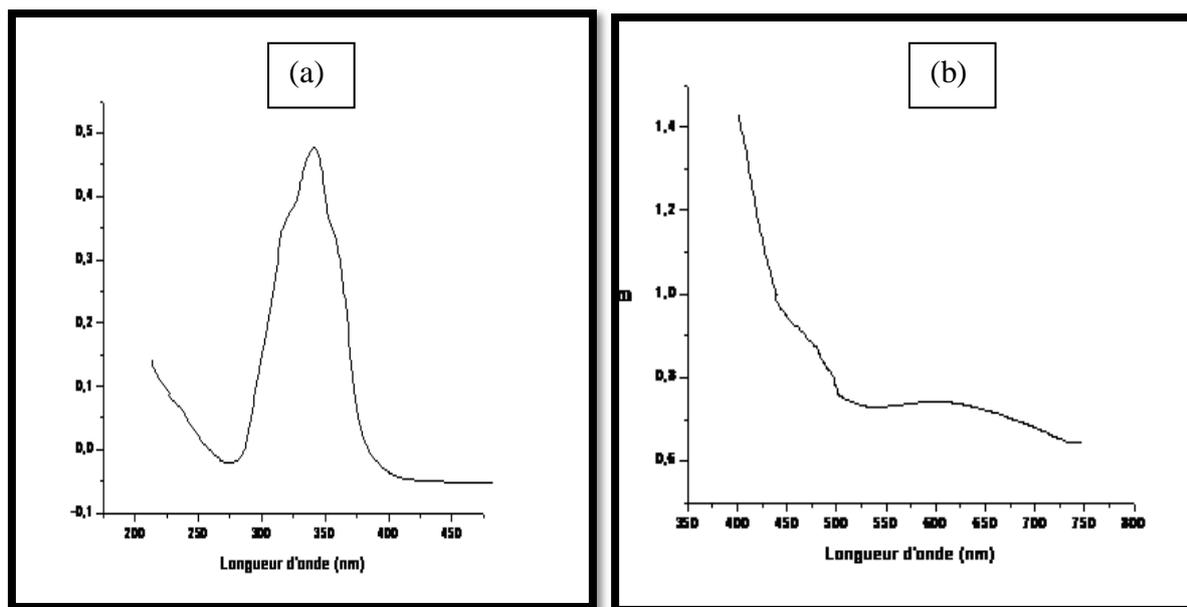


Figure 31 : Spectres électroniques du complexe  $[\text{Cu L}_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  
(a):  $C = 10^{-5}\text{M}$ , (b):  $C = 10^{-3}\text{M}$ , dans le DMSO

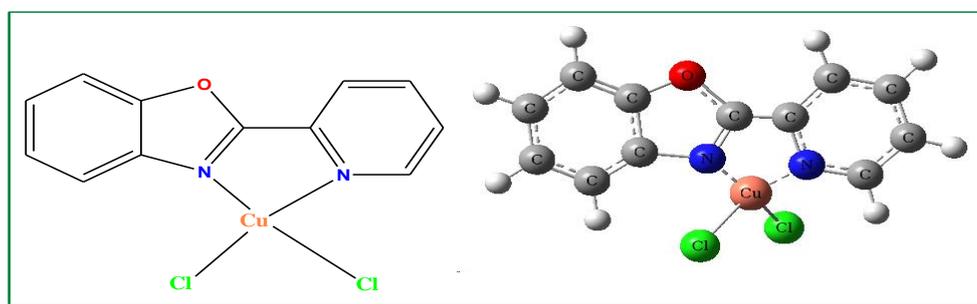


**Figure 32 :** Spectres électroniques du complexe  $[\text{Cu L}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  
(a):  $C = 10^{-5}\text{M}$ , (b):  $C = 5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ , dans le DMSO

### 3.5 Schémas structuraux proposés

L'ensemble des données analytiques et les résultats spectrométriques révèlent que les deux complexes de cuivre (II) synthétisés ont une géométrie carré plan dans les deux cas ou le rapport métal/ligand égal à 1.

Les ligands  $L_1$  et  $L_2$  se sont liés de manière bidentée à travers les atomes d'azotes, alors que le ligand  $L_3$  est lié d'une manière tétradentée par l'intermédiaire des atomes d'azotes et d'oxygènes. La sphère de coordination est complétée par deux atomes de chlore pour  $L_1$  et  $L_2$ . Les schémas structuraux suivants (**Figure 33-35**) sont proposés pour les trois complexes de cuivre (II) synthétisés.



**Figure 33 :** Structure proposée pour le complexe  $[\text{Cu L}_1 \text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$

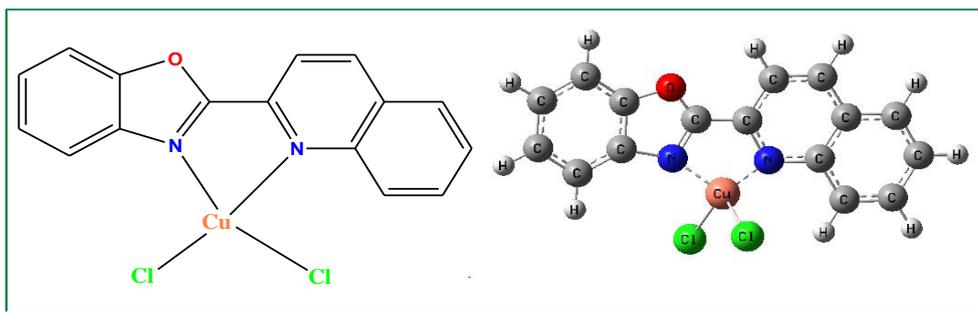


Figure 34 : Structure proposée pour le complexe  $[\text{Cu L}_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

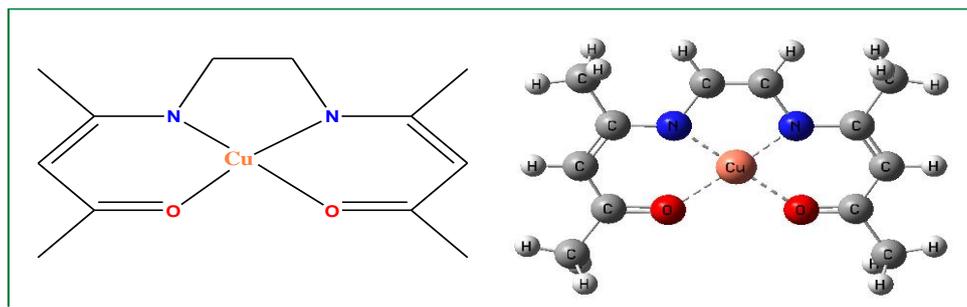


Figure 35 : Structure proposée pour le complexe  $[\text{Cu L}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$

### 3.6 Conclusion

Les complexes de Cuivre(II) avec les trois ligands  $L_{1-3}$  ont été synthétisés par les réactions de précipitation, caractérisés par les techniques spectroscopiques telles que l'IR, et la spectrophotométrie UV-Visible. La conductimétrie nous a permis également de confirmer la nature neutre des complexes.

Les complexes formés sont de coordination quatre, leur géométrie carré plan a été mise en évidence par spectrophotométrie UV-Visible. La formule générale des deux premiers complexes est  $[\text{Cu L}_{1-2} \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , alors que pour le troisième, elle est  $[\text{Cu L}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Les résultats IR ont permis d'établir un classement des deux premiers complexes selon leur stabilité, en étudiant l'effet de la complexation sur la vibration de la liaison C=N :

$[\text{Cu L}_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Cu L}_1 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Ceci montre que le ligand  $L_2$  donne le complexe le plus stable du fait de l'existence d'un groupement donneur.

