

N° d'ordre :

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

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

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



*Domaine :* **Science de la matière**  
*Filière :* **Chimie**  
*Spécialité :* **Chimie Pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

**Synthèse, caractérisation, étude du comportement électrochimique et activité biologique des complexes du cuivre (II) à ligands coumariniques**

*Présenté par :*

**NEMEUR Ferial**

**et**

**OUARAS Souad**

*Soutenu publiquement, le 13 / 07 / 2022, devant le Jury composé de :*

<b>Mme OUKACHA – HIKEM Djamila</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme BELKHIR – TALBI Drifa</b>	<b>MCB</b>	<b>USTHB</b>	<b>Encadreur</b>
<b>Mme CHEBLI – MAKHLOUFI Malika</b>	<b>Professeur</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Co-encadreur</b>
<b>Mme AMAR – HADDAD Anissa</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>

Session 2021 / 2022



# Remerciement

Nous tenons à remercier Allah pour le courage qu'il nous a donné afin de mener ce travail à terme.

Ce mémoire n'aurait pu voir le jour sans la participation de nombreuses personnes, on va essayer de trouver les mots justes pour exprimer spécifiquement nos reconnaissances à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Ce travail a été effectué au Laboratoire cinétique, département de chimie à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, dirigé par Madame BELKHIR – TALBI Drifa et Co-encadré par Madame la Professeure MAKHLOUFI-CHEBLI Malika, que nous remercions chaleureusement d'avoir encadré ce travail, avec beaucoup de compétences, d'enthousiasme et de disponibilité. Les efforts que vous nous avez fournis, le temps que vous nous avez consacré, les conseils avisés qui éclaireront notre chemin, on ne pourrait jamais assez-vous remercier à la hauteur de ce que vous nous avez donné. Merci Mesdames pour vos conseils, votre optimisme et la confiance que vous nous avez accordés qui a permis la réalisation de ce travail de recherche. On espère avoir été à la hauteur de votre attente.

Nos remerciements vont aussi :

- ❖ À Madame OUKACHA – HIKEM Djamilia Maître de conférence de classe A à l'UMMTO, qui nous fait le grand honneur de présider notre jury.
- ❖ Nous adressons tous nos remerciements les plus sincères à Madame AMAR – HADDAD Anissa Maître de conférence de classe A qui nous fait le grand honneur de juger ce travail
- ❖ Nous remercions tous les membres de l'équipe du Laboratoire de recherche Physique et Chimie des Matériaux (LPCM) de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
- ❖ Nous remercions également les membres des laboratoires pédagogiques cinétique et organique de l'UMMTO qui nous ont ouvert leurs portes pour réaliser notre travail.

À tous nos Professeurs, merci pour tout le savoir et les connaissances que vous nous avez transmis. Vous nous avez fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.



# *DEDICACE*

*Avec beaucoup de respect, je voudrais dédier ce travail :  
À ma très chère Grand-mère, pour ton dévouement, ton amour,  
tes sacrifices et tes encouragements. Que ce travail soit, pour toi,  
un témoignage de ma profonde affection et tendresse, que Dieu te  
protège, et t'accorder la santé et une longue vie.*

*À mes chers parents, pour leur amour et leurs encouragements*

*À mon cher mari, pour son soutien moral et sentiments d'amour*

*À mes très chers frères et sœurs*

*À ma belle famille*

*À ma chère binôme « Souad » et à toute sa famille*

*À toutes mes amies et tous ceux qui me sont chères*

*Feriel*



# ***DEDICACE***

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je  
dédie mon travail :*

*À Mes très chers parents*

*À Mes très chers frères : Khaled, Billal et Amine*

*À toute ma famille*

*À ma chère binôme « Ferial » et à toute sa famille*

*À mes amies Liza, Célia et Houda.*

***Souad***

# Liste des figures

<b>Figure I.1</b>	Structure générale de la coumarine.....	<b>7</b>
<b>Figure I.2</b>	Structure générale des coumarines simples.....	<b>8</b>
<b>Figure I.3</b>	Structure générale de quelques coumarines complexes.....	<b>9</b>
<b>Figure II.1</b>	Protocole expérimental de la synthèse.....	<b>17</b>
<b>Figure III.1</b>	Spectre UV-Visible des ligands HL <sup>1-4</sup> dans le DMSO (Cuve = 1 cm; C =10 <sup>-4</sup> M)..	<b>28</b>
<b>Figure III.2</b>	Spectre IR de complexe du complexe CuL <sub>2</sub> .....	<b>32</b>
<b>Figure III.3</b>	Spectre UV-Visible des ligands HL1-4 dans le DMS, (Cuve = 1 cm ; C =10 <sup>-4</sup> M)...	<b>35</b>
<b>Figure III.4</b>	Structure proposée pour les complexes de cuivre (II).....	<b>36</b>
<b>Figure III.5</b>	Voltamogrammes cycliques de CuCL <sub>2</sub> , de ligands et de leurs complexes de Cu(II).....	<b>38</b>
<b>Figure III.6</b>	Zones d'inhibition des produits testés.....	<b>41</b>
<b>Figure III.7</b>	Diamètres des zones d'inhibition des ligands L <sup>1-3</sup> et de leurs complexes.....	<b>43</b>

# Liste des tableaux

<b>Tableau I.1</b>	Propriétés physico-chimiques du Cuivre.....	5
<b>Tableau I.2</b>	Quelques exemples de génines.....	8
<b>Tableau I.3</b>	Quelques exemples d'hétérosides.....	9
<b>Tableau II.1</b>	Solvants utilisés dans la synthèse.....	14
<b>Tableau III.1</b>	Propriétés physico-chimiques des ligands.....	24
<b>Tableau III.2</b>	Principales bandes de vibration IR des ligands HL <sup>1-4</sup> en cm <sup>-1</sup> .....	25
<b>Tableau III.3</b>	Résultats de la spectroscopie RMN <sup>1</sup> H des ligands.....	26
<b>Tableau III.4</b>	Résultats de la spectroscopie RMN <sup>13</sup> C des ligands.....	27
<b>Tableau III.5</b>	Spectre électronique d'absorption des ligands HL <sup>1-4</sup> .....	28
<b>Tableau III.6</b>	Propriétés physico-chimiques des complexes.....	29
<b>Tableau III.7</b>	Principales bandes IR des ligands et de leurs complexes de cuivre (II) (en cm <sup>-1</sup> ).....	31
<b>Tableau III.8</b>	Spectroscopie électronique des complexes de Cu (II).....	34
<b>Tableau III.9</b>	Résultats électrochimiques de la réduction des ligands HL <sup>1-4</sup> et de CuCl <sub>2</sub> avec 0,1 M NaClO <sub>4</sub> dans le DMSO.....	37
<b>Tableau III.10</b>	Résultats électrochimiques de la réduction des complexes de cuivre avec 0,1 M NaClO <sub>4</sub> dans le DMSO.....	39
<b>Tableau III.11</b>	Diamètre de zone d'inhibition en (mm) des ligands L <sup>1-3</sup> et de leurs complexes métalliques avec le cuivre (II) ainsi que de l'antibiotique de référence "gentamicine 30µg".....	42

# Liste des schémas

<b>Schéma II.1</b> Synthèse des Ligands. ....	<b>16</b>
<b>Schéma III.1</b> Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands HL <sup>1-4</sup> .....	<b>23</b>
<b>Schéma III.2</b> Formes tautomères du ligand HL <sup>1</sup> .....	<b>25</b>

# Liste des abréviations

<b>AA</b>	Acide ascorbique
<b>Abs</b>	Absorption
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>CCM</b>	Chromatographie sur Couche Mince
<b>C<sub>M</sub></b>	Concentration molaire
<b>Λ<sub>M</sub></b>	Conductivité molaire (S cm <sup>-2</sup> mol)
<b>DMSO</b>	Diméthyl sulfoxyde
<b>HIV</b>	Virus de l'Immunodéficience
<b>IR</b>	InfraRouge
<b>MAO</b>	Monoamineoxydase
<b>MHz</b>	Méga Hertz
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RPM</b>	Rotations par minute
<b>TAL</b>	Acide Triacétique Lactone (4-hydroxy-6-méthyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one)
<b>λ</b>	Longueur d'onde (nm)
<b>ν̄</b>	Vibration d'élongation (cm <sup>-1</sup> )
<b>Ω</b>	Ohm
<b>Pf</b>	Point de fusion
<b>pH</b>	Potentiel d'hydrogène
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN<sup>1</sup>H</b>	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
<b>RMN<sup>13</sup>C</b>	Résonance magnétique nucléaire du carbone
<b>δ</b>	Déplacement chimique
<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane

# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction générale

---

Le développement de nouveaux composés de coordination ayant diverses activités biologiques, tels que les antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les antifongiques, les antioxydants et les anticancéreux, est un domaine de la chimie inorganique en évolution rapide, susceptible d'avoir un impact direct sur l'amélioration de la qualité de la vie.

Les complexes métallo-ligands présentent un intérêt croissant pour la chimie bio inorganique, tirant parti de l'effet synergique pour aboutir à des composés ayant une activité pharmacologique améliorée. La reconnaissance du rôle des ions métalliques dans les systèmes biologiques et dans le traitement de diverses maladies attire l'attention sur les avantages d'étudier l'interaction des ions métalliques avec les molécules de médicaments organiques [1].

De nos jours les médicaments à base d'ion métallique représentent une application clinique avancée. De nombreux ligands aux propriétés intéressantes ont prouvé leur efficacité. Parmi ses ligands on distingue les hétérocycles qui sont très étudiés grâce à leurs grandes utilités en pharmacie.

Les coumarines constituent une grande classe de composés hétérocycliques d'origine naturelle et synthétique. Vu l'importance de ces molécules et la diversité de leurs applications dans l'industrie pharmaceutique, la synthèse des dérivés coumariniques attiré une attention considérable des chimistes organiciens et médicaux, car ceux-ci sont largement utilisés comme agents thérapeutiques [2].

Les propriétés principales de la coumarine telles que : le faible poids moléculaire, la facilité de synthèse, la biodisponibilité et la solubilité élevée, la faible toxicité, ainsi que la variété d'activités biologiques, lui confèrent un rôle important en tant que principaux composés dans la recherche et le développement de médicaments [3] ainsi sa capacité de coordination aux ions métalliques.

De ce fait, il nous a semblé intéressant de synthétiser et de caractériser des ligands dérivés de la coumarine et de leurs complexes de cuivre (II), et d'étudier leurs comportements électrochimiques ainsi d'évaluer leur application biologique.

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, ce travail est présenté en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la synthèse bibliographique sur les hétérocycles particulièrement les coumarines et les complexes métalliques ainsi que leurs applications.

## Introduction générale

---

- Le deuxième chapitre présente nos travaux pour synthétiser et caractériser les ligands dérivés de coumarines et leurs complexes de cuivre (II). Il décrit les différentes techniques expérimentales et les modes opératoires utilisés.
- Le troisième chapitre est dédié à la synthèse et les résultats de la caractérisation des ligands et de leurs complexes de cuivre (II) par les méthodes spectroscopiques, électrochimiques et l'évaluation de l'activité antibactérienne.

# **CHAPITRE I**

## **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

La chimie des complexes a fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces dernières années. Parmi elles, certaines concernent la complexation des ions métalliques par des molécules organiques, hétérocycles aromatiques, son domaine de recherche se situe à l'interface organique/inorganiques.

Dans ce chapitre nous allons donner quelques généralités sur les complexes et un aperçu sur les ligands particulièrement les ligands coumariniques et de leurs complexes de cuivre (II).

## I.1. Généralités sur les complexes de coordination

### I.1.1. Définition d'un complexe

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.

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 [4].

Les complexes des métaux de transition avec des ligands organiques multidentés ou polydentates ont fait l'objet de recherches intensives car ils possèdent non seulement des propriétés spectrales et magnétiques intéressantes, mais ils possèdent également un large spectre d'activités biologiques [5].

### I.1.2. Définition d'un ligand

Un ligand est un ion ou une molécule qui se lie à un atome de métal central pour former un complexe de coordination. La liaison entre le métal et le ligand implique généralement le don d'une ou plusieurs paires d'électrons du ligand. La nature de la liaison métal-ligand oscille entre la liaison covalente et la liaison ionique.

Les ligands sont classés de plusieurs façons : leur charge, leur taille, l'identité de l'atome de coordination et le nombre d'électrons donnés au métal [6].

### I.1.2.a. Types de Ligands

#### ➤ Ligands monodentates

Ligands qui possèdent un seul site de fixation à l'atome métallique. Ils cèdent au métal central un doublet non liant avec création d'une liaison, exemples : ammine ( $\text{NH}_3$ ), aqua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), carbonyl ( $\text{CO}$ ), ligands soufrés ( $\text{RSH}$ ,  $\text{RS}^-$ ).

#### ➤ Ligands polydentates (ou chélatants)

Ligands qui possèdent plusieurs sites de fixation à l'atome métallique. Ils peuvent donner naissance à un chélate, un complexe où le ligand forme un cycle qui comprend l'atome métallique, exemples: glycinat (bidentate), éthylènediaminetétraacéto (EDTA, hexadentate) [7].

### I.1.3. Les métaux de transition

Les métaux de transition sont des éléments chimiques qui représentent une large fraction de la classification périodique, ils possèdent une sous couche **d** incomplète en électrons, et tiennent ce nom de leur position dans le tableau périodique placé entre les éléments du bloc **S** et ceux du bloc **P**, ainsi à la transition entre les éléments à caractères métallique très prononcés et les non métaux [8].

L'une des caractéristiques des métaux de transition est la facilité à 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. La liaison de coordination est une mise en commun d'une ou plusieurs paires d'électrons, en provenance d'une orbitale du ligand, avec des orbitales vides du métal [9]. Il est bien connu que les métaux de transition tels que le Cuivre (Cu), le Cadmium (Cd), le Cobalt (Co) et le Nickel (Ni) sont très utilisés dans la synthèse des complexes.

#### ➤ Le cuivre :

Le cuivre est un métal de transition considéré comme un oligo-élément essentiel à la vie pour tous les organismes vivants. Il possède de nombreuses propriétés indispensables au monde d'aujourd'hui. C'est un métal de couleur rougeâtre, il possède une exceptionnelle conductivité thermique et électrique [10].

Le cuivre est l'élément chimique de numéro atomique ( $Z=29$ ), il a pour structure électronique  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^1$  ou  $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^1$ , il appartient au groupe ( $I_B$ ) de la classification périodique des éléments.

Le cuivre existe essentiellement aux degrés d'oxydation 0 (métal), +I et +II. On le trouve de manière plus rare aux degrés d'oxydation -I, +III et +IV.

A l'état pur il est très résistant à la corrosion. Il possède une orbitale « s » occupée par un seul électron et la sous-couche **d** est totalement remplie, ce qui permet la formation de liaisons métalliques. En tant que troisième métal de transition le plus abondant et le plus actif dans le corps humain, le cuivre joue de nombreux rôles critiques dans divers processus biologiques [11].

En solution, le cuivre se retrouve généralement à deux degrés d'oxydation : I et II. Ces degrés d'oxydation donnent de très nombreux complexes de coordination et d'intérêt biologique. On distingue principalement trois types d'utilisation thérapeutique du cuivre (principalement sous sa forme  $\text{Cu}^{2+}$ ) : dans le traitement des inflammations, des agressions infectieuses ou encore de certains cancers [12].

### ➤ Propriétés physico-chimiques du Cuivre

**Tableau I.1** : Propriétés physico-chimiques du Cuivre

Propriété	Cuivre
Symboles	Cu
Classification périodique	$I_B$
Numéro atomique	29
Masse atomique (g/mol)	63,54
Couche externe électronique	$4s^1 3d^{10}$
Masse volumique ( $\text{g/cm}^3$ ) à 20°C	8,96
Énergie de fusion (kJ/mol)	13,05
Point de fusion (°C)	1083
Point d'ébullition (°C)	2570
État physique	Solide
Structure cristalline	Cubique à face centrée

## ➤ Complexes de cuivre II

La chimie de coordination des complexes de cuivre (II) avec des ligands multidentés, a toujours été un sujet d'une attention considérable dû à ses applications diverses. Des complexes innombrables du cuivre (II) avec de tels ligands ont été préparés et caractérisés ces derniers temps en raison de l'importance de leurs propriétés catalytiques [13], magnétiques [14], et biologiques [15].

Les complexes de cuivre sont toujours présents en médecine, en biologie, en pharmacie, et en chimie et toutes ses disciplines. 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 plan carré, parfois trigonal avec deux ligands axiaux faiblement liés (octaédrique) [16].

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 [17].

Les complexes de Cu (II) possèdent une large gamme d'activités biologiques et sont parmi les agents antiviraux les plus efficaces, anti tumoraux et agents anti-inflammatoires [18].

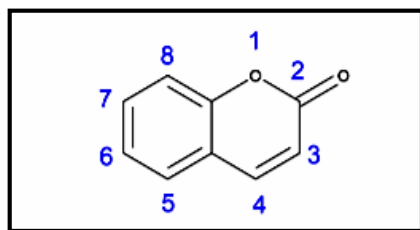
## I.2. Les composés hétérocycliques

Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'oxygène, l'azote, le phosphore et le soufre. Leur rôle dans les processus biologiques est de première importance (vitamines, hormones, antibiotiques, colorants, ...) et ils sont aussi les structures de base de nombreux alcaloïdes, à l'origine d'une grande variété de médicaments [19].

La plupart des composés hétérocycliques comportent un système conjugué ou aromatique, qui a été l'origine de leurs stabilités [20].

### I.2.1. Les coumarines

Les coumarines, d'origine naturelle et synthétique, constituent une grande classe d'hétérocycles, produit par la combinaison d'un noyau benzène avec un cycle pyrane, présentant une fonction cétone en position  $\alpha$  par rapport à l'oxygène.



