

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

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
MOULOUD MAMMERI
TIZI OUZOU



Faculté des sciences
Département de Chimie

Mémoire de MASTER

Spécialité : Chimie

Option : Chimie Pharmaceutique

Thème

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

Présenté par : SILEM Souhila et SLAMANI Nadia

Soutenu publiquement le 10/07/2016 devant le jury composé de :

M ^{me} N. KICHOU	Maitre de conférences B, UMMTO	Présidente
M ^{me} S. LAMMI	Maître-assistante A, UMMTO	Examinatrice
M ^{me} N.KHALDI	Maître-assistante A, UMMTO	Examinatrice
M ^{me} F. DERRIDJ	Maitre de conférences A, UMMTO	Rapporteur

Promotion : 2015/2016

REMERCIEMENTS

Le travail de recherche présenté dans ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de chimie pharmaceutique de pédagogie du département de chimie de la faculté des sciences de l'UMMTO.

Nous tenons à remercier vivement M^{me} F.DERRIDJ, Maitre de conférences A à l'Université de Tizi-Ouzou, de nous avoir encadrés, suivie avec intérêt et enthousiasme l'avancement de nos travaux. On tient également à la remercier pour son sérieux, sa droiture et ses autres qualités humaines, ainsi que la confiance qu'elle a placée en nous, qui nous ont servi de guide tout au long de ce travail. Qu'elle veuille bien accepter notre profonde reconnaissance pour l'aide et les conseils qu'elle nous a prodigués.

Nous exprimons notre gratitude à M^{me}. KICHOU, Maitre de conférences B au département de chimie de la faculté des sciences de l'UMMTO, qui nous fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Notre reconnaissance présentée également à M^{me} KHALDI, Maitre assistante A au département de chimie de faculté des sciences de l'UMMTO, pour avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner le présent travail.

Nous remercions vivement M^{me}. LAMMI Maitre assistante A au département de biologie de la faculté de bio-agronomie de l'UMMTO, pour nous avoir accueilli dans son laboratoire, et réaliser la partie biologique de notre mémoire. Qu'elle veuille bien accepter notre profonde reconnaissance pour son aide et les précieux conseils qu'elle nous a prodigués. Nous la remercions également d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous sommes extrêmement reconnaissantes à M^r A.ADKHIS Maitre de Conférences A, pour nous avoir permis l'enregistrement des spectres IR et UV-Visible au sein de son laboratoire.

Nos vifs remerciements s'adressent également à Mr HENRI DOUCET, Directeur de Recherche à l'UMR 6226 des Sciences Chimiques de

l'Université de Rennes1, de nous avoir permis l'enregistrement des spectres RMN ainsi l'analyse élémentaire.

Ces remerciements seraient incomplets si nous n'adressions pas toute notre reconnaissance envers nos chers parents pour leur irremplaçable et inconditionnel soutien et leurs encouragements répétés pendant toutes ces années d'études.

Dédicaces

Je remercie Dieu tout puissant de m' avoir guéri tout en me donnant le courage de poursuivre mes études et je remercie également toutes

les personnes qui me connaissent et qui m' ont soutenu jusqu' à

arriver à acheter ce travail que je dédie à :

Mes parents : merci pour l' indéniable soutien, l' amour et les encouragements permanents, sans eux je n' aurai pas pu devenir ce que je suis, qu' ils trouvent ici le témoignage de mon estime et de

ma plus grande gratitude.

Mon fiancé Yacine pour ses encouragements, sa patience et son soutien.

Toute ma famille, mes sœurs Sonia et Mounira,

mes frères Abdenour et Azzedine,

mes neveux Eva et Isaac, toute ma belle-famille.

Mes amis, mes camarades de promotion, avec eux j' ai pu finir

mes études en bonté.

Tous mes professeurs qui m' ont enseigné grâce à eux j' ai acquis beaucoup de connaissances.

S. SILEM

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu tout puissant et tous les gens qui m'aiment et qui

m'ont soutenu, j'ai pu achever ce travail que je dédie à

mes parents : merci pour l'amour, la tendresse et le soutien qu'ils

m'ont apporté pendant toutes ces années.

Grâce à eux j'ai pu devenir ce que je suis maintenant, qu'ils

trouvent dans ce modeste travail un témoignage d'amour, de

reconnaissance

et de ma plus profonde gratitude.

Toute ma famille, mes frères mes sœurs.

À ma belle-sœur et mon beau-frère.

À ma moitié, pour son soutien et son encouragement.

Mes meilleurs amies qui ont partagé avec moi les bons et les mauvais

moments durant mes études.

Tous mes professeurs qui m'ont appris avec cœur tout ce que j'ai

acquis comme savoir.

Slamani. N

Sommaire

Index des figures	
Index des tableaux	
Index des abréviations et symboles	
Introduction générale	1
Chapitre 1 : Etude bibliographique	
1.1. Etude bibliographique sur les ligands hétérocycliques	4
1.2. Etude bibliographique sur les complexes	6
1.2.1. Généralités sur les complexes	6
1.2.2. Les complexes métalliques.....	7
1.2.3. Types de complexes	8
1.2.4. Formation des complexes de coordination	8
1.2.5. Nombre de coordination (ou coordinence) & structure des complexes	8
1.2.6. Conséquences de la coordination pour le métal.....	9
1.2.7. Description de l'interaction métal-ligand.....	10
1.3. Rappel bibliographique sur le cuivre	10
1.4. Applications pharmaceutiques des complexes de cuivre	12
Chapitre 2 : Techniques expérimentales	
2.1. Préparation des solutions	15
2.1.1. Solution du ligand	15
2.1.2. Solution du métal	15
2.1.3. Solution des complexes	15
2.2. Méthodes d'analyse	15
2.2.1. Analyse élémentaire	15
2.2.2. Point de fusion	15
2.2.3. Analyse conductimétrique	16
2.2.4. Dosage de l'eau	16
2.2.5. Spectrométrie Infrarouge (IR).....	16
2.2.6. Spectrométrie électronique d'absorption)	17
2.2.7. Chromatographie sur couche mince (CCM)	18
2.2.8. Résonance magnétique nucléaire (RMN).....	18
2.3. Techniques expérimentales utilisées pour l'étude de l'activité antimicrobienne	19

Sommaire

2.3.1. Microorganismes utilisés	19
Chapitre 3 : Analyse et caractérisation des ligands hétérocycliques	
3.1. Introduction :	21
3.2. Synthèse des ligands	22
3.2.1. Procédure de synthèse	22
3.3. Propriétés physiques et données analytiques des ligands L ¹ et L ²	25
3.4. Caractérisations des ligands hétérocycliques (L ¹⁻²)	26
3.4.1. Analyse par spectrophotométrie Infrarouge (IR)	26
3.4.2. Spectrométrie RMN- ¹ H	28
3.4.3. Spectrophotométrie d'absorption électronique (UV-visible)	30
3.4.4. Caractérisation par CCM	30
3.5. Conclusion	32
Chapitre 4 : Synthèse et caractérisation des complexes de cuivre (II)	
4.1. Introduction	33
4.2. Synthèse des complexes de Cu (II)	33
4.2.1. Dispositif de synthèse des complexes	33
4.2.2. Procédure de synthèse	34
4.3. Propriétés physiques et données analytiques des complexes de cuivre	34
4.4. Caractérisation des complexes par les méthodes spectroscopiques	36
4.4.1. Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR)	36
4.4.2. Analyse par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)	39
4.4.3. Analyse par spectrométrie électronique d'absorption (UV-Visible)	41
4.4.4. Caractérisation par CCM	44
4.5. Schémas structuraux proposés	44
4.6. Conclusion	46
Chapitre 5 : Activité antibactérienne	
5.1. Introduction	48
5.2. Bactéries utilisées pour l'activité antimicrobienne	49
5.2.1. Bactéries à Gram positif	49
5.2.2. Bactéries à Gram négatif	50
5.3. Composés à tester	52

Sommaire

5.4. Réalisation de l'antibiogramme.....	52
5. 4.1. Principe de la méthode	52
5.4.2. Préparation de la culture jeune (pré-culture bactérienne).....	53
5.4.3. Préparation des suspensions bactériennes	53
5.4.4. Tests de l'activité antibactérienne	53
5.5. Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)	54
5.6. Résultats et discussion	56
5.7. Conclusion.....	59
Conclusion générale.....	60
Bibliographie.....	62
Annexes	65

Index des figures

Figure 1 : Schémas de synthèse des ligands hétérocycliques par catalyse au palladium.	2
Figure 2 : Schémas de synthèse des ligands hétérocyclique par catalyse au palladium.....	2
Figure 3 : Schémas de synthèse des ligands en une étape par catalyse au palladium.	5
Figure 4 : Exemples d'hétérocycles fluorés bioactifs.	6
Figure 5 : Evolution de la multiplicité d'un métal selon la nature du ligand.	9
Figure 6 : Anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques complexés au cuivre (II).....	13
Figure 7 : Exemples de complexes de cuivre utilisés dans le traitement du cancer.....	14
Figure 8 : Schéma du principe de l'IR	17
Figure 9 : Schéma du principe de la spectroscopie UV-Visible.	17
Figure 10 : Schéma montrant la technique de la CCM.....	18
Figure 11 : Schéma représentant un antibiogramme.....	20
Figure 12 : Schémas de synthèse des polyhétéroaromatiques fluorés.....	21
Figure 13 : Formule générale des ligands.....	22
Figure 14 : Schéma réactionnel de la première étape de synthèse du ligand L ¹	23
Figure 15 : Schéma réactionnel de la deuxième étape de synthèse du ligand L ¹	23
Figure 16 : Schéma réactionnel de la première étape de synthèse du ligand L ²	24
Figure 17 : Schéma réactionnel de la deuxième étape de synthèse du ligand L ²	24
Figure 18 : Ligands L ¹ et L ²	25
Figure 19 : Spectre IR du ligand L ¹ (cfmq).	27
Figure 20 : Spectre IR du ligand L ² (btfp)..	27
Figure 21 : Spectre RMN- ¹ H du Ligand L ¹ (cfmq) en solution dans CDCl ₃	29
Figure 22 : Spectre RMN- ¹ H du Ligand L ² (cfmq) en solution dans CDCl ₃	30
Figure 23 : Spectres UV-Visible des ligands L ¹ et L ²	31
Figure 24 : Dispositif de synthèse des complexes de Cu(II).....	34
Figure 25 : Poudre des deux complexes.	35
Figure 26 : Spectre IR du complexe [CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O.	38
Figure 27 : Spectre IR du complexe [CuL ₂ ² Cl ₂].H ₂ O.	38
Figure 28 : Spectre RMN- ¹ H du complexe [CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO.	40
Figure 29 : Spectre RMN- ¹ H du complexe [CuL ₂ ² Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	40
Figure 30 : Spectre UV du complexe [CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO concentration 10 ⁻⁴ M .40	
Figure 31 : Spectre UV du complexe [CuL ₂ ² Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	42
Figure 32 : Spectre Vis du complexe [CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	43

Index des figures

Figure 33 : Spectre Visible du complexe $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO	43
Figure 34 : Schémas structuraux proposés pour les deux complexes de Cu(II).	44
Figure 35 : Parois de cellule bactérienne (a) bactérie à Gram- et (b) bactérie à Gram+	45
Figure 36 : Produits à tester.....	51

Index des tableaux

Tableau 1 : Analyse élémentaire des ligands L ¹ et L ²	26
Tableau 2 : Principales bandes IR des ligands L ¹⁻²	28
Tableau 3 : Déplacements chimiques des deux ligands L ¹ et L ²	29
Tableau 4 : Résultats Spectres électroniques d'absorption des ligands L ¹⁻²	31
Tableau 5 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes de cuivre.....	35
Tableau 6 : Principales bandes IR des complexes des ligands L ¹⁻²	37
Tableau 7 : Déplacement chimique δ des différents protons dans la molécule du complexe de cuivre [CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O.....	40
Tableau 8 : Spectres électroniques d'absorption des complexes.....	42
Tableau 9 : Images des zones d'inhibition des composés testés.....	55
Tableau 10 : Diamètres des zones d'inhibition des molécules des ligands et leurs complexes.....	57

Index des abréviations et symboles

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ABS** : Absorbance
- AINS** : Anti-inflammatoire non-stéroïdien
- ATCC** : American Type Culture Collection
- btfp** : Butyl trifluorophényl furane pyridine (L²)
- Cal** : Calculée
- CDCl₃** : Chloroforme deutéré
- °C** : Degrés Celsius
- cm** : centimètre
- CFU** : Colony-forming unit /(Unité Formant Colonie)
- C_M** : Concentration molaire
- CMI** : Concentration minimale d'inhibition
- CIP** : Collection Institut Pasteur
- cfmq** : Chloro fluorophényl méthyl thiophen quinoléine (L¹)
- DMAc** : Diméthyl acétamide.
- DMF** : *N, N*-diméthylformamide
- DMSO** : Diméthylsulfoxyde
- DMSO_{d6}** : Diméthylsulfoxyde deutéré
- dppb** : 1,4-bis (diphénylphosphino) butane
- E. coli*** : *Escherichia coli*
- EDTA** : Ethylène diamine tétra-acétate
- Exp** : Expérimentale
- HCl** : Acide chlorhydrique
- KCl** : Chlorure de potassium
- K_f** : Constante de formation des complexes
- KOAc** : Acétate d'oxyde de potassium
- IR** : Infrarouge
-

Index des abréviations et symboles

LiCO₃ : Carbonate de di-lithium

ml : Millilitre

mg : Miligramme

MHA : Milieu de culture Müller Hinton Agar

nm : Nanomètre

PdCl (dppb)(C₃H₅) : chlorure de palladium π allylique /1,4-bis (diphenylphosphino) butane

ppm : Partie par million

Rdt : Rendement

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RMN-¹H : Résonance magnétique nucléaire du proton.

S.aureus : *Staphylococcus aureus*

TMS : Tetraméthylsilane

UV : Ultraviolet

V : Volt

Vis : Visible

∂ : Conductivité spécifique

μl : Microlitre

% : Pourcentage

δ: Déplacement chimique

Ω : Ohm

Ω_M : Conductivité molaire

ν̄ : Nombre d'onde

Introduction générale

La chimie et la biologie font aujourd'hui partie de notre environnement quotidien, ces deux disciplines étant à la croisée de nombreuses industries et de nombreux secteurs. La chimie organique d'hier s'étend aujourd'hui aux molécules biologiques, aux molécules inorganiques et aux macromolécules. Elle crée des édifices plus ou moins complexes jusqu'à l'élaboration d'une chimie supramoléculaire fondée sur des interactions diverses entre molécules et explique leurs propriétés.

La recherche de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules actives, à la fois simples et efficaces, sont devenus un des centres d'intérêt des chimistes.

Les composés poly-hétéro-aromatiques constituent une classe de ligands très importante en chimie de coordination car ils ont une grande capacité à complexer les ions métalliques.

Leurs complexes présentent plusieurs centres d'intérêts, en raison de la diversité de leurs structures et de leurs propriétés électroniques. De plus, ils offrent une large gamme d'applications, notamment en biologie.

La synthèse de ces poly-hétéro-aromatiques 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 organique.

Notre travail s'inscrit dans cette perspective, nous avons procédé à la caractérisation de deux ligands poly-hétéro-aromatiques synthétisés au laboratoire de catalyse et organométallique de Rennes1 dans le cadre de la préparation d'une thèse de doctorat.

Ces ligands poly-hétéro-aromatiques ont été synthétisés au laboratoire par catalyse au palladium par une nouvelle méthode de synthèse organique [1].

En effet l'activation directe de la liaison C-H des hétéroaromatiques, en utilisant des halogénures d'hétéro-aryles et en présence d'un catalyseur du palladium, est un défi pour la synthèse organique. Cette procédure est simple, économique car elle permet l'accès en deux étapes à des ligands hétérocycliques utiles en chimie de coordination plus respectueux de l'environnement [1]. (**Figure 1 et 2**).

1^{ère} étape :

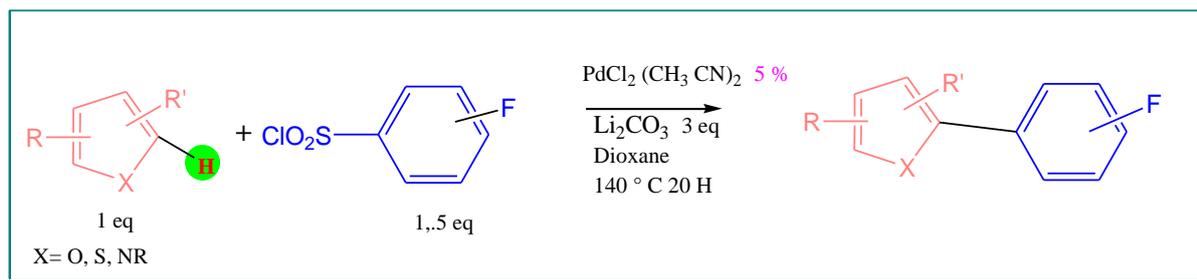


Figure 1 : Schémas de synthèse des ligands hétérocycliques par catalyse au palladium.

2^{ème} étape :

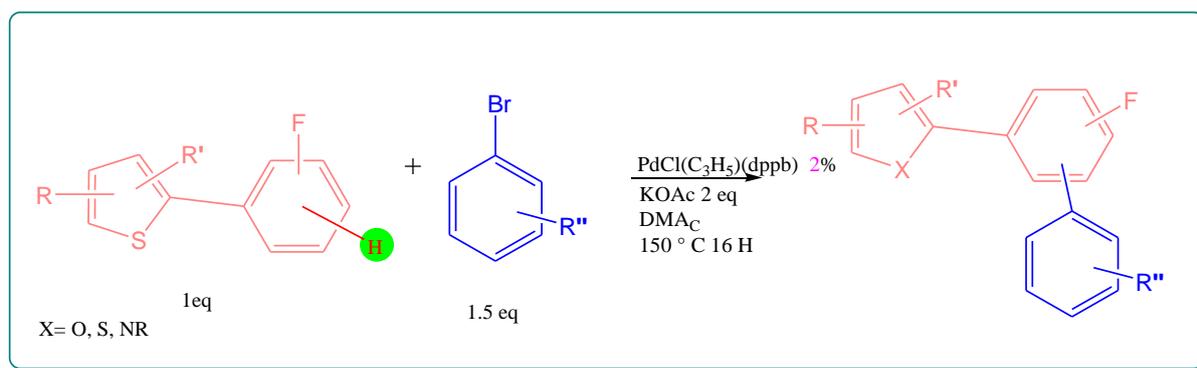


Figure 2 : Schémas de synthèse des ligands hétérocyclique par catalyse au palladium.

En effet dans le laboratoire d'hydrométallurgie et chimie inorganique moléculaire de la faculté de chimie de l'USTHB, plusieurs travaux ont été entrepris en vue de la synthèse et la caractérisation de complexes issus de ligands poly-hétéro aromatiques. Dans ce cadre, nous nous sommes proposé d'étudier une nouvelle famille de ligands hétérocycles.

L'étude de la formation de leurs complexes à l'état solide avec les éléments bivalents des métaux de transition d'intérêts biologique de ces complexes, en l'occurrence le cuivre a été effectué, ainsi que les caractérisations de ces ligands et complexes par les méthodes spectrométriques. Enfin l'activité biologique de ces composés a été réalisée *in vitro* grâce à un antibiogramme.