La spectrophotométrie électronique d'absorption a confirmé l'existence du ligand autour du métal central en interprétant les bandes d'absorption attribuées aux différentes transitions électroniques intra ligand. Les ligands se sont liés, de manière bidentée (Complexes 1 et 2) et de façon tétradentée (complexe 3). Les atomes de chlore ont complété la géométrie des complexes 1 et 2, ce qui est compatible avec les données connues dans la littérature, pour des complexes similaires.

L'ensemble des résultats obtenus montre que les trois ligands donnent des complexes stables et peuvent servir comme molécules pour une activité biologique.

*Chapitre 4*  
*Activité biologique*

## 4.1 Introduction

Notre corps abrite des milliers de bactéries qui jouent un rôle majeur dans le maintien de notre santé. Une infection bactérienne peut survenir lorsque ces bactéries se reproduisent de façon incontrôlée et envahissent d'autres parties de notre organisme ou lorsqu'une bactérie pathogène infecte notre organisme. Les infections microbiennes peuvent être bénignes ou plus sévères. À cet effet, des molécules appelées «Antibiotiques» sont utilisées pour combattre ces infections, soit en inhibant ou bien en tuant les germes. Ces produits sont élaborés par des microorganismes (**Pénicilline** : premier antibiotique naturel découvert par **Fleming** en **1927**), mais on trouve également des dérivés semi-synthétiques et les produits entièrement synthétiques qui se virent ainsi d'être d'excellents agents antimicrobiens (**Streptomycine**, le **Chloramphénicol**, l'**Erythromycine** découvert par **Waksman** en **1949**).

Cependant, si elles sont trop souvent en contact avec ces médicaments, les bactéries peuvent s'adapter et survivre grâce à des modifications génétiques (Mutation). Petit à petit, celles qui sont sensibles disparaissent et l'antibiotique perd de son efficacité (phénomène de résistance). De plus, la résistance des bactéries peut se transmettre aux générations suivantes, à d'autres genres de bactéries et même à des personnes saines qui n'ont pas pris d'antibiotiques.

Face à ce danger réel, l'homme ne cesse d'innover afin de trouver de nouvelles armes pour combattre les bactéries nuisibles à la santé et à l'environnement.

Afin de valoriser notre présent travail, nous avons testé les ligands L<sub>1-3</sub> et leurs complexes respectifs afin de déterminer leur pouvoir antibactérien sur des souches pathogènes de référence appartenant à trois familles de bactéries.

Notre challenge est de mettre en évidence les propriétés biologiques antibactériennes caractéristiques de nos molécules.

## 4.2 Techniques d'études *in-vitro* du pouvoir antimicrobien

L'examen des données bibliographiques fait apparaître d'emblée la diversité des méthodologies utilisées pour mettre en évidence l'activité antimicrobienne. L'insolubilité de certains composés dans les milieux aqueux largement utilisés en microbiologie, est une explication de la variété des techniques qui existent. Selon la souche microbienne, les composés testés et l'application choisie, divers milieux de cultures peuvent être mis en œuvre. Les différents protocoles peuvent ainsi être classés :

- Selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, soit liquide ou solide [60].
- Selon la nature du contact avec le germe, contact direct (diffusion sur disque), microatmosphère [61].

### 4.2.1 Technique d'étude sur milieu solide

Cette technique utilisée en bactériologie médicale, appelée «Antibiogramme» ou encore méthode des disques. Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés [62].

Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé à l'agar réalisée dans une boîte de Pétri (Figure 36).

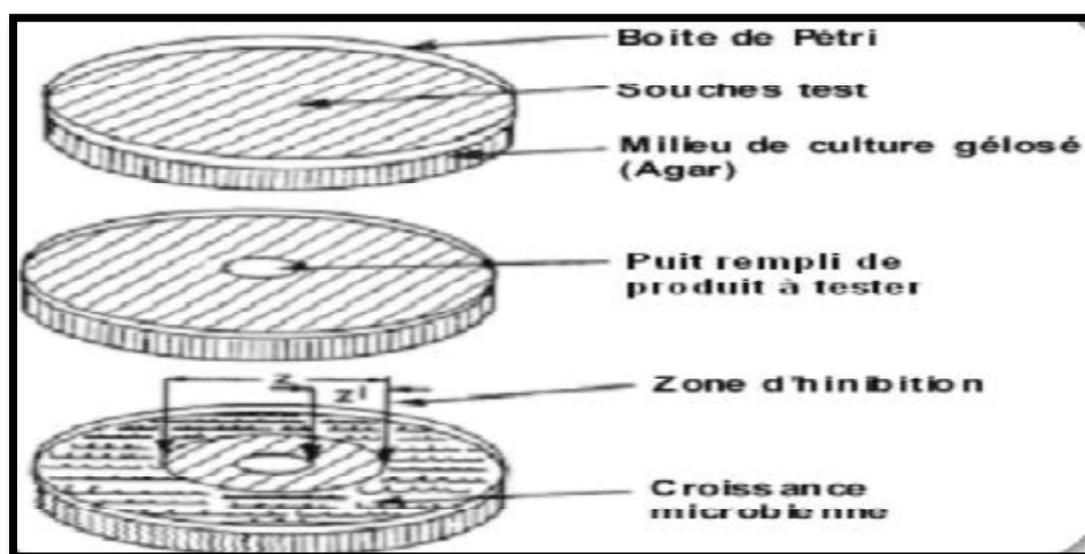


Figure 36 : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte Pétri [63].

La technique consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différents produits à tester. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformémentensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration.

Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonie, appelée zone d'inhibition. Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus la bactérie est résistante [64].

Cette technique permet une bonne estimation du pouvoir antimicrobien, surtout pour les produits ayant une bonne diffusion dans le milieu solide. Nous l'avons ainsi retenu pour évaluer l'activité antimicrobienne de nos molécules.

### 4.3 Evaluation de l'activité antibactérienne (*in-vitro*) des ligands et leurs complexes de Cu(II) correspondant

#### 4.3.1 Origine et choix des souches bactériennes

Trois souches bactériennes ont été mises à notre disposition au niveau du laboratoire de microbiologie (CHU de Tizi-Ouzou) pour réaliser notre étude. Elles sont généralement impliquées dans différentes pathologies infectieuses: il s'agit d'une bactérie à Gram positif *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) et deux autres bactéries à Gram négatif *Escherichia coli* (ATCC 25922) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853).

- *Escherichia coli*

C'est une bactérie intestinale à Gram(-), appelée également colibacille. Elle compose 80% de la flore intestinale chez l'homme. Elle a été découverte en 1885 par Théodore Escherich. La plupart des souches d'E.Coli sont inoffensives, certaines sont pathogènes. La bactérie *Escherichia coli* est souvent responsable d'intoxications alimentaires collectives, ainsi que d'infections urinaires.

C'est une bactérie en forme de bâtonnets, elle se réplique très rapidement à 37°C, toutes les 20 minutes, ce qui lui permet de multiplier facilement l'ADN ou synthétiser des protéines d'intérêt.

- *Staphylococcus aureus*

Les staphylocoques sont des bactéries de type cocci c'est-à-dire sphériques, à Gram positif, qui se trouvent fréquemment chez les personnes en bonne santé, habituellement dans la muqueuse du nez.

Parmi la quarantaine de types de staphylocoques existants, le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) est le plus souvent rencontré dans les pathologies infectieuses. C'est l'espèce la plus pathogène de la famille des staphylocoques. Ce dernier peut causer des infections graves. De plus, il est l'un des principaux responsables des infections nosocomiales, c'est-à-dire contractées en milieu hospitalier, ainsi que des intoxications alimentaires.