**Figure I.1** : Structure générale de la coumarine

Les coumarines tirent leur nom de « coumarou », non vernaculaire de la fève tonka, d'où fut isolée pour la première fois en 1820 [21], elles sont formées dans les différentes parties des plantes et s'accumulent essentiellement dans les fruits et les racines, telles que les racines des flouves (Graminées d'Eurasie du genre *Anthoxanthum*), suivies par les feuilles et les écorces, ainsi que les tissus âgés ou lésés [22].

Les coumarines constituent une classe importante des produits naturels. La structure de la coumarine se trouve dans environ 150 espèces, appartenant à 30 familles de plants différents [23]. Les familles les plus riches en coumarines sont : Légumineuse, Rutacées, Apiacées, Astéracées et Thyméléacées. Elles se trouvent dans toutes les parties des plantes et également dans les fruits [24].

Au cours des dernières décennies, la synthèse des coumarines a attiré l'attention des chimistes à cause de leurs vastes spectres d'activités pharmacologiques, agissant comme antidépresseur [25], antimicrobien [26], anti-oxydant [27] ...etc.

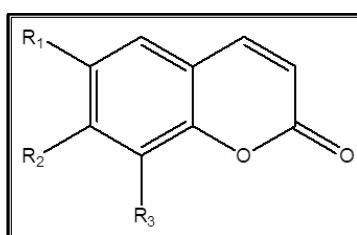
La coumarine possède plusieurs dérivés chimiques que l'on peut trouver naturellement ou synthétisés en laboratoire. Ceux-ci comprennent l'ombelliférone d'origine naturelle, ainsi que les drogues synthétiques warfarine et bishydroxycoumarine (dicoumarol) comme anticoagulants. Il a été démontré que les dérivés de la coumarine possèdent des propriétés anti-inflammatoires et anticoagulantes, mais ils peuvent également être toxiques en grande quantité et sont parfois utilisés comme rodenticides [28].

### I.2.2. Classification des coumarines

Les coumarines possèdent une ou plusieurs fonctions phénoliques. Les hydroxyles de ces coumarines peuvent être libres, étherifiés ou engagés dans la liaison hétérosidique. Il existe deux classes de coumarines : simples et complexes [29].

#### I.2.2.a. Coumarines simples :

Les coumarines les plus répandues dans le règne végétal possèdent des substitutions (OH ou OCH<sub>3</sub>) en 6 et 7.



**Figure I.2 :** Structure générale des coumarines simples

Il existe deux types : les génines et les hétérosides [29].

**Tableau I.2 :** Quelques exemples de génines

Coumarines	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Ombelliférone	H	OH	H
Esculétol	OH	OH	H
Scopolétol	OCH <sub>3</sub>	OH	H
Herniarine	H	OCH <sub>3</sub>	H
Fraxétol	OCH <sub>3</sub>	OH	OH

Tableau I.3 : Quelques exemples d'hétérosides

Coumarines	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Esculoside(Esculine)	O-Glu	OH	H
Cichorioside(Cichorine)	OH	O-Glu	H
Scopoloside(Scopoline)	OCH <sub>3</sub>	O-Glu	H
Fraxoside	OCH <sub>3</sub>	O-Glu	OH

### I.2.2.b. Coumarines complexes

Les coumarines complexes renferment un noyau furane ou pyranne associé au noyau benzo- $\alpha$ -pyrane. on distingue: les furanocoumarines, les pyranocoumarine, les dicoumarines et les tricoumarines. La figure I.3 présente la structure de quelques coumarines complexes [29].

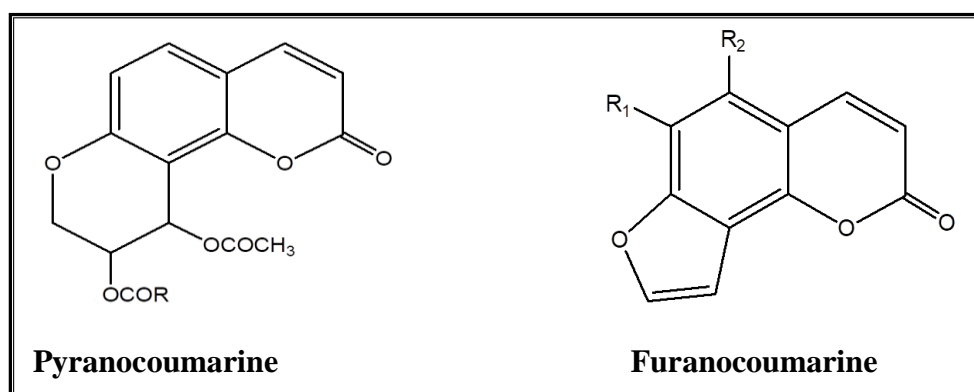


Figure I.3: Structure générale de quelques coumarines complexes

### I.2.3. Propriétés physico-chimiques

#### ❖ Caractères organoleptiques :

- Les coumarines se présentent sous formes de cristaux orthorhombiques de couleur jaunâtre.
- Saveur généralement amère.
- Ces molécules dégagent une odeur agréable, rappelant la vanilline et l'odeur de foin fraîchement coupé, on l'utilise comme parfum et aromate [30].

**❖ Solubilité :**

La coumarine est largement soluble dans l'éthanol, le chloroforme et les huiles, alors qu'elle est soluble en petite quantité dans l'eau bouillante et légèrement soluble dans l'eau à 20°C [31].

- Les coumarines libres sont solubles dans les alcools et les solvants organiques, tels que l'éther ou les solvants chlorés, avec lesquels, on peut les extraire [31].
- Les génines sont solubles dans les alcools et les solvants organiques (éter, solvants chlorés).
- Les formes hétérosidiques sont plus ou moins solubles dans l'eau, et dans l'alcool [32].
- Les glycosides de coumarine sont solubles dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, mais insolubles dans l'éther diéthylique et d'autres solvants organiques de faible polarité.
- Certaines coumarines sont sublimables et entraînaient à la vapeur d'eau.

**❖ Point de fusion / point d'ébullition :**

Les coumarines sont caractérisées par un point de fusion élevé, vu leur structure importante. Le point de fusion de la coumarine simple se situe vers 68-70 °C et son point d'ébullition est de 303°C [31].

❖ Les coumarines ont un spectre UV caractéristique, fortement influencé par la nature et la position des substituants, profondément modifié en milieu alcalin (KOH, NaOCH<sub>3</sub>), examinées en lumière ultra-violette et en présence d'AlCl<sub>3</sub>.

AlCl<sub>3</sub> forme un complexe avec les hydroxyles portés par des carbones adjacents, ce qui induit un déplacement bathochrome [33].

**❖ Les propriétés chimiques :**

Elles sont dues principalement à la fonction lactone insaturée, notamment l'ouverture de l'anneau lactonique en milieu alcalin.

**I.2.4. Activités thérapeutiques des coumarines**

Les coumarines ont de nombreuses propriétés biologiques et pharmacologiques. L'activité de ces molécules dépend de la structure et de la nature des substituants [34]. La majorité des coumarines et leurs dérivées ont été soumises à de profondes investigations afin d'évaluer leurs effets sur la santé humaine.

Les recherches ont montré qu'elles peuvent être des agents anti-HIV, antitumoraux [35] anti-cancéreux, antimicrobiens [36], anti-inflammatoires [37], antifongiques [38], antioxydants [39] et même vasodilatateurs [40]. Ces composés peuvent aussi manifester des effets oestrogéniques [41], antinéoplasiques [42]. Elles inhibent l'agrégation plaquettaire [43] ainsi que l'activité d'acétylcholinestérase [44].

Deux chercheurs Kaneko [45] et Zhang [46] ont élucidé en particulier l'influence de la structure des coumarines sur leur activité anti radicalaire. Ces deux chercheurs ont mis en évidence que la structure caractéristique des coumarines [1,2-pyrone] affecte peu l'activité antioxydante de ces molécules, et ils ont remarqué aussi que, la présence d'une fonction catéchol a un rôle très important pour les propriétés anti radicalaires.

D'une manière générale, les coumarines sont considérées comme des phytoalexines produites en réponse à des attaques pathogènes ou à des stress antibiotiques [47].

Les furocoumarines retrouvées dans le cadre des nouveaux développements des divers domaines thérapeutiques, ont été utilisées pour le traitement symptomatique de multiples scléroses [48], la photo chimiothérapie des lymphomes à cellules T [49] et la chimiothérapie de tumeurs résistantes à la poly chimiothérapie [50].

D'autres études ont d'ailleurs confirmé l'activité insecticide et larvicide des furocoumarines [51]. Ces derniers possèdent des propriétés photo toxiques, utilisées pour la protection des plantes contre les herbivores, les insectes et les microorganismes pathogènes [52].

### **I.2.5. Toxicités de la coumarine et ses dérivés**

La coumarine n'est pas carcinogène pour l'homme, mais peut induire des maux de tête en cas de dose élevée. Indiquée dans le traitement du lymphœdème, elle a été retirée du marché thérapeutique en 1996 en raison d'un grand nombre d'hépatites parfois mortelles qui se déclarèrent suite à sa consommation. Elle reste autorisée comme aromatisant mais à une dose inférieure à 2mg /kg [53].

En revanche, le mélilot, *Melilotus officinalis* L., est une drogue à dérivés coumariniques dont l'usage médicinal est autorisé. Commune dans les pâturages et au bord des chemins dans les régions tempérées d'Europe, cette herbacée, en raison de la présence de mélilot oside (glucoside de l'acide 2-hydroxycinnamique) qui se transformera en coumarine monomère, est

employée pour ses propriétés vasoconstrictrices et vitaminiques P dans les troubles mineurs de la circulation veineuse. Le mélilot est également un antispasmodique traditionnel facilitant la digestion, et était préconisé autrefois dans les cas d'insomnies et de migraines. Sa consommation peut être toxique s'il est utilisé à très forte dose (problèmes gastriques) ou s'il y a contamination fongique car la coumarine se transforme en dicoumarol toxique [54].

Les furanocoumarines linéaires peuvent être le support de cycloaddition avec les bases pyrimidiques de l'ADN ou l'ARN, la duplication des brins est alors bloquée ainsi que la traduction des ARN. Cette propriété est souvent invoquée pour expliquer les caractères mutagènes et carcinogènes de ces molécules [55].

### **I.2.6. Pouvoir complexant des dérivés de la coumarine**

La capacité chélatante des dérivés de la coumarine a été étudiée pour suggérer leur utilisation en tant qu'agents chélateurs [56], Cette capacité augmente selon la nature des substituants de la coumarine, plus le substituant possède les atomes donneurs tel que l'oxygène, l'azote et le soufre meilleure est la complexation.

Les dérivés de la coumarine forment facilement des complexes métalliques stables avec la plupart des cations métalliques, de sorte ils jouent un rôle important dans la chimie inorganique.

### **I.2.7. Complexe des dérivés de coumarine**

Un certain nombre de coumarines ont été étudiées pour leur capacité à complexer les ions des métaux de transition. Ces complexes de coordination sont utilisés dans plusieurs domaines d'application et de ce fait un grand nombre de recherches a été consacré à l'étude de ces composés pour leurs propriétés catalytiques, biologiques et médicales prometteuses, notamment des propriétés anti-inflammatoires, antituberculeuses, chimio thérapeutiques, anticoagulantes, antibactériennes, cytotoxicité et antioxydants [57].

En 2012, RAJESHIRK et all ont synthétisé et caractérisé des complexes de cuivre avec des ligands poly-dentâtes. Ce travail s'intègre dans le domaine de la santé. Plusieurs complexes ont été synthétisés à partir des ligands hétérocycliques dérivés de la coumarine. Selon leurs études, les ligands se comportent comme des bi-dentâtes et leurs structures sont octaédriques [58].

En 2014, PATEL et all ont synthétisé et étudié les complexes de cuivre et de nickel avec des ligands hétérocycliques dérivés de l'acétyl coumarine et gatifloxacine. Les résultats obtenus ont bien montré que ces composés possèdent des propriétés, antibactérienne et anti tuberculose très intéressantes [59].

Les complexes dérivés de coumarines présentent aussi une vaste activité biologique. C'est le cas des complexes de cuivre et de cobalt qui ont un pouvoir antioxydant important. Par ailleurs, une étude de l'activité anticancéreuse de ces composés a montré que les complexes inhibent la croissance de certaines cellules cancéreuses [60].

Les coumarines et leurs dérivés contenant des atomes d'oxygène et d'azote (O et N) donateurs montrent une activité biologique importante et sont d'un intérêt particulier en raison de la variété de façon dont ils sont liés à des ions métalliques.

Les propriétés biologiques des dérivés de coumarines sont souvent liées à la coordination aux ions métalliques. Dans certains cas, les complexes métalliques peuvent présenter une activité plus grande comparée à celle du ligand libre et quelques effets secondaires peuvent diminuer lors de la complexation [61].

# **Chapitre II**









## **Partie expérimentale**


## II.1. Réactifs et solvants utilisés

Tous les produits chimiques, solvants et réactifs, utilisés pour la synthèse des ligands et de leurs complexes de cuivre (II), sont de qualité analytique et ont été utilisés sans purification préalable. Il s'agit des molécules suivantes :

### II.1.a. solvants

**Tableau II.1:** Solvants utilisés pour la synthèse des ligands et des complexes

Réactifs	Caractères	Laboratoire	Toxicité
<b>Ethanol</b>	M = 46g.mol <sup>-1</sup> P <sub>f</sub> = -114°C P <sub>eb</sub> = 79°C d = 0.789	SIGMAALDRICH	 Inflammable
<b>Toluène</b>	M = 92.14 g.mol <sup>-1</sup> P <sub>f</sub> = -94.9°C P <sub>eb</sub> = 110.6°C d = 0.867	BIOCHEM CHEMOPHARMA	  Irritant et inflammable
<b>Méthanol</b>	M = 32.04g.mol <sup>-1</sup> P <sub>f</sub> = -98°C P <sub>eb</sub> = 65°C d = 0.79 Pureté = 95%	SIGMAALDRICH	  Toxique et inflammable
<b>Chloroform</b>	M = 119.38mol <sup>-1</sup> P <sub>f</sub> = -64°C P <sub>eb</sub> = 61.3°C d = 1.79 Pureté = 99%	SIGMAALDRICH	  Toxique et irritant
<b>DMSO</b>	M = 78.13 g.mol <sup>-1</sup> P <sub>f</sub> = 18.5°C P <sub>eb</sub> = 190.85 °C d = 0.867 Pureté ≥ 99.9%	SIGMAALDRICH	 Irritant

<p><b>Ethér-diéthylique</b></p>	<p>M = 32.04 g.mol<sup>-1</sup>  P<sub>f</sub> = -116°C  P<sub>eb</sub> = 35°C  d = 0.71  Pureté = 99%</p>	<p>SIGMAALDRICH</p>	 Irritant et inflammable
---------------------------------	--	---------------------	--

### II.1.b. Réactifs

Pour la synthèse des ligands HL<sup>1-4</sup>, nous avons utilisés l'acide triacétique lactone (TAL) qui a été synthétisé au laboratoire par Mme MAKHLOUFI à partir de l'acide déhydroacétique (DHA) de marque SIGMA-ALDRICH. La salicylaldéhyde, la 2,3-dihydroxybenzaldéhyde et la 2,5-dihydroxybenzaldéhyde sont commerciaux, fabriqués par SIGMA-ALDRICH par contre la 2-hydroxynaphtaldéhyde est préparée au laboratoire par la méthode décrite dans la littérature [62]. Le sel de cuivre CuCl<sub>2</sub>. 2H<sub>2</sub>O est de la marque SIGMA-ALDRICH.

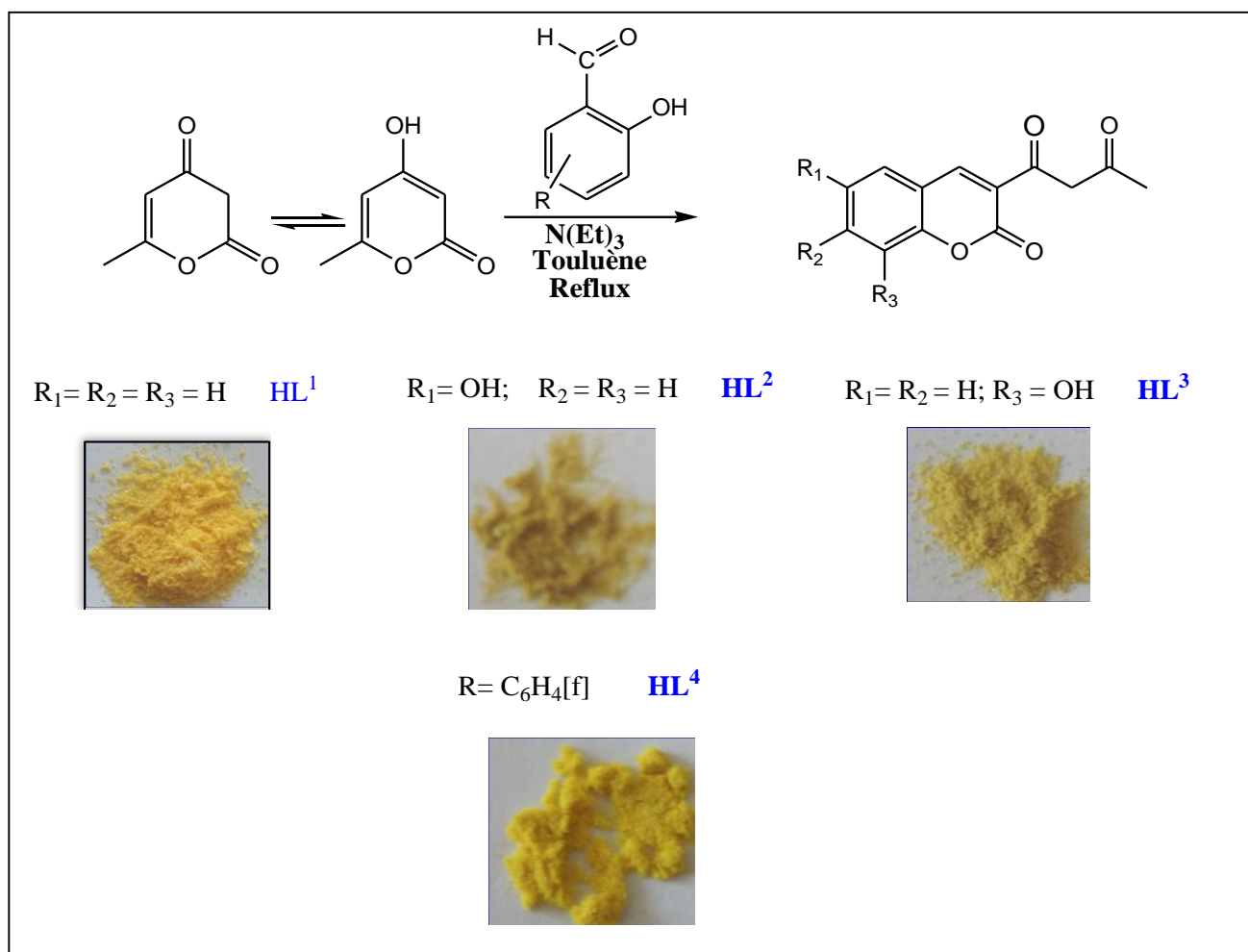
## II.2. Synthèse des ligands et de leurs complexes de cuivre (II)

### II.2.a. Synthèse des ligands HL<sup>1-4</sup>

Les ligands 3-acétoacétylcoumarin (HL<sup>1</sup>), 3-acétoacétyl-6-hydroxycoumarine (HL<sup>2</sup>), 3-acétoacétyl-8-hydroxycoumarine (HL<sup>3</sup>) et 3-acétoacétylbenzo[f]coumarine (HL<sup>4</sup>), ont été synthétisés via la condensation de Knoevenagel, à partir des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés et de la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (acide triacétique lactone notée TAL) selon le mode opératoire décrite dans la littérature [63].