Après une mise au point bibliographique sur les travaux effectués antérieurement sur la catégorie de ligands poly-hétéro aromatiques et les complexes de métaux de transition présentés dans le premier chapitre, les techniques expérimentales utilisées pour ce travail sont décrites dans le deuxième chapitre.

Le rappel de la synthèse ainsi que la caractérisation des ligands sont rapportés dans le troisième chapitre.

La synthèse ainsi que la caractérisation des complexes de Cuivre(II) à l'état solide sont présentées au chapitre 4.

Le dernier chapitre de ce manuscrit est consacré à l'étude de l'activité biologique *in vitro* des ligands et de leurs complexes respectifs.

1.1. Etude bibliographique sur les ligands hétérocycliques

Les motifs poly-hétéroarènes sont des structures que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels, dans des molécules biologiquement actives représentant un intérêt majeur pour l'industrie pharmaceutique ou agroalimentaire comme les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les antihypertenseurs, mais également comme des anticancéreux ou les fongicides. Il existe de nombreuses voies pour former une liaison entre deux hétéro-aryles, les méthodes les plus couramment utilisées sont celles qui nécessitent l'emploi de métaux de transition.

Parmi ces méthodes les couplages de Suzuki [2], Stille [3] ou bien encore de Negishi [4] représentent certaines des procédures les plus importantes. Elles permettent d'obtenir des rendements élevés avec une excellente sélectivité. Généralement ces réactions impliquent un halogénure d'aryle avec un réactif organométallique. Cependant, malgré ces bons résultats et leur possible adaptation pour l'industrie, ces méthodes traditionnelles souffrent. Tout d'abord, elles nécessitent la préparation puis l'élimination ultérieure d'une quantité stœchiométrique d'un dérivé organométallique. Ces composés sont souvent non commercialisés et chers. Leurs préparations exigent souvent plusieurs étapes, ce qui en soi peut être un processus fastidieux et économiquement inefficace. Mais depuis plusieurs années, des réactions alternatives plus respectueuses de l'environnement mais surtout plus intéressantes économiquement ont émergé.

Ces nouvelles approches dites d'« économie d'atomes » évitent la préparation et l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactifs organométalliques générés dans l'ensemble du processus. L'activation de liaison C-H peut se révéler être un outil intéressant d'un point de vue économique et aussi écologique.

Le couplage entre un halogénure d'aryle avec un hétéroarènes par l'activation de la liaison C-H serait une approche idéale.

Dans cette optique, des ligands hétérocycliques mono-, bi- ou polydentates ont été synthétisés par catalyse au palladium par activation de liaisons C-H des hétéroaromatiques, en utilisant des bromures et des chlorures d'hétéroaryles (**Figure 3**).

Une variété d'hétéroaromatiques tels que les furanes, les thiophènes, les pyridines, les thiazoles ou des dérivés d'oxazole ont été utilisés, permettant ainsi l'accès, en une seule étape, à de nombreux ligands hétérocycliques mono-, bi- ou tridentates [5,6].

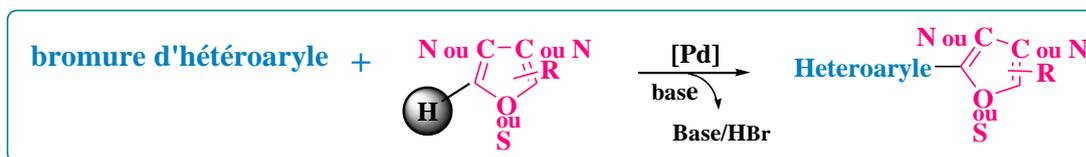


Figure 3 : Schémas de synthèse des ligands en une étape par catalyse au palladium.

L'arylation de la liaison C-H apparaît comme l'un des protocoles les plus stables pour la synthèse des (poly)hétéroarènes donnant de bons rendements, en seulement quelques étapes tout en respectant l'environnement.

Récemment des composés poly-hétéroaromatiques-fluorés ont été synthétisés par catalyse au palladium et ont fait l'objet d'une attention particulière du fait de leurs applications particulières notamment en tant que dispositifs électroniques [6] (cellules solaires organiques).

De plus, plusieurs composés hétérobiaryles fluorés comme l'Atrovastatine, la Rosuvastatine ou la Pitavastatine ont été développées comme médicament et commercialisées par les industries pharmaceutiques [7]. Dans les deux secteurs, l'atome de fluor peut modifier les propriétés des composés organiques. Il a été rapporté que l'atome de fluor influence énormément les propriétés chimiques grâce à son électronégativité, taille, lipophilie, et les interactions électrostatiques.

L'introduction du fluor dans des produits naturels peut résulter des propriétés biologiques bénéfiques. D'autre part, les hétérocycles fluorés π -conjugués ont un arrangement π unique menant parfois à des propriétés électroniques intéressantes [8].

Pour cela cette méthode utilisant la spécificité des atomes de fluor peut s'avérer intéressante pour la synthèse des hétérocycles et peut trouver beaucoup d'applications dans l'industrie pharmaceutique et électronique.

Les composés fluorés trouvent de diverses applications dans l'industrie pharmaceutique, agrochimie et dans la science des matériaux. Ces derniers ont attiré l'attention de plusieurs chercheurs quant à leurs propriétés physiques et leur activité physiologique [1].

Plusieurs molécules bioactives contiennent un motif (poly)fluorobenzène. Par exemple l'Atorvastatine et la Fluvastatine qui sont utilisées pour réduire le cholestérol dans le sang, le Rufinamide qui est un anticonvulsant et le Robenacoxibe qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien.

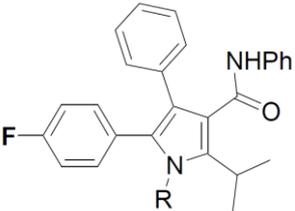
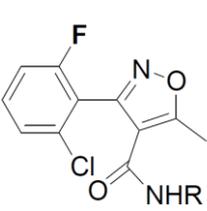
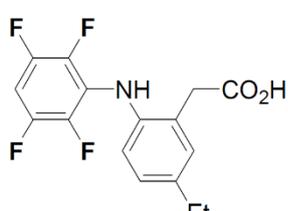
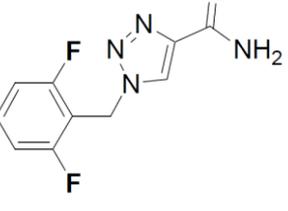
			
Atrovastatine	Flucloxacilline	Robenacoxibe	Rufinamide

Figure 4: Exemples d'hétérocycles fluorés bioactifs.

Les hétérocycles sont la base de la molécule médicamenteuse, additionnés d'atomes de fluor, leur performance biologique est drastiquement augmentée. En effet, les composés hétérocycliques fluorés connaissent un intérêt croissant depuis l'introduction de la fludrocortisone, première molécule médicamenteuse découverte en 1953 [7].

Dans ce cadre des travaux antérieurs entrepris dans le laboratoire de catalyse et organométallique de Rennes1, ayant pour visée la synthèse de molécules hétérocycliques d'intérêts biologiques.

1.2. Etude bibliographique sur les complexes

1.2.1. Généralités sur les complexes

Alfred Werner (1866-1919, prix Nobel en 1913), un chimiste alsacien qui a passé une grande partie de sa vie à Zürich, est considéré comme le fondateur de la chimie de coordination. A la fin du 19^e siècle, on se posait beaucoup de questions sur les composés des métaux de transitions, que l'on savait analyser. Par exemple, les solutions de chlorure de cobalt dans l'ammoniaque, à partir desquelles on isolait des produits correspondant à une analyse élémentaire $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$. Des formules telles que celle-ci furent proposées, par analogie avec la chimie organique : C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration que le nombre de groupement fixés sur l'ion métallique n'est pas forcément égal à son nombre d'oxydation. D'où les trois postulats qu'il proposa :

1) Les métaux possèdent deux types de valence, la valence primaire qui correspond à la formation de l'ion et une valence secondaire, qui correspond au nombre de groupements fixés sur l'ion métallique.

La valence primaire correspond au nombre d'oxydation.

La valeur secondaire correspond au nombre de coordination.

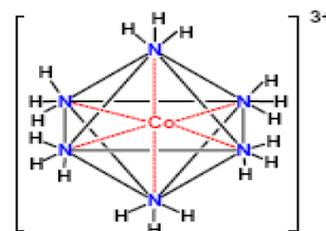
2) La valence primaire est satisfaite par des ions. Dans l'exemple ci-dessus, trois ions chlorures Cl^- .

3) La valence secondaire est satisfaite par des ions (positifs ou, le plus souvent, négatifs) ou par des molécules.

Dans l'exemple ci-dessus : les 6 molécules d'ammoniac.

On écrira donc la formule du complexe : $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$. Le cation $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ est l'entité complexe, raison pour laquelle on l'écrit entre parenthèses carrées.

4) Les valences secondaires sont dirigées vers des positions fixes de l'espace autour de l'atome central [9]. Le polyèdre dont les sommets sont constitués par les atomes directement liés à l'ion métallique s'appelle le polyèdre de coordination.



1.2.2. Les complexes métalliques

Un complexe est constitué d'un ion métallique central sur lequel viennent se fixer un certain nombre de molécules neutres ou d'ions, appelés ligands. Les propriétés chimiques de l'assemblage qui en résulte dépendent de la nature de la liaison entre l'ion métallique et les ligands (ion-dipôle, ionique) et de l'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central, lui-même contrôlé par les propriétés électroniques de l'ion et des ligands.

Dans les arrangements octaédriques, l'assemblage se fait soit par liaisons ion-dipôle (entre le cation et le dipôle de l'eau) ou ion-ion (entre le cation et le chlorure). L'arrangement choisi est octaédrique, une géométrie que l'on retrouve souvent dans les complexes des cations métalliques 3d, (c'est-à-dire de la première série de transition) [10].

Lorsqu'un ion s'entoure de ligands pour former un complexe, on parle de réaction de complexation. Ces réactions provoquent souvent des changements de couleur, démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ.

1.2.3. Types de complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent. Les complexes dont les formules sont données ci-dessus sont organisés autour d'un seul ion central. Ce sont des complexes monométalliques (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes bimétalliques (binucléaire), trimétallique (trinucléaire), polymétallique (polynucléaire).

Les ions métalliques sont éloignés les uns des autres. Lorsque la distance diminue, il peut se former des liaisons métal-métal. Le complexe résultant est appelé Agrégat (cluster en anglais).

1.2.4. Formation des complexes de coordination

Une autre caractéristique des métaux de transition est la facilité de former des complexes avec des molécules porteuses de paires d'électrons, les ligands. Ceux-ci s'unissent aux métaux de transition par un type de liaison particulière, dite de coordination (ou liaison dative), nettement plus faible que la liaison de covalence [11].

1.2.5. Nombre de coordination (ou coordinence) & structure des complexes

Une vaste gamme de coordinence est possible (généralement de 2 à 9), les valeurs les plus fréquentes sont 4 et 6.

Trois facteurs déterminent la coordinence d'un complexe :

- La taille de l'atome ou de l'ion central,
- Les interactions stériques entre les ligands,
- Les interactions électroniques [12].

Grande variété des géométries de coordination (richesse structurale)

- Facteurs qui influencent la préférence métal-ligand :

Les facteurs qui influencent les interactions acide-base de Lewis théorie HSAB sont :

a. Nature acide (dur-mou) du métal et base (dure-molle) du ligand :

Les acides et les bases durs et mous sont identifiés de façon empirique par la Variation de la stabilité des complexes (constante de formation K_f) qu'ils forment,

- Les métaux durs sont peu polarisables (plus le métal est petit et chargé plus il est dur) ;

- Les métaux mous sont polarisables (leur nuage d' électrons est déformable) ;
- Ligands durs : petit, peu polarisable et petite charge négative ;
- Ligands mous : grand et polarisable ;
- Les acides durs ont tendance à se lier aux bases dures, les acides mous aux bases molles.

b. Interprétations de la dureté :

- Les interactions acide dur - base dure sont essentiellement électrostatiques ;
- Les interactions acide mou - base molle sont essentiellement covalentes ;

Autres contributions à l'enthalpie libre de formation du complexe (donc à K_f) :

- Le réarrangement des substituants de l' acide et de la base qui peut être nécessaire pour permettre la formation du complexe.
- La répulsion stérique entre les substituants de l' acide et de la base.
- La compétition avec le solvant (H_2O).

1.2.6. Conséquences de la coordination pour le métal

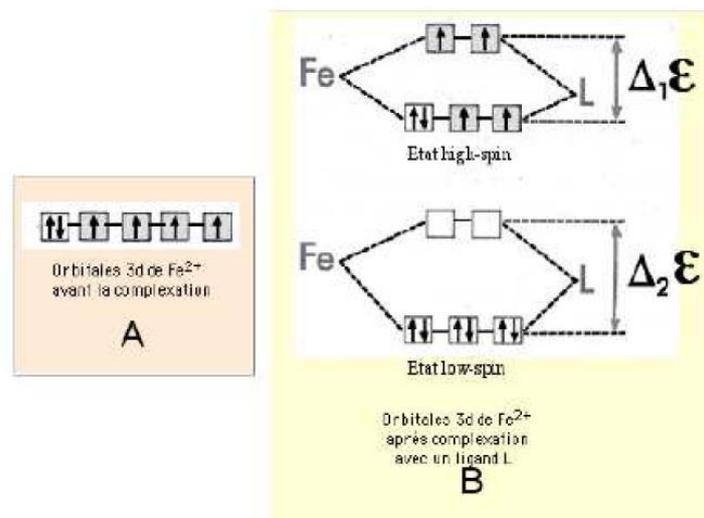


Figure 5: Evolution de la multiplicité d'un métal selon la nature du ligand.

Avant la complexation, les orbitales d sont au même niveau énergétique (on dit qu'elles sont dégénérées) (**Figure 5.A**). La complexation lève la dégénérescence et clive le niveau énergétique en 2 sous-niveaux (**Figure 5.B**). Généralement, 3 orbitales sont sur le sous-niveau le plus bas : c'est le cas de la (**Figure 5. B**).

Deux cas sont possibles et sont représentés sur la (**Figure. 5.B**)

a) la complexation a libéré une faible énergie ε ; les sous-niveaux sont séparés par une faible différence d'énergie $\Delta_1\varepsilon$ et les électrons suivent la règle de Hund en se répartissant sur un maximum d'orbitales : c'est l'état *high-spin*. Pour le Fe^{2+} qui compte 6 électrons 3d, 4 électrons célibataires sont produits. Le fer est paramagnétique (ferromagnétisme).

b) ε est plus élevée ; $\Delta_2\varepsilon$ est plus grande que $\Delta_1\varepsilon$; les électrons restent sur le sous-niveau le plus bas : c'est l'état *low-spin*. Fe^{2+} rassemble tous ses électrons sur les 3 orbitales basses ; tous les électrons sont appariés ; le paramagnétisme fait place au diamagnétisme.

Dans le cas du fer ferrique Fe^{3+} qui ne compte plus que 5 électrons 3d, il n'y aura qu'un électron célibataire dans le complexe *low-spin*, avec un paramagnétisme plus faible.

L'énergie de clivage (ou de *splitting*) varie selon la nature du ligand : l'EDTA crée un champ faible et un état *high-spin*. L'anion cyanure fait l'inverse [11].

1.2.7. Description de l'interaction métal-ligand :

- **Théorie du champ cristallin :**

C'est la description de la liaison chimique dans les composés de coordination sur la base d'un modèle ionique.

Le « Champ cristallin » : champ électrostatique dû à l'interaction entre les ligands et les orbitales d du métal de transition.

Les étapes de Théorie du champ cristallin :

- Dans un ion métallique à l'état gazeux, les 5 orbitales d sont dégénérées (possèdent la même énergie)

- Si un champ magnétique sphérique de charges (-) placées autour du métal, les Orbitales augmentent leur énergie en raison de la répulsion électrostatique entre le champ négatif et les électrons des orbitales. Les orbitales d restent dégénérées.

- Si l'interaction avec des ligands réels, en nombre fini, localisés suivant certaines directions, certains e- d seront soumis à une répulsion électrostatique plus faible que d'autres.

1.3. Rappel bibliographique sur le cuivre :

Le cuivre est un élément métallique de symbole **Cu** ; il appartient au groupe (**IB**) de la classification périodique des éléments.

Le cuivre est, comme le fer, un élément indispensable à de nombreux processus vitaux. Il est le coenzyme de nombreuses métalloprotéines comme l'acide ascorbique oxydase et la tyrosinase, mais son rôle principal est la stimulation de la synthèse de l'hémoglobine.

L'organisme d'un nourrisson possède trois fois plus de cuivre qu'un adulte, d'où son importance pour le métabolisme [13].

Le cuivre est un métal de couleur rougeâtre ou rouge lorsqu'une plaque de ce métal est bien décapée. Le cuivre possède une excellente conductivité thermique et électrique. A titre de comparaison, seul l'argent comme métal pur qui présente une meilleure conductivité électrique à température ambiante. Le cuivre est situé au-dessus de l'hydrogène dans la série électromotrice. Il cède ses électrons plus difficilement que le fer, le zinc, l'étain et l'hydrogène, mais il est plus actif que l'argent, le mercure, ou l'or. Il est naturellement présent dans la croûte terrestre, en quantité variable sous forme de traces mélangées à d'autres minerais en majeure partie sous forme de pyrite de cuivre ou chalcoppyrite (S_2FeCu), de cuprite (Cu_2O), et de malachite ($Cu_2(OH)_2CO_3$). Il constitue environ 7,10-3 % de la lithosphère, dont le plus abondant est la pyrite cuivreuse (S_2FeCu). Il est le deuxième en importance parmi les métaux non ferreux à être consommé. C'est un métal rouge orange, brillant, noble, peu oxydable et susceptible d'un très beau poli.

Le cuivre sous ses formes métalliques, cuivreux et cuivrique trouve plusieurs applications dans différents domaines tels que : Le transport de l'électricité sous toutes ses formes, les canalisations d'eau et de gaz ainsi que pour un grand nombre de pièces industrielles devant résister à la corrosion. Le chlorure cuivreux ($CuCl$) est utilisé dans la fabrication des lasers par une décharge de 20000 V dans un tube sous vide ou il est introduit préalablement à la température de 200°C.

Le cuivre est un élément de transition appartenant au même groupe du tableau périodique que l'or et l'argent. En solution, le cuivre se retrouve généralement à deux degrés d'oxydation : **+I** et **+II** [14].

La chimie de coordination du cuivre(I) est directement liée à sa configuration électronique d^{10} produisant une répartition symétrique de la charge électronique. Cette situation favorise une disposition tétraédrique autour du centre métallique de sorte à localiser les ligands le plus loin les uns des autres et ainsi minimiser la répulsion électrostatique. Des dérivés cuivreux di-et

trivalents possédant une géométrie de coordination linéaire et plan trigonal, respectivement, sont aussi connus.

Si le cuivre(I) préfère très largement être entouré par quatre ligands adoptant une géométrie tétraédrique, le cuivre(II) adopte typiquement une géométrie de coordination carré plan, parfois trigonal avec deux ligands axiaux faiblement liés (octaédrique).

La Stabilité relative des complexes de cuivre(I) et de cuivre(II) en solution dépend très fortement des ligands présents et peut varier considérablement suivant le solvant.

L'ion cuivre(II) est un ion biologiquement actif et essentiel, possédant un potentiel redox positif lui permettant la participation aux transports de réactions biologiques [15].