- *Pseudomonas aeruginosa*

Le genre *Pseudomonas* comprend des bactéries en forme de bâtonnets, aérobies à Gram négatif et mesurant de 2 à 4 µm de longueur. Leur flagelle en assure la mobilité et joue un rôle dans la pathogénicité. Il peut produire des pigments comme la pyocyanine (vert-bleu) et la pyorubrine (jaune-vert), fluorescentes. Le *Pseudomonas aeruginosa* provoque des infections aiguës ou chroniques, parfois graves et mortelles. Elle sévit particulièrement en milieu hospitalier et expose les patients présentant un faible système immunitaire. La résistance croissante de certaines souches de cette bactérie aux antibiotiques fait de ces infections un véritable problème de santé publique.

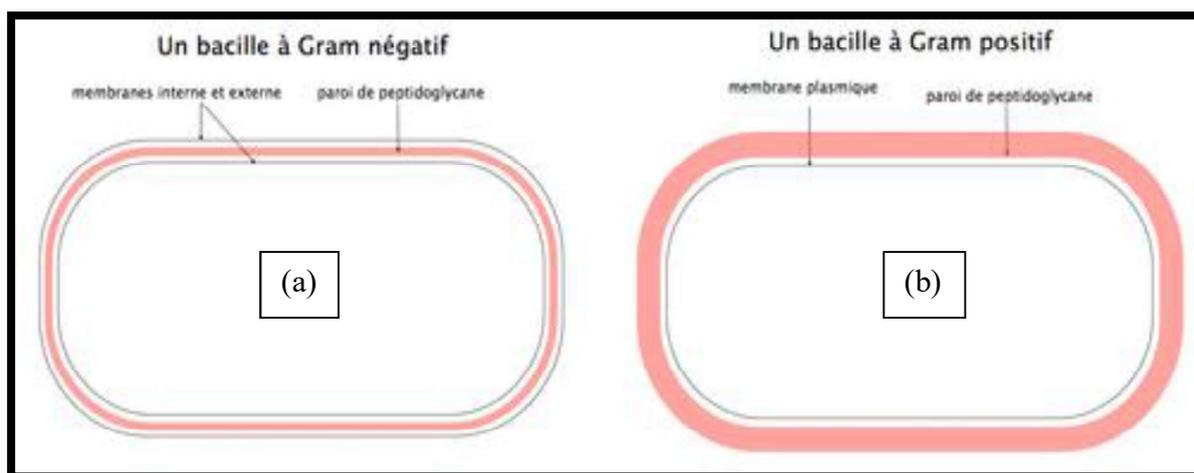


Figure 37 : Parois de cellule bactérienne (a) bactérie à *Gram-* et (b) bactérie à *Gram+*

La distinction entre bactéries Gram positif et bactéries Gram négatif repose sur une différence de composition pariétale. En effet, la paroi des bactéries Gram positif est riche en acide teichoïque, contrairement aux parois des bactéries Gram négatif qui sont plus riches en lipides.

#### 4.3.2 Produits concernés par l'étude

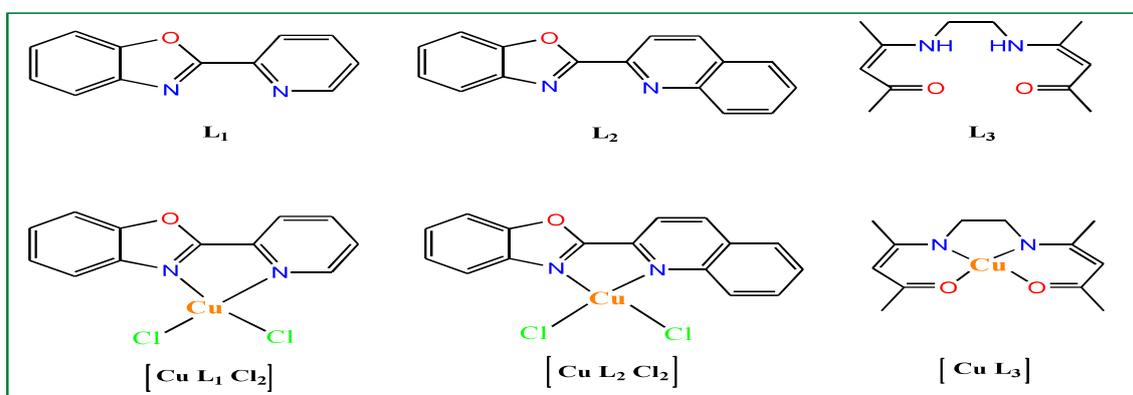


Figure 38 : Structure des produits testés

#### 4.3.3 Réalisation de l'antibiogramme

La réalisation de l'antibiogramme s'effectue en plusieurs étapes :

##### 4.3.3.1 Préparation de la culture jeune (pré-culture bactérienne)

Le milieu de culture utilisé pour évaluer l'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes de Cu est l'Agar de Muller-Hinton (*Realab Laboratoire Tala Allam Tizi-Ouzou*). Les manipulations ont été réalisées au laboratoire de microbiologie (*CHU de Tizi-Ouzou*) dans des conditions strictes d'asepsie (manipulations effectuées devant le Bec Bunsen), les

bactéries à tester ont été ensemencées dans des boîtes de Pétri contenant la gélose M.H (*Realab Laboratoire Tala Allam Tizi-Ouzou*). Elles ont ensuite été incubées pendant 18 heures à 37°C.

#### 4.3.3.2 Préparation des suspensions bactériennes

À partir des cultures bactériennes jeunes, une à deux colonies bien isolées et parfaitement identiques sont inoculées dans 5 ml d'eau physiologique stérile à 0.9 % de sel (NaCl). La suspension bactérienne ainsi préparée, est bien homogénéisée et ajustée à une turbidité qui correspond au 0,5 Mc Farland (équivalente à  $10^8$  unités formant colonie par millilitre (CFU/ml)) [65] à l'aide d'un densitomètre.

#### 4.3.3.3 Test de l'activité antibactérienne

Après identification des boîtes de pétri, 100µl de chaque suspension bactérienne ont été prélevées, puis étalées à l'aide d'un râteau d'une manière uniforme sur la gélose de Müller-Hinton afin d'avoir un tapis bactérien homogène.

5µl de chaque solution des produits à tester à différentes concentrations voire (5mg/ml, 10mg/ml, et 20mg/ml), ont été déposés respectivement sur les trois disques.