Dans un ballon de 250mL, 2,5 g (0,020 mole) de la TAL et 50 ml de toluène sont introduits. A chaque fois, on a additionné 0,02 mole d'aldéhyde aromatique  $\alpha$ - hydroxylé (a-d) et 0,5 ml de la base faible triéthylamine.

Il est à noter que la TAL à froid, est partiellement soluble et à chaud elle se dissout complètement. Le mélange réactionnel est porté au reflux et sous agitation magnétique constante pendant une heure et trente minutes. Les précipités formés à froid, sont filtrés, lavés avec du méthanol chaud puis séchés sous vide. La pureté a été contrôlée par la chromatographie sur couche mince (CCM).

Schéma II.1 : Synthèse des Ligands (HL<sup>1-4</sup>)

## II.2.b. Synthèse des complexes de cuivre (II)

Les complexes des ligands à dérivés de la 3-acétoacétylcoumarines ont été préparés au reflux et sous agitation magnétique constante.

Dans un ballon de 250 ml, est placé 1 mmole du ligand (HL<sup>1-4</sup>) dissous dans un mélange éthanol/chloroforme (25ml/10ml). Une quantité équimolaire de la solution éthanolique du sel de cuivre (II) (CuCl<sub>2</sub> .2H<sub>2</sub>O), est additionnée au mélange toujours en maintenant l'agitation magnétique constante. Un changement de couleur est apparu sans formation d'un précipité ceci assure la formation instantanée de complexe. Quelques gouttes de la solution basique (NH<sub>4</sub>OH) diluée dans l'éthanol sont ajoutées à fin d'ajuster le pH entre 7-8. Le mélange est maintenu au reflux pendant 5h. Après refroidissement les précipités sont filtrés, lavés avec le solvant de la réaction chaud ensuite séchés sous vide.

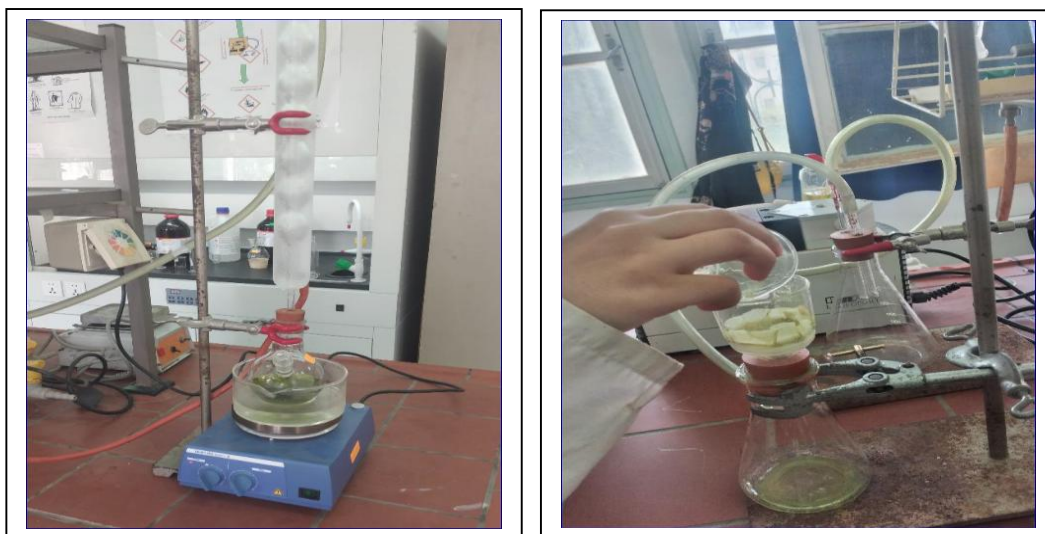


Figure II.1 : Protocole expérimental de la synthèse.

### II.3. Appareillages et méthodes d'analyses

Les ligands et leurs complexes métalliques synthétisés, ont été caractérisés par plusieurs méthodes d'analyses nous citons : les méthodes spectroscopiques (spectroscopie infrarouge, spectroscopie de résonance magnétique nucléaire de proton RMN  $^1\text{H}$  et de carbone RMN  $^{13}\text{C}$ , spectrophotométrie (UV-Visible), afin de confirmer leurs structures.

#### II.3.a. Spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse rapide qui permet d'identifier les fonctions chimiques existantes dans une molécule, qu'elle soit solide, liquide ou gazeuse. Lorsqu'un échantillon est traversé par un faisceau lumineux IR (émis par le spectrophotomètre), une partie de la lumière est absorbée. C'est grâce à cette absorption que l'on pourra détecter la présence de groupements d'atomes caractéristiques. Les molécules, au passage du rayonnement IR, subissent des mouvements de vibration internes (d'élongation et de déformation). Ces vibrations sont à l'origine des pics et des bandes d'absorption qu'on observe sur le spectre enregistré par l'ordinateur connecté à l'appareil.

Les spectres infrarouges des ligands et ceux des complexes correspondants ont été enregistrés à l'état solide en utilisant un spectromètre IR à transformée de fourrier modèle de marque SHIMADZU modèle IRAFFinity -1S, au laboratoire pédagogique de chimie et ce, dans la gamme spectrale  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ .

### II.3.b. Spectroscopie d'absorption UV-Visible

Afin d'obtenir un spectre UV-visible, la solution est soumise aux rayonnements dont la longueur d'onde est comprise dans l'intervalle 200-400 nm (domaine des ultraviolets) et dans l'intervalle 400-800 nm (domaine de la lumière visible). Pour chaque longueur d'onde, l'absorbance est mesurée et les données recueillies sont utilisées pour tracer les variations de l'absorbance (en ordonnées) en fonction de la longueur d'onde (en abscisse). Le graphique ainsi obtenu constitue un spectre UV-visible.

Les spectres électroniques UV-Visible de nos molécules en solution de DMSO, ont été enregistrés avec un spectrophotomètre UV-Visible de type thermo Scientifique EVOLUTION 220, en utilisant des cuves en quartz de 1cm d'épaisseur, dans la plage de 200-1000nm.

### II.3.c. Spectrométrie RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$

La résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone est très utilisée pour la caractérisation des structures des molécules organiques et des complexes de coordination. Elle permet la vérification du type et le nombre de protons et de carbones existants dans la molécule.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été réalisés dans  $\text{CDCl}_3$  à l'aide d'un appareil spectromètre Bruker Avance 300, carbone : 75.47 MHz et proton : 300.13 MHz. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en en partie par million (ppm) par rapport au signal de tétraméthylsilane ( $\text{Me}_4\text{Si}$ ), qui est utilisé comme référence.

### II.3.d. Point de fusion

Les points de fusion des ligands et des complexes ont été mesurés à l'aide d'un appareil digital de type melting point Apparatus SMP30 au laboratoire pédagogique de chimie Pharmaceutique, département de chimie de l'UMMTO.

### II.3.e. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des ligands synthétisés a été contrôlée par chromatographie sur couche mince en utilisant des plaques prêtes à l'emploi en gel de silice de type 60 F254 à support en aluminium. Les produits sont dissous dans le chloroforme et l'éluant utilisé est un mélange de Chloroforme-Méthanol. La révélation des produits a été effectuée en utilisant l'iode sublimé.

### II.3.f. Analyse conductimétrique

Les mesures conductimétriques ont été effectuées au laboratoire de cinétique du département de chimie, UMMTO, à l'aide d'un conductimètre de type Cond 1970i. Comme les complexes sont solubles dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), les mesures ont été prises pour des solutions de concentration égale à  $10^{-3}$  M dans ce solvant. Le passage de la conductivité spécifique  $\delta$  (mesure affichée sur le conductimètre) exprimée en  $\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$  à la conductivité molaire  $\Omega_M$  exprimée en  $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  a été réalisé au moyen de la formule suivant :  $\Omega_M = \delta / C_M$

### II.3.g. Voltammétrie cyclique

La voltamétrie est une méthode d'électroanalyse basée sur la mesure du flux de courant résultant de réduction ou d'oxydation des espèces présentés en solution. Elle consiste de mesurer le courant d'une électrode de travail en fonction d'une différence de potentiel variable imposée entre cette électrode et une électrode de référence. Ce potentiel varie en fonction linéaire entre deux valeurs limites potentiel initial ( $E_i$ ) et potentiel final ( $E_f$ ).

L'enregistrement des voltamogrammes cycliques des ligands et ceux de leurs complexes correspondants a été effectué au niveau du laboratoire LPCM de L'UMMTO, à l'aide d'un potentiostat de marque Galvanostats EGG modèle 273A, piloté par un ordinateur équipé de logiciel de traitement données POWER Suite, nous avons réalisé l'étude électrochimique avec un système à trois électrodes lesquelles sont :

- **L'électrode de travail** : Electrode tournante en platine, elle permet de mesurer le courant.
- **L'électrode auxiliaire (contre électrode)** : Permet de mesurer le courant et elle est constituée d'un fil en platine.
- **L'électrode de référence** : C'est une électrode au calomel saturée en KCl (ECS).

En plus d'une espèce redox (soit le complexe de transition, le ligand ou l'ion métallique), dont nous allons discuter ultérieurement, toutes les solutions étudiées contiennent le DMSO, comme solvant et le perchlorate de sodium ( $\text{NaClO}_4$ ) à 0.1 mol.  $\text{L}^{-1}$ , comme électrolyte support. Ce dernier composé est indispensable pour réaliser une étude électrochimique digne de ce nom, dont le rôle est de permettre une bonne conduction de la solution électrolytique, mais également d'assuré une force ionique constante tout au long de l'expérimentation. Toutes les solutions ont été purgées 15 minutes avec de l'azote.

## II.4. Etude de l'activité biologique

### II.4.1. Activité antibactérienne

Des tests de l'activité antibactérienne réalisés sur les extraits des ligands coumariniques et leurs complexes de cuivre ainsi que celle du solvant DMSO seul, a été évaluée sur des souches bactériennes sont référenciées à l'American type culture collection (ATCC) fournit par le laboratoire pédagogique de microbiologie de l'UMMTO.

#### II.4.1.a. Souches bactériennes

➤ **Escherichia coli ATCC 25922** : c'est une bactérie intestinale gram négatif des mammifères, très commune chez l'être humain. En effet, elle compose environ 80 % de notre flore intestinale aérobie. E. coli représente la bactérie la plus impliquée dans les infections aiguës d'appareil urinaire [64].

➤ **Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853** : ce sont des bacilles gram négatif, de forme non sporulée, elles sont aérobies, mobiles grâce à la présence de flagelles, il s'agit de bactérie résistante pour plusieurs antibiotiques [64]. Elle est responsable de 16% des cas de pneumonie nosocomiale, 12% des infections urinaires [65]

➤ **Staphylococcus aureus ATCC 25923** : ce sont des cocci gram positif, de forme non sporulée, qui tendent à se grouper en paires (petites chaînes). Elles sont habituellement non capsulées ou possèdent des capsules limitées, elles sont anaérobies facultatives. Elles sont responsables des infections postopératoires de blessures, endocardite aigue, intoxication alimentaire [66]

#### II.4.1.b. Réalisation de l'antibiogramme

##### ➤ Préparation de l'inoculum

Les souches bactériennes sont ensemencées dans la gélose nutritive et incubées à 37°C pendant 18h, pour optimiser leur croissance. On racle à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et identiques de chacun des souches bactériennes à tester.

La standardisation de la suspension à 10<sup>6</sup> UFC/ml, est réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre réglé sur une longueur d'onde de 625nm. On admet une densité optique (DO) de 0,08 à 0,10 à une concentration de 10<sup>7</sup> à 10<sup>8</sup> germes/ml.

### ➤ **Ensemencement et dépôt des disques**

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage sur boîtes de pétri préalablement préparées en ajoutant de la gélose Muller-Hinton, un écouvillon est trempé dans la suspension bactérienne. L'écouvillon est frotté sur la totalité de la surface gélosée, de haut en bas en stries serrées en tournant la boîte à chaque fois de 60°. Tout en travaillant dans une zone d'asepsie au tour du bec benzène.

Les disques imprégnés de 20µl de l'échantillon à tester sont déposés délicatement sur la surface de la gélose inoculée à l'aide d'une pince stérile.

Les échantillons à tester ont été dissout dans le DMSO à une concentration de 10mg/ml.

Le témoin négatif : représente le solvant utilisé pour la préparation des échantillons soit le DMSO.

Le témoin positif : représente l'antibiotique de référence "gentamicine 30µg".

Le milieu de culture, les disques en papier Wattman, les tubes à essai utilisés dans la préparation des solutions bactériennes ont été stérilisés à l'autoclave pendant 2h.

### ➤ **Incubation**

Les boîtes de pétri sont ensuite fermées et mise à l'étuve à 37°C pendant 24h.

# **Chapitre III**

## **Résultats et discussions**

Les complexes de métaux de transition avec les dérivés de la coumarine sont connus d'une stabilité thermique et propriétés optiques supérieures, applications biologiques et médicales prometteuses [67]. Il a été constaté que la liaison d'un métal à la fraction coumarine conserve ou même améliore son activité biologique [68].

Récemment, les dérivés de la coumarine de type dimère et tétramère ont été signalés à posséder l'activité inhibitrice de l'intégrase du VIH-1. Ces faits ont exhorté les recherches à effectuer la synthèse de dérivés de la coumarine et d'étudier leur activité biologique

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse et la caractérisation d'une série des dérivés de 3-acétoacétylcoumarine et de leurs complexes de cuivre (II) dans le but de produire des molécules cibles possédant de bonnes propriétés antimicrobiennes.

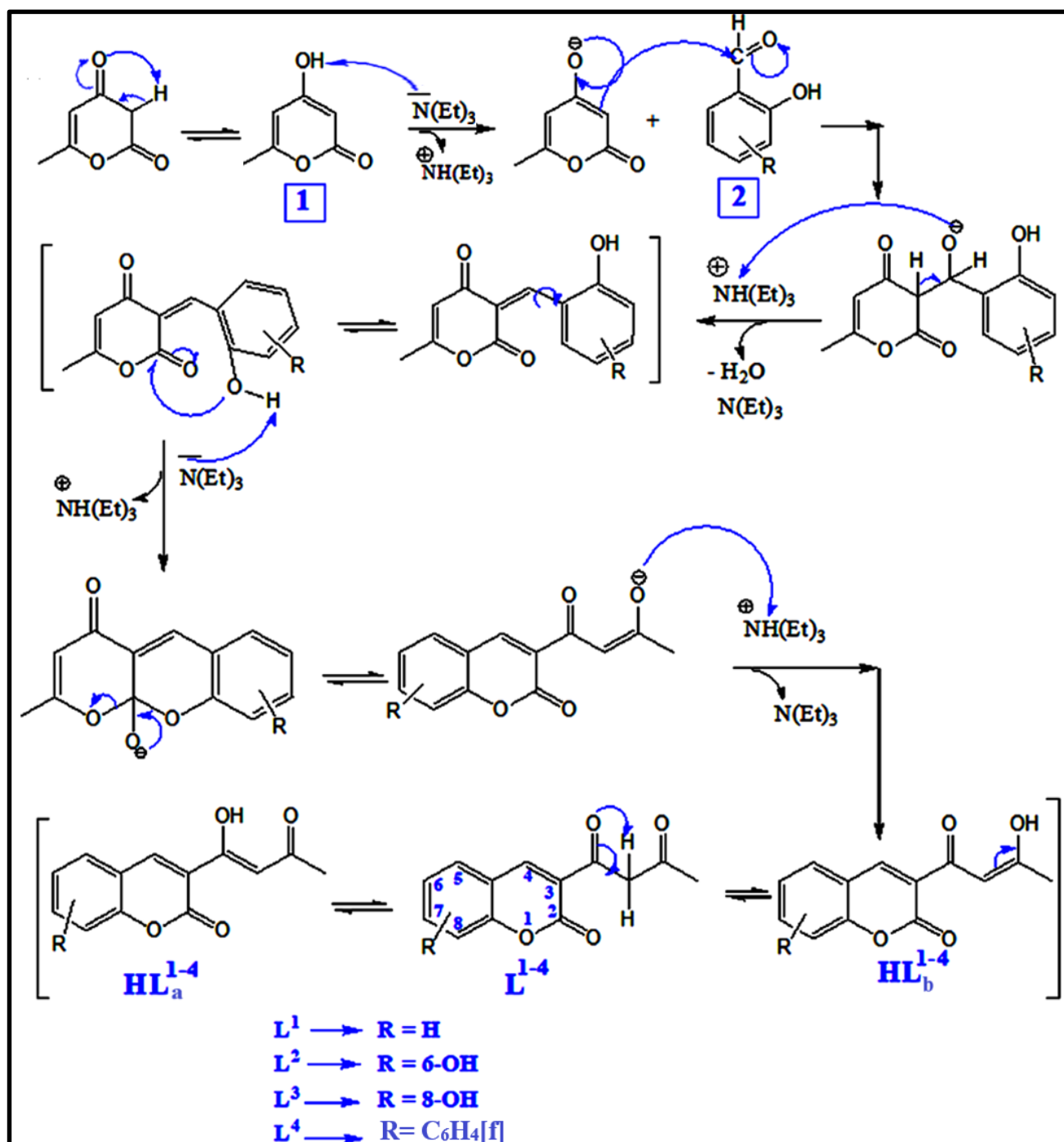
### **III.1. Synthèse, analyse et caractérisation des ligands HL<sup>1-4</sup>**

#### **III.1.a. Mécanismes réactionnels de la synthèse des ligands**

À la différence des réactions de Wittig ou de Heck, qui conduisent à des enchaînements similaires, la réaction de Knoevenagel est une condensation purement thermique.