Les complexes de Cu(II) possèdent une large gamme d'activité biologique et sont parmi les agents antiviraux les plus efficaces, anti tumoraux et agents anti-inflammatoires [16].

Le cuivre (symbole Cu, masse atomique 29) est un métal qui a une couleur rose très particulière, de structure électronique externe $3d^{10}4s^1$. Le cuivre est un très bon conducteur thermique et électrique ; il réagit très lentement avec HCl concentré. La plupart des composés de cuivre (II) se dissolvent facilement dans l'eau en donnant l'ion hydraté bleu $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ et $[\text{CuCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}]$ [17].

Les propriétés déterminant les emplois du cuivre et de ses alliages sont par ordre d'importance : la conductivité électrique, la résistance à la corrosion, la conductivité thermique, la malléabilité, l'aptitude au soudage et au brasage, les propriétés fongicides [18].

1.4. Applications pharmaceutiques des complexes de cuivre

La chimie des métaux de transition dans les processus biologiques est une discipline assez jeune mais qui connaît actuellement un essor particulier. En effet, cela ne fait qu'une cinquantaine d'années que l'on applique systématiquement les principes de la chimie inorganique pour élucider le rôle que jouent les métaux dans les systèmes biologiques [19]. Le rôle primordial que jouent les espèces métalliques dans les processus biologique s'est maintenant clairement établi [20,21].

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 [20].

Depuis, de nombreuses équipes s'intéressent de plus près aux potentialités des composés métallo-organiques en recherche pharmaceutique, que ce soit dans le cadre des thérapies anti-cancer, de la mise au point d'agents de contraste, ou d'inhibiteurs enzymatiques.

De plus, parmi les métaux utilisés en médecine, on trouve le cuivre et ses complexes qui occupent une place de choix [22]. On distingue principalement trois types d'utilisation thérapeutique du cuivre (principalement sous sa forme Cu^{2+}) : dans le traitement des inflammations, des agressions infectieuses ou encore de certains cancers.

Beaucoup d'anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques (AINS), tels que l'aspirine et ses dérivés, ont une activité accrue et présentent moins de toxicité gastro-intestinale lorsqu'ils sont complexés au cuivre [23]. (**Figure 6**)

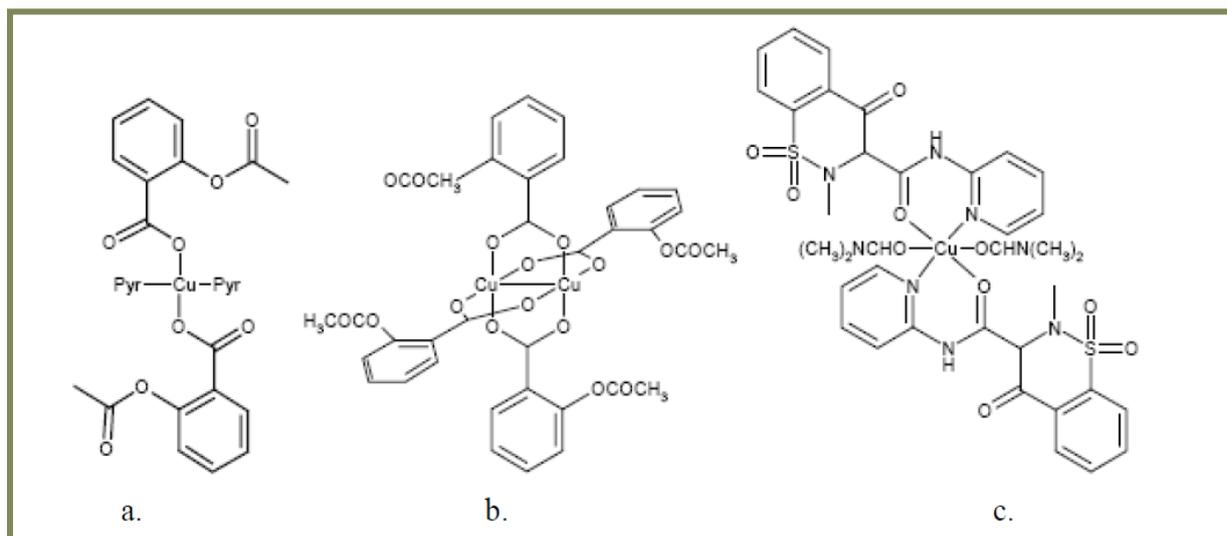


Figure 6 : Anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques complexés au cuivre (II) [24].

Deux types de complexation ont été relevés pour l'aspirine :

- (a.) un complexe mononucléaire à deux ligands,
- (b.) un complexe bi nucléaire à quatre ligands.
- (c.) la structure du piroxicam, un anti-inflammatoire très répandu, complexé au cuivre.

Enfin, la recherche anticancéreuse, forte du succès du cisplatine et de ses dérivés, explore de plus en plus les potentialités des complexes métalliques. Dans ce domaine également, le cuivre

et ses complexes occupent une place de choix. Plusieurs exemples intéressants peuvent être cités en Figure 7.

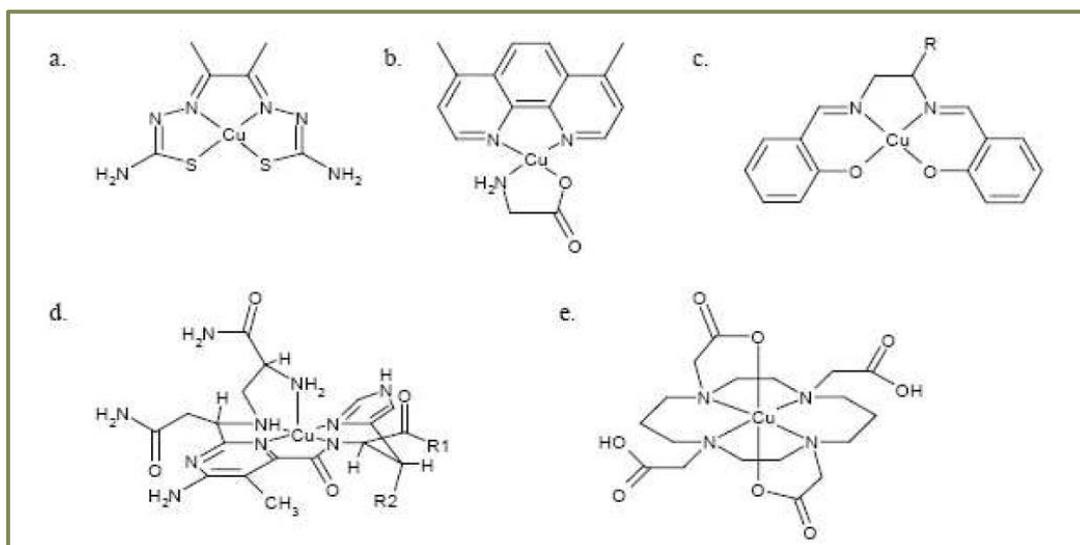


Figure 7: Exemples de complexes au cuivre utilisés dans le traitement du cancer.

a : Complexe d'un ligand de type thiosemicarbazone avec le cuivre.

b : Casiopeina II-Gly.

c : Molécule bi-fonctionnelle formée par un complexe au cuivre avec un ligand de type salen, la fonction R servant à ancrer la molécule dans le double brin d'ADN.

d : Domaine de liaison métallique au sein de la Bléomycine, avec R1 et R2 correspondant respectivement à un domaine de liaison à l'ADN et à un dissaccharide.

e : Complexe Cu-TETA, les groupements carboxylates non chelatants servant au couplage à un peptide ou un anticorps.

2.1. Préparation des solutions

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

2.1.1. Solution du ligand

Les solutions contenant le ligand à 10^{-3} M ont été préparées par dissolution des quantités appropriées de ces derniers dans le solvant (éthanol et DMSO).

2.1.2. 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.

2.1.3. Solution des complexes

Les solutions à 10^{-3} M de chaque complexe, utilisé 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

2.2. Méthodes d'analyse

L'identification des ligands ainsi que leurs complexes correspondants est généralement effectuée par l'utilisation simultanée des diverses méthodes analytiques et spectrales.

2.2.1. Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires du carbone, de l'hydrogène et de l'azote 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 de $\pm 0,2$ %.

2.2.2. Point de fusion

Les points de fusion des ligands et des complexes correspondant ont été mesurés en tubes capillaires au moyen d'un appareil digital de type Melting point Apparatus, SMP30. La mesure

a été effectuée au Laboratoire pédagogique de chimie pharmaceutique du département de chimie de l'UMMTO.

2.2.3. Analyse conductimétrique

Les mesures de conductivité nous renseignent sur la nature électrolytique des complexes. Elles ont été effectuées à 25° C sur des solutions de concentration 10^{-3} M dans le DMSO, à l'aide d'un appareil de type W.T.W.Cond 1970i préalablement étalonné par une solution étalon de KCl (10^{-3} M).

La mesure affichée par le conductimètre, désigne la conductivité spécifique δ exprimé en $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ qui se trouve liée à la conductivité molaire Ω_M exprimée en $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ par la relation : $\Omega_M = \delta / C_M$

Où : C_M indique la concentration du complexe exprimée en mol/cm^3 .

2.2.4. 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.

2.2.5. Spectrométrie Infrarouge (IR)

La Spectrométrie IR nous a permis de confirmer la formation des complexes et de déterminer les sites qui interviennent dans la complexation

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier de type JASCO FT/IR-4200 type A. Le produit a été étalé sur une surface en diamant et les spectres ont été enregistrés dans une fenêtre spectrale comprise entre 400 et 4000 cm^{-1} .

Principe

Quand on soumet une molécule à une radiation infrarouge, la structure moléculaire se met à vibrer. Ceci a pour effet de modifier les distances interatomiques (vibrations de valence ou d'élongation) et les angles de valence (vibration de déformation) [25].

Le schéma suivant montre le principe de l'IR :

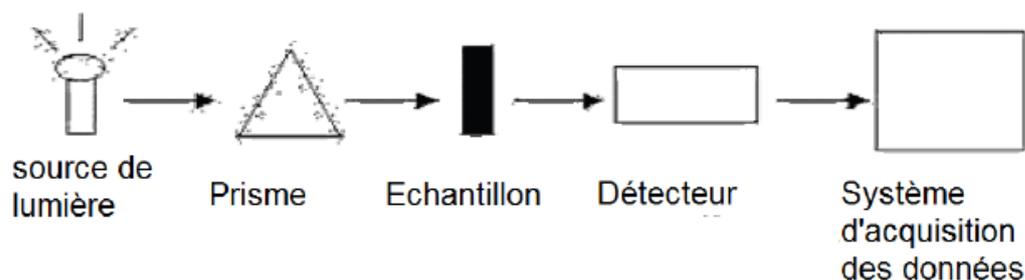


Figure 8: Schéma montrant le principe de l'IR

2.2.6. Spectrométrie électronique d'absorption)

Les spectres d'absorption UV-Visibles nous ont permis de déterminer la coordinence autour de l'ion central, ils ont été enregistrés en solution dans le DMSO à l'aide d'un spectromètre UV-Visible de type Thermo Scientific Evolution 220. Le porte échantillon est doté de cellules en quartz de 1 cm d'épaisseur.

Principe

Cette méthode est fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance. Lorsque cette dernière absorbe une partie d'énergie de la radiation électromagnétique, cette absorption est automatiquement accompagnée d'une transition électronique d'un niveau fondamental à un niveau d'énergie supérieur. Ces changements dans la structure électronique se produisant à l'échelle moléculaire de la matière sont fidèlement décrits par la relation suivante :

$$\Delta E = E_2 - E_1 = h\nu$$

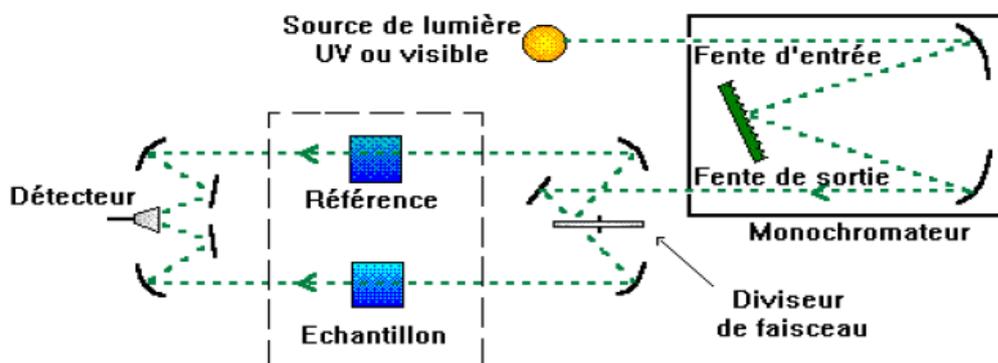


Figure 9: Schéma montrant le principe de la spectroscopie UV-Visible.

Le domaine spectral de l'UV-Visible s'étend environ de 185-800 nm.

2.2.7. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des ligands et des complexes a été vérifiée 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.

Principe

La chromatographie est une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants ; elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile.

La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM), est effectuée surtout en vue d'une analyse d'un mélange.

Le principe de la technique est résumé dans le schéma suivant :

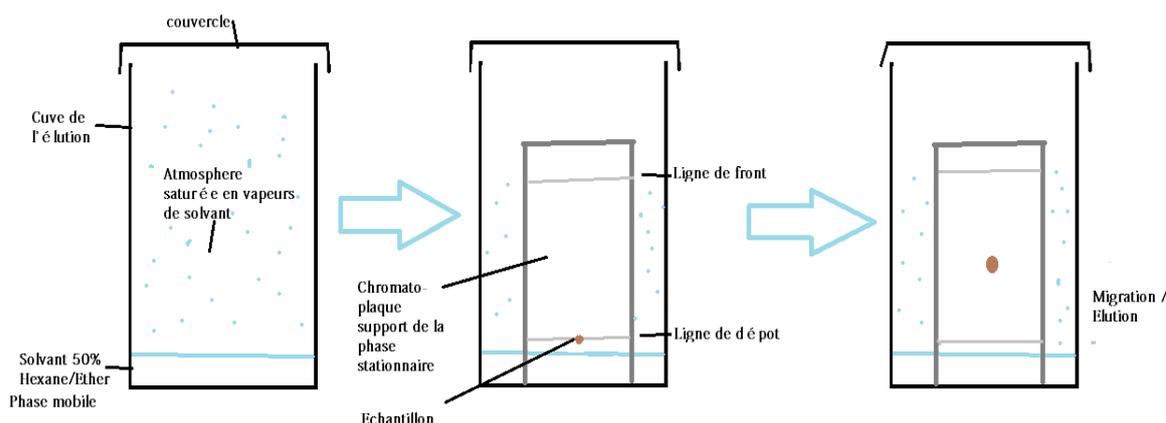


Figure 10: Schéma montrant la technique de la CCM.

2.2.8. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H des ligands et des complexes dans le CDCl_3 ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker GPX 400 au laboratoire de catalyse et organométalliques de L'UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1.

La résonance magnétique nucléaire du proton est très utilisée dans l'étude des structures des molécules organiques. Elle permet la vérification du type et le nombre de protons existants dans les groupements qui forment la molécule. Chaque type d'hydrogène est caractérisé par un

déplacement chimique δ (ppm) et le TMS est utilisé comme molécule de référence pour calculer ce dernier.

Principe

Un noyau d'atome hydrogène ou carbone d'une molécule placée dans un champ magnétique peut absorber une onde électromagnétique lorsqu'il est exposé à certaines ondes : la fréquence associée au rayonnement absorbé est appelée fréquence de résonance. Ce phénomène est appelé Résonance Magnétique Nucléaire.

2.3. Techniques expérimentales utilisées pour l'étude de l'activité antimicrobienne

2.3.1. Microorganismes utilisés

L'activité antibactérienne des ligands et des complexes a été évaluée sur des souches obtenues auprès du laboratoire de Recherche sur la qualité et sécurité des Aliments, de la faculté de Bio-agronomie de l'UMMTO.

Bactéries à Gram positif : *Staphylococcus aureus* (ATCC : 6538)

Bactéries à Gram négatif : *Escherichia coli* : CIP 53.126.

Technique :

On prélève 2 ou 3 colonies à partir d'une culture en milieu solide puis on effectue une suspension dans de l'eau physiologique dans un tube. On prélève une goutte de culture à l'aide de la pipette Pasteur tout en respectant les précautions de stérilité.

Les cultures sont ensemencées sur des boîtes de pétri préalablement coulées de gélose de type Müller Hinton.

Trois disques sont déposés sur les boîtes ensemencées, sur ces derniers sont déposées trois gouttes de 5 μ l d'échantillon à des concentrations de 5, 10, et 15mg/ml respectivement.

Les boîtes sont incubées à 37°C pendant 24 heures.

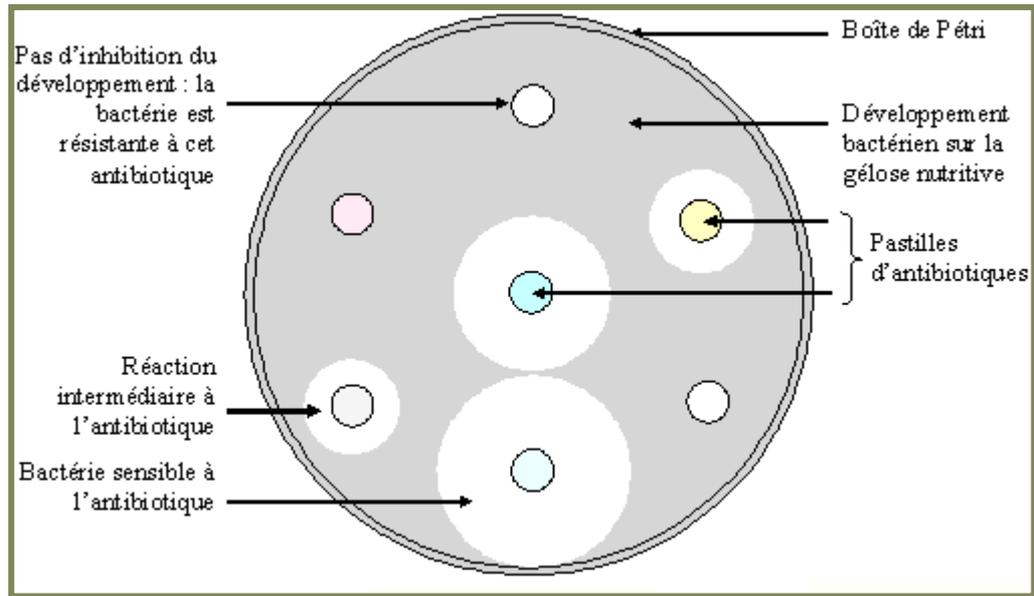


Figure 11: Schéma représentant un antibiogramme.

3.1. Introduction

Les ligands utilisés dans ce travail sont des hétérocycles fluorés synthétisés lors de travaux antérieurs au laboratoire de catalyse et organométallique de Rennes1.

Leur préparation a été faite par une nouvelle méthode de synthèse organique [1], en effet l'arylation directe de plusieurs composés hétéroaromatiques via l'activation directe de la liaison C-H, catalysée au palladium, permet à la fois une économie d'atomes, et aussi la diminution des étapes de synthèse. Ce qui est plus respectueux pour l'environnement et plus économique.