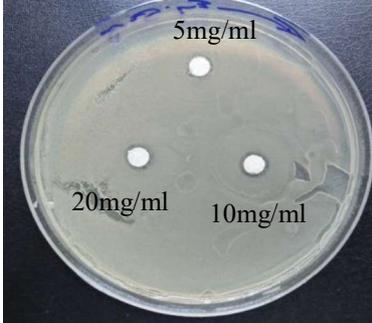
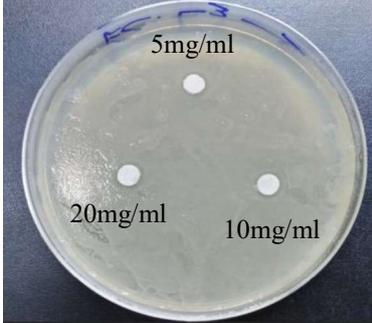
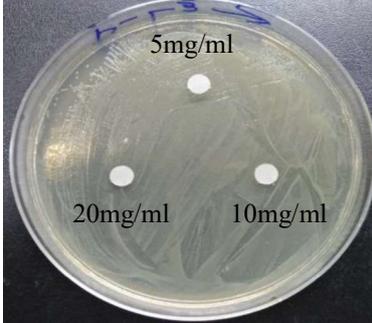
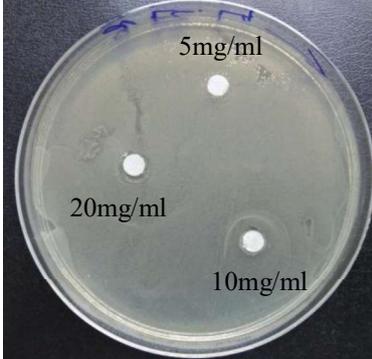
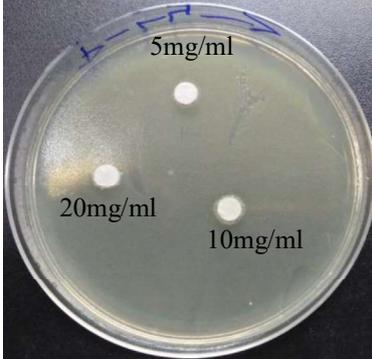
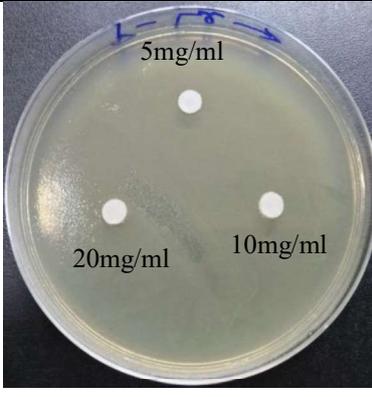
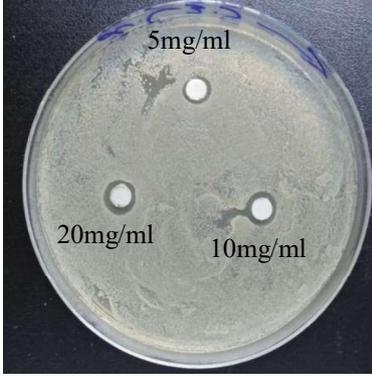
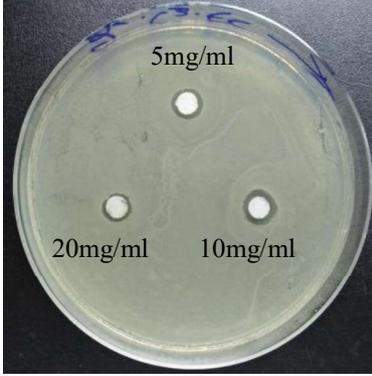
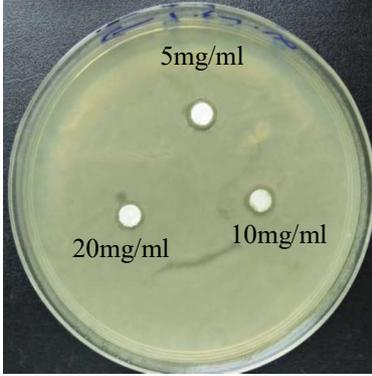
La Vancomycine (30µg/disque. Oxoid LTD. Basingstoke Hampshire England), la Ceftriaxone (30µg/disque. Bio-Rad F92430 Marnes-la-coquette) et la Cefotaxime (30µg/disque. Bio-Rad F92430 Marnes-la-coquette) sont utilisées comme témoin positif pour les trois bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*) respectivement, ce choix est dû à la grande sensibilité des bactéries à ces antibiotiques, par contre le témoin négatif est une solution de solvant pur de DMSO.

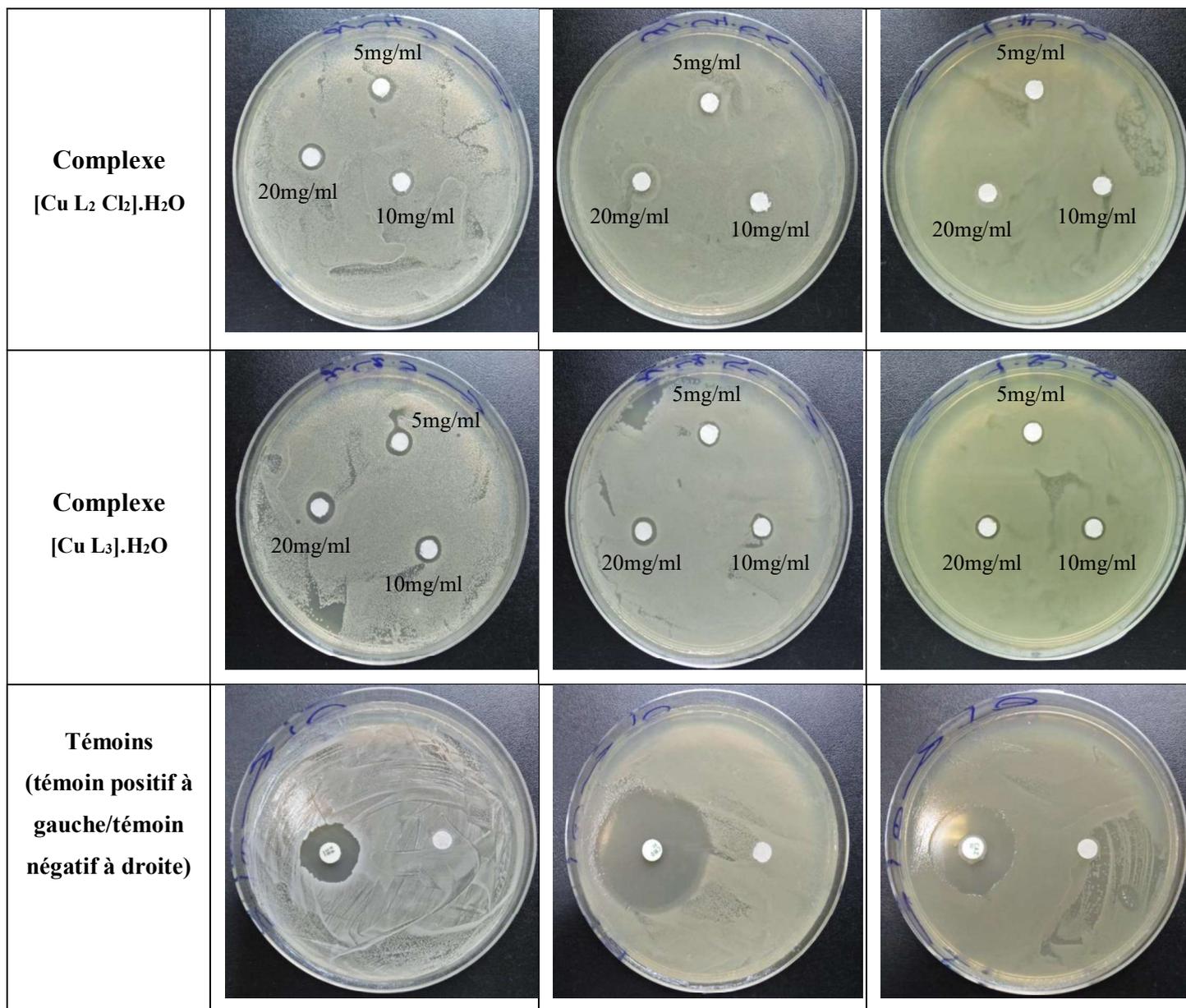
Les boîtes sont maintenues à 6°C pendant 1 h, par la suite elles ont été incubées à l'étuve à 37 °C pendant 24 h. Les manipulations sont réalisées en triplicatas pour s'assurer de la fiabilité des résultats.