La condensation directe du salicylaldéhyde et ses dérivés ou du 2-hydroxynaphtaldéhyde sur la TAL, en présence de la triéthylamine comme catalyseur conduit à la formation des dérivés de 3-acétoacétylcoumarines (Schéma III.1). Ces derniers sont obtenus avec de bons rendements. Leur pureté est confirmée par CCM et leur structure est identifiée par différentes techniques d'analyses, spectrophotométrie UV-visible, spectroscopies RMN et IR.

D'après la littérature, la condensation de Knoevenagel, dont le mécanisme réactionnel est présenté ci-dessous, est plus couramment conduite en catalyse basique :

Schéma III.1. Mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands  $HL^{1-4}$ .


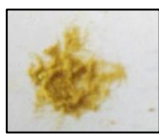


### III.1.b. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des ligands a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques en gel de silice, l'éluant étant un mélange de solvant chloroforme-méthanol (2ml/ 4 gouttes) a révélé la présence d'une seule tache pour tous les produits avec des  $R_f$  de l'ordre de 0,8 à peu près, pour tous les composants.

### III.1.c. Propriétés physico-chimique des ligands

Le tableau III.1 présente quelques propriétés physico-chimiques des ligands HL<sup>1-4</sup>. Ces composés sont insolubles dans l'eau, et très solubles dans les solvants organiques très polaires et aprotiques tels que le DMSO et le chloroforme.

**Tableau III.1 :** Propriétés physico-chimiques des ligands

Ligand	Aspect et couleur	Formule Brute (M <sub>Théorique</sub> g/mol)	Masse molaire (%)			Pf (°C)	Rdt(%)
			% C	% H	% O		
HL <sup>1</sup>	 cristaux jaune	<b>C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub></b> (230.22)	67.82	4.38	27.80	146	59
HL <sup>2</sup>	 poudre jaune	<b>C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub></b> (246.22)	63.42	4.09	32.49	243	70
HL <sup>3</sup>	 poudre jaune	<b>C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub></b> (246.22)	63.42	4.09	32.49	232	54
HL <sup>4</sup>	 poudre jaune	<b>C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub></b> (280.27)	72.85	4.32	22.83	198	60

### III.1.d. Caractérisation des ligands par méthodes spectroscopiques

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

Les spectres infrarouges et les résultats obtenus, ont permis d'exposer les principales bandes caractéristiques de vibration qui concernent les ligands isolés à l'état solide.

Tous les spectres infrarouges représentés en (annexes par les Figures III.1,2,3), montrent un pic intense entre 1720-1715cm<sup>-1</sup> et une bande moyennement intense allant de 1110-1102 cm<sup>-1</sup>

correspondent respectivement aux vibrations d'élongation des liaisons C=O et C-O-C de la coumarine, ceci confirme la formation du noyau coumarinique.

Sur les mêmes spectres, trois autres bandes sont observées, la première est large située entre 3372-3128cm<sup>-1</sup>, la deuxième autour de 1610 cm<sup>-1</sup> et la dernière est localisée entre 1230-1210 cm<sup>-1</sup> dues respectivement aux vibrations d'élongation des liaisons O-H de la forme énone, C=O du groupement acétoacétyl et C-OH<sub>(enol)</sub>.

Les bandes de faible à moyenne intensités observées entre 3100-1290 cm<sup>-1</sup> sont attribuées aux vibrations de (C-H) aromatique.

Les principales bandes de vibration des différents chromophores au sein des structures des ligands sont présentées dans le tableau III.2.

**Tableau III.2 :** Principales bandes de vibration IR des ligands HL<sup>1-4</sup> en cm<sup>-1</sup>

Ligand	$\bar{\nu}$ (O-H) <sub>phé</sub>	$\bar{\nu}$ (O-H) <sub>énol</sub>	$\bar{\nu}$ (C=O) Pyrone	$\bar{\nu}$ (C=O) acétoacétyl	$\bar{\nu}$ (C-O-C)	$\bar{\nu}$ (C-OH) <sub>phé</sub>	$\bar{\nu}$ (C-OH) <sub>énol</sub>	$\bar{\nu}$ (C=C)
HL <sup>1</sup>	---	3372	1720	1605	1106	---	1262	1577
HL <sup>2</sup>	3124	3191	1720	1616	1110	1266	1229	1558
HL <sup>3</sup>	3113	3163	1720	1610	1077	1288	1218	1574
HL <sup>4</sup>	---	3128	1715	1601	1102	---	1212	1555

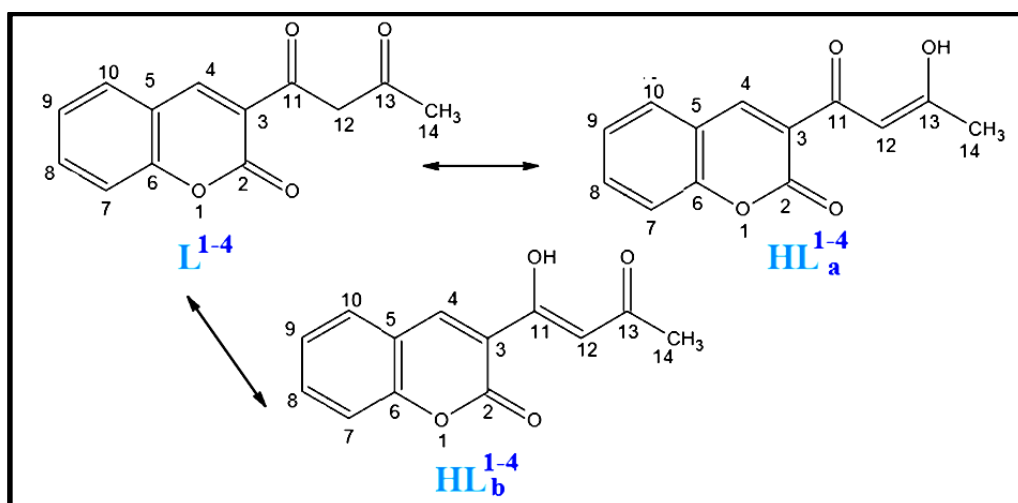
### ❖ Analyse par RMN du proton<sup>1</sup>H

Les spectres RMN du proton des composés HL<sup>1-4</sup> enregistrés dans le chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>) (voir annexe, Figures III.4,6,8) se caractérisent par les déplacements chimiques significatifs de la forme céto-énolique du groupement acétoacétyl [69].

En effet, la présence d'un tel groupe donne en RMN<sup>1</sup>H deux signaux singulets à  $\delta = 4.16$  -  $4.26$  ppm (CH<sub>2</sub>, dione) et  $\delta = 6.89$  -  $7.01$  ppm (CH, énone).

En plus de ces signaux, apparaissent aussi d'autres pics qui correspondent aux protons du carbone C<sub>4</sub> du noyau coumarine et ceux qui correspondent aux protons du noyau aromatique.

L'apparition du pic large dans les champs forts attribuable au groupement OH confirme la présence de la forme céto-énolique. Dans le tableau III.3 sont reportés l'ensemble des déplacements chimiques des ligands L<sup>1-4</sup>.

Schéma III.2 : Formes tautomères du ligand HL<sup>1</sup>Tableau III.3 : Résultats de la spectroscopie RMN <sup>1</sup>H des ligands

Ligands	$\delta$ (ppm)						
	CH <sub>3</sub> (14)	CH <sub>2</sub> (12)	=CH(12)	CH(4)	CH(8)	-OH (coum)	-OH(11) (énol)
HL <sup>1</sup>	2,26	4,22	7,01	8,63	7,31	---	15,85
HL <sup>3</sup>	2,22	4,16	6,89	8,72	---	10,40	16,02
HL <sup>4</sup>	2,27	4,26	7,06	9,31	7,39	---	16,00

### ❖ Analyse par spectroscopie RMN du carbone 13

Les spectres RMN <sup>13</sup>C enregistrés dans le solvant CDCl<sub>3</sub>, montrent quel nombre de pics qui apparaissent sont compatibles avec le nombre d'atomes de carbone de chaque composé.

Dans le domaine des carbones sp<sup>3</sup>, nous observons un pic qui ne peut être attribué qu'au groupement méthyle CH<sub>3</sub> (14) et dans le domaine des carbones sp<sup>2</sup>, apparaissent les pics qui correspondent à C (4), C (5), C (6), C (7), C (8) et C (14) sous la forme énolique. Nous observons aussi un pic dans les champs forts correspondant à C (12) de la forme dione (CH<sub>2</sub>). Dans les champs faibles apparaissent les signaux attribuables aux carbones C (9), C (11), C(13), C (2) et C (3).

Les spectres RMN du carbone 13 des quatre ligands sont représentés en (annexes par les figures III,5,7,9) et les valeurs des déplacements chimiques en ppm sont représentées dans le tableau III.4.

Tableau III.4: Résultats de la spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  des ligands

Ligand	$\delta$ (ppm)										
	C(14)	C(12) Dicéto ne	C(12) cétone -énol	C(4)	C(6)	C(8)	C-OH (coum)	C OH(1) (énol)	C=O (2)	C=O (11)	C=O (13)
HL <sup>1</sup>	27,45	56,34	101,49	154,27	118,40	116,44	---	191,40	171,83	199,60	202,94
HL <sup>3</sup>	27,03	56,49	100,4	157,29	124,93	146,51	146,51	191,41	173,05	199,02	203,35
HL <sup>4</sup>	27,37	57,00	100,96	140,77	129,08	116,36	---	191,83	158,02	172,50	199,30

### ❖ Analyse par spectrophotométrie UV-Visible

Généralement sur les spectres UV-Visible des molécules organiques (ligands) on peut trouver trois types principaux de transitions électroniques :

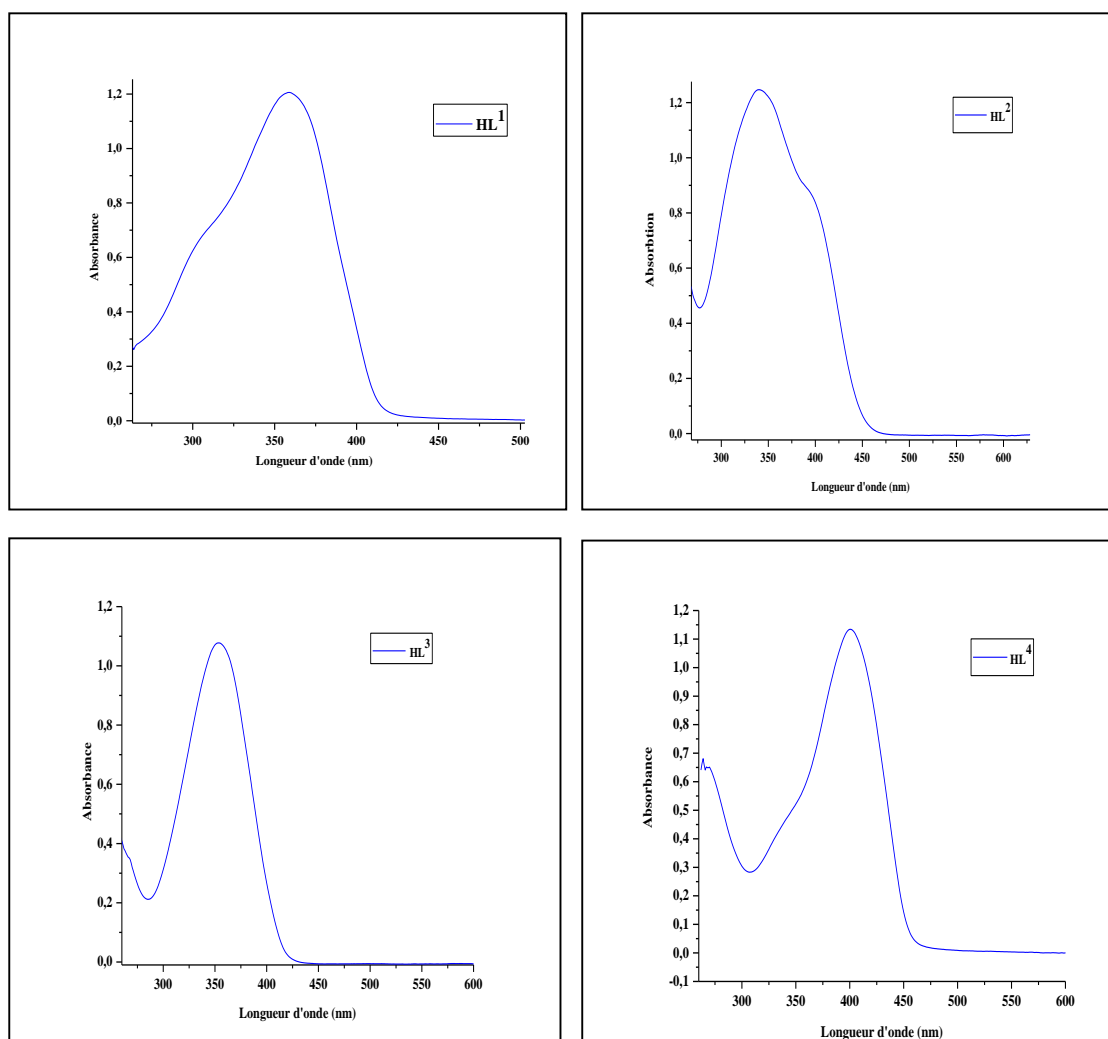
- \* **Des transitions  $n \rightarrow \sigma^*$**  sont dues aux paires d'électrons non liants ( $n$ ) qui peuvent être promues dans une orbitale non liante  $\sigma$ .
- \* **Des transitions  $n \rightarrow \pi^*$**  sont observées lorsque des atomes participent à la fois à une liaison  $\pi$  et possèdent des paires d'électrons non liants.
- \* **Des transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$**  correspondent aux molécules qui ont des doubles ou triples liaisons, ces molécules ont une orbitale  $\pi$  liante comme niveau occupé le plus haut et une orbitale  $\pi^*$  comme niveau inoccupé le plus bas. De telles transitions sont observées dans les composés aromatiques.

Les spectres électroniques d'absorption des ligands (Fig. III.1), ont été enregistrés en solution dans le DMSO à des concentrations de l'ordre de  $10^{-4}$  mol.L<sup>-1</sup>. Chaque spectre montre deux bandes d'absorption attribuées aux transitions électroniques  $\pi \rightarrow \pi^*$  et  $n \rightarrow \pi^*$ [70].

Le tableau III.5 énumère les valeurs expérimentales des longueurs d'ondes d'absorption et les transitions électroniques pour toutes les bandes d'absorption clairement identifiables.

Tableau III.5 : Spectre électronique d'absorption des ligands HL<sup>1-4</sup>.

Ligand	$\lambda$ (nm) (cm <sup>-1</sup> )	Attributions
HL <sup>1</sup>	300(33333)	$\pi \rightarrow \pi^*$
	359(27855)	$n \rightarrow \pi^*$
HL <sup>2</sup>	339(29498)	$n \rightarrow \pi^*$
	400(25000)	$n \rightarrow \pi^*$
HL <sup>3</sup>	354(28248)	$\pi \rightarrow \pi^*$
HL <sup>4</sup>	335(29850)	$\pi \rightarrow \pi^*$
	401(24937)	$n \rightarrow \pi^*$

Figure III.1 : Spectre UV-Visible des ligands HL<sup>1-4</sup> dans le DMS, (Cuve = 1 cm ; C = 10<sup>-4</sup> M).

### III.2. Analyse et caractérisation des complexes de cuivre (II)

La chimie de coordination des complexes de cuivre (II) avec des ligands coumariniques a fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces dernières années [71]. Leurs applications sont divers surtout en biologie où ils présentent des modèles intéressants à étudier. Dans cette partie, nous présentons les propriétés physico-chimiques et la caractérisation des complexes de Cuivre (II) avec des ligands hétérocycliques dérivés de coumarine.

#### III.2.a. Propriétés physico chimiques



Tous les complexes synthétisés sont solides et d'une remarquable stabilité à l'air et à température ambiante.



Des tests de solubilité réalisés sur l'ensemble des complexes révèlent qu'ils sont peu solubles dans l'eau, le méthanol et l'éthanol mais ils sont très solubles dans la DMF et le DMSO.