Dans une première étape, au $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ d'hétéroarènes utilisant des chlorures de benzenesulfonyle fluorés comme partenaires de couplage a permis la formations de poly-fluoro-benzenesheteroaryls. Ensuite, dans une deuxième des arylations régiosélectives catalysées au $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ utilisant des halogènes d'aryle comme partenaires de couplage ont pu fournir les triades ou tétrades désirés (**Figure 12**).

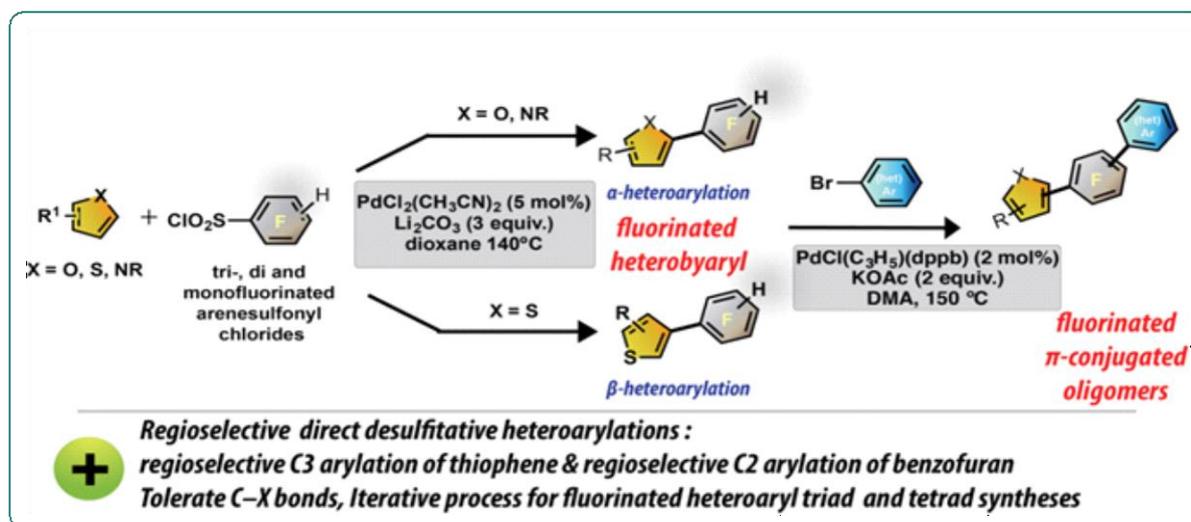


Figure 12: Schémas de synthèse des polyhétéroaromatiques fluorés.

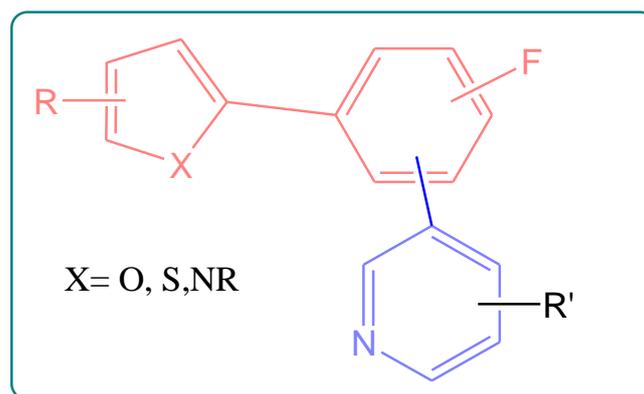


Figure 13: Formule générale des ligands.

Deux ligands hétérocycliques fluorés ont été ainsi étudiés. Nous présentons dans ce chapitre le procédé de synthèse de ces ligands, ainsi que leur caractérisation, à savoir IR, UV-Visible ainsi que RMN.

3.2. Synthèse des ligands

La synthèse des ligands a été effectuée sous argon dans des tubes de Schlenk. Les solvants utilisés ne sont pas distillés. Les différents ligands utilisés pour la coordination ont été préparés par 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.

3.2.1. Procédure de synthèse

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 une température de 140-150 °C, sous agitation pendant 16-48 heures.

Un suivi par chromatographie a été effectué pour connaître l'avancement de la réaction. A l'issue de la réaction, le solvant est évaporé afin de faire une analyse RMN-¹H. Le composé est isolé par séparation sur colonne de silice.

✚ Synthèse du Ligand L^1 -(3-(2-chloro-4-fluorophényl)-5-méthylthiophen-2-yl)quinoléine (cfmq) : $C_{24}H_{21}ClFNS$

1^{ère} étape :

La réaction du chlorure d'arylsulfonyle (3,75mmol), dérivés d'hétéroarènes (2,5mmol), et de Li_2CO_3 (7,5 mmol), du 1,4-dioxane (5 ml) en présence du catalyseur bis (acétonitrile) dichloropalladium (II) (0,125 mmol) à 140 ° C pendant 20 heures. Le produit le produit correspondant (C^1) a été isolé avec un rendement de 88%) [1] (**Figure 14**)

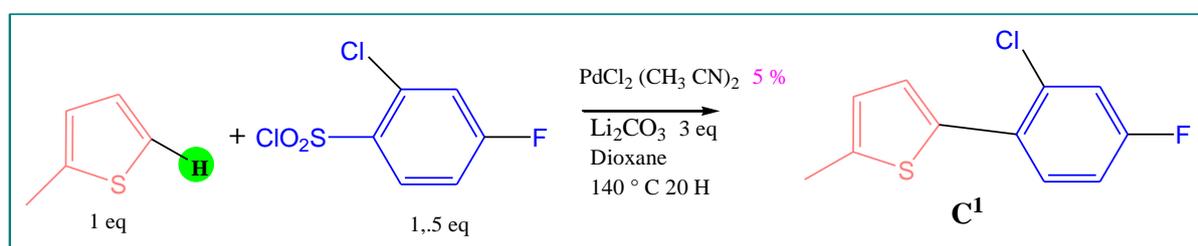


Figure 14: Schéma réactionnel de la 1^{ère} étape de synthèse du ligand L^1 .

2^{ème} étape :

La réaction 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-5méthylthiophene (226 mg, 1 mmol) et de 3-bromoquinoléine (312 mg, 1,5 mmol), du KOAc (200 mg, 2 mmol) et du DMAc (4 ml) en présence du catalyseur $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (6 mg, 0,01 mmol, 2% en mole) à 150 ° C pendant 16 heure. Le produit le produit correspondant (L^1) a été isolé avec un rendement de 78%) [1] (**Figure 15**).

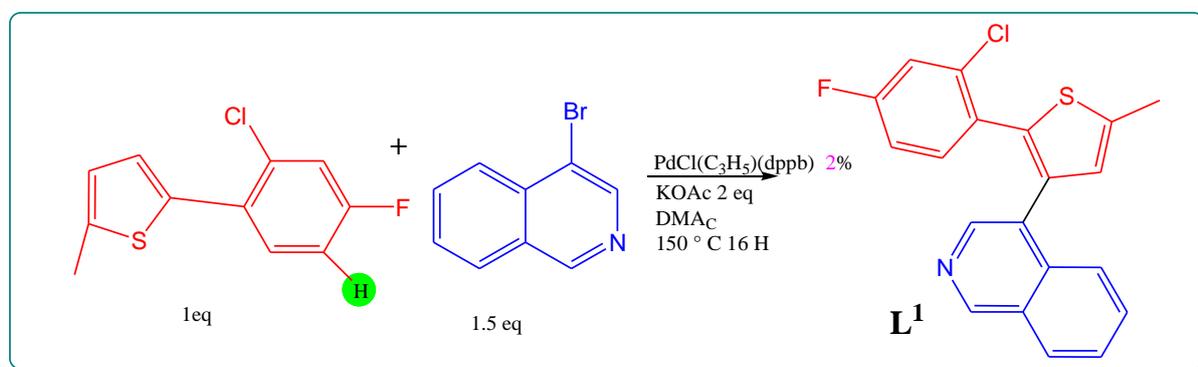


Figure 15: Schéma réactionnel de la 2^{ème} étape de synthèse du ligand L^1 .

✚ Synthèse du Ligand : L^2 3- (2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furan-3yl)pyridine (btfp) : $C_{19}H_{16}F_3NO$

1^{ère} étape :

La réaction du 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl chloride (3,75mmol), 2-*n*-butylfuran (2,5mmol), et de Li_2CO_3 (7,5 mmol), du 1,4-dioxane (5 ml) en présence du catalyseur bis (acétonitrile) dichloropalladium (II) (0,125 mmol) à 140 ° C pendant 20 heures. Le produit le produit correspondant (C^2) a été isolé avec un rendement de 87%) [1] (**Figure 16**).

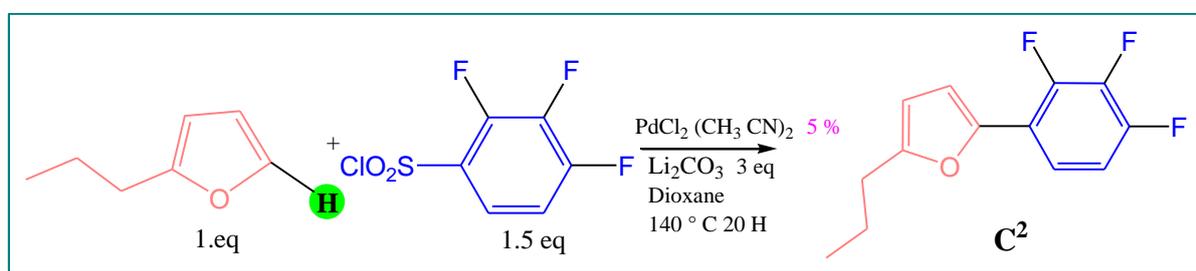


Figure 16: Schéma réactionnel de la 1^{ère} étape de synthèse du ligand L^2

2^{ème} étape :

La réaction du 2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furane (120mg , 0,5 mmol) et le 3-bromopyridine (119 mg, 0,75 mmol), du DMAc (4 ml) en présence du catalyseur $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (6 mg, 0,01 mmol, 2% en mole) à 140 ° C pendant 20 heure. Le produit le produit correspondant (L^2) a été isolé avec un rendement de 80%) [1] (**Figure 17**).

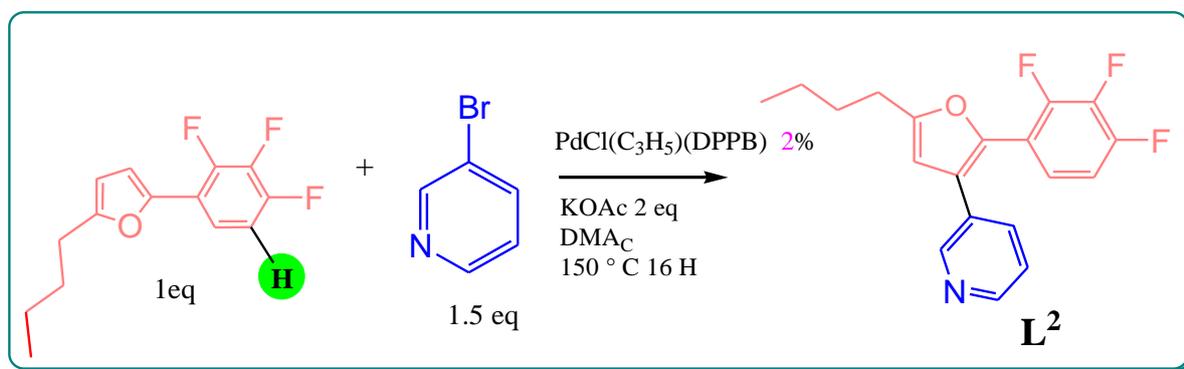


Figure 17: Schéma réactionnel de la 2^{ème} étape de synthèse du ligand L^2 .

3.3. Propriétés physiques et données analytiques des ligands L¹ et L²

Les ligands obtenus ne sont pas solubles dans l'eau mais sont solubles dans les solvants organiques polaires tels que : l'éthanol, l'acétone, le CHCl₃, la DMF et le DMSO.

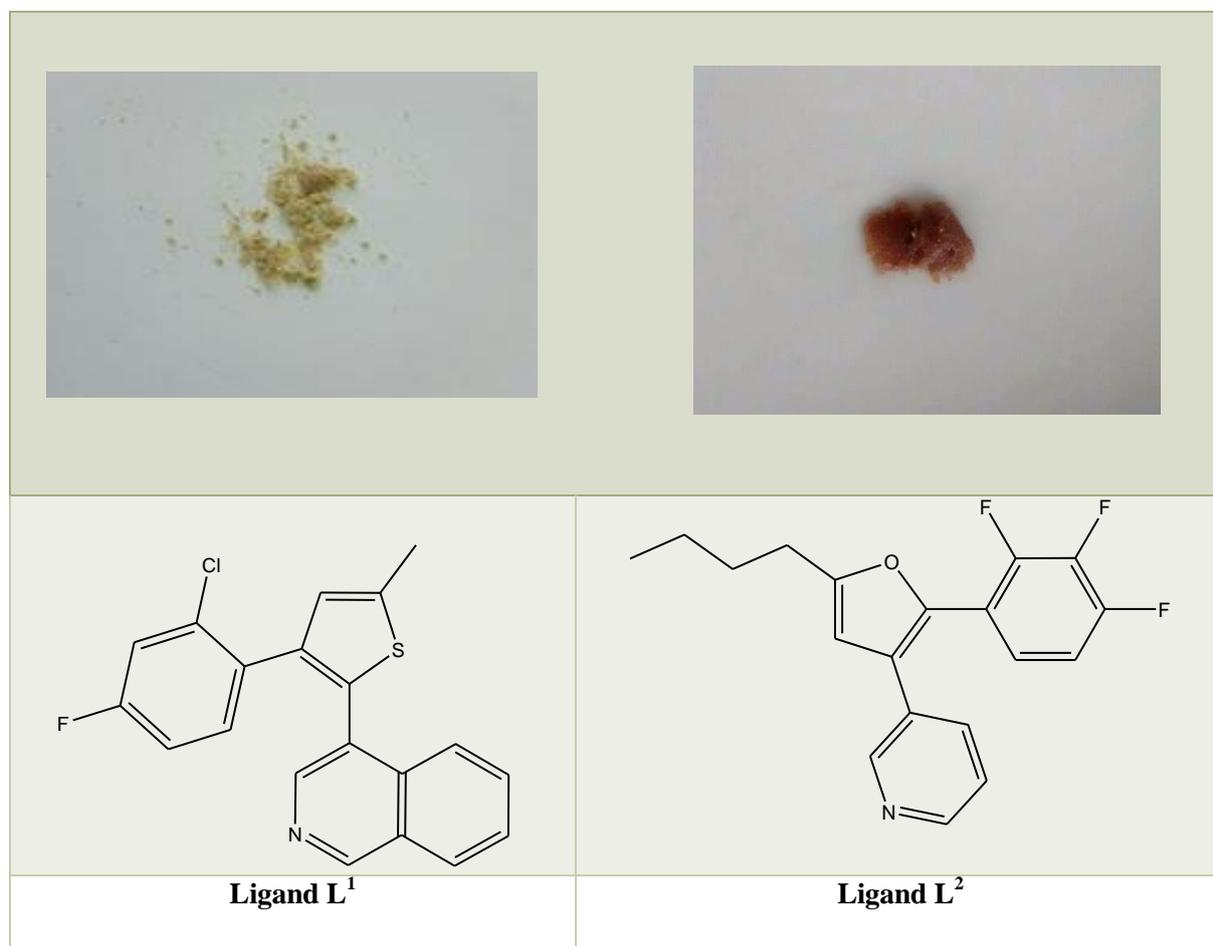


Figure 18: Ligands L¹ et L².

Les résultats de leur analyse élémentaire donnés ci-dessous montrent que les formules obtenues correspondent aux produits souhaités (**Tableau 1**).

Tableau 1: Analyse élémentaire des ligands L¹ et L².

Ligands	Exp. (calc.)				Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Couleur
	C	H	N	F			
L ¹ (cfmq) C ₂₄ H ₂₁ ClFNS M = 353.04g/mol	67.98 (67.89)	3.49 (3.70)	3,65 (3.96)	5,25 (5.37)	78 %	120	Beige
L ² (btfp) C ₁₉ H ₁₆ F ₃ NO M = 331.12g/mol	68,61 (68,87)	5.04 (4,87)	4,51 (4.23)	17, 61 (17.20)	42 %	100	Marron miel

3.4. Caractérisations des ligands hétérocycliques (L¹⁻²)

3.4.1. Analyse par spectrophotométrie Infrarouge (IR)

L'analyse des spectres IR des ligands L¹ (cfmq) et L² (btfp) (**Figures 19,20**) montre :

Des bandes de vibrations dans le domaine allant de 1600 à 1400 cm⁻¹ et qui sont attribuées aux vibrations d'élongations des liaisons C=N et C=C du cycle benzénique [26].

Les bandes observées dans l'intervalle 1300-1000 cm⁻¹ sont dues aux vibrations d'élongation des liaisons C-N, C-O, C-F ainsi qu'aux vibrations d'hydrogènes dans le plan pour un cycle aromatique [27,28]. Des hydrogènes hors du plan sont localisés entre 770-735 cm⁻¹.

Des bandes de faibles intensités localisées entre 3200 et 2700 cm⁻¹ sont assignées aux vibrations d'élongations de la liaison C-H dans le cycle benzénique et groupement CH₃.

Des bandes intenses situées dans la région 735-770 cm⁻¹ sont dues aux vibrations de déformation des liaisons C-H de cycle benzénique.

Les principales bandes de vibration sont regroupées dans le Tableau 2.

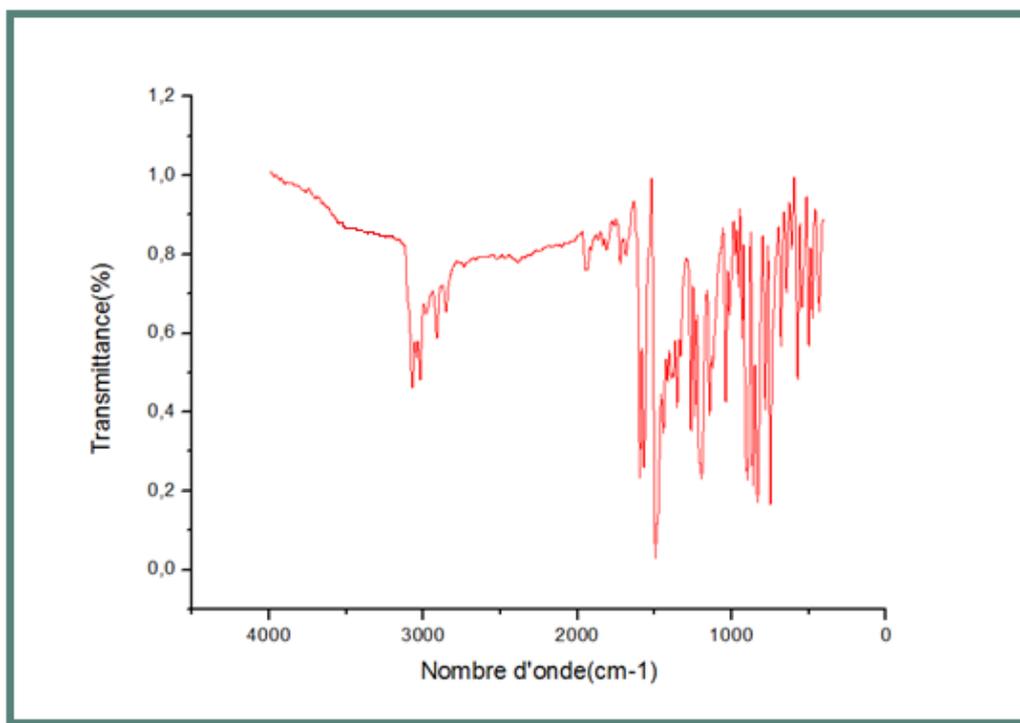


Figure 19: Spectre IR du ligand L^1 (cfmq).