## 4.4 Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)

Pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des molécules de ligands et complexes testées, nous avons procédé à la dilution à partir de la concentration initiale de telle sorte à avoir les concentrations suivantes 5 mg/ml, 10 mg/ml et 20 mg/ml. Par la suite, le test d'activité antibactérienne est réalisé pour chaque concentration selon la méthode de diffusion des disques décrite précédemment. La lecture est réalisée en mesurant le diamètre des zones d'inhibition de croissance autour des disques au millimètre près pour déterminer les CMI pour chaque molécule étudiée (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Images des zones d'inhibition des produits testés

Bactéries Molécules	S.aureus	E.Coli	P.aeruginosa
Ligand L <sub>1</sub>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>
Ligand L <sub>2</sub>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>
Ligand L <sub>3</sub>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>
Complexe [Cu L <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 20mg/ml 10mg/ml</p>



#### 4.5 Résultats et discussion

La méthode de diffusion des disques nous a permis de mettre en évidence le pouvoir antibactérien des molécules des ligands et leurs complexes respectifs. Les zones d'inhibition sont indiquées dans le **Tableau 9**.

D'après ces résultats, les molécules testées ont montré une activité inhibitrice non négligeable à partir d'une concentration de 5mg/ml. Les zones d'inhibition, variant entre 6 et 15 mm, indiquent que toutes les souches testées sont sensibles.

**Tableau 9** : Diamètres (mm) des zones d'inhibition des molécules des ligands et leurs complexes (diamètres des disques inclus)

Molécules testées		Concentrations	Bactéries					
			S.aureus		E.Coli		P.aeruginosa	
			Zone d'inhibition (mm)	Zone d'inhibition relative (%)	Zone d'inhibition (mm)	Zone d'inhibition relative (%)	Zone d'inhibition (mm)	Zone d'inhibition relative (%)
Ligands	L <sub>1</sub> (pbO)	5 mg/ml	7,6	38	6	15,79	6,6	23,57
		10 mg/ml	8	40	8	21,05	7	25
		20 mg/ml	7	35	8	21,05	7	25
	L <sub>2</sub> (qbO)	5 mg/ml	8	40	8	21,05	7	25
		10 mg/ml	7	35	6,2	16,32	7	25
		20 mg/ml	6,6	33	8	21,05	7	25
	L <sub>3</sub> (maC)	5 mg/ml	6	30	7	18,42	7,8	27,86
		10 mg/ml	6	30	8	21,05	6	21,43
		20 mg/ml	6	30	6	15,79	8	28,57
Complexes	Complexe [Cu L <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	5 mg/ml	10	50	11	28,95	11	39,29
		10 mg/ml	10	50	12	31,58	10	35,71
		20 mg/ml	12	60	10	26,32	8	28,57
	Complexe [Cu L <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	5 mg/ml	12	60	10	26,32	8	28,57
		10 mg/ml	8	40	9,5	25	10	35,71
		20 mg/ml	9	45	9,2	24,21	12	42,86
	Complexe [Cu L <sub>3</sub> ].H <sub>2</sub> O	5 mg/ml	12	60	10	26,32	8	28,57
		10 mg/ml	11	55	11	28,95	10	35,71
		20 mg/ml	14	70	12	31,58	9	32,14
Solvant	DMSO		6	-	6	-	6	-
Antibiotique	Vancomycine (S.A)	30 µg/disque	20	100	-	-	-	-
	Ceftriaxone (E.C)	30 µg/disque	-	-	38	100	-	-
	Ceftazidime (P.A)	30 µg/disque	-	-	-	-	28	100

Les résultats de cette activité ont montré qu'aucune zone d'inhibition n'a été observée pour le DMSO. Ce qui laisse supposer qu'il n'est pas impliqué dans l'activité antibactérienne des ligands, ni celle des complexes. En effet, le DMSO est considéré comme étant un solvant stérile, ne favorisant pas la prolifération bactérienne.

Les bactéries *S.aureus* à Gram positif sont plus sensibles à l'action des agents antibactériens, par rapport aux bactéries *E.Coli* et *P.aeruginosa* à Gram négatif. Cela peut être expliqué par la présence de la membrane externe très riche en lipopolysaccharides (LPS) chez les bactéries à Gram négatif, qui représente en effet une barrière capable de diminuer la perméabilité des composés hydrophobes, comme les molécules qui font l'objet de notre étude.

L'ensemble des ligands  $L_{1-3}$  présentent des effets inhibiteurs légers sur la croissance des trois microorganismes testés. En effet, Le ligand  $L_2(\text{pbO})$  montre un plus grand effet antibactérien en comparaison avec les ligands  $L_1(\text{qbO})$  et  $L_3(\text{maC})$ , ceci est dû probablement à la présence du benzène substitué sur la pyridine rendant le ligand  $L_2(\text{qbO})$  plus stable, ce qui est en accord avec les résultats de l'infrarouge.

Les ligands  $L_1(\text{pbO})$  et  $L_2(\text{qbO})$ , de par leur complexation avec le  $\text{CuCl}_2$ , montre un effet supérieur (effet synergique), car ce dernier fait sensiblement accroître l'action antibactérienne des ligands. Cet effet est entre autre expliqué par la présence des substituants chlorés sur le complexe, qui augmente sa perméabilité. Cela est observé sur les deux types de bactéries Gram(+) (*S.aureus*) et Gram(-) (*E.Coli* et *P.aeruginosa*).

Pour le complexe  $[\text{Cu } L_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , on remarque que la sensibilité des souches des bactéries Gram(+) (*S.aureus*) est relativement élevée, avec des zones d'inhibitions de 10 à 16 mm de diamètre. Alors qu'elle est d'une sensibilité appréciable vis-à-vis les bactéries Gram(-) (*E.Coli* et *P.aeruginosa*), représentée par des valeurs de zones d'inhibition allant de 8 à 12 mm de diamètre. Ceci est expliqué par la présence des deux oxygènes qui renforce l'activité antibactérienne.

Une explication possible de cette augmentation de l'activité sur la chélation est que, dans un complexe chélaté, la charge positive du métal est partiellement partagée avec des atomes donneurs présents dans les ligands et il existe une délocalisation électronique sur l'ensemble du cycle chélaté. En général, il est suggéré que le complexe chélaté désactive divers enzymes cellulaires qui jouent un rôle vital dans différentes voies métaboliques de ces microorganismes.

La comparaison de la zone d'inhibition relative des trois ligands avec l'antibiotique utilisé comme témoin positif, présente une inhibition relative de 40% sur *S.aureus*, 21,05% sur *E.Coli* et de 25% sur *P.aeruginosa* pour les ligands  $L_1$  et  $L_2$ , elle est de 30% sur *S.aureus*, 21,05% sur *E.Coli* et de 28,57% *P.aeruginosa* pour le ligand  $L_3$ .

De même, la comparaison de la zone d'inhibition relative des trois complexes avec l'antibiotique utilisé comme témoin positif, montre une inhibition relative de l'ordre de 60% sur *S.aureus*, 31,58% sur *E.Coli* et de 39,29% sur *P.aeruginosa* pour le complexe **[Cu L<sub>1</sub>Cl<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O**, et de l'ordre de 60% sur *S.aureus*, 26,32% sur *E.Coli* et de 42,86 % sur *P.aeruginosa* pour le complexe **[Cu L<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O**, elle est de 70% sur *S.aureus*, 31,58% sur *E.Coli*, et de 35,71% sur *P.aeruginosa* pour le complexe **[Cu L<sub>3</sub>].H<sub>2</sub>O**.

#### 4.6 Conclusion

L'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes a été évaluée *in vitro* sur la croissance des trois souches bactériennes et a révélé un potentiel biologique intéressant pour les composés étudiés.

Une activité intéressante a été observée contre les bactéries à Gram (+) *S.aureus*, pour les complexes de cuivre et spécialement avec le complexe **[Cu L<sub>3</sub>].H<sub>2</sub>O**, qui donne la meilleure inhibition avec une CMI de 20 mg/ml.

Les complexes du cuivre inhibent de façon remarquable la croissance bactérienne. La faible activité de certains composés lors de nos tests est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à l'existence de molécules d'eau autour du complexe empêchant ainsi sa perméabilité dans la cellule bactérienne.