La détermination de la conductivité a été réalisée en solution à une concentration de  $10^{-3}$  M pour chaque complexe dans le DMSO à température de laboratoire. Les données conductimétriques ont indiqué que ces complexes sont des non électrolytes [72]. Les points de fusion des complexes formés sont supérieurs à  $222^{\circ}\text{C}$ .

Les propriétés physiques et les résultats analytiques de ces complexes sont regroupés dans le tableau III.6.

**Tableau III.6 :** Propriétés physico-chimiques des complexes.

Complexes	Aspect couleur	La structure chimique M(g/mol)					Pf (°C)	Rdt (%)	$\Lambda$ $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$
		%C	%H	%O	%N	%Cu			
CuL <sup>1</sup>		C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>9</sub> Cu (556,07)					250	65	1.7
		56,06	4,16	25,85	2,51	11,41			
CuL <sub>2</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>11</sub> Cu (588,06)					222	52	7.5
		53,02	3,94	29,88	2,38	10,79			

CuL <sup>3</sup>		C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>11</sub> Cu (588,06)					257	58	13.3
		53,02	3,94	29,88	2,38	10,79			
CuL <sup>4</sup>		C <sub>34</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>9</sub> Cu (656,10)					325	46	1.8
		62,16	4,14	21,91	2,13	9,67			

### III.2.b. Caractérisation des complexes par méthodes spectroscopiques

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

La comparaison des spectres infrarouge des ligands avec ceux des complexes correspondants nous permet l'identification des sites qui interviennent dans la formation des liaisons dans les chélates.

Le spectre IR du complexe CuL<sup>2</sup> pris comme exemple est illustré sur la figure III.2 et les autres spectres sont donnés (en annexe Figures III.1,2,3).

La coordination de l'ion métallique avec le ligand suppose l'apparition de nouvelles bandes de vibration et le déplacement et/ou disparition de quelques bandes sur le spectre IR des complexes correspondants.

Comparativement aux ligands correspondants, le pic attribué à la vibration de la liaison (C=O) du noyau de la coumarine reste pratiquement inchangée sur tous les spectres des complexes, ceci montre que le groupement n'est pas impliqué dans la complexation.

Un déplacement significatif est observé pour la vibration de la liaison C=O du groupement acétoacétyle soit de 9-25 cm<sup>-1</sup> ce qui montre la coordination des ligands à l'ion métallique par l'atome d'oxygène [73].

La bande de vibration d'élongation affectée à la liaison hydrogène formé par le groupement OH enolique située entre 3128-3380 cm<sup>-1</sup> dans le spectre du ligand HL<sup>1</sup> devient plus large après complexation, ce qui indique la coordination du ligand par l'atome d'oxygène et la présence des molécules d'eau de coordination [74]. Cette bande est disparue sur les spectres des complexes CuL<sup>2-4</sup>, ce qui peut être expliqué par la déprotonation des groupements -OH lors de leurs coordination à l'ion métallique [75].

Tableau III.7 : Principales bandes IR des ligands et de leurs complexes de cuivre (II) (en  $\text{cm}^{-1}$ ).

Composes	$\bar{\nu}$ (O-H) <sub>phé</sub>	$\bar{\nu}$ (O-H) <sub>énol</sub>	$\bar{\nu}$ (N-H) <sub>NH3</sub>	$\bar{\nu}$ (C=O) pyrone	$\bar{\nu}$ (C=O) acétoacétyl	$\bar{\nu}$ (C-O-C)	$\bar{\nu}$ (C-OH) <sub>phé</sub>	$\bar{\nu}$ (C-OH) <sub>énol</sub>	$\bar{\nu}$ (Cu-O)	$\bar{\nu}$ (Cu-N)
HL <sup>1</sup>	---	3380	---	1719	1607	1119	---	1299	---	---
[Cu(L <sup>1</sup> )(NH <sub>3</sub> )H <sub>2</sub> O]	---	---	3136	1722	1623	1122	---	1288	598	501
HL <sup>2</sup>	3124	3191	---	1720	1616	1111	1230	1266	----	---
[Cu(L <sup>2</sup> )(NH <sub>3</sub> )H <sub>2</sub> O]	3127	---	3357	1715	1591	1115	1233	1259	591	510
HL <sup>3</sup>	3118	3163	-----	1719	1609	1110	1218	1295	---	----
[Cu(L <sup>3</sup> )(NH <sub>3</sub> )H <sub>2</sub> O]	3130	---	3235	1716	1623	1118	1218	1287	493	569
HL <sup>4</sup>	----	3128	-----	1714	1600	1109	----	1293	----	----
[Cu(L <sup>4</sup> )(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	----	-----	-----	1718	1590	1104	----	1285	591	

Apparition de nouvelles bandes entre  $1220-1245\text{ cm}^{-1}$  et  $830-843\text{ cm}^{-1}$  sur les spectres des complexes  $\text{CuL}^{1-3}$  peut être attribuée à  $\delta$  (N-H) et  $\rho$  (N-H) respectivement de la molécule de  $\text{NH}_3$  lié à l'ion métallique [76].

Le mode de coordination des ligands est aussi confirmé par l'apparition de nouvelles bandes dans le domaine  $650-450\text{ cm}^{-1}$  qui peuvent être attribuées aux vibrations des liaisons Cu-O et Cu-N [77].

Les principales bandes IR des quatre complexes synthétisés sont regroupées dans le tableau III.7.

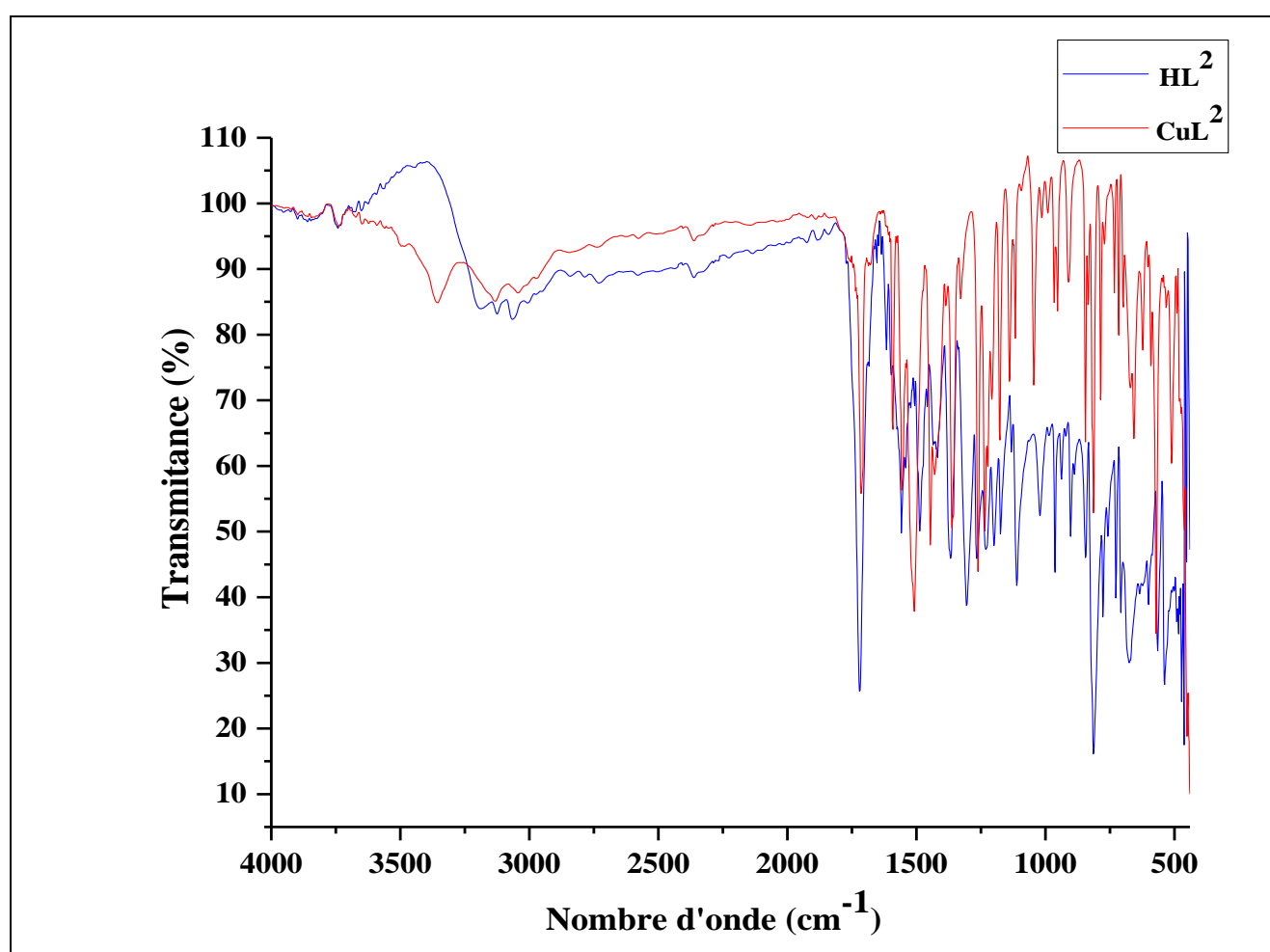


Figure III.2: Spectre IR de complexe du complexe  $\text{CuL}^2$

### ❖ Analyse par spectrophotométrie UV-Visible

La spectrophotométrie UV- Visible nous renseigne sur l'environnement du l'ion central dans les complexes.

L'interprétation détaillée des spectres Uv-visible des complexes de cuivre (II) sont généralement compliqués en raison de la distorsion de Jahn-Teller et de la faible symétrie de l'environnement autour de l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  [78].

Les ligands et leurs complexes présentent généralement le même nombre de bandes dans l'ultra-violet, par contre l'intensité et les maximums de ces dernières sont plus ou moins déplacés vers les grandes longueurs d'onde pour le complexe  $\text{CuL}^1$  et vers les faibles longueurs d'onde pour le reste des complexes. De plus, de nouvelles bandes apparaissent dans le visible confirmant ainsi la formation des complexes.

Les différents spectres Uv-visible (Figure III.3) des complexes de cuivre (II) en solution dans le DMSO ont été enregistrés dans la gamme de 200-1000 nm, à des concentrations de  $10^{-4}\text{M}$  et  $10^{-3}\text{M}$  pour les deux domaines ultra-violets et visible respectivement. Les maxima des bandes d'absorption et leurs affectations probables sont donnés dans le tableau III.8.

Les spectres électroniques Uv-visible des complexes  $\text{CuL}^{1-4}$  (Figure III.3) montrent dans le domaine ultraviolet deux bandes d'absorption situées à  $38461\text{-}30769\text{cm}^{-1}$  et à  $27472 - 25641\text{cm}^{-1}$  dues respectivement aux transitions intra-ligand  $\pi \rightarrow \pi^*$  et  $n \rightarrow \pi^*$ , confirmant l'existence des ligands dans les complexes [79].

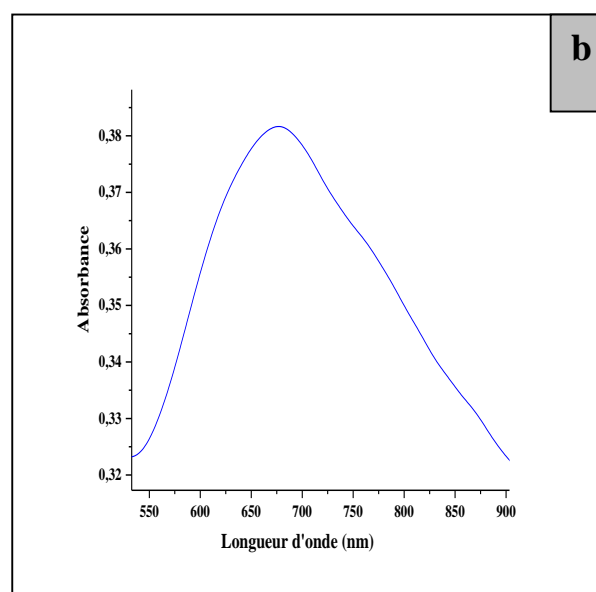
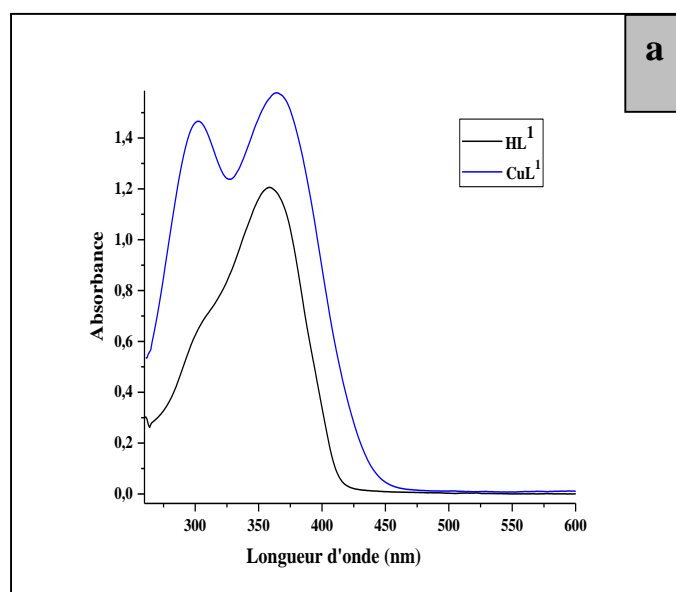
Les spectres d'absorption électroniques des complexes  $\text{Cu-L}^{1-3}$  présentent une large bande unique de faible intensité dans la région  $13055\text{-}16000\text{ cm}^{-1}$ . La largeur de la bande est attribuée en raison des transitions  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ ,  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$  et  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$ , qui sont similaires en énergie et ne donnent lieu qu'à une seule large bande d'absorption, et la largeur de la bande est due à la distorsion dynamique de Jahn-Teller. Ces données suggèrent que le complexe Cu (II) a une géométrie octaédrique déformée [80].

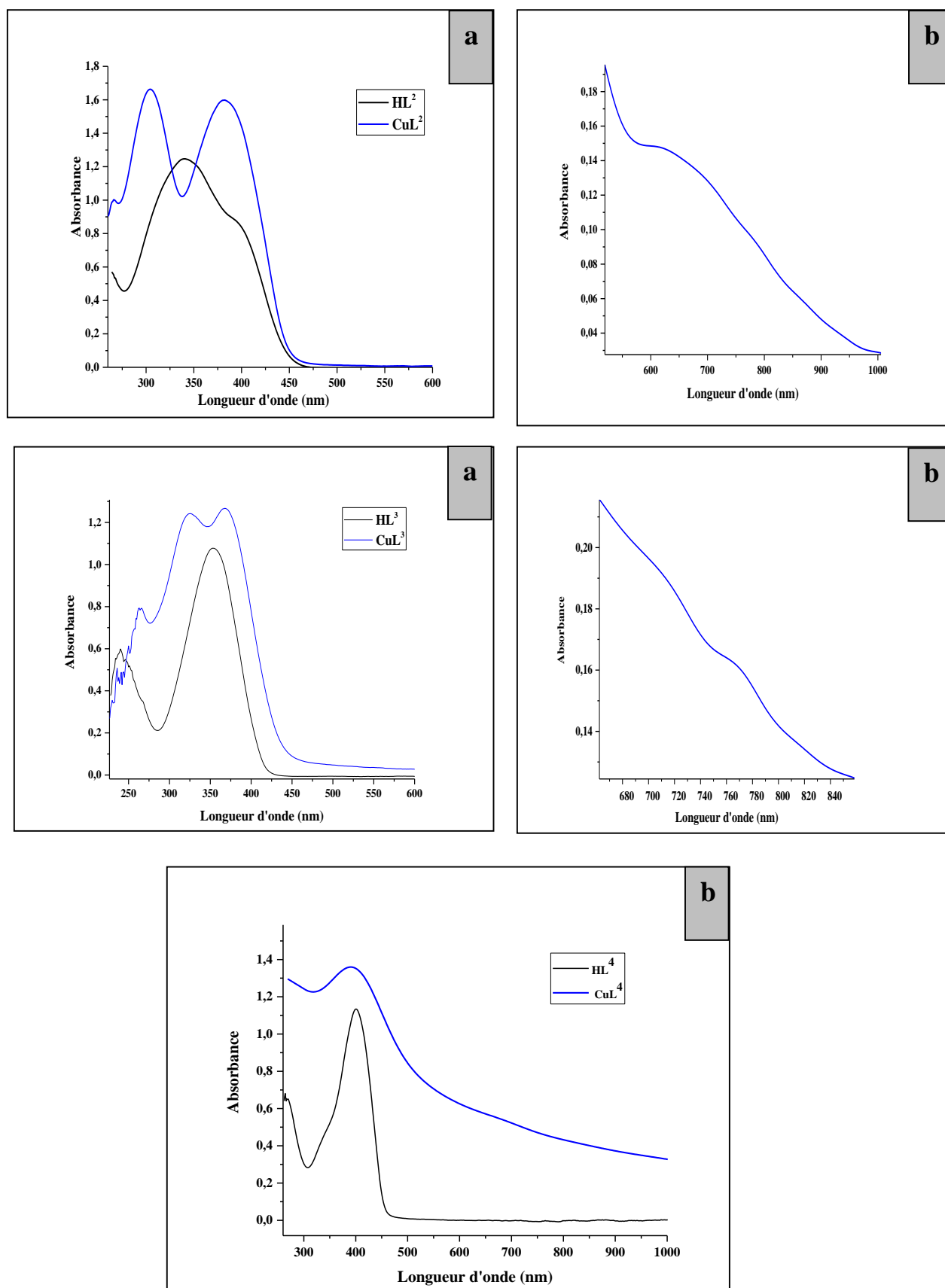
Les ions cuivre (II) dans les champs de ligands tétraédriques ne montrent aucune bande d'absorption électronique dans la région  $20\ 000 - 10\ 000\text{ cm}^{-1}$ . A l'exception de la bande située à  $25641\text{ cm}^{-1}$  attribué à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  du ligand  $\text{HL}^4$ , le spectre UV-visible du complexe  $\text{CuL}^4$  ne montre aucune bande d'absorption dans le visible, ceci indique que le centre Cu (II) a une géométrie tétraédrique [81].