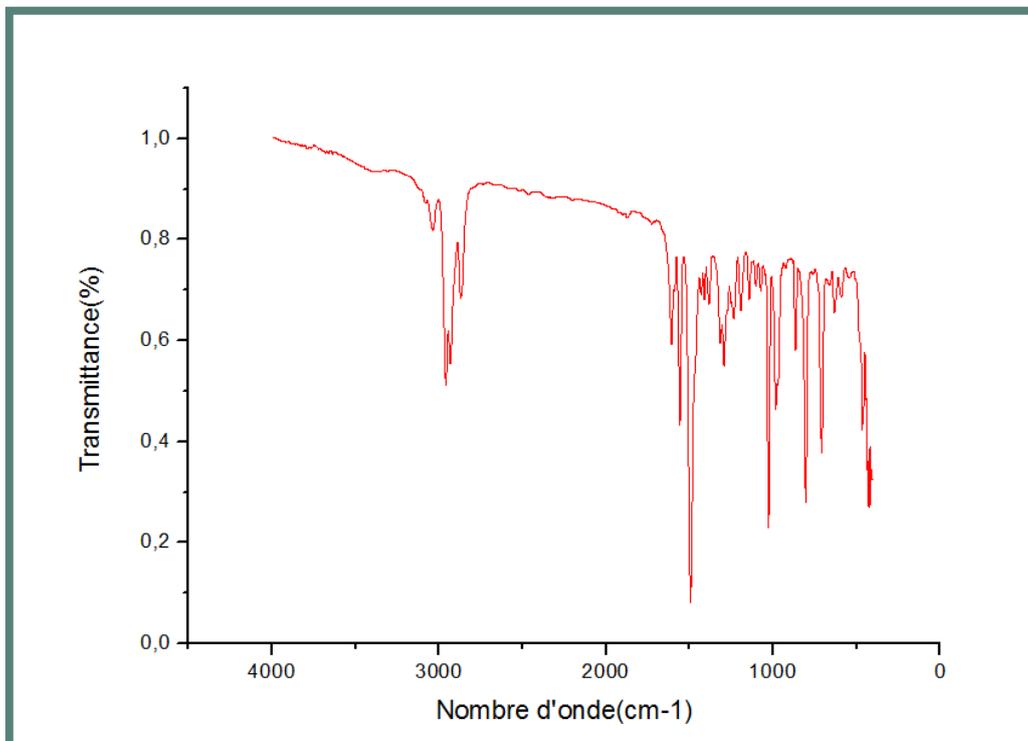


Figure 20: Spectre IR du ligand L^2 (btfp).

Tableau 2: Principales bandes IR des ligands L^{1-2} (cm^{-1})

Bandes	Nombre d'ondes (cm^{-1})		Vibration	Intensité
	Ligand L^1 (cfmq)	Ligand L^2 (btfp)		
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{C})$	1500	1470	Elongation	Forte
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})$	1636	1610	Elongation	Forte
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})$	1218	1190	Elongation	Forte
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})$	-	1034	Elongation	Forte

3.4.2. Spectrométrie RMN- ^1H

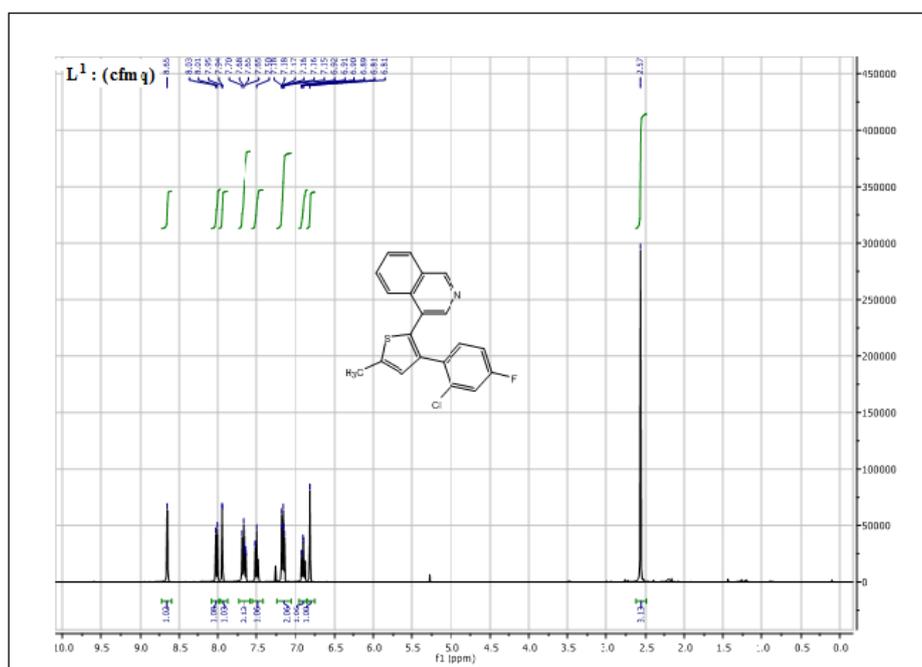
L'identification des constituants des molécules des ligands a été effectuée à travers l'étude des déplacements chimiques (δ en ppm) des différents types de protons donnés par les spectres RMN- ^1H des ligands dans le solvant CDCl_3 .

Les spectres RMN- ^1H des ligands dans le CDCl_3 montrent :

- ❖ Un singulet net qui apparaît à 2,57 ppm relatif aux protons du groupement CH_3 du thiophène de L^1 .
- ❖ Un triplet (0,93 ppm) ; un sextuplet (1,41 ppm) ; un quintuplet (1,74 ppm) et un dernier triplet (2,84 ppm) pour le groupement 2n-butyl du furanne de L^2 ;
- ❖ Un singulet de 6,81 ppm correspondant au proton du thiophène de L^1 .
- ❖ Un singulet de 8,65 ppm correspondant au proton de la quinoléine de L^1 .
- ❖ Un singulet de 8,9 ppm correspondant au proton du groupement aromatique de la pyridine de L^2 .
- ❖ Un singulet de 6,9 ppm correspondant au proton du furane de L^2 .

Tableau 3: Déplacements chimiques des deux ligands L^1 et L^2 .

Déplacement chimique Type de proton	(δ en ppm)	
	L^1 (cfmq)	L^2 (btfp)
R	2, 57	0,92- 2,85
Massif aromatique	6,75-8,2	7,6-8
Quinoléine	8,3-8,75	-
Thiophène	6,81	-
Furane	-	6,9
Pyridine	-	7,7-8,9

Figure 21: Spectre RMN^{-1}H du Ligand L^1 (cfmq) en solution dans CDCl_3 .

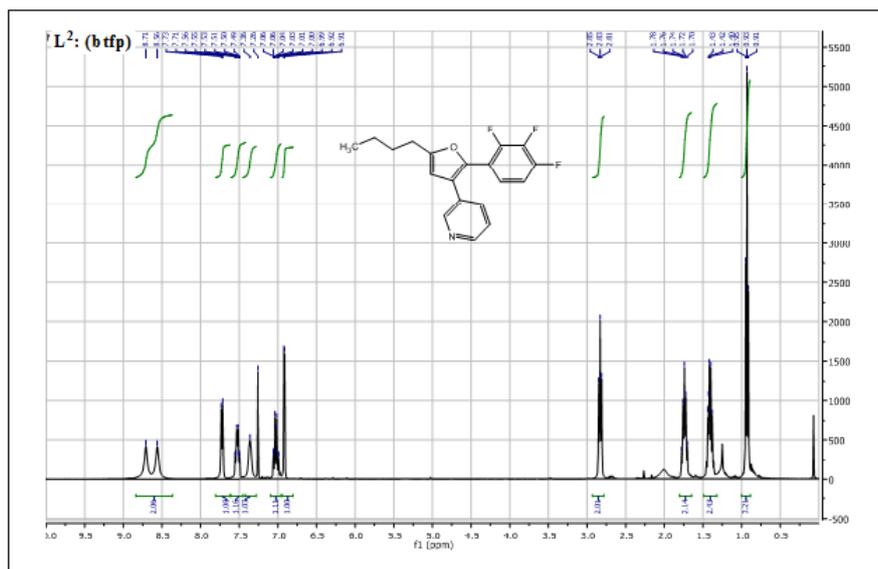


Figure 22 : Spectre $RMN^{-1}H$ du Ligand L^2 (btfp) en solution dans $CDCl_3$.

3.4.3. Spectrophotométrie d'absorption électronique (UV-visible)

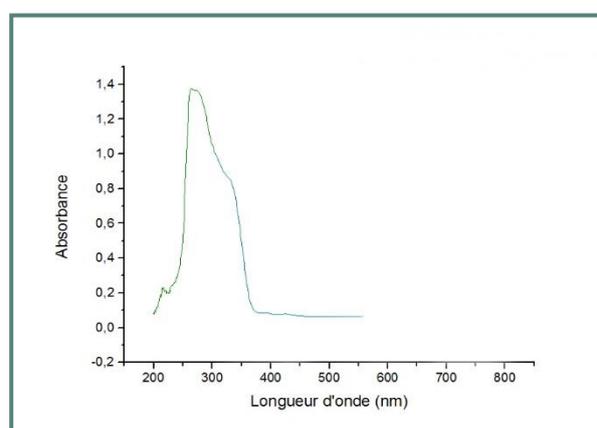
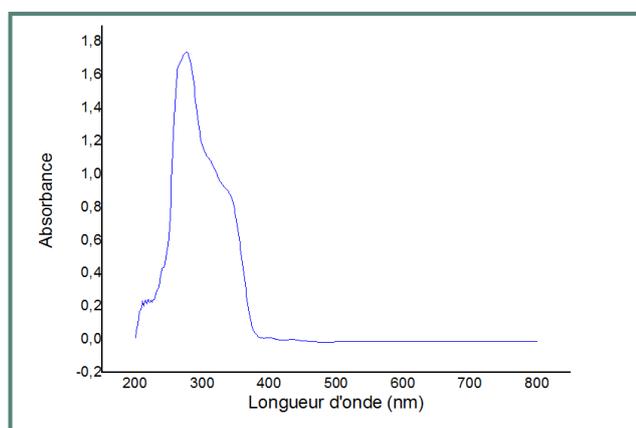
Les ligands non complexés donnent des transitions électroniques intra-ligands qui apparaissent généralement sur leurs spectres UV-Visible.

Les spectres UV-Visible des ligands L^1 (cfmq) et L^2 (btfp) enregistrés en solution dans le DMSO, sont représentés dans la Figure 23.

Les ligands L^{1-2} présentent deux bandes intenses dans le domaine de UV à 36231cm^{-1} (279nm) ; 43500cm^{-1} (260nm) qui sont attribuées à des transitions intra-ligand $\pi \rightarrow \pi^*$ et deux épaulements dans le domaine l'UV autour de 29325cm^{-1} (351nm) et 41300cm^{-1} (362nm) qui sont dues probablement à des transitions $n \rightarrow \pi^*$.

Tableau 4: Résultats Spectres électroniques d'absorption des ligands L^{1-2} .

Ligands	λ nm (cm^{-1})	ϵ ($\text{mole}^{-1} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Type de transition
L^1 (cfmq)	265(37735)	17362	$\pi \rightarrow \pi^*$
	341(29325)	7826	$n \rightarrow \pi^*$
L^2 (btfp)	260(38461)	13759	$\pi \rightarrow \pi^*$
	342(29239)	7596	$n \rightarrow \pi^*$

**Figure 23 :** Spectres UV-Visible des ligands L^1 et L^2 à la concentration 10^{-4} M.

3.4.4. Caractérisation par CCM

La pureté des ligands (L^1 et L^2) a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM) : en préparant un éluant à 50% d'hexane et d'éthanol. La révélation a été effectuée sous atmosphère saturée en vapeurs d'Iode, une tâche marron concentrée relative est observée pour chaque ligand avec un facteur de rétention de 0,6.

3.5. Conclusion

Les réactions du couplage d'hétéro-aryles avec les halogénures d'hétéro-aryles, en présence de catalyseur au palladium, permet de synthétiser des ligands hétérocycliques en deux étapes. Cette procédure est simple, économique et respectueuse de l'environnement.

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

L'analyse élémentaire a montré que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus.

Les bandes de vibrations de la liaison (C=N) apparaissent vers les faibles nombres d'ondes en suivant l'ordre de liaison suivant : $\bar{\nu}_{L^1} > \bar{\nu}_{L^2}$.

Les spectres IR des ligands ont permis de caractériser les ligands en identifiant les principales liaisons existantes dans les composés. Ces résultats ont permis aussi d'établir l'ordre de stabilité de (C=N) dans les ligands comme suit $L^2 < L^1$.

Les spectres RMN en solution dans le $CDCl_3$, ont permis d'identifier clairement les ligands L^1 et L^2 et confirmé ainsi les résultats de la spectroscopie IR.

Ces ligands hétérocycliques se trouvant donc fonctionnalisés par une fonction amide, font de ces molécules, des ligands capables de complexer les métaux tels que le cuivre.

4.1. Introduction

Les complexes de métaux de transition avec des ligands organiques ont fait objet d'une recherche intensive, car ils ont non seulement des propriétés spectrales et magnétiques intéressantes, mais ils possèdent également un large spectre d'activités biologiques [29,30].

Les complexes métalliques des ligands de sites donneurs azote (N) ont attiré une attention considérable en raison de leurs propriétés physico-chimiques, leurs activités biologiques intéressantes. Il est bien connu que l'atome d'azote (N) joue un rôle principal dans la coordination des métaux aux sites actifs de nombreux composés hétérocycliques.

Par ailleurs, voulant connaître le comportement de nos ligands avec le métal de Cuivre(II), nous avons envisagé d'utiliser le sel métallique de Cuivre(II). Les complexes de Cuivre reçoivent un intérêt considérable en chimie de coordination vu leurs multiples applications en biologie ainsi qu'en catalyse. Dans cette partie, nous présentons la synthèse, la caractérisation des complexes de Cuivre(II) avec les ligands hétérocycliques L¹ et L².

4.2. Synthèse des complexes de Cu (II)

4.2.1. Dispositif de synthèse des complexes

Les éléments essentiels du montage expérimental sont :

- Un réfrigérant qui sert à ralentir l'évaporation du solvant pendant la réaction
- Un ballon à fond rond avec un barreau magnétique
- Une plaque chauffante avec agitation magnétique

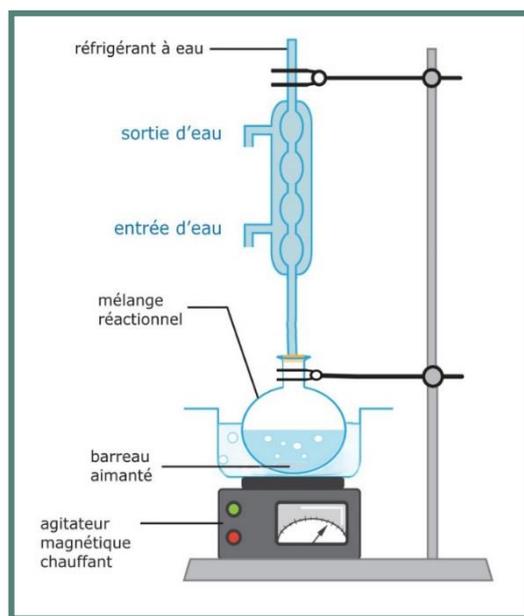


Figure 24 : Dispositif de synthèse des complexes de Cu(II).

4.2.2. Procédure de synthèse

Les complexes de Cuivre Cu(II) ont été synthétisés sous reflux, sous agitation à 60°C en mélangeant deux millimoles de ligand dissoutes dans 20 ml d'éthanol avec une millimole de chlorure de cuivre di hydraté dissoute dans 10 ml d'éthanol. Quelques gouttes de NaOH ont été ajoutées pour ramener le pH jusqu'à pH = 8, un précipité de couleur verte apparaît instantanément. Le mélange est maintenu sous reflux pendant 3h. Après refroidissement, celui-ci est lavé avec un mélange eau-éthanol, filtré et finalement séché sous rota vapeur puis dans une étuve.

4.3. Propriétés physiques et données analytiques des complexes de cuivre

Les complexes ont été isolés à l'état de poudre, et sont stables à l'air libre et à température ambiante. Leur couleur est généralement verte. Ils sont majoritairement solubles dans le DMSO et la DMF. En revanche, ils sont insolubles dans l'eau et le chloroforme. Leur température de fusion est supérieure à 250°C

Les valeurs assez faibles de la conductivité montrent que les complexes sont des non électrolytes [31], ce qui suggère que les anions chlorure existent à l'intérieur de la sphère de coordination.

Les résultats de l'analyse élémentaire ont permis d'attribuer pour les deux complexes isolés la formule brute suivante : $[\text{CuL}_2^{1-2}\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, avec $\text{L}^{1-2} = (\text{cfmq}, \text{btfp})$.

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

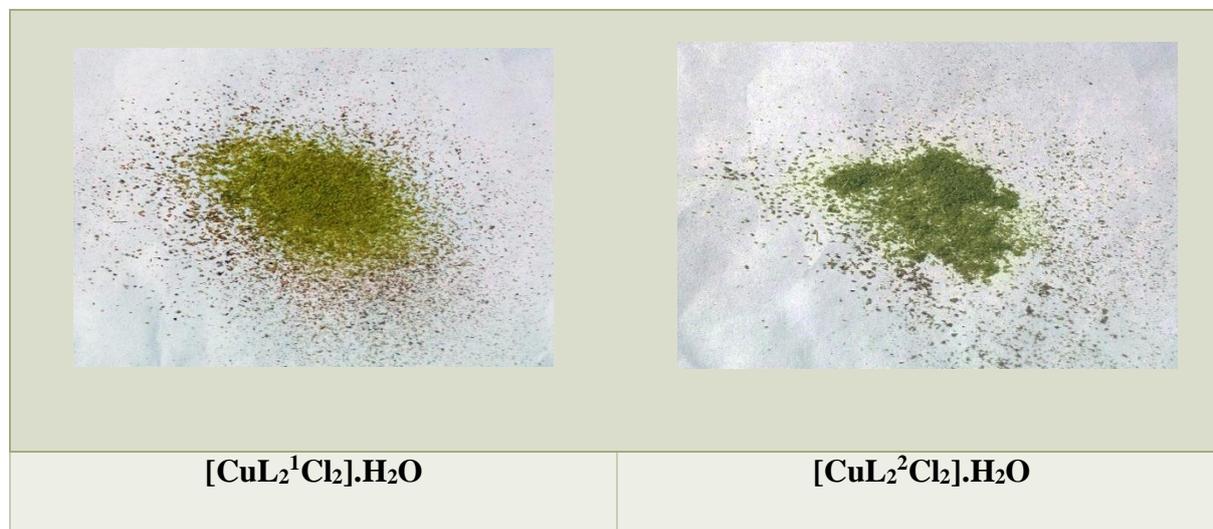


Figure 25 : Poudre des deux complexes.