# *Conclusion générale*

## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons caractérisé deux types de ligands (hétérocycles dérivés du benzoxazole obtenus par une méthode respectueuse de l'environnement et une base de schiff réduite synthétisée par une méthode classique).

La caractérisation de ces ligands a été effectuée par les méthodes analytiques et spectrométriques (UV-Vis, IR et RMN).

L'analyse élémentaire a montré que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus. La CCM a confirmé la pureté des produits synthétisés.

Les spectres IR des ligands ont permis de les caractériser en identifiant les principales liaisons. Ces résultats ont permis aussi d'établir l'ordre de stabilité de C=N dans les ligands L<sub>1</sub> et L<sub>2</sub> comme suit : **L<sub>2</sub> > L<sub>1</sub>**.

Les ligands bidentates et tétradentates L<sub>1-3</sub> ont été clairement identifiés grâce aux spectres de résonance magnétique nucléaire en solution dans le CDCl<sub>3</sub>, confirmant ainsi les résultats IR.

La complexation du cuivre bivalent par les ligands L<sub>1-3</sub>, pour un rapport Métal / Ligand = 1 ont été synthétisés et caractérisés par la spectrométrie IR et UV-Visible.

Cette complexation a conduit à la formation de monomères de composition 1 : 1 pour chaque métal. Tous ces complexes sont des non électrolytes insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants tel que la DMF, le DMSO.

L'étude des spectres IR de ces complexes, a montré que les ligands L<sub>1-2</sub> se lient au métal d'une manière bidentate par les deux atomes d'azote, l'un du cycle oxazole et l'autre du cycle pyridine. Le ligand L<sub>3</sub> s'est lié à l'ion métalliques cuivre (II) sous forme déprotonnée par les deux atomes d'azote et les deux autres atomes d'oxygènes.

Les résultats IR ont permis également d'établir un classement des complexes selon leur stabilité et ce en étudiant l'effet de la complexation sur la vibration de la liaison C=N :

**[M L<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O > [M L<sub>1</sub> Cl<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O**. Ceci montre que le ligand L<sub>2</sub> donne le complexe le plus stable.

L'ensemble des résultats de caractérisations a permis de proposer une structure carré plan pour tous les complexes isolés.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à l'étude de l'activité biologique des ligands et des complexes.

L'étude (*in-vitro*) effectuée sur trois souches pathogènes appartenant à des espèces différentes de bactéries (*S.aureus*, *E.Coli* et *P.aeruginosa*), a montré que les ligands hétérocycliques et leurs complexes de cuivre inhibent de façon remarquable la croissance des bactéries.

Les bactéries à Gram (+) montrent des zones d'inhibitions supérieures à celles observées chez les bactéries à Gram (-). Le complexe [**Cu L<sub>3</sub>**].H<sub>2</sub>O présente une forte activité contre les bactéries à Gram(+) *S.aureus* à une CMI de 20mg/ml.

L'ensemble des résultats obtenus montrent que les ligands L<sub>1-3</sub>, donnent des complexes stables et peuvent servir par exemple comme alternative aux agents antimicrobiens dans les agro-industries. Par conséquent, il est important de les tester dans les aliments pour empêcher ou retarder leur détérioration.

Enfin, il serait intéressant de poursuivre notre travail par des études pharmaco-toxicologiques pour trouver la forme d'administration idéale dans le but de développer de nouvelles molécules thérapeutiques.

# *Bibliographie*

## Bibliographie

---

- [1] J. METZGER. HETEROCYCLES. Consulté le 26/04/2018. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/heterocycles/>
- [2] I. Yildiz-Oren, I. Yalcin, E. Aki-Sener, N. Ucarturk, *Eur. J. Med. Chem.* 39 (2004).
- [3] J. Vinsova, V. Horak, V. Buchta, J. Kaustova, *Molecules* 10 (2005) 783-793.
- [4] I.N. Houpis, A. Molina, J. Lynch, R.A. Reamer, R.P. Volante, P.J. Reider, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 3176-3178.
- [5] W.S. Saari, J.S. Wai, T.E. Fisher, C.M. Thomas, J.M. Hofmann, C.S. Roomey, A.O. Smith, J.H. Jones, D.L. Bamberger, M.E. Goldman, J.A. O'Brien, J.H. Nunberg, J.C. Quintero, Q.A. Schleif, E.A. Emini, P.S. Anderson, *J. Med. Chem.* 35 (1992) 3792-3802.
- [6] S.M. Rida, F.A. Ashour, S. El-Hawash, M. El-Semary, M.H. Badr, M.A. Shalaby, *Eur. J. Med. Chem.* 40 (9) (2005) 949-959.
- [7] X. Zhong, J. Yi, J. Sun, H.L. Wei, W.S. Liu, K.B. Yu, *Eur. J. Med. Chem.* 41 (2006), 1090-1092.
- [8] A. Decken, R.A. Gossage, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 664-667.
- [9] A. Hari, C. karan, Warren, C. Rodrigues and B L. Miller, *J. Org.* 66,991.65 (2001).
- [10] H. L. Ruiz H. B. Ortega S. R. Lima, R. Santillan., N. Farfan, Phenylboronic acid catalyzed-cyanide promoted, one-pot synthesis of 2-(2-hydroxyphenyl)benzoxazole derivatives, *Tetrahedron*, 52, (2011), 4308-4312.
- [11] S. Hangirgekar, Phenyl-Trimethyl-Ammonium Tribromide: Facile Catalyst for the One, Pot Synthesis of Substituted Benzoxazoles, *Res.J.of Pharm., Bio.and Chem. Sci.*, 3, (2012), 83-88.
- [12] K. Guzow, M. Szabelski, J. Malicka, J. Karolczak and W. Wiczak, Synthesis and Photo physical Properties of 3-[2-(pyridyl) Benzoxazole-5-yl]-L-Alanine Derivatives, *Tetrahedron*, 58, 2201-2209 (2002).
- [13] E. Koyama, G. Yang and K. Hiratani, A novel synthesis of bis (benzoxazole) derivatives via tandem Claisen rearrangement, *Tetrahedron*, 41, (2000), 8111-8116.
- [14] E. Smulders, E. Sung "Laundry Detergents, 2. Ingredients and Products" in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, (2012).
- [15] L. MUGHERLI : Microarrays fonctionnels de gouttes de la synthèse chimique Combinatoire au criblage de molécules bioactives. Université Joseph Fourier
- [16] K. Gherbi Faïza Khadidja ; thèse de magister ; Université de Tlemcen, 2012.
- [17] M.A Ashraf, M. Karamat, A. Wajid ; International Conference on Chemistry and Chemical Process IPCBEE vol.10, (2011).
- [18] E. Lamour, S. Routier, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, (1862), 121.
- [19] J.G.Muller; S.J.Paikof, *Journal of Inorganic Biochemistry* (1994), 54 (3).
- [20] Charo, J.; Lindencrona, J. A., *Journal of Virology* (2004), 78 (20).
- [21] Union des professeurs de physique et de chimie. Métaux de transition : présentation. Consulté le 27/04/2018. <http://national.udppc.asso.fr/index.php/40-aic-2011/classification-periodique/420-metiaux-de-transition-presentation>.