Ce résultat confirme l'analyse spectrométrie IR qui a montré l'absence de pic caractéristique de l'eau et de  $\text{NH}_3$  coordonnés au métal central.

Tableau III.8 : Spectroscopie électronique des complexes de Cu (II)

Complexes	Longueur d'onde $\lambda$ (nm)	Nombre d'ondes $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Coefficient d'absorption molaire ( $\epsilon$ : L. mole <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	Transitions électroniques
<b>CuL<sup>1</sup></b>	301	33222	14699	$\pi \rightarrow \pi^*$
	364	27472	15830	$n \rightarrow \pi^*$
	675	14815	380	${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$ ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$
<b>CuL<sup>2</sup></b>	304	32895	16630	$\pi \rightarrow \pi^*$
	381	26247	15970	$n \rightarrow \pi^*$
	625	16000	147	${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$ ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$
<b>CuL<sup>3</sup></b>	263	38023	7870	$\pi \rightarrow \pi^*$
	324	30864	12400	$\pi \rightarrow \pi^*$
	368	27174	12690	$n \rightarrow \pi^*$
	766	13055	163	${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$ ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$
<b>CuL<sup>4</sup></b>	390	25641	13606	$n \rightarrow \pi^*$



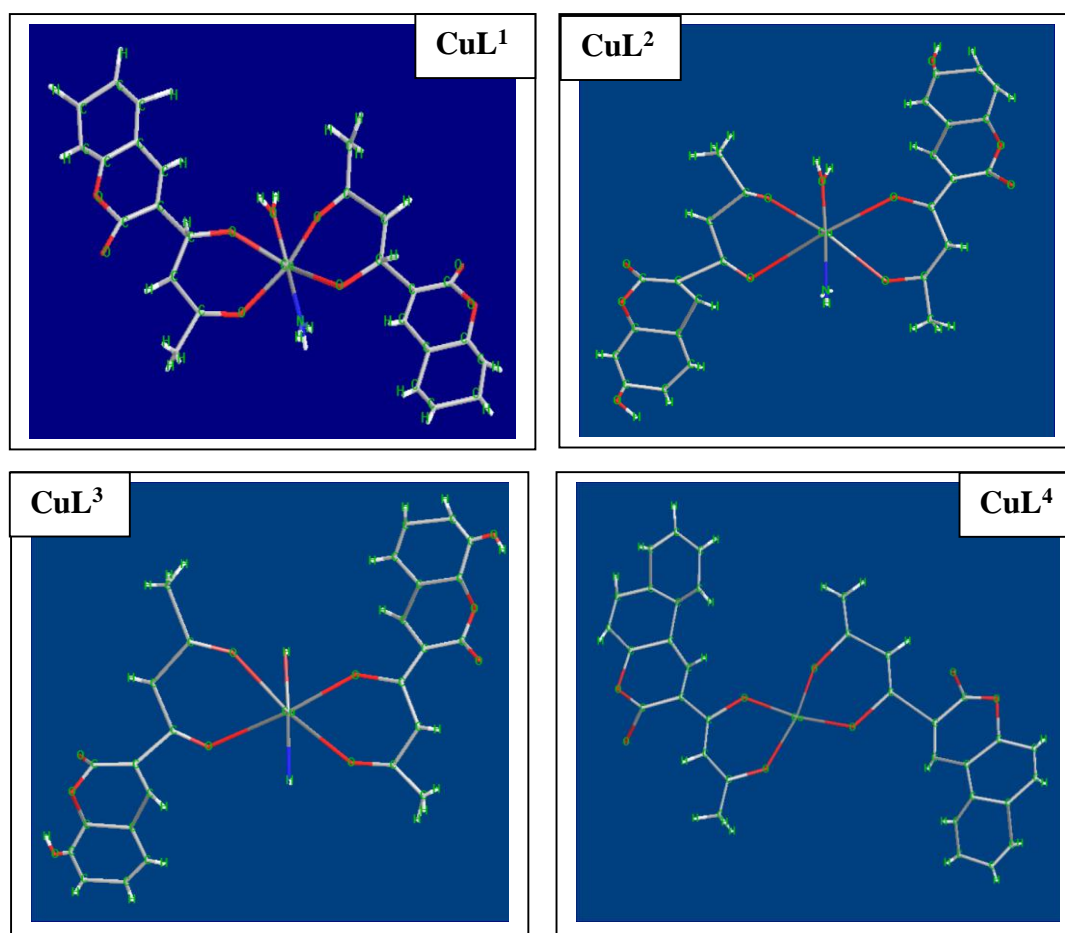


**Figure III.3 :** Spectres électroniques des complexes Cu (II) dans le DMSO :((a),  $c = 10^{-4} \text{M}$ )  
et ((b),  $c = 10^{-3} \text{M}$ ).

### III.3. Schémas structuraux proposés

L'ensemble des données analytiques et les résultats spectrométriques révèlent que les complexes  $\text{CuL}^{1-3}$  synthétisés ont une géométrie octaédrique dont le rapport métal/ligand égal à 1/2. Les ligands se sont liés de manière bidentée à travers les atomes d'oxygènes du groupement acétoacétyle, la sphère de coordination est complétée par une molécule d'eau d'hydratation et une molécule de  $\text{NH}_3$ . Tandis que le complexe  $\text{CuL}^4$  adopte une géométrie tétraédrique autour de l'atome central.

Les schémas structuraux suivants (Figure III.4) sont proposés pour les quatre complexes de cuivre (II) synthétisés.



**Figure III.4.** Structure proposée pour les complexes de cuivre (II).

### III.4. Comportement électrochimique des ligands et de leurs complexes

L'étude par voltamétrie cyclique des ligands HL<sup>1-4</sup> et de leurs complexes de cuivre a été effectuée à température du laboratoire dans le DMSO sur une électrode tournante en platine et une électrode de référence au calomel saturée (ECS), en utilisant le NaClO<sub>4</sub> comme électrolyte support et la vitesse de balayage de 100 mV.s<sup>-1</sup> a été fixée pour tous les voltamogrammes. Toutes les solutions ont été désoxygénées en faisant passer un courant du gaz N<sub>2</sub> dans la solution pendant au moins 15 minutes avant d'enregistrer les voltamogrammes.

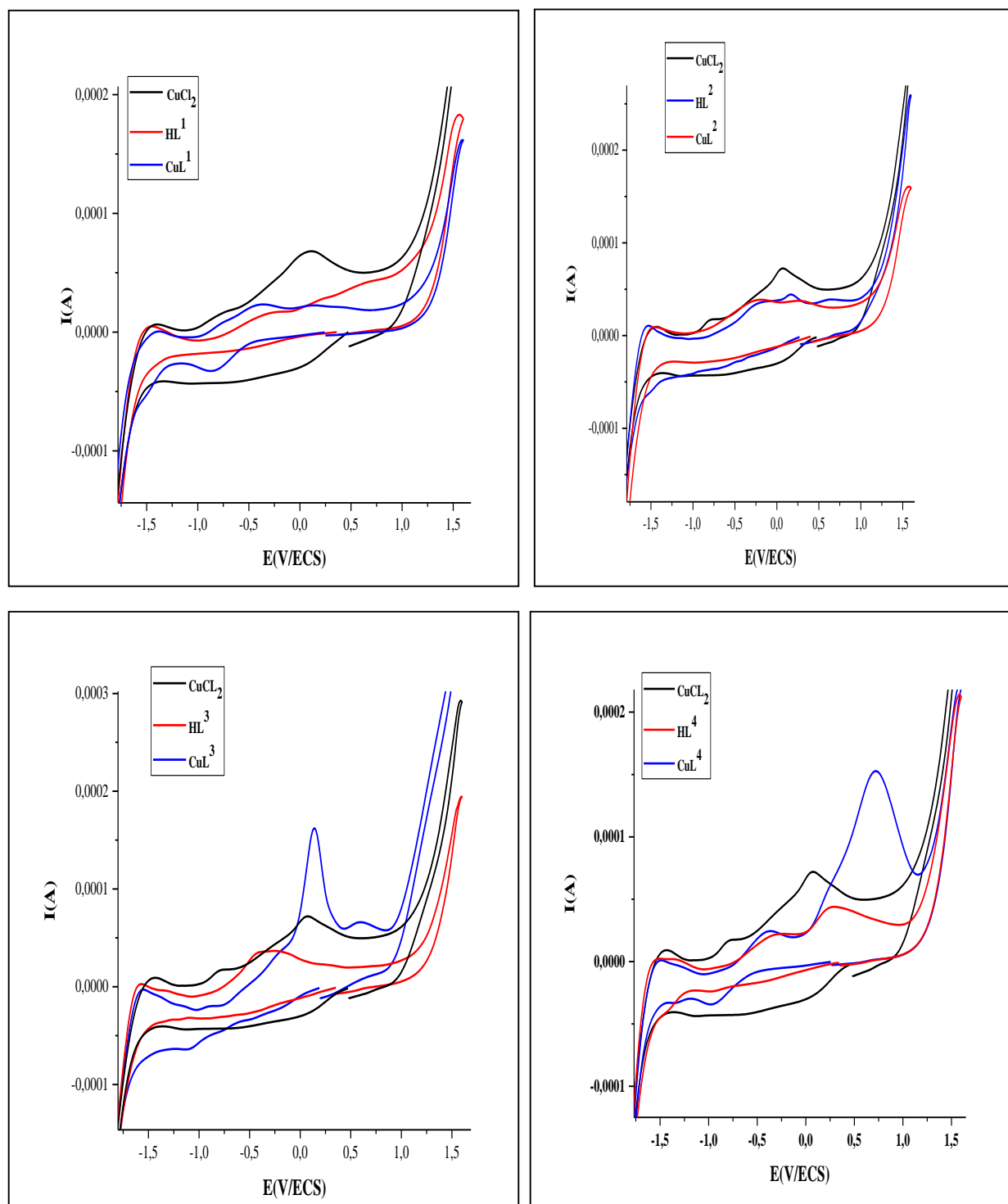
Il est à mentionner que l'électrolyte support NaClO<sub>4</sub> en solution de DMSO ne montre aucune activité redox dans le domaine de potentiel étudié. Les résultats électrochimiques obtenus pour les processus cathodiques des ligands et de sel cuivre (II) sont donnés dans le tableau III.9.

Le voltamogramme cyclique du sel de cuivre (II) CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (Fig.III.5) montre dans le domaine des potentiels négatifs un pic de réduction très large attribué à la réduction successive de Cu(II)/C(I) et Cu(I)/Cu(0) et deux pics anodiques situés à -1.44V/ECS et -0.78V/ECS assignés à l'oxydation des espèces réduites. Dans la région anodique, on observe un pic d'oxydation sans réponse cathodique attribué à l'oxydation du couple Cu(II)/Cu(III).

Dans le domaine des potentiels négatifs, le voltamogramme cyclique des ligands (Fig.III.5) affiche deux ondes cathodiques correspondant à un processus de réduction irréversible dus aux groupements insaturés (C=O). Côté anodique entre 0.266-0.747 V/ECS, une oxydation est observée sans réponse cathodique attribuée à l'oxydation du groupement OH énolique et/ou OH phénolique. Le potentiel de réduction des groupements C=O dans les ligands est affecté par le substituant sur la coumarine.

**Tableau III.9 :** Résultats électrochimiques de la réduction des ligands HL<sup>1-4</sup> et de CuCl<sub>2</sub> avec 0,1 M NaClO<sub>4</sub> dans le DMSO.

Composés	E <sub>pc</sub> (mV)	E <sub>pa</sub> (mV)	ΔE (mV)	i <sub>pa</sub> / i <sub>pc</sub>
CuCl <sub>2</sub>	-1145	-1434	289	0.22
	-754	-770	16	0.41
HL <sup>1</sup>	-1502	-1507	5	0.22
	-546	-230	316	0.12
HL <sup>2</sup>	-1026	-1516	490	0.38
	-545	-230	315	1.59
HL <sup>3</sup>	-1196	-1572	376	0.08
	-549	-380	169	1.29
HL <sup>4</sup>	-1433	-1373	60	0.05
	-994	-256	738	0.94



**Figure III.5 :** Voltammogrammes cycliques de  $\text{CuCl}_2$ , de ligands et de leurs complexes de  $\text{Cu(II)}$

Après avoir étudié le comportement électrochimique des ligands libres, nous avons procédé à l'étude du comportement électrochimique de leurs complexes de cuivre et ce dans les mêmes

conditions. Les résultats des processus cathodiques tirés des voltamogrammes cycliques des complexes sont regroupés dans le tableau III.10.

**Tableau III.10 :** Résultats électrochimiques de la réduction des complexes de cuivre avec 0,1 M NaClO<sub>4</sub> dans le DMSO.

Composés	E <sub>pc</sub> (mV)	E <sub>pa</sub> (mV)	ΔE (mV)	i <sub>pa</sub> / i <sub>pc</sub>
CuL <sup>1</sup>	-1505	-1400	105	0.04
	-874	-747	127	0.27
	---	-367	---	---
CuL <sup>2</sup>	-1031	-1526	88	0.282
	-713	-188	457	0.952
	-428	---	---	---
CuL <sup>3</sup>	-1119	-1555	359	0.10
	-756	-199	557	1.09
	-491	---	---	---
CuL <sup>4</sup>	-1343	-1492	149	0.03
	-976	-365	611	0.71

E<sub>pc</sub> et E<sub>pa</sub> sont respectivement les pics des potentiels cathodique et anodique ; ΔE = |E<sub>pa</sub> - E<sub>pc</sub>|.

La comparaison du voltamogramme des complexes avec celui du ligand correspondant et celui du sel métallique, nous a permis d'attribuer les pics de réduction observés sur le voltamogramme des complexes de sorte que le pic situé de -0.713 – -0.976 V/ECS avec une association anodique entre -0.188 – -0.891V/ECS est dû à l'oxydo-réduction du métal Cu (II) en Cu(I) [82], ceci confirme la présence du cuivre dans les complexes. Les autres pics sont assignés aux processus de réduction au sein du ligand.

Il ressort des résultats du tableau III.10 que pour les systèmes redox, le rapport du courant des pics anodiques à celui des pics cathodiques est très différent de l'unité ainsi que les valeurs de ΔE sont élevées ; ces valeurs sont significatives de l'irréversibilité des systèmes. D'autre part le potentiel de réduction au sein des ligands est affecté par la complexation et est déplacé vers les potentiels plus négatifs suggérant la difficulté de la réduction du ligand HL<sup>3</sup> après complexation.

Coté anodique, le voltamogramme cyclique des complexes CuL<sup>1</sup> et CuL<sup>4</sup> comparé à celui du ligand correspondant montre la disparition du pic attribué au groupement OH énolique ce qui confirme la coordination du ligand avec le cuivre par l'atome d'oxygène de ce groupement. La vague d'oxydation sans association cathodique située entre 0.214 et 0.717 V/ECS est attribuée à l'oxydation

de Cu (II)/Cu (III) [83]. D'autre part, les voltammogrammes des complexes  $\text{CuL}^2$  et  $\text{CuL}^3$  ont montré en plus du pic attribué à l'oxydation de Cu (II) un autre pic anodique vers les potentiels plus positifs qui peut être attribué à l'oxydation du OH phénolique.

### III.5. Activités biologiques

#### III.5.1. Activité antibactérienne

Des tests de l'activité antibactérienne réalisés sur les extraits des ligands coumariniques et leurs complexes de cuivre ainsi que celle du solvant DMSO seul comme témoin, ont fait l'objet d'une étude sur trois souches bactériennes : *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

L'évaluation qualitative de l'activité antimicrobienne des extraits sur les trois bactéries a été faite par la méthode des aromatogrammes, une méthode de diffusion des disques sur un milieu gélosé MH. Le pouvoir antimicrobien est obtenu par la mesure des diamètres des zones d'inhibition (mm).

L'échelle d'estimation de l'activité antimicrobienne est donnée par MOERIRA et al [84]. Ces auteurs ont classé le diamètre des zones d'inhibition (D) de la croissance microbienne comme suit :

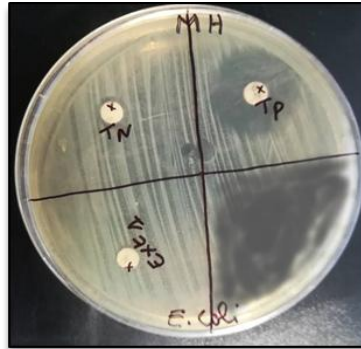
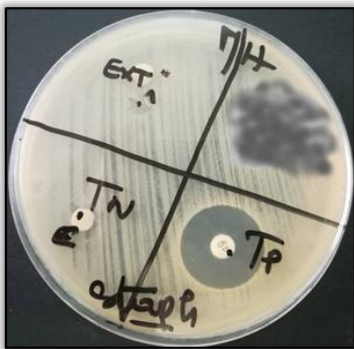
- Non sensible (-) :  $D \leq 8\text{mm}$
- Sensible (+) :  $9 \leq D \leq 14\text{mm}$
- Très sensible (++) :  $15 \leq D \leq 19\text{mm}$
- Extrêmement sensible (+++) :  $D \geq 20\text{mm}$

Après 24 heures d'incubation à  $37^\circ\text{C}$ , les zones d'inhibition observées autour des disques imprégnés des différents extraits étudiés ont été mesurées. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure III.6.