Tableau 5 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes de cuivre.

Complexes	Exp (calc) (%)				Masse Molaire g/mol	Couleur	Rdt (%)	Λ $\Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot$ mole^{-1}	Point de fusion (°C)
	C	H	N	F					
$[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	55.42 (55,85)	3.63 (3,28)	3.15 (3,26)	4.27 (4,42)	857	vert militaire	64	17	276
$[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	59.75 (55,99)	4.54 (4,20)	3.32 (3,44)	13.50 (13,982)	813	vert	66	12	265

4.4. Caractérisation des complexes par les méthodes spectroscopiques

4.4.1. Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR)

L'analyse des spectres IR a été effectuée par comparaison des spectres des complexes avec ceux des ligands correspondants, et cela afin de déterminer les sites qui interviennent dans la formation des liaisons des chélates.

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

Comparativement aux ligands non coordonnés la bande de vibration C=N dans les complexes, s'est vu affaiblie et a subi un déplacement de 10 à 30 cm^{-1} , ce qui montre la coordination du ligand à l'ion métallique par l'atome d'azote [32].

L'examen des figures des complexes permet également de constater que les vibrations d'élongation C-N, subissent un déplacement vers les grandes fréquences, ce qui est en faveur des interactions Métal-Ligand à travers les atomes d'azotes [33,34].

En effet les bandes de vibration d'élongation attribuée à C-N sont observées à 1180-1200 cm^{-1} dans les spectres IR des ligands subissent un déplacement allant de 30 à 50 cm^{-1} vers les grandes énergies après la coordination.

Dans les spectres des complexes, de nouvelles bandes de faibles intensités sont apparues entre 600 cm^{-1} et 400 cm^{-1} prouvant ainsi la coordination des ligands aux métaux centraux.

Les atomes d'azote des ligands sont engagés dans la liaison avec le métal central et ceci est confirmé par l'apparition de nouvelles vibrations vers les faibles énergies dans le domaine 600 et 400 cm^{-1} dues à la formation de liaison métal-ligand [35,36].

Des bandes de faibles intensités localisées entre 3000 et 2500 cm^{-1} , sont assignées aux vibrations des liaisons C-H des groupements aromatiques et CH_3 , dans les complexes, elles restent pratiquement inchangées par rapport à celles dans les spectres des ligands.

La présence de molécules d'eau d'hydratation dans les complexes formés avec les ligands L¹ et L² est confirmée par l'apparition d'une bande située successivement à 3440 cm⁻¹ et 3340 cm⁻¹.

La vibration de la liaison C=N se trouve déplacée après complexation vers les faibles nombres d'ondes selon l'ordre suivants : [CuL₂¹Cl₂].H₂O > [CuL₂²Cl₂].H₂O. Le même effet a été observé pour la liaison Cu-N qui se voit vibrer aussi vers les faibles énergies et dans le même sens de grandeur que C=N.

Les principales bandes de vibration des complexes de Cuivre (II) sont regroupés dans le Tableau 6.

Tableau 6: Principales bandes IR des complexes des ligands L¹⁻²

Complexes Bandes	Nombre d'ondes (cm ⁻¹)		Vibration	Intensité
	[CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O	[CuL ₂ ² Cl ₂].H ₂ O		
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{C})$	1422	1498	Elongation	F
$\bar{\nu}(\text{C}-\text{N})$	1250	1270	Elongation	M
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})$	1610	1621	Elongation	F
$\bar{\nu}(\text{Cu}-\text{N})$	426	450	Elongation	M

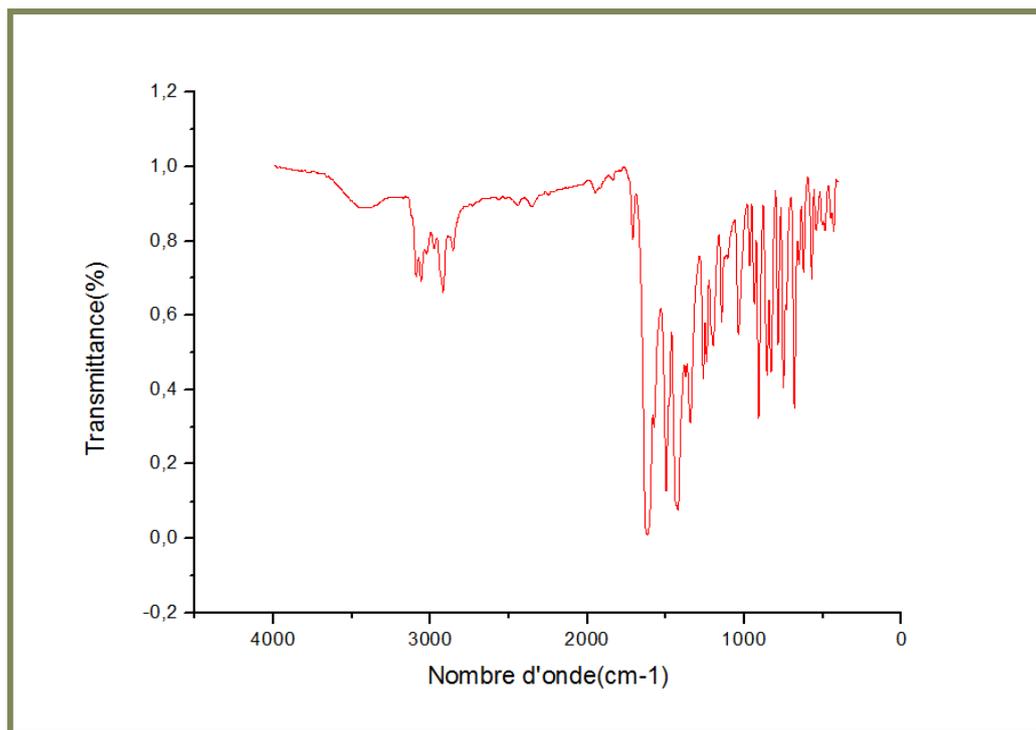


Figure 26 : Spectre IR du complexe $[CuL_2^1Cl_2].H_2O$.

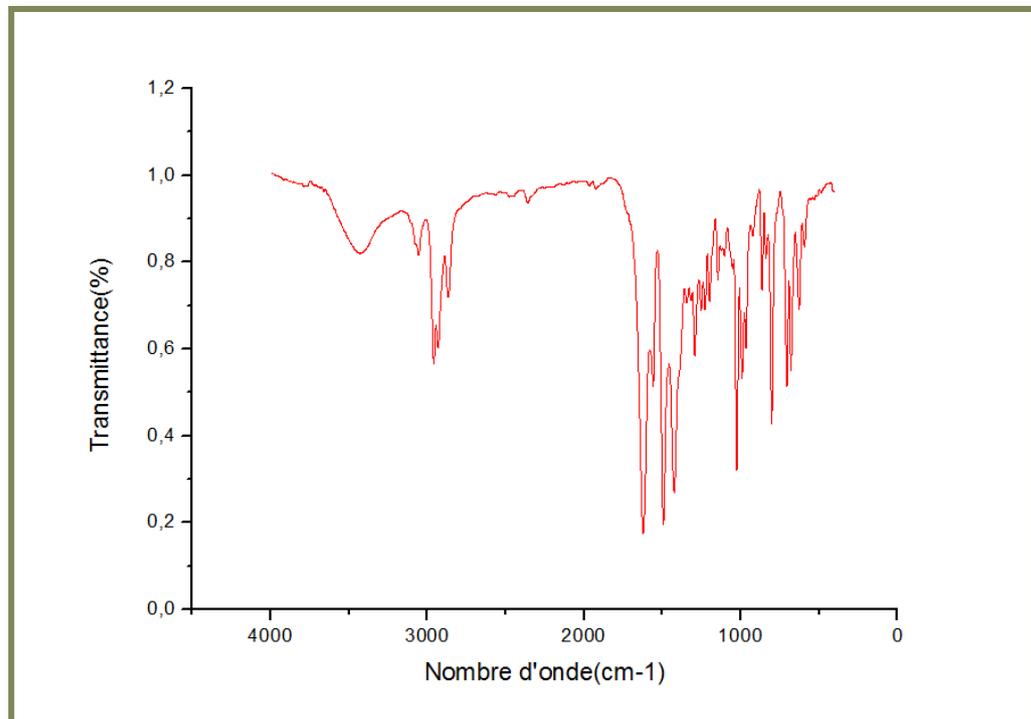


Figure 27 : Spectre IR du complexe $[CuL_2^1Cl_2].H_2O$.

4.4.2. Analyse par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire du proton (RMN-¹H) a servi dans la confirmation de la structure des complexes de Cu (II) proposée dans l'étude de la spectroscopie infrarouge.

Les spectre de résonance magnétique nucléaire des protons des complexes de Cu(II) avec les ligands en solution dans le DMSO deutéré, ont permis l'identification de ces ligands L¹⁻² dans les complexes. Les ligands L¹⁻² sont clairement identifiés par l'apparition des memes pics avec des déplacements chimiques significatifs [37,38].

Le signal caractéristique du proton du groupement CH₃ du thiophene est apparu dans le spectre du complexe [CuL₂¹Cl₂].H₂O (**Figure 28**) avec un léger déplacement chimique, ce qui révèle un changement dans la structure du ligand lors de la complexation [27].

Pour chaque complexe, les massifs dûs aux résonances des noyaux aromatiques se sont déplacés également légèrement vers les champs faibles. Ceci confirme la coordination du ligand au métal. Un signal qui apparait aux environs de 2,5 ppm dans l'ensemble des spectres des complexes, est assigné au solvant solubilisant.

Un autre signal localisé au environ de 4,5ppm est attribué à la résonance du proton de la molécule d'eau d'hydratation [39]. Ce résultat confirme ce qui a été deduit par spectrométrie infrarouge.

Les signaux caracteristiques des protons des groupements alkyles du furane dans le complexe ont subi des déplacements chimiques par rapport au spectre du ligand seul. Ceci est probablement le résultat de la complexation.

Les déplacements chimiques des complexes de cuivre sont regroupés dans le Tableau 7.

Tableau 7: Déplacement chimique δ (ppm) des différents protons dans les deux complexes de cuivre $[\text{CuL}_2^{1-2}\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Déplacement chimique Type de proton	(δ en ppm) $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	(δ en ppm) $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$
R	3,32	0,95-3,27
Massif aromatique	7,3-7,8	6,8-7,6
Quinoléine	8-8,5	-
Thiophène	6,9	-
Furane	-	6,7
Pyridine	-	8,5-9

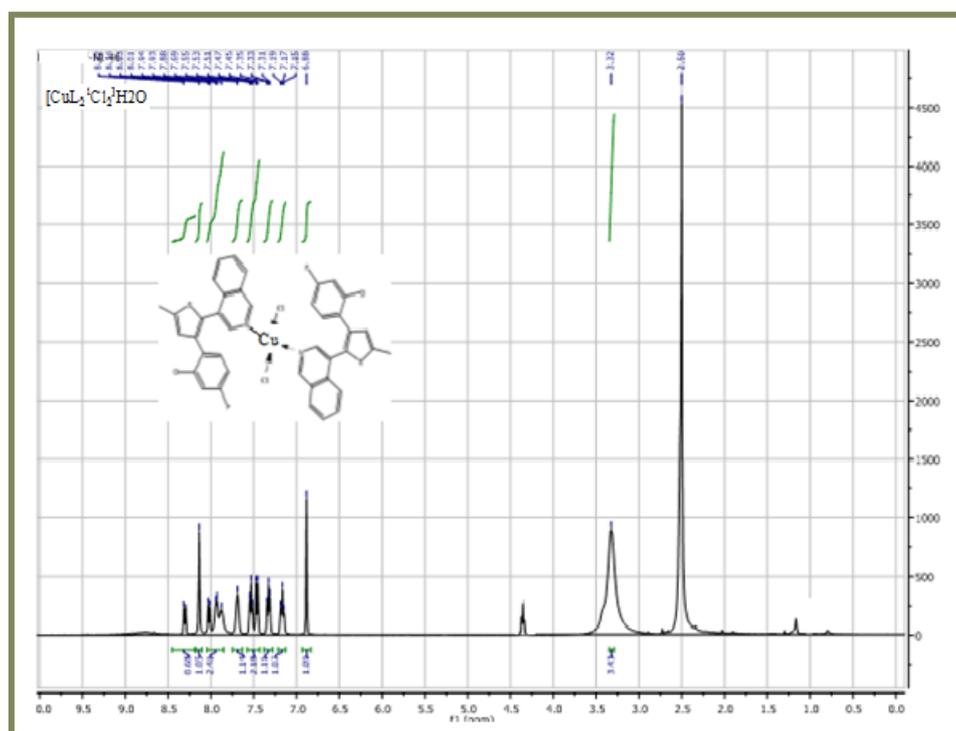


Figure 28 : Spectre RMN- ^1H du complexe $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

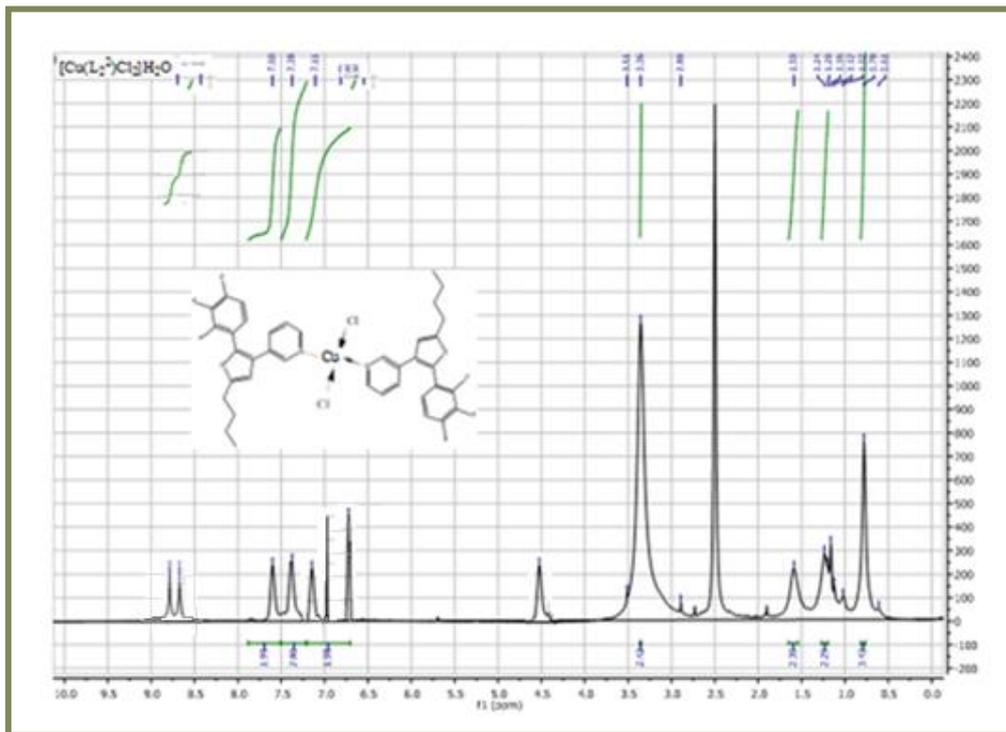


Figure 29 : Spectre RMN-¹H du complexe $[CuL_2^2Cl_2].H_2O$ dans le DMSO.

4.4.3. Analyse par spectrométrie électronique d'absorption (UV-Visible)

Les spectres électroniques des complexes de Cu (II) ont été enregistrés dans le DMSO et les résultats sont regroupés dans le Tableau 8.

La spectroscopie UV-Visible nous a renseignés sur l'environnement de l'ion Cu(II) dans les chélates.

Les bandes d'absorption UV- Visible affectées aux ligands et observés dans les spectres des complexes de cuivre correspondants se sont déplacées de 10 à 30 nm vers les grandes longueurs d'ondes pour les deux complexes des ligands L^{1-2} . Ceci montre l'engagement du ligand dans la formation des complexes (**Figures 30, 31**).

La bande caractéristique de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ est signalée dans l'ultraviolet à 265 nm dans le ligand L^1 , or dans le spectre du complexe $[CuL_2^1Cl_2].H_2O$, elle se trouve déplacée vers les de plus hautes longueurs d'onde, et cela de 15 nm. Cela confirme la présence du ligand dans le complexe et que la liaison métal-ligand est de nature covalente [40].

Le complexe $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2].\text{H}_2\text{O}$ présente un spectre avec une bande à 280 nm correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ ainsi qu'un épaulement à 354 nm dû à la transition $n \rightarrow \pi^*$.

Le spectre électronique du complexe $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2].\text{H}_2\text{O}$ présente un pic aigu caractéristique de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ dans le domaine de l'ultraviolet aperçu à 278 nm, ainsi qu'un épaulement à 354 nm dû à transition $n \rightarrow \pi^*$.

Dans le domaine du visible, Les spectres des complexes $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2].\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2].\text{H}_2\text{O}$ font apparaitre chacun un épaulement autour de 17000 cm^{-1} attribué à la transition ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$, et un autre épaulement, situé autour de 22000 cm^{-1} dû à la transition ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ [41].

Tableau 8: Spectres électroniques d'absorption des complexes.

Complexes	$\lambda \text{ nm (cm}^{-1}\text{)}$	$\epsilon \text{ (mole}^{-1}.\text{l.cm}^{-1}\text{)}$	Type de transition
$[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2].\text{H}_2\text{O}$	280(35714)	24030	$\pi \rightarrow \pi^*$
	354(28248)	12782	$n \rightarrow \pi^*$
	469(22900)	330	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	580(17241)	140	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$
$[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2].\text{H}_2\text{O}$	278(35970)	16073	$\pi \rightarrow \pi^*$
	354(28248)	10714	$n \rightarrow \pi^*$
	467(21410)	300	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	570(17541)	150	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$

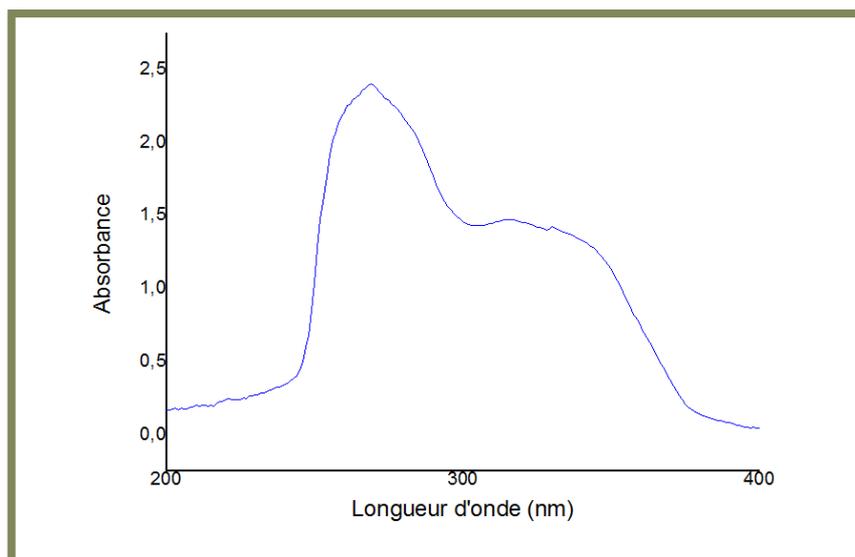


Figure 30 : Spectre UV du complexe $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO
à la concentration 10^{-4}M .