## Bibliographie

---

- [22] H.B. Gray et "Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21st century." Proc Natl Acad Sci U S A, 100(7), (2003), 3563-3568.
- [23] R. Venugopal, K. Ramasamy, P. Mallayan, S.E. Helen, P.V. Subbarayan, A.M. Abdulkader, S.B. Suresh, K. Hanumanthappa, Inorg. Chem. 46, (2007), 8208- 8221.
- [24] R. Osterberg; Coord. Chem. Rev. 82, (1982), 385-426.
- [25] R.J.P. Williams, Bioinorganic Chemistry Trace Element, Springer-Verlag: New York, (1998).
- [26] H. Palza, K. Delgado, In Polymeric Materials with Antimicrobial Activity, (2014), p 351.
- [27] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, Chem. Rev (2014), 114, 815–862.
- [28] W.C. Vosburg, G.R. Cooper, J. Am., Chem. Soc (1941), (63), 437-444.
- [29] R. prunet, D. Bourdinet D. PrevotEAU. Structure de la matière, Chimie inorganique. Sciences et technologies de laboratoire. Edition 1996.
- [30] M. Massacesi, M. Biddau, G. Devoto, E. Barni and P. Savarino. Inorg. Chim. Acta, 82(1984) 21-29.
- [31] G. Coni, M. Massacesi, G. Ponticelli, G. Puggioni, C. Putzolu, Transition Met. Chem. 12 (1987) 379-381.
- [32] J. Jiang, T. Xiaoliang, D. Wei, Z. Huihui, L. Weisheng, W. Chenxuan, Z. Jiangrong, J. Inorg. Biochem., 104 (2010) 583-5.
- [33] A. Bouchoucha et al. / Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 27, (2013), 191-202
- [34] C.J. Magesh, S.V. Makesh and P.T. Perumal, Bioorgan. Med. Chem. Lett., 14 (9) (2004), 2035-2040.
- [35] R. Wajid, B. Amin, M. Kaleen, A. Saqib, H. Gulzar and K. Khalid, J. Chin. Chem. Soc, 51, (2004) 923-934.
- [36] R. Gust, I. Ott, D. Posselt and K. Sommer, J. Med. Chem, 47, 5837-5846 (2004).
- [37] R.N. Patel, N. Singh, K.K. Shukla, V. L. N. Gundla, U. K. Chauhan, Spectrochim Acta, 63, (2006) 21-26.
- [38] A. Altman, K. M. Coggeshall, T. Mustelin, Adv Immunol, 48, (1990) 227-360.
- [39] E. Oksuzoglu, O.T. Arpacı, B.T. Gulbas, H. Eroglu, G. Sen, S. Alper, I. Yildiz, Diril N. , E.A. Sener. and I. Yalcin, A study on the genotoxic activities of some new Benzoxazoles, Med Chem Res, 16, (2007) 1-14.
- [40] S. Kumar, D. Nath Dath, P.V. Saxena, J. of Scientific and Industrial Reserch, 68, (2009), 187.
- [41] Y. Ma, Y. Fan, D.Y. Wang, Chem. Abstr. (2005), 143, 3996.
- [42] A.M. Hamil, K.M. Khalifa, A. L-Houni, M.M. El-ajaily, RASAYAN J. Chem. (2009), 2, 261-266
- [43] R. Kumar, R. Singh, Turk, J. Chem, (2006), 30, 77.
- [44] H. Keypour, A. Shooshtari, Polyhedron (2015).

## Bibliographie

---

- [45] N. Charef, F. Sebti, *Polyhedron* (2015), 85, 450-56.
- [46] K, P. R.; C, S. R., In *Biological activity of some Schiff bases and their metal complexes*, 1990.
- [47] B, D.; K, M. P., *J. Indian. Chem. Soc* (1984), 61, 1061-1064.
- [48] R, R. N.; V, R. P., *J. Indian. Chem* (1987), 26, 887-890.
- [49] F, M.; Q, Z., *Chem Abstr* (2002), 19.
- [50] K, P. R.; C, S. R., *Biol Trace Elem Res* (1989), 23.
- [51] F. Derridj, J. Roger, F. Geneste, S. Djebbar, H. Doucet, Palladium catalyzed direct heteroarylation of chloropyridines and chloroquinolines. *J. Organomet. Chem*, 694, (2009) 455-465.
- [52] K. H. Reddy, G. Krishnaiah and Y. Srenivasulu, *Polyhedron*, 10, (1991). 2790.
- [53] W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.* 7 (1971) 81-122.
- [54] M. Tanaka, M. Kitaoka, H. Okawa, S. Kida, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, (1976). 49, 2469.
- [55] K. Nakamoto, "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds", Wiley, New York, (1970).
- [56] L.J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Second ed, 1964, J.Wiley: New York.
- [57] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Fifth ed, 1997, J.Wiley: New York.
- [58] A. Marcu, A. Stanila, O. Cozar, L. David, *Journal of optoelectronics and materials*, 10, (2008), 830-833.
- [59] A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier, Amsterdam. (1968).
- [60] M. D. Smith, P. L. Navilliat, *J. Microbiol. Meth.*, 28, 21 (1997).
- [61] M. Lahlou, *Phytotherap. Research*, 18, 435 (2004).
- [62] J.L. Fauchère, J.-L. Avril, "Bactériologie générale et médicale", Ellipses, (2002).
- [63] R. Bouhfid, thèse de doctorat, synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine et de l'oxindole et évaluation de leurs propriétés biologiques, chimie, Université mohammed V-AGDAL, (2007), 147.
- [64] J.-L. Fauchère, J.-L. Avril, "Bactériologie générale et médicale", Ellipses, (2002).
- [65] H.L. Ruiz, H.B. Ortega, S.R. R. Santillan, N. Farfan, Phenylboronic acid catalyzed-cyanide promoted, one-pot synthesis of 2-(2-hydroxyphenyl) benzoxazole derivatives, *Tetrahedron*, 52, (2011), 4308-4312.

# *Annexe*

## Partie expérimentale

### 1 Réactifs et produits

Les réactifs chimiques et les solvants utilisés dans les différentes préparations étaient des produits Alfa Aesar et Acros pour analyse utilisés sans purification préalable.

#### 1.1 Solution du ligand

Les solutions contenant le ligand ont été préparées par dissolution des quantités appropriées de ces derniers dans l'éthanol.

#### 1.2 Solution du métal

Les solutions de cuivre ont été préparées en dissolvant les quantités nécessaires de sel chlorure de cuivre ( $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) dans un volume approprié d'éthanol.

#### 1.3 Solution des complexes

Les solutions de chaque complexe, utilisées pour les mesures de conductivité molaire, et l'enregistrement des spectres électroniques, ont été préparées par dissolution d'une quantité adéquate du complexe à l'état solide dans le DMSO.

### 2 Méthodes d'analyses

La caractérisation des ligands ainsi que leurs complexes correspondants sont généralement effectuées par l'utilisation simultanée des diverses méthodes analytiques et spectrales.

#### 2.1 Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires du carbone, de l'hydrogène, et de l'azote des ligands  $L_{1-2}$  ont été réalisées sur un analyseur **Thermo finnigan EA 1112**, le système est géré par le logiciel Eager 300 à L'UMR 6226 CNRS –Université de Rennes 1. Les résultats sont fournis avec une précision  $\pm 0,2 \%$ .

#### 2.2 Analyse conductimétrique

Les mesures conductimétriques ont été effectuées à l'aide d'un conductimètre de type **Consort multi-parameter analyser C3030** préalablement étalonné à température ambiante. La concentration des complexes dissous dans le (DMSO) à été prise égale à  $10^{-3}$  M. Les mesures conductimétrique nous ont renseignés sur la nature électrolytique des complexes. Le passage de la conductivité spécifique  $\delta$  (mesure affichée sur le conductimètre) exprimée en  $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  à la conductivité molaire  $\Omega_M$  exprimée en  $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  a été réalisé au moyen de la formule suivante :  $\Omega_M = \delta / C_M$

### 2.3 Dosage de l'eau

L'eau d'hydratation a été déterminé par chauffage à 100 °C, à poids constant d'une masse déterminée de complexe.