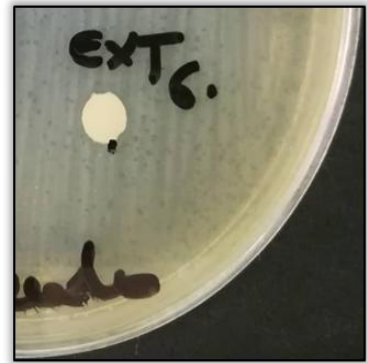
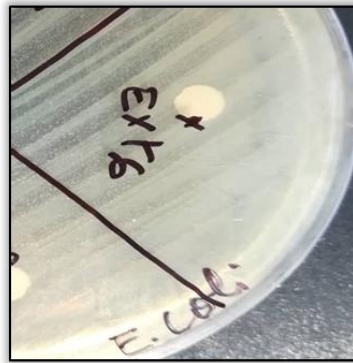
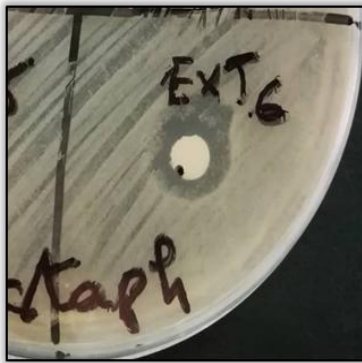
Staphylococcus Aureus  
ATCC 25923

Escherichia Coli ATCC  
25922

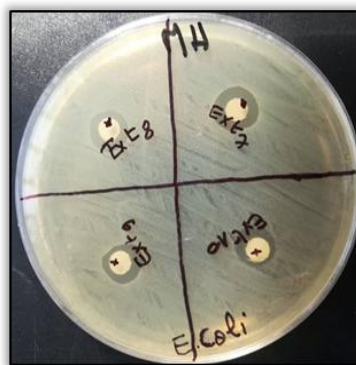
Pseudomonas Aeruginosa  
ATCC 27853



TN : témoin négatif (DMSO) TP : témoin positif ( ATB) Ext1 : L<sup>1</sup> (3,acétoacétylcoumarine)



Ext6 : L<sup>3</sup>



Ext7: CuL<sup>3</sup>

Ext8: CuL<sup>1</sup>

Ext9: CuL<sup>2</sup>

Ext10: L<sub>2</sub>

Figure III.6 : Zones d'inhibition des produits testés.

Ensuite l'activité antibactérienne des composés testés ont été comparée à celle d'un antibiotique de référence (ATB). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.11 et illustrés sur la figure III.7.

**Tableau III.11 :** Diamètre de zone d'inhibition en (mm) des ligands L<sup>1-3</sup> et de leurs complexes métalliques avec le cuivre (II) ainsi que de l'antibiotique de référence "gentamicine 30µg".

Souche bactérienne	Diamètre de zone d'inhibition en mm						
	L <sup>1</sup>	CuL <sup>1</sup>	L <sup>2</sup>	CuL <sup>2</sup>	L <sup>3</sup>	CuL <sup>3</sup>	ATB
S.Aureus	12	12	19	20	14	16	23
E. Coli	6	6	12	14	10	10	26
P. Aeruginosa	-	-	11	11	6	9	21

(-) pas d'inhibition.

Il est à noter qu'aucune zone d'inhibition n'a été observée pour le solvant DMSO seul. Ce qui laisse considérer 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.

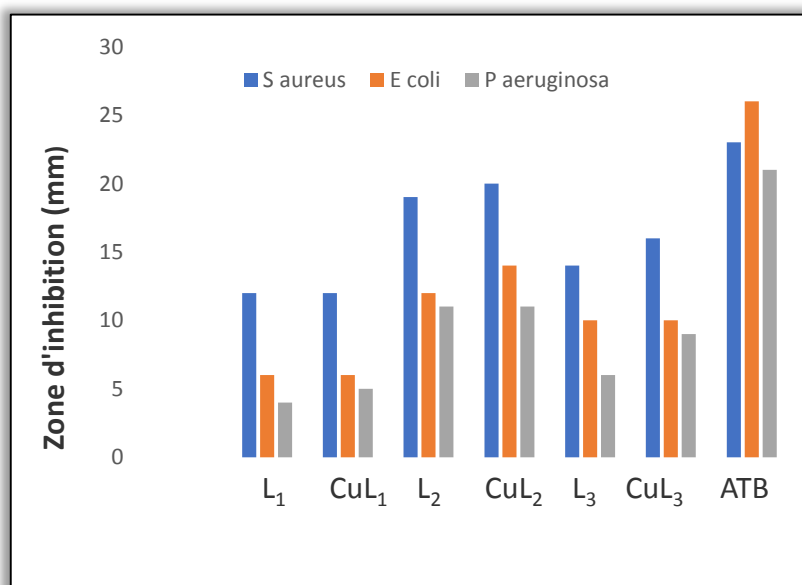
D'après les résultats de l'étude (in-vitro) obtenus, les souches bactériennes se comportent différemment vis-à-vis des produits testés.

En effet, les bactéries à gram négatif Escherichia Coli et Pseudomonas Aeruginosase sont révélées résistantes et plus complexes que celle de staphylocoques (bactérie à Gram positif). Plusieurs travaux ont mis en évidence la grande sensibilité des bactéries Gram (+) par rapport aux Gram (-). Ceci peut être attribué à la différence entre les couches externes des bactéries Gram (-) et Gram (+) [85]. Les bactéries Gram (-), indépendamment de la membrane des cellules, possèdent une couche additionnelle à la membrane externe, qui se compose des phospholipides et des protéines, cette membrane est imperméable à la plupart des molécules [86].

La souche Staphylococcus aureus semble être l'espèce la plus sensible, elle est très sensible vis-à-vis des produits L<sup>2</sup> et CuL<sup>2</sup> qui inhibent de façon considérable la croissance de la bactérie avec des diamètres d'inhibition de 19 mm et 20 mm respectivement.

L'hypersensibilité de la souche Staphylococcus aureus peut s'expliquer probablement par la nature des parois des bactéries Gram (+) qui est dépourvue de membrane externe et qui semble être

sensible aux changements environnementaux externes, tels que la température, le pH, et les extraits naturels [87].



**Figure III.7 :** Diamètres des zones d'inhibition des ligands L<sup>1-3</sup> et de leurs complexes.

Les ligands L<sup>2</sup> et L<sup>3</sup> présente une bonne activité sur toutes les bactéries testées comparée à celle de l'antibiotique utilisé, avec une zone d'inhibition qui s'étend entre 11 – 20 mm, cela est probablement dû à la nature du substituant sur l'anneau coumarinique, contrairement au L<sup>1</sup> qui présente une faible activité antibactérienne particulièrement sur les bactéries de Gram (-).

Nous remarquons ainsi clairement, que la présence du groupement hydroxyle dans les ligands (L<sup>2</sup> et L<sup>3</sup>) joue un rôle major dans ce test, mais cet effet est désactivé pour ligand L<sup>1</sup>.

De plus, l'activité antibactérienne des complexes est plus élevée que celles du ligand libre, ce qui indique que la coordination des ligands au cuivre augmente leurs activités. Les complexes du cuivre inhibent de façon remarquable la croissance bactérienne. Il a été suggéré que la complexation réduit la polarité de l'ion métallique principalement en raison du partage partiel de sa charge positive avec des groupements donneurs dans le système de cycle de chélate entier. Ainsi, le processus de chélation augmente la nature lipophile de l'atome central, qui à son tour, favorise sa pénétration à travers la couche lipidique de la membrane bactérienne, permettant ainsi au complexe métallique de traverser la membrane plus facilement.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

À l'issue de ce mémoire nous avons pu synthétiser des dérivés de la 3-acétoacétylcoumarine par la méthode du reflux conventionnel du toluène en présence d'une base avec des rendements plus ou moins élevés. Les ligands : 3-acétoacétylcoumarine (HL<sup>1</sup>), 3-acétoacétyl-6-hydroxycoumarine (HL<sup>2</sup>), 3-acétoacétyl-8-hydroxycoumarine (HL<sup>3</sup>) et 3-acétoacétylbenzo[f]coumarine (HL<sup>4</sup>) ont été isolés à l'état de poudre afin, qu'ils soient caractérisés par des méthodes analytiques et spectroscopiques, en l'occurrence infrarouge, UV-Visible, RMN<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>RMN<sup>13</sup>C.

La pureté des ligands a été vérifiée par la CCM. Les spectres IR ont permis de caractériser les ligands en identifiant leurs principales fonctions. La spectrophotométrie UV-visible a montré la présence de bandes et des épaulements d'absorption attribuées aux transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$  et  $n \rightarrow \pi^*$  des groupements énole et C=O respectivement. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN <sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C) ont confirmé les structures des ligands.

Après la caractérisation des ligands, de nouveaux complexes de cuivre avec les quatre ligands ont été synthétisés. Cette complexation a conduit à la formation des monomères de composition M : L est de 1 : 1. Les faibles valeurs de la conductivité molaire indiquent que tous les complexes sont non électrolytes.

L'analyse des complexes par spectroscopie infrarouge a révélé la coordination du ligand avec le métal. Cette étude s'est faite en comparant les spectres des complexes à ceux des ligands correspondants. Pour tous les complexes le ligand se lie au métal central de manière bidentate par les atomes d'oxygène.

La spectrophotométrie UV-Visible nous a permis de faire une supposition quant à la géométrie des complexes : octaédrique déformée pour les complexes Cu-L<sup>1-3</sup> et tétraédrique pour le complexe CuL<sup>4</sup>.

Lors de la partie électrochimique, nous avons étudié indépendamment les propriétés électrochimiques des complexes à base cuivre ainsi que celles de leurs précurseurs respectifs (ions et ligands). Cette étude s'est faite en comparant des voltamogrammes des complexes avec celui des ligands correspondants et celui du sel métallique, nous avons mis en évidence la présence de l'ion Cu<sup>2+</sup>, supposé occuper la position centrale, dans la structure du complexe formé, confirmant ainsi son obtention. Les autres pics sont assignés aux processus de réduction au sein des ligands.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à l'étude de l'activité biologique des ligands et des complexes correspondants. L'étude (in-vitro) effectuée sur trois souches bactériennes appartenant à des espèces différentes de bactéries (S.aureus, E.Coli et P.aeruginosa), a montré que les ligands

## Conclusion générale

---

hétérocycliques et leurs complexes de cuivre inhibent de façon remarquable la croissance des bactéries. Ainsi que les bactéries à Gram (+) montrent des zones d'inhibitions supérieures à celles observées chez les bactéries à Gram (-).

### Perspectives

Quant aux perspectives de ce travail, elles peuvent s'articuler autour des points suivants :

- Il serait intéressant de mener une étude plus approfondie avec d'autres techniques d'analyse physicochimique afin de confirmer notre étude notamment les mesures magnétiques, la Résonance paramagnétique électronique (RPE), l'analyse élémentaire et l'analyse gravimétrique.
- Il serait intéressant aussi de tester nos composés en les soumettant à des tests sur un certain nombre de cibles biologiques contre d'autres souches bactériennes et évaluer l'activité antifongique et anticancéreuse.
- Il serait intéressant de poursuivre notre travail par des études pharmaco-toxicologiques pour trouver la forme d'administration idéale dans le but de développer de nouvelles molécules thérapeutiques.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

- [1] A. Boughoual. 2018. Synthèse et caractérisation de composés de coordination antimicrobiens. Chimie de coordination. Université de Lyon ; Université Abbès Laghrour Khenchela (Algérie). Français. NNT: 2018LYSE1260. Tel-03228256.
- [2] A. Mishra, J. Rathod, D. Namera, S. Thakrar and A. Shah. 2014. International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy, 11(3), 193-201.
- [3] J.J. Zhu and J.G. Jiang. 2018. Molecular Nutrition and Food Research. 62(14), 1701073.
- [4] F. Fenanir. 2009. Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique contenant des ligands (base de schiff). Thèse de Magister : génie Pharmaceutique : Université Ferhat Abbas de Sétif.
- [5] M. Selvaganapathy and N. Raman. 2016. A Short Review. Journal of Chemical Biology and Therapeutics. 1(108), p. 1-17.
- [6] W.G. Solomos, C.B. Frhyhle. 2000. Chimie organique. 7<sup>ème</sup> édition. Dunod.
- [7] L. Lattafi. 2018. Synthèse et étude structurale des polymères de coordination à base de cadmium (ii) et de ligand chelatant N/O donneur. Mémoire de master : Chimie des Matériaux Université Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi.
- [8] W. Derafa. 2014. Synthèse de nouveau complexe de bases de schiff de métaux de transition non symétrique (manganèse ou fer) contenant un résidu molécule électrolymétrisable. Mémoire de Magister, Université de Sétif.
- [9] Cotton, F. Albert, Willkinson, Geoffrey, Gauss, Paul L. 1987. Basic Inorganic Chemistry, John Wiley & Sons Editions, 2<sup>ème</sup> édition.
- [10] I.R. Mortad. 2015. Complexes de cuivre avec des ligands de type salen : synthèse et caractérisation. Mémoire de Master : Chimie Inorganique et Environnement. Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen.
- [11] Z. Pi, J. Wang, B. Jiang, G. Cheng, and S. Zhou. 2015. Materials Science and Engineering: C, 46, 565-571.
- [12] J.E. Greedon, ED.R. Bruce Keng. John Wiley & Sons.1994. (ISBN0471936200).
- [13] K. Butsch, T. Gunther, A. Klein, K. Stirnat, A. Berkessel, J. Neudorfl. 2013. Inorganica. Chimica. Acta, 394, 237–246.

## Références bibliographiques

---

- [14] S. Sarkar, S. Biswas, K. Dey. 2008. *Spectrochimica Acta Part A*, 71, 1555-1561.
- [15] S. Sain, R. Saha, G. Mostafa, M. Fleck, D. Bandyopadhyay. 2012. *Polyhedron*, 82-88.
- [16] R. Mokhtari. 2012. Synthèse et caractérisation de complexes de Cu(II) et de Ni(II) avec la diméthylglyoxime, l'éthylènediamine, une série d'acides aminés et des bases azotées. Mémoire de Magister : chimie de l'environnement : Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou.
- [17] J.A.J. Jarvis, B.T. Kilbourn, P.G. Kandowston. 1971. *Acta Crystallogr.* 366.
- [18] W.C. Vosburg, G.R. Copper, *J. Am. Chem. Soc.* 1941. 63. 437.
- [19] H. LARAOUI. 2020 /2021. Support du cours Matière : Chimie Organique Approfondie Université Mohamed Khider De Biskra Faculté Des Sciences Exactes Et Sciences De La Nature Et De La Vie Département Des Sciences De La Matière P67.
- [20] J.A. Joule, K. Mills and G.F. Smith. 1995. 3<sup>rd</sup> Edition, CRC Press, London.
- [21] Brunton, J. *Pharmacognosie (Phytochimie, Plantes médicinales)*. 3<sup>ème</sup> édition, Paris, France.
- [22] A. Lacy, R. O'Kennedy. 2004. *PubMed*; 10(30):3797-3811.
- [23] N.L. Booth, N. Dejan, B. Richard, and E. Stacie. 2004. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 76, 511-516.
- [24] P. Azoulay, J. P. Reynier, G. Bolansard, M. Gasquet and P. Timon-David. 1986. *Acta Helv*, 61(12), p. 345-352.
- [25] K.V. Sashidhara, A. Kumar, M. Chatterjef, K.B. Rao, S. Singh, Vermaak, G. Palit. 2011. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 21, 1937.
- [26] (a) D.A. Ostrov, J.A. Hern Andez-Prada, P.E. Corsino, K.A. Finton, N. Le, T.C. Rowe. 2007. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 3688.  
(b) F. Chimenti, B. Bizzarri, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, S. Czrrzdori, D. Rivanera, Zicaria, M.M. Scaltrito, F. Sisto. 2010. *Bioorg Med Chem. Lett*, 20, 4922.
- [27] (a) I. Kostova, S. Bhatia, P. Grigorov, S. Balkansky, V.S. Parmar, Prasadak, L. Saso. 2011. *Curr Med Chem*, 18, 3929.  
(b) G.L. Xi, Z.Q. Liu. 2015. *J Agric Food Chem*, 63, 3516.
- [28] S.Sato. 2005. Coumarin rodenticides. In: *Drugs and Poisons in Humans*. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/3-540-27579-7\\_66](https://doi.org/10.1007/3-540-27579-7_66).

## Références bibliographiques

---

- [29] C. Tebarkh, F. Imerzoukene. 2012. Synthèse et caractérisation de quelques molécules anticoagulantes dérivés de la coumarine. Mémoire de Master : Chimie Pharmaceutique : Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.
- [30] G.S. Clark. nov-dec. 1995. Perfumer and Flavorist. 20 : P 23-34.
- [31] D.A. Egan, D. Cox, R. O'Kennedy, E. Moran, E. Prosser and R.D. Thornes. 1990. Drug Metabolism Reviews; 22,503-529.
- [32] J. Bruneton. 2009. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Lavoisier.
- [33] J. Bruneton, 1999. Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes médicinales, 3<sup>ème</sup> édition, Paris.
- [34] K. Fylaktakidou, D.J. Chadjipavlou-Litina, K.E. Litinas, and D.N. Nicolaide. 2004. Pub Med. 10 (30):3813-33.
- [35] Y. Miyake, A. Murakam, Y. Sugiyama, M. Isobe, K. Koshimizu, H. Ohigashi, J. Agric. 1999. Pub Med. 47 (8): 3151-3157.
- [36] K.V. Sashidhara, A. Kumar, M. Kumar, J. Sarkar, S. Sinha. 2010. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 20: 6504-6507.
- [37] A. Massimo Curini, C. Francesco Epifano, A. Federica Maltese, A. Maria Carla Marcotullio, B. Sylvia Prieto Gonzales and B. Juan Carlos Rodriguez. 2003. Csiro Publishing, 56: 59-60.
- [38] A.M. El-Agrody, M.S. Abd El-Latif, N.A. El-Hady, A.H. Fakery AH, Bedair. 2001. Molecules; 6: 519-527.
- [39] J. Yu, L. Wang, R.L. Walzem, E.G. Miller, L.M. Pike, B. Patil, J. Agric. 2005. Agricultural and Food Chemistry; 53: 2009-2014.
- [40] M. Campos Toimil, F. Orallo, L. Santana, E. Uriarte. 2002. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; 12:783-786.
- [41] Q. Zhang, L. Qin, and W. He. 2007. Planta Medica; 73:13-19.
- [42] T. Okamoto, T. Kawasaki, O. Hino. 2003. Biochem. Pharmacol, 65: 677-681.
- [43] K.S. Chen, C.C. Wu, F.R. Chang, M.Y. Chiang, W.Y. Wang, Y.C. Wu. 2003. Planta Medica, 69 : 654.