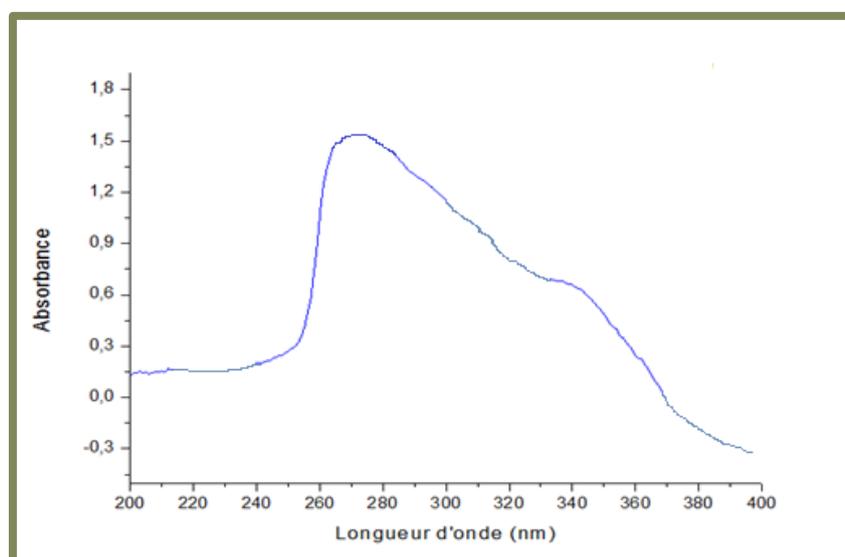


Figure 31 : Spectre UV du complexe $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO
à la concentration 10^{-4}M .

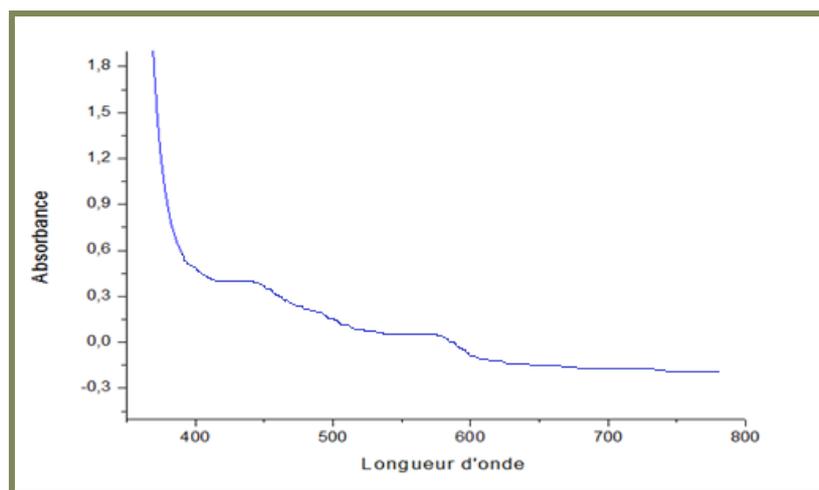


Figure 32 : Spectre Vis du complexe $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO à la concentration 10^{-3}M .

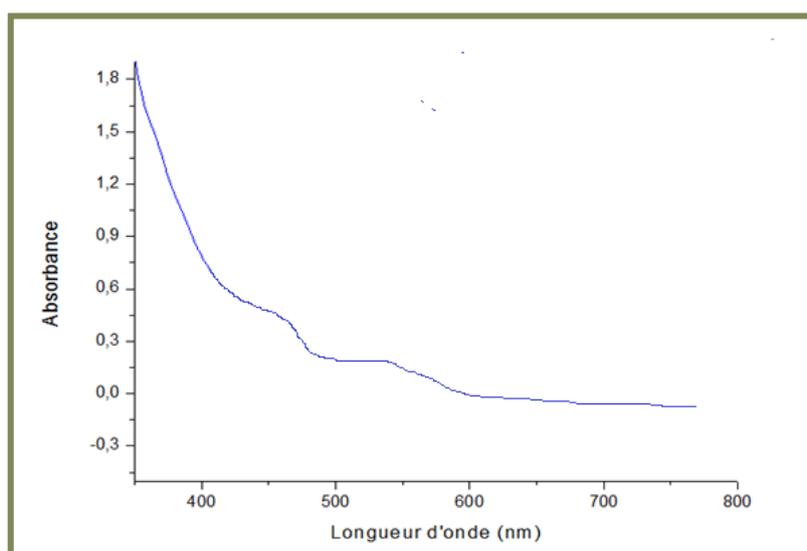


Figure 33 : Spectre Visible du complexe $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO à la concentration 10^{-3}M .

4.4.4. Caractérisation par CCM

La pureté des complexes, comme celles des ligands a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM). En utilisant des plaques en gel de silice, l'éluant étant un mélange

d'hexane et d'éthanol à 50%. La révélation a été effectuée sous atmosphère saturée en vapeurs d'Iode, une tâche marron concentrée relative est observée pour chaque complexe avec un facteur de rétention de 0,5.

4.5. Schémas structuraux proposés

L'ensemble des données analytiques et les résultats spectrométriques révèlent que les deux complexes de Cuivre (II) synthétisés ont une géométrie plan-carré dans les deux cas ou le rapport métal/ligand égal à 1/2.

Les ligands se sont liés de manière monodentate à travers l'atome d'azote. La sphère de coordination est complétée par deux atomes de chlore. Les schémas structuraux (Figure 34) suivants sont proposés pour les deux complexes de cuivre (II) synthétisés.

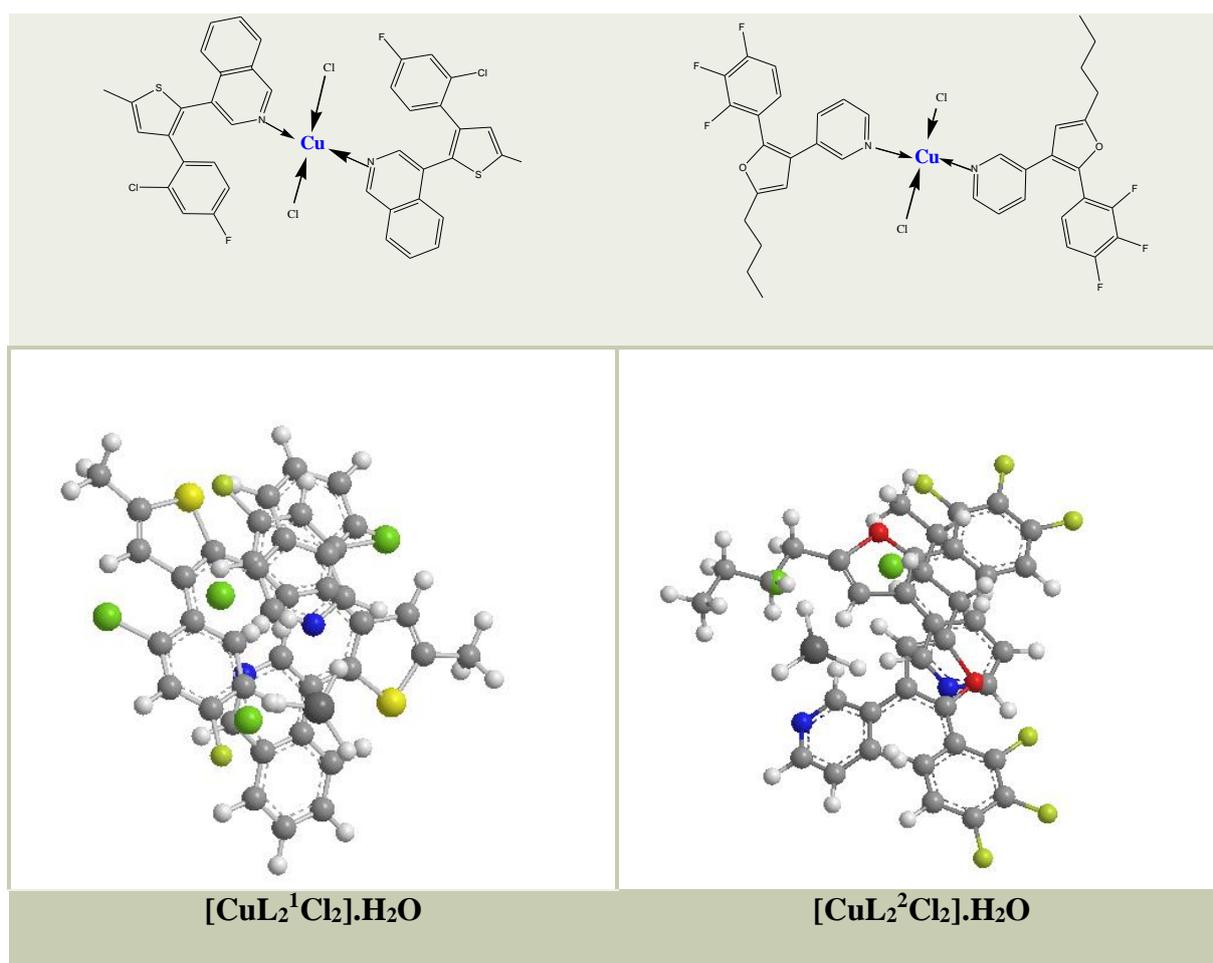


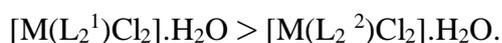
Figure 34 : Schémas structuraux proposés pour les deux complexes de Cu(II).

4.6. Conclusion

Les complexes de Cuivre(II) avec les deux ligands L^{1-2} ont été synthétisés par les réactions de précipitation, caractérisés par les méthodes d'analyse (analyse élémentaire et conductimétrie) et par les techniques spectroscopiques telles que l'IR, l'RMN- 1H et la spectrophotométrie UV-Visible.

Les complexes formés sont de coordinence quatre, leur géométrie carré plan a été mise en évidence par l'analyse élémentaire, leur formule générale est $[M(L_2^{1-2})Cl_2].H_2O$.

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



Ceci montre que le ligand L^1 donne le complexe le plus stable du fait de l'existence de groupements donneurs.

La résonance magnétique nucléaire du proton nous a conduit à l'identification des sites de coordination dans les deux complexes de Cu(II) et a confirmé les résultats de la spectrophotométrie IR.

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 dans tous les cas, de manière monodentate, par l'atome d'azote. Les atomes de chlore ont complété la géométrie des complexes, ce qui est compatible avec les données connues dans la littérature, pour des complexes similaires.

L'analyse élémentaire et l'ensemble des résultats nous a permis de révéler une structure carré plan pour les deux complexes synthétisés.

L'ensemble des résultats obtenus montre que les deux ligands hétérocycliques ayant une fonction amides donnent des complexes stables et peuvent servir comme molécules pour l'activité biologique.

5.1. Introduction

Les bactéries sont des microorganismes unicellulaires simples. Invisibles à l'œil nu, ils ne contiennent pas de noyaux. Ils se trouvent généralement en très grand nombre vu leur grande capacité à se multiplier.

Une bactérie est ainsi une cellule indépendante ayant le centième de taille d'une cellule humaine. Les bactéries sont des êtres hétérotrophes : elles se nourrissent de matière organique prélevée dans leur environnement.

Les bactéries sont partout dans sol, dans l'eau et aussi chez l'homme. Leur rôle pour l'environnement et nous-mêmes est multiple, leurs actions pouvant être positives ou négatives. L'ensemble des bactéries forme le règne des eubactéries (*Eubacteria*).

Les bactéries, de leur propriété de mutation génétique, représentent un danger réel pour l'homme qui doit sans cesse innover afin de trouver de nouvelles armes pour combattre les bactéries nuisibles à la santé et à l'environnement.

Dans la perspective d'innovation et de recherche, nous avons effectué un test sur les ligands hétérocycliques L¹ et L² et leurs complexes respectifs afin de déterminer leur pouvoir antibactérien sur des souches pathogènes de référence appartenant à des familles différentes de bactéries.

En effet, le fluor contenu dans les composés étudiés, compte tenu de sa taille, son électronégativité et sa lipophilie peut avoir un effet considérable sur les propriétés biologiques des composés.

Entre autres, les dérivés de la quinoléine (se trouvant dans le ligand L¹) ont été utilisés comme substances antimalariques [42,43] au début puis comme agents antibactériens [44].

Le but de notre test est de mettre en évidence les propriétés biologiques antibactériennes caractéristiques de nos produits.

5.2. Bactéries utilisées pour l'activité antimicrobienne

5.2.1. Bactéries à Gram positif

Les bactéries à Gram positif rassemblent des genres bactériens tels que *Bacillus*, *Clostridium*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Enterococcus*, physiologiquement et génétiquement distincts qui partagent un écosystème commun en tant que parasites de l'homme. Ces bactéries peuvent être pathogènes et mortelles pour l'homme.

En effet les bactéries, staphylocoques, streptocoques et enterocoques, sont responsables d'un tiers des infections bactériennes chez l'homme. Exemple des angines (*Streptococcus pyogenes*), les méningites et pneumonies (*Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus agalactiae*), les intoxications alimentaires (*Staphylococcus aureus*).

Les bactéries à Gram+ ont une structure unimembranée, qui est constituée :

- Une couche composant la paroi cellulaire
- L'espace périplasmique
- La membrane plasmique

La couche des bactéries à Gram positif est très épaisse contrairement à celle des bactéries à Gram négatif. Elles sont mises en évidence par une technique de coloration appelée coloration de Gram.

Celle-ci, mise au point par Hans Christian Gram est une technique qui met en évidence les propriétés de la paroi bactérienne qui sera un critère de classement pour les bactéries. La composition de la paroi n'étant pas la même d'un groupe de bactéries à l'autre. On peut donc distinguer les bactéries à gram positif, dotées d'une simple paroi, des bactéries à gram négatif [45,46].

❖ *Les Staphylocoques :*

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. Ce

staphylocoque 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. L'espèce la plus pathogène de la famille des staphylocoques est le *Staphylococcus aureus*.

5.2.2. Bactéries à Gram négatif

Les bactéries à Gram négatif représentent un groupe bactérien hétérogène qui comprend les Entérobactéries et d'autres genres comme *Pseudomonas*. Les infections dues aux bacilles à Gram négatif sont devenues de plus en plus fréquentes surtout en milieu hospitalier.

Certaines bactéries peuvent devenir très résistantes aux antibiotiques d'où la nécessité de connaître leur sensibilité à ces antibiotiques.

Les bactéries à Gram négatif ont une structure bimembranée constituée de :

- La membrane externe,
- L'espace périplasmique, comportant notamment la paroi,
- La membrane plasmique

Ce sont des bactéries qui lors de la coloration par la méthode de Gram, éliminent le cristal violet (effet de l'éthanol) et paraissent roses.

❖ *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 Theodor Escherich.

La plupart des souches de *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 20minutes, ce qui lui permet de multiplier facilement de l'ADN ou de synthétiser des protéines d'intérêt.

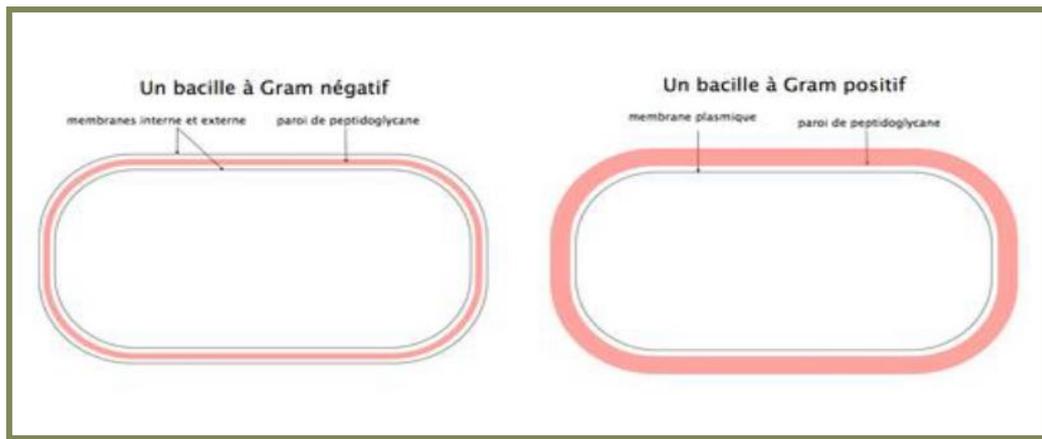


Figure 35 : Parois de cellule bactérienne (a) bactérie à Gram- et (b) bactérie à Gram+

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.

5.3. Composés à tester

Les ligands et les complexes correspondants à tester sont présentés dans la figure suivante :

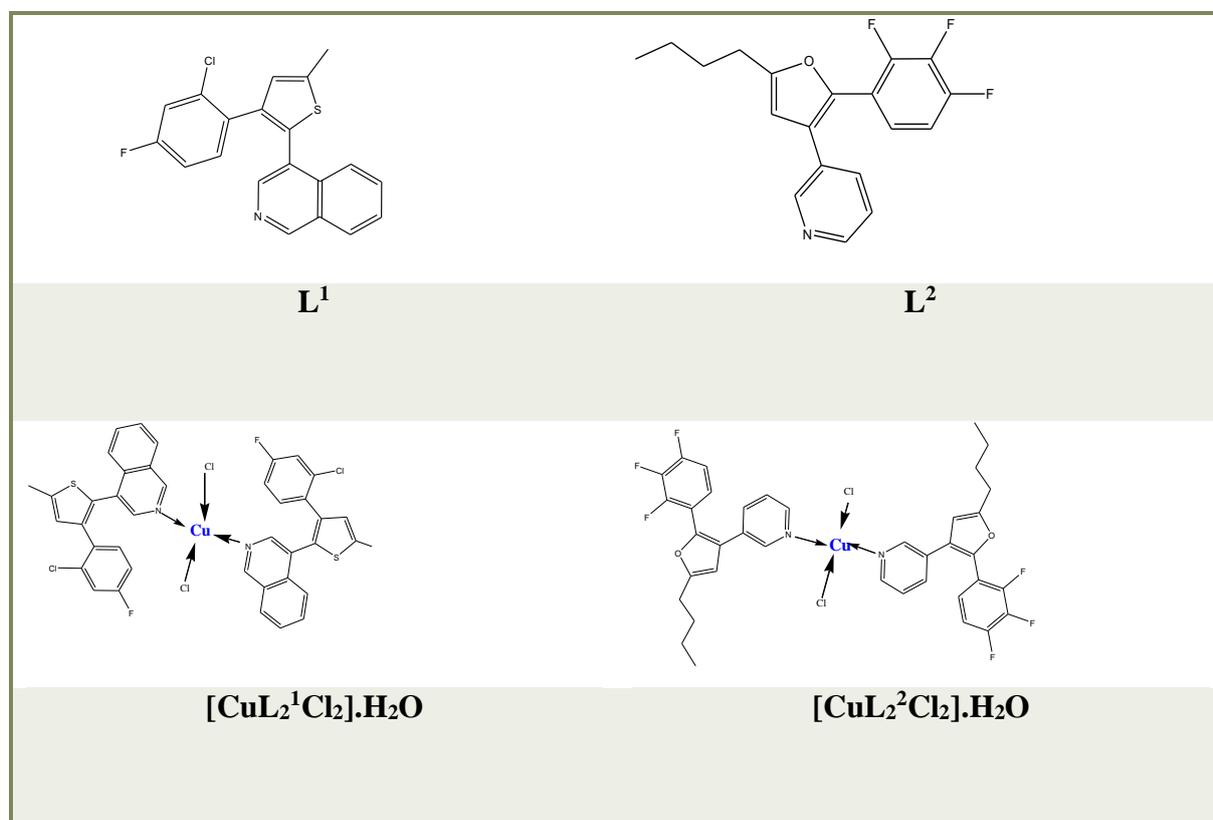


Figure 36 : Produits à tester.