### 2.4 Points de fusion

Les points de fusion des ligands et des complexes ont été mesurés en tubes capillaires au moyen d'un appareil digital de type **Melting point Apparatus, SMP30**. Au Laboratoire de chimie pharmaceutique de pédagogie du département de chimie de l'UMMTO.

### 2.5 Spectroscopie infrarouge (IR)

Dans notre étude, les spectres infrarouges des ligands ainsi que leurs complexes ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre **PerkinElmer Life and Analytical Sciences, chalfont Road, Seer Green, Beaconsfield, HP9, UK** et ce dans le domaine spectral allant de 4000 à 400 cm<sup>-1</sup> au Laboratoire de toxicologie de la faculté de médecine de Tizi-Ouzou.

### 2.6 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des ligands dans le DMSO et CDCl<sub>3</sub> ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker GPX 400 au Laboratoire de Catalyse et Organométalliques de L'UMR 6226 CNRS-Université de Rennes1, France.

### 2.7 Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés en solution dans l'éthanol pour les ligands et dans le DMSO pour les complexes à température ambiante à l'aide d'un spectromètre UV-Visible Thermo Scientifique 64606/SDMM/12, relié à un ordinateur au laboratoire de chimie de coordination de l'UMMTO.

### 2.8 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des ligands et ses complexes synthétisés a été contrôlé par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques en gel de silice **Merck 60F254**. La révélation des produits a été effectuée en utilisant l'iode sublimé.

## 3 Souches utilisées pour l'activité antibactérienne

L'activité antibactérienne des ligands et des complexes a été évaluée sur des souches délivrées par le laboratoire de microbiologie au CHU de Tizi-Ouzou.

**Bactéries à Gram positif :** *Staphylococcus aureus* (ATCC : 25923)

**Bactéries à Gram négatif :** *Escherichia coli* (ATCC : 25922)

*Pseudomonas aeruginosa* (ATCC : 27853)

Diamètre de la zone d'inhibition des produits testés

La zone d'inhibition relative (%) =  $\frac{\text{Diamètre de la zone d'inhibition des produits testés}}{\text{Diamètre de la zone d'inhibition d'antibiotique}}$

Diamètre de la zone d'inhibition d'antibiotique

Appareils utilisés durant notre étude



Figure 1 : Appareil digital de type Melting point Apparatus, SMP30



Figure 2 : Spectromètre Infrarouge PerkinElmer FT-IR Life and Analytical Sciences

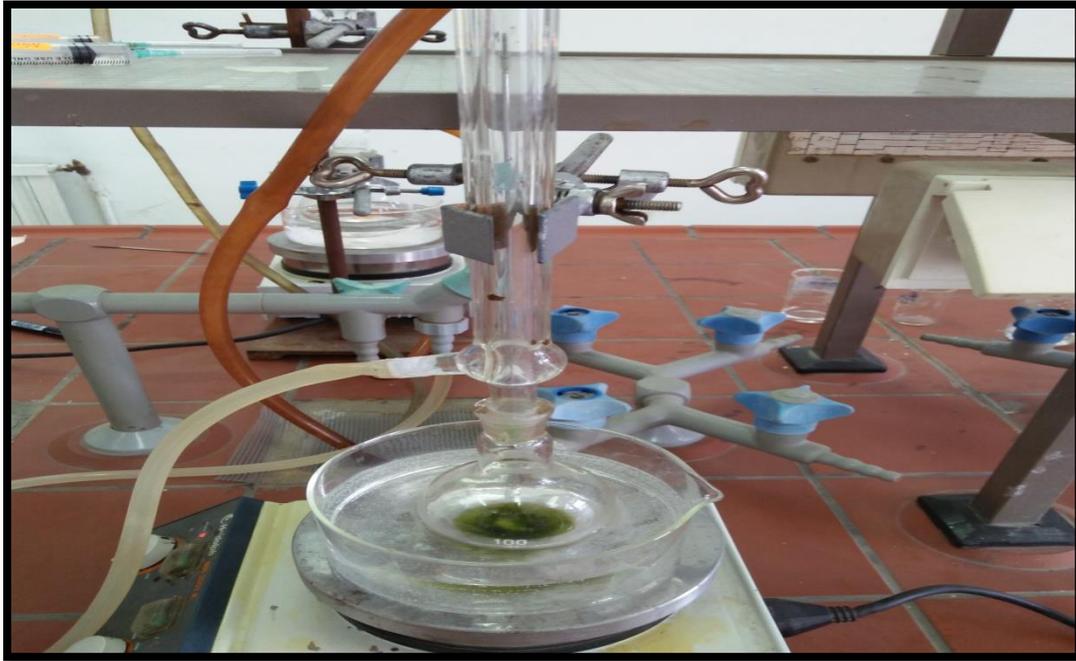
## Annexe



**Figure 3 :** Spectromètre UV-Visible Thermo Scientifique 64606/SDMM/1



**Figure 4 :** Conductimètre de type Consort C3030



**Figure 5 :** Dispositif de synthèse des complexes



**Figure 6 :** Densitomètre de type DensiCHEK plus (BIOMERIEUX)



**Figure 7 :** Etuve microbiologique de type EN 500



**Figure 8 :** Autoclave de type Olsen

## Résumé

L'objectif de notre étude est de synthétiser et caractériser des complexes de cuivre avec deux ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole ( $L_{1-2}$ ) et un ligand base de Schiff réduite ( $L_3$ ). Les ligands ( $L_{1-2}$ ) ont été préparés par une nouvelle méthode de synthèse organique plus respectueuse de l'environnement (activation /fonctionnalisation de la liaison C-H), tandis que ( $L_3$ ) a été synthétisé par une méthode conventionnelle. Les ligands ont été caractérisés par les méthodes d'analyses analytiques et spectroscopiques à savoir : IR, UV et RMN. Les complexes de formule  $[Cu (L_{1-2}) Cl_2].H_2O$  et  $[Cu (L_3)].H_2O$  ont été synthétisés par les réactions de précipitation et caractérisés par mesure de la conductivité molaire et la spectrométrie IR, UV-Visible. L'activité antibactérienne des ligands et complexes (*in-vitro*) a été effectuée sur trois souches pathogènes appartenant à des espèces différentes de bactéries (*E. coli*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*). Les résultats obtenus ont montré que les ligands et leurs complexes de Cuivre inhibent de façon remarquable la croissance des bactéries.

**Mots-Clés :** C-H activation, ligands hétérocycliques, base de schiff réduite, complexes de cuivre, synthèse, précipitation, activité antibactérienne.

## Abstract

The objective of our study is to synthesize and characterize copper complexes with two heterocyclic ligands derived from benzoxazole ( $L_{1-2}$ ) and a reduced Schiff base ligand ( $L_3$ ). Ligands ( $L_{1-2}$ ) were prepared by useful new organic synthesis method on environment (activation / functionalization of the C-H bond), while ( $L_3$ ) was synthesized by a conventional method. The ligands have been characterized by analytical and spectroscopic analysis methods IR, Viz-UV and NMR. Complexes formula  $[Cu (L_{1-2}) Cl_2].H_2O$  and  $[Cu (L_3)].H_2O$  with the three ligands were synthesized by precipitation reactions and characterized by measurement of molar conductivity, IR and UV-Visible spectrometry. The antibacterial activity of the ligands and complexes (*in-vitro*) were carried out on three pathogenic strains belonging to different species of bacteria (*E. coli*, *S. aureus* and *P. aeruginosa*). The obtained results showed that the ligands and their copper complexes successfully inhibit the bacteria growth.

**Keywords:** C-H activation, heterocyclic ligands, reduced schiff base, copper complexes, synthesis, precipitation, antibacterial activity.