5.4. Réalisation de l'antibiogramme

5. 4.1. Principe de la méthode

Cette technique utilisée en bactériologie médicale, appelée Technique d'étude sur milieu solide ou encore méthode des disques. Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés [47].

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

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 [47].

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.

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

5.4.2. Préparation de la culture jeune (pré-culture bactérienne)

Le milieu de culture utilisé pour évaluer l'activité antibactérienne des ligands et leurs complexes de Cuivre est l'Agar de Muller-Hinton (MHA, Oxoid, Basingstoke, UK) [48]. Les manipulations ont été réalisées au laboratoire dans des conditions strictes d'asepsie sous une hotte, les bactéries à tester ont étéensemencées dans des boîtes de Pétri contenant la gélose M.H (MHA, Oxoid, Basingstoke, UK), incubées pendant 18 heures à 37°C.

5.4.3. Préparation des suspensions bactériennes

A partir des cultures bactériennes jeunes, quelques 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 (UFC/ml) [49].

5.4.4. Test de l'activité antibactérienne

Après identification des boîtes de Pétri, on prélève 100 µl des suspensions bactériennes qui sont introduites dans ces dernières puis étalées à l'aide d'un râteau d'une manière uniforme sur la gélose de Müller-Hinton.

On prélève 5µl de chaque solution des produits à tester à différentes concentrations voire (5mg /ml, 10mg/ml et 15mg/ml), déposés respectivement sur les trois disques.

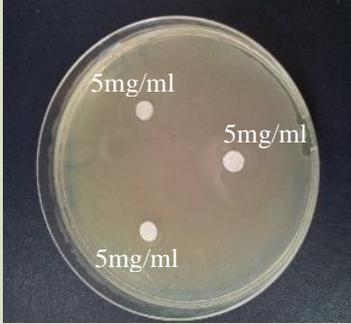
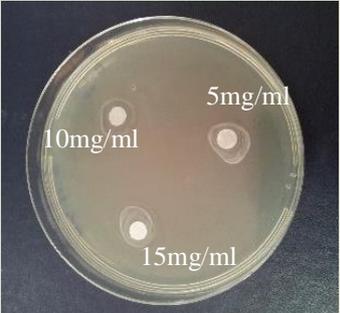
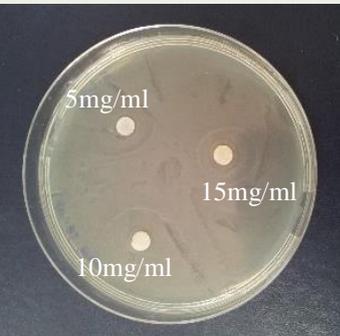
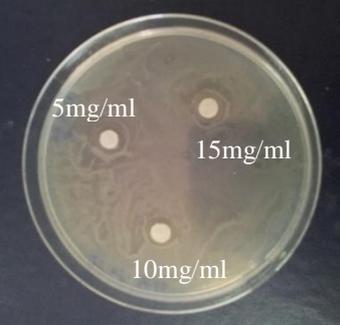
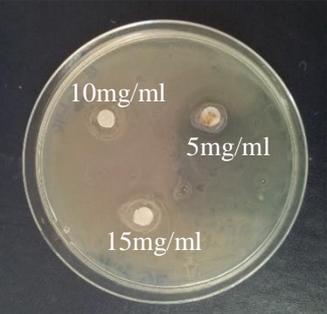
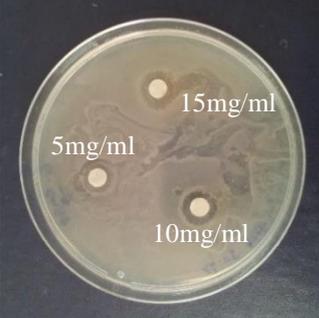
L'Oxytétracycline (30mg/disque. Himedia Laboratories, Mumbai, India) a été utilisée comme témoin positif, ce choix est dû à son large spectre d'action ; par contre le témoin négatif est une solution de solvant pur de DMSO.

Les boîtes de Patri sont maintenues à 4 °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.

5.5. 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 9**).

Tableau 9: Images des zones d'inhibition des composés testés.

Bactéries Molécules	<i>S.aureus</i>	<i>E.Coli</i>
Ligand L ¹	 <p>5mg/ml 5mg/ml 5mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 10mg/ml 15mg/ml</p>
Ligand L ²	 <p>5mg/ml 10mg/ml 15mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 10mg/ml 15mg/ml</p>
Complexe [CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O	 <p>5mg/ml 10mg/ml 15mg/ml</p>	 <p>10mg/ml 5mg/ml 15mg/ml</p>
Complexe [CuL ₂ ² Cl ₂].H ₂ O	 <p>5mg/ml 10mg/ml 15mg/ml</p>	 <p>5mg/ml 10mg/ml 15mg/ml</p>



5.6. 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 10.

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

Tableau 10: Diamètres (mm) des zones d'inhibition des molécules des ligands et leurs complexes.

Molécules testées		Concentrations	Bactéries			
			Staphylococcus. aureus		Escherichia. Coli	
			Zone d'inhibition (mm)	Zone d'inhibition relative(%)	Zone d'inhibition (mm)	Zone d'inhibition relative(%)
Ligands	L ¹ (cfmq)	(5mg/ml)	6	25	10	40
		(10mg/ml)	6	25	6	24
		(15mg/ml)	6	25	6	24
	L ² (btfp)	(5mg/ml)	8	33,33	11	44
		(10mg/ml)	10	41,66	12	48
		(15mg/ml)	11	45,83	13	52
Complexes	Complexe [CuL ₂ ¹ Cl ₂].H ₂ O	(5mg/ml)	6	25	6	24
		(10mg/ml)	6	25	6	24
		(15mg/ml)	10	41,66	15	60
	Complexe [CuL ₂ ² Cl ₂].H ₂ O	(5mg/ml)	6	25	12	48
		(10mg/ml)	6	25	13	52
		(15mg/ml)	9	37,5	14	56
Solvant	DMSO		6	-	6	-
Antibiotique	Oxytétracycline	(30mg/disque)	24	100	25	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 *E.Coli* à Gram négatif montrent des zones d'inhibitions supérieures à celles observés chez les bactéries *S.aureus* à Gram positif. La bactérie *E.Coli* prouve donc une plus grande sensibilité contrairement à *S.aureus* qui présente une certaine résistance compte tenu de sa structure.

Le ligand L^2 (btfp) exhibe un plus grand effet antibactérien en comparaison avec le ligand L^1 (cfmq), ceci est dû probablement à la présence des substituants fluorés sur le benzène et du groupement butyle substitué sur le furane.

Le ligand L^1 (cfmq), de par sa complexation avec le $CuCl_2$, montre un effet supérieur car ce dernier fait sensiblement accroître l'action antibactérienne du ligand. Cet effet est entre autres expliqué par la présence des substituants chlorés sur le complexe, qui augmente sa perméabilité. Cela est observé sur les deux types de bactéries.

Le même phénomène est observé pour le ligand L^2 , or ceci est uniquement visible pour l'*E.Coli*. Un effet antagonique est observé sur la bactérie *S.aureus*. En effet, la complexation avec le $CuCl_2$ a amoindri l'effet du ligand L^2 passant de 11 à 9mm.

Cela pourrait suggérer que la complexation facilite la capacité du complexe à traverser une membrane cellulaire et pourrait être expliqué sur la base de la théorie de la chélation [49]. La coordination réduit considérablement la polarité de l'ion métallique en raison de la charge positive du métal qui est partiellement partagée entre atomes donneurs présents dans le ligand. De plus, la chélation a pour effet de favoriser la délocalisation des électrons π sur l'ensemble du chélate [51,52].

La comparaison de la zone d'inhibition relative des deux ligands avec l'antibiotique (Oxytétracycline) utilisé comme témoin positif, présente une inhibition relative de 25% sur *S.aureus* et de 24% sur *E.Coli* pour le ligand L^1 , et de 45,83% sur *S.aureus*, et 52% sur *E.Coli* pour le ligand L^2 .

De même, la comparaison de la zone d'inhibition relative des deux complexes avec l'antibiotique (Oxytétracycline) utilisé comme témoin positif, montre une inhibition relative de l'ordre de 41,66% sur *S.aureus*, et de 60% sur *E.Coli* pour le complexe $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, et de l'ordre de 37,5% sur *S.aureus*, et 52% sur *E.Coli* pour le complexe $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

5.7. Conclusion

L'activité antimicrobienne des ligands et des complexes a été évaluée *in vitro* sur la croissance des deux souches bactériennes appartenant à deux espèces différentes et a révélé un potentiel biologique intéressant pour les composés étudiés.

On souligne le fait que, pour des raisons liées à la structure interne de la paroi bactérienne, il y a d'avantage de molécules actives sur les bactéries à Gram(-) telles que *E.Coli*, que sur celles à Gram(+) telles que *S.aureus*.

Le complexe $[\text{CuL}_2^1\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ donne la meilleure inhibition avec une CMI de 15 mg/ml.

Les complexes du cuivre inhibent de façon remarquable la croissance bactérienne. La faible activité de certains composés lors de nos essais est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à l'existence probable d'une résistance bactérienne de ces souches.

Conclusion Générale

Durant ce travail, nous avons synthétisé et caractérisé deux complexes de cuivre formés à partir de ligands hétérocycliques fluorés à l'aide de méthodes analytiques et spectroscopiques.

L'analyse élémentaire a montré que les formules obtenues correspondent aux produits attendus. La pureté des deux ligands a été confirmée par CCM.

L'analyse IR des ligands a permis de les caractériser en identifiant les principales liaisons. De plus, ces résultats ont permis d'établir l'ordre de stabilité de la liaison C=N dans les ligands comme suit $L^1 > L^2$.

Les ligands monodentés L^1 et L^2 ont été clairement identifiés grâce aux spectres de résonance magnétique en solution dans le $CDCl_3$, et confirmer ainsi les résultats IR.

Les complexes de cuivre bivalents formés avec les ligands L^{1-2} ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, spectrométrie IR, UV-Visible et RMN. Les complexes sont des non électrolytes solubles dans les solvants organiques tels que la DMF et le DMSO, leur formule générale étant $[Cu(L_2^{1-2})Cl_2].H_2O$.

L'étude des spectres IR de ces complexes a montré que les ligands se lient à l'atome de Cuivre d'une manière monodentée par un atome d'azote. Les spectres IR nous ont permis également de confirmer l'existence d'atomes de chlore de coordination dans les complexes. Les résultats IR ont permis également d'établir un classement des complexes selon leur stabilité, en étudiant l'effet de la complexation sur la vibration de la liaison C=N : $[CuL_2^1Cl_2].H_2O > [CuL_2^2Cl_2].H_2O$.

Ceci montre que le ligand L^1 donne le complexe le plus stable du fait que le groupement quinoléine s'avère plus stable que la pyridine.

La résonance magnétique nucléaire du proton nous a conduit à l'identification des sites de coordination dans les deux complexes de Cu(II) et a confirmé les résultats de la spectrophotométrie IR.

Conclusion générale

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.

L'ensemble de ces résultats de caractérisation ont permis de proposer pour chaque complexe un schéma structural en forme de carré plan. Il reste à confirmer cette géométrie par d'autres techniques.

L'étude (*in-vitro*) effectuée sur deux souches pathogènes appartenant à des espèces différentes de bactéries (*E. coli*, et *S. aureus*), 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 $[\text{CuL}_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ montre une bonne inhibition pour *E.Coli* et montre une certaine résistance pour *S.aureus*.

L'ensemble des résultats obtenus montrent que les ligands hétérocycliques, ayant une fonction amide, 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 synthétiser de nouveaux complexes avec d'autres éléments métalliques comme le nickel et le fer pour tester leurs effets biologiques.

Bibliographie

- [1]. F. Abdelmalek, F. Derridj, S. Djebbar, J-F Soulé. Efficient synthesis of π -conjugated molecules incorporating. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2015, 2015.
- [2]. Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 83.
- [3]. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 1986, 25, 508.
- [4]. Negishi, E. Ed. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* et Wiley-.
- [5]. F. Derridj, S. Djebbar, O. Benali-Baitich, H. Doucet. *J. Organomet. Chem.* 2008, 693, 135.
- [6]. F. Derridj, A. L. Gottumukkala, S. Djebbar, H. Doucet. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, p. 2550.
- [7]. Wang, J., et al. *Chem. Rev.* 2014, 114, 2432–2506. doi:10.1021/cr4002879.
- [8]. Müller, K., Faeh, C. et Diederich, F. *Science* 2007, 317, 1881–1886.
- [9]. Prof. j.c.-bunzli et Laboratoire de chimie supramoléculaire des lanthanides, BCH 1402 CH-1015 Lausanne.
- [10]. Kettle, S. F. A. et *Physico-chimie inorganique, une approche basée sur la chimie de coordination*, traduction française, De Boeck Université, Paris, 1999).
- [11]. EC. Constable, M. Gerloch et *Transition metal chemistry*, Editions VCH., Weinheim, New York, Tokyo, 211 (2000).
- [12]. Romieu, A. et Equipe de Chimie Bio-Organique, IRCOF / LHO (UMR 6014).
- [13]. K. Butsch, T. Gunther, A. Klein, K. Stirnat, A. Berkessel, Jorg Neudorfl. *Inorganica. Chimica. Acta.* 2013, 394, 237–246.
- [14]. F. Z. Chiboub Fellah, thèse de doctorat, Tlemcen, Université de et Algerie, 2008.
- [15]. M. Hakimi, A. Nezhadali, A. Naemi, *E-Journal of Chemistry*. 2008, 5, 551-556.
- [16]. W. C. Vosburg, G. R. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 437.
- [17]. Schiff, H.S et *Ann. Chim.*, 131, 118 (1864).
- [18]. alliages, Le cuivre et ses et Métallurgie, application, centre d'information du cuivre, Paris.
- [19]. Raymond, J. Halpern et K.N. et *At the interface of inorganic chemistry and biology*, Proc.
- [20]. Gray, H.B. et "Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21st century." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(7), 3563-3568 (2003).
- [21]. R.H. Holm, P. Kennepohl et E.I. Solomon et "Structural and functional aspects of metalsites in biology." *Chem. Rev.*, 96, 2239-2314 (1996).
- [22]. P.J. Sadler, H. et H. Sun et *Coordination chemistry of metals in medicine: target sites for bismuth*, *Coord. Chem. Rev.*, 185-186, 689-709 (1999).

- [23]. Sorenson, J.R.J. et to, Copper Complexes Offer a Physiological Approach. Treatment of Chronic Disease in Progress in Medicinal Chemistry ,Ellis,G.P. and West, G.B., 437-568 : Elsevier Science, 1989.
- [24]. R. Cini, G. Giorgi, A. Cinquantini, C. Rossi, et M. Sabat et Metal Complexes of Antiinflammatory Drug Piroxicam, Inorg. Chem., 29(26) 5197-5201 (1990).
- [25]. al., IL VETEIN et. Spectrometrie identification organic compounds, . s.l. : Jhon Wiley and sons Ed. .
- [26]. K. H. Reddy, G. Krishnaiah and Y. Srenivasulu, Polyhedron, 10, 2790 (1991).
- [27]. K. K. Narang and M. K. Singh, Inorganica Chimica Acta, 131, 243 (1987).
- [28]. J. Csaszar, Acta Chimica Hungarica, 128, 255 (1991).
- [29]. Y. L. Angelique and J. M. Thomas. Metal complexes as enzyme inhibitors. Chem. Rev., 99:9, 2711 -2734 (1999).
- [30]. H. Shargi and M. A. Nasser. Schiff-base metal(II) complexes as new catalysts in the efficient, mild and regioselective conversion of 1,2- epoxyethans to 2-hydroxy-ethyl thiocyanates with ammonium thiocyanate. Bull. Chem. Soc. (Jpn), 76, 137-142 (2003).
- [31]. L.J. Boucher, S.G.Coe, Inorg.Chem.,14, 1289 (1975).
- [32]. B. S. Garg, Deo Nandan Kumar, Spectrochimica Acta Part A, 59, 229-234 (2003).
- [33]. M. Tanaka, M. Kitaoka, H. Okawa, S. Kida, Bull. Chem. Soc. Jpn., 49, 2469 (1976).
- [34]. K. Nakarmoto, “ Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.
- [35]. G. C. Percy, D. A. Thornton, J. Inorg. Nucl. Chem., 34, 3357 (1972).
- [36]. N. S. Biradar, M. D. Patil, T. R. Goudar, J. Inorg. Nucl. Chem., 37, 1437 (1975).
- [37]. M. Hirohaka, F. Kai and P. Long He, J. Coord. Chem., 31, 240 (1994).
- [38]. D. E. Fenton and B. P. Murphy, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 2545 (1987).
- [39]. C. Aït Ramdane, Terbouchex Thèse de Magister, USTHB, (2010).
- [40]. A.Marcu, A.Stanila,O.Cozar, L.David et 830-833, Journal of optoelectronics and materials. 10 (2008).
- [41]. (1984)., A.B.P. Lever. Inorganic Electronic Spectroscopy 2emme édition p 448 Elsevier Amsterdam.
- [42]. Tour, J.M. et Acc. Chem. Res., 2000, 33, 791.
- [43]. Petty, M.C., Flor, M.R. Bryce and. D. et Introduction to molecular. Electronic, 1995.
- [44]. .[M.D. Ward. Chem. Soc. Rev., 1995, 24,121.
- [45]. M. T. Madigan, J. M. Martinko et “Brock Biology of microorganisms”, 11th Ed. Pearson.

- [46]. J. Perry, J. Staley, S. Lory et "Microbiologie", Editions Dunod (2004).
- [47]. M. D. Smith, P. L. Navilliat, J. Microbiol. Meth., 28, 21 (1997).
- [48]. Hussain A.I., Anwar F., Chatha S.A.S., Jabbar A., Mahboob S. and Nigam P.S., Brazilian Journal of Microbiology 41: pp.1070-1078 (2010).
- [49]. A.H. Fairlamb, G.B. Henderson, A. Cerami et (1989)2607–2611., Proc. Natl. Acad. Sci. A 86.
- [50]. S. K. Sengupta, O. P. Pandey, B. K. Srivastava et 349-353., Transition Met. Chem. 23 (1998).
- [51]. A. Rohaya, A. Abdul Manaf, A. Dand et 1953-1964., Life Sci. 76 (2005).
- [52]. M. Tümer, D. Ekinçi, F. Tümer; *Spectrochim. Acta Part A* 67 (2007) 916-929.

Appareils utilisés durant le travail



Appareil digital de type Melting point Apparatus, SMP30



Spectromètre Infrarouge JASCO FT/IR-4200 type A



Spectromètre UV-Visible Thermo Scientifique 64606/SDMM/1



Conductimètre de type W.T.W.Cond 1970i



Dispositif de synthèse des complexes



Etuve microbiologique de type Binder.