## Références bibliographiques

---

- [44] S.Y. Kang, K.Y. Lee, S.H. Sung, M.J. Park, and Y.C. Kim. 2001. *Journal of Natural Products*; 64:683-685.
- [45] S. Dall'Acqua, F. Maggi, P. Minesso, M. Salvagno, F. Papa, S. Vittori, and G. Innocenti. 2010. *Fitoterapia*, 81(8):1208-1212.
- [46] T. Masuda, M. Takasugi and V. Anetai. 1998. *Phytochemistry*, 47: 13-16.
- [47] H.Y. Zhang, and L.F. Wang. 2004. *Journal of Molecular Structure Theochem*. 673:199-202.
- [48] L. Pereira, F. Villinger, H. Wulff, A. Sankara narayanan, and G. Raman. 2007. *Experimental Biology and Medicine*; 232: 1338-1354.
- [49] J. Plumas, P. Drillat, M. Jacob, and M.J. Richard. 2003. *Bulletin Du Cancer*; 90: 763-770.
- [50] M. Kawase, H. Sakagami, N. Motohashi, H. Hauer, S.S. Chatterjee, and G. Spengler. 2005. Coumarin derivatives with tumor-specific cytotoxicity and multi drug resistance reversal activity. *In Vivo*. 19: 705-716.
- [51] F. Hadacek, C. Müller, A. Werner, H. Greger. and P. Proksch. 1994. *Journal of Chemical Ecology*, 2035-2054.
- [52] T. Ojala, S. Remes, P. Haansuu, H. Vuorela, R. Hiltunen, K. Haahtela and P. Vuorela. 2000. *Journal of Ethno pharmacology*. 73 (1-2) :299-305.
- [53] Anne-Claire. 2011. Toxicité et utilisation de quelques Fabaceae alimentaires et médicinales. Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie Université Henri Poin caré, Nancy 1 Faculté de Pharmacie P42.
- [54] J. Bruneton. 2005. *Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*. 3<sup>ème</sup> édition revue et augmentée : Editions Tec Doc ; Cachan : Éditions Médicales internationales. Paris, P618.
- [55] J. Bruneton. 1999. *Pharmacognosie photochimie plantes médicinales*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris: LAVOISIER.
- [56] A.U. Mandakmare, and M.L. Navwade. 1997. *Oriental Journal of Chemistry*, 155-158.
- [57] D.A. Egan, P. James, D. Cooke and R. O'Kennedy. 1997. *Cancer Letters*, 118-211.
- [58] M. Rajeshirke, R. Shah, Y. Pooman. 2012. *Der Pharmacia Sinica*, 3 (2), 239.
- [59] K. Patel, C. Jiten, R. Hitesh, K. Vishal. 2012. *Open Journal of Metal*, 2, 49.

## Références bibliographiques

---

- [60] A. Sathisha, N. Ullas, B. Shetti. 2008. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2338.
- [61] A. Altman, M.K. Coggeshall, T. Mustelin. 1990. *Adv Immunol*, 48, 227
- [62] M. Makhloufi-Chebli. 2009. Synthèses conventionnelles et sous irradiations micro-ondes de nouvelles séries chimiques d'intérêt biologiques. Dérivés de l'acide triacétique lactone TAL et de la 4-hydroxy-coumarine. Thèse de doctorat : Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene.
- [63] A. Benazouz. 2016. Synthèse de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêts thérapeutiques, valorisation en UV-visible et fluorescence. Thèse de doctorat : Chimie des Matériaux et de l'Environnement Option : Chimie Pharmaceutique : UMMTO Tizi Ouzou.
- [64] S.L. Percival. 2004. *Microbiology of water borne diseases*. ed. Amsterdam, Boston : Elsevier Academic Press, 480.
- [65] C. Van Delden, B.H. Iglewski. 1998. *Emerg Infect Dis*, 4, 551.
- [66] M.M. Dwork, S. Falkow. 2006. *Microbes at Work: From Wastes to Resources*. ed. New York : Springer, 1248.
- [67] H.C. Lin, S.H. Tsai, C.S. Chen, Y.C. Chang, C.M. Lee, Z.Y. Lai and C.M. Lin. 2008. *Biochemical Pharmacology*, 75, 1416-1425.
- [68] L.W. Xue, H.J. Zhang and P.P. Wang. 2019. *Acta Chimica Slovenica*, 66, 190-195.
- [69] M. Makhloufi-Chebli., M. Hamdi, A.M. Silva, F. Balegroune, J. Sos. *Alger. Chim.* 2008. Vol 18 (1), page 91-101.
- [70] M.S.S. Babu, P.G. Krishna, K.H. Reddy and G.H. Philip. 2009. *Main Group Chemistry*, 8(2), 101-114.
- [71] J. E. Pate, R. W. Cruse, K. D. Karlin, E. I. Solomon. 1987. *J. Am. Chem.* 624, 109.
- [72] W. J. Geary. 1971. *Coord. Chem. Rev.* 7, 81-122.
- [73] A. AL-Kawkabani. 2014. Nouvelles classes de ligands de composés organiques hétérocycliques. Pouvoir complexant et propriétés optiques. Applications. Thèse de Doctorat : chimie Organique appliquée : Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene.
- [74] S. Koc, A. Kose, E. Avici. 2016. *Eur. Chem. Bull*, 5(4), 132.

## Références bibliographiques

---

- [75] K. Siddappa, S.B. Mane, and D. Manikprabhu. 2014. *Bioinorganic Chemistry and Applications* (2014), Article ID 343540.
- [76] G. Alzuet, J. Casanova, J. A. Ramirez, J. Borrás, and O. Carugo. 1995. *J. Inorg. Biochem.*, 57, 219-234.
- [77] M. Gaber, N. El-Wakiel, K. El-Baradie and S. Hafez. 2018. *Journal of the Iranian Chemical Society*.
- [78] F.A. Cotton and G. Wilkinson. 1980. « *Advanced Inorganic Chemistry* », fourth Ed., John Wiley and Sons, New York.
- [79] J.do C. Almeida, D. A. Paixão, I.M. Marzano, J. Ellena, M. Pivatto, N.P. Lopes, A.M.D.C.Ferreira, E.C. Pereira-Maia, S. Guilardi, W. Guerra. 2015. *Polyhedron*, 89, p.1-8.
- [80] M. RajKarekal, V. Biradar, and M. Bennikallu Hire Mathada. 2013. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, ArticleID315972.
- [81] S. Thamizharasi, A. Venkata Rami Reddy, S. Balasubramanian. 1999. *Functional Polymers*, 40,143–153.
- [82] S. A. Pati I., S. N. Unki., A. D. Kulkarni., V. H. Naik., P. S. Badami. 2011. *Journal of Molecular Structure*, 985, 330–338.
- [83] M. Thomas, A. Kulandaisamy, and A. Manohar. 2012. *Int.J. ChemTechRes.*, 4(1), 247-257.
- [84] M.R. Moreira, A.G. Ponce, C.E. DelValle, S.I. Roura. 2005. *Leaving Water Temperature*, 565-570.
- [85] H. Falleh, R. Ksouri, K. Chaieb, N. Karray-Bouraoui, N. Trabelsi, M. Boulaaba, C. Abdelly. 2008. *C. R. Biologies*. 331: 372-379.
- [86] D. Georgantelis, I. Ambrosiadis, P. Katikou, G. Blekas, S.A. Georgakis. 2007. *Meat Science*. 76: 172-181.
- [87] C.W. Balentine, P.G. Crandall, C.A. O'Bryan, D.Q. Duong, F.W. Pohlman. 2006. *Meat Science*. 73: 413-421.

# **Annexe**

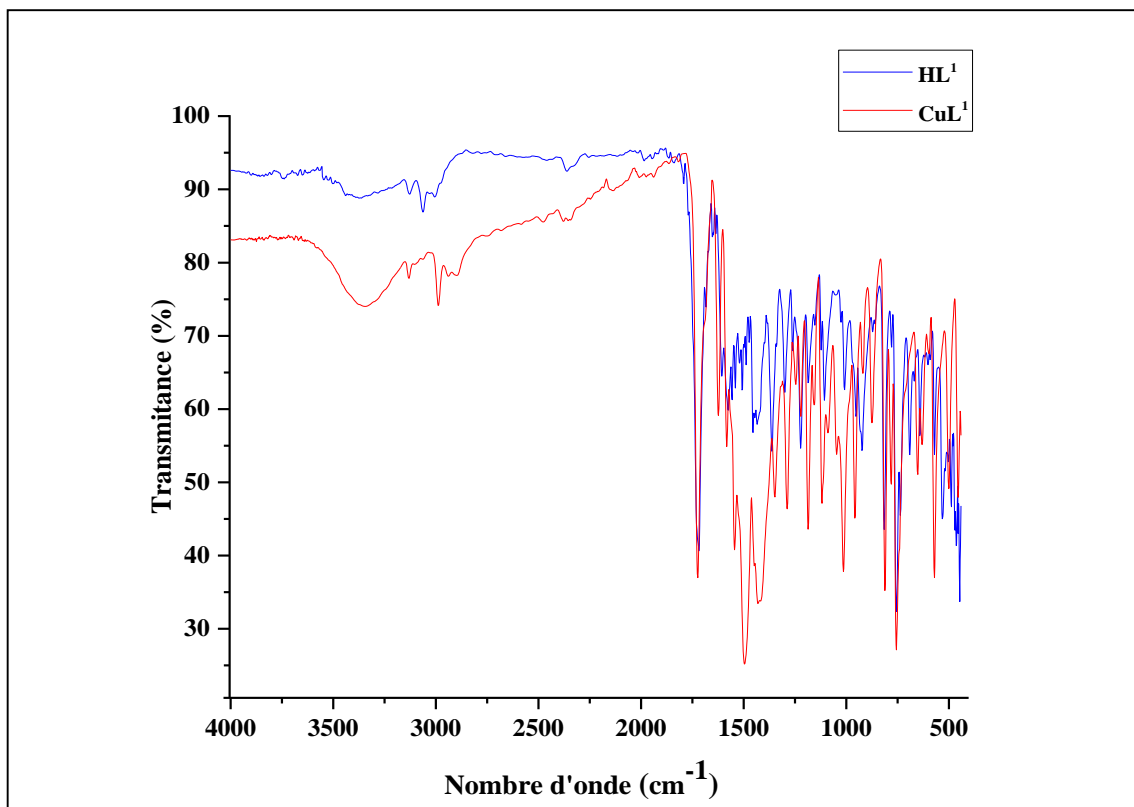


Figure III.1: Spectre IR de complexe du complexe CuL<sup>1</sup>

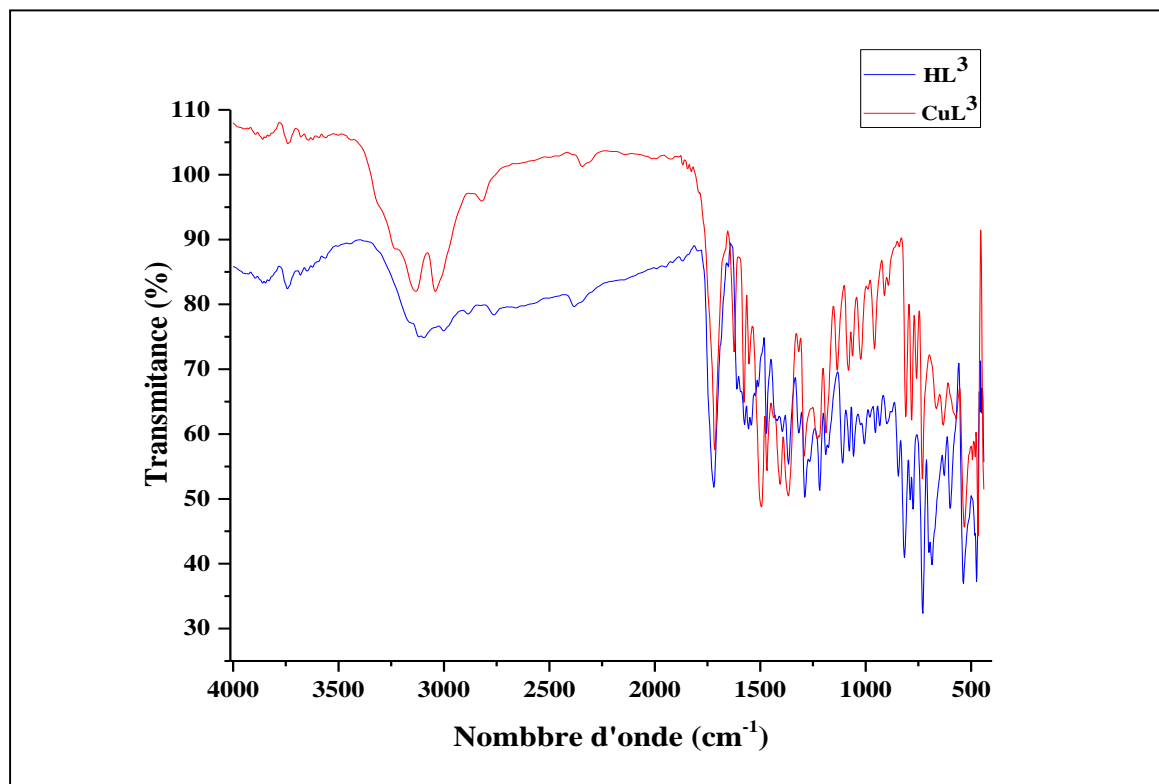


Figure III.2: Spectre IR de complexe du complexe CuL<sup>3</sup>

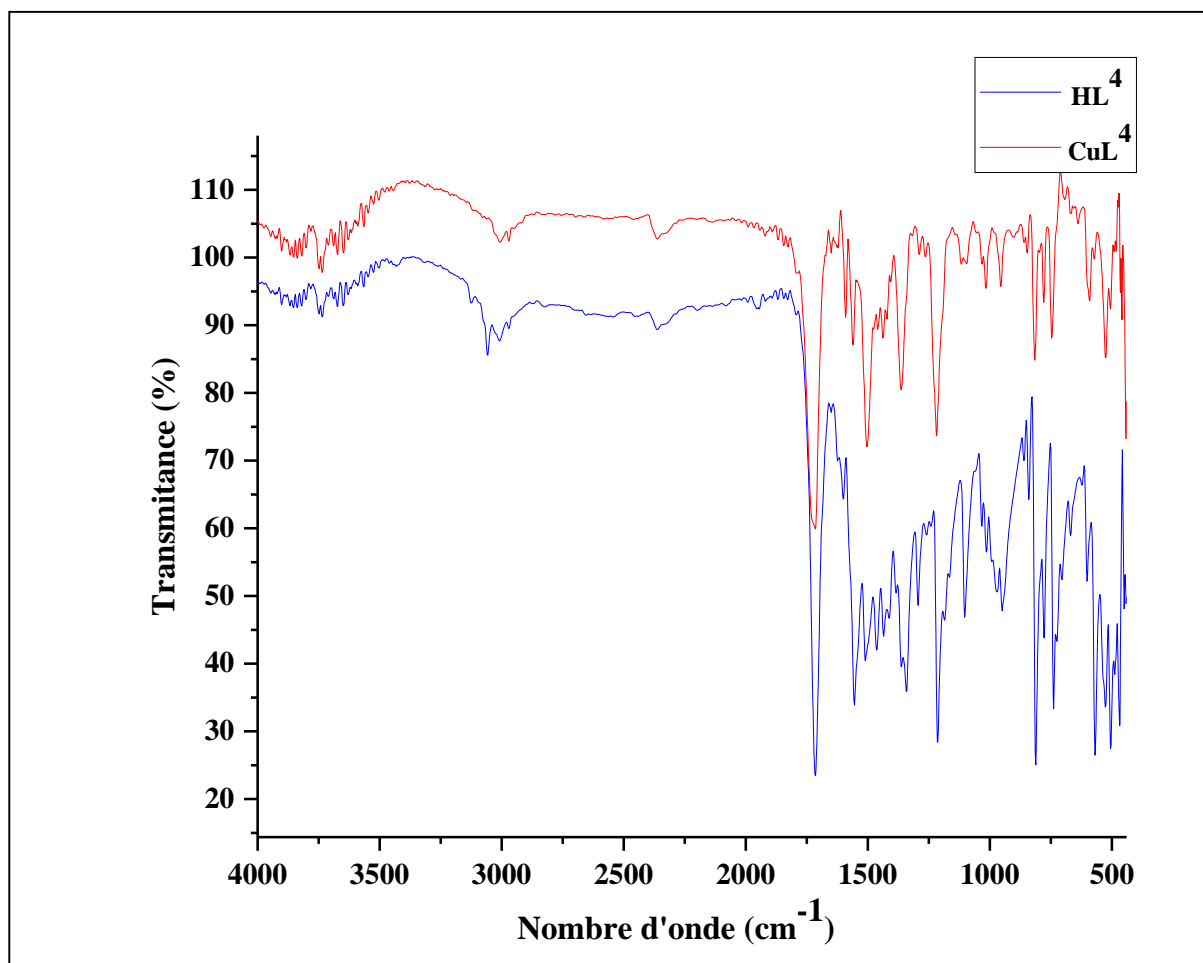


Figure III.3: Spectre IR de complexe du complexe CuL<sup>4</sup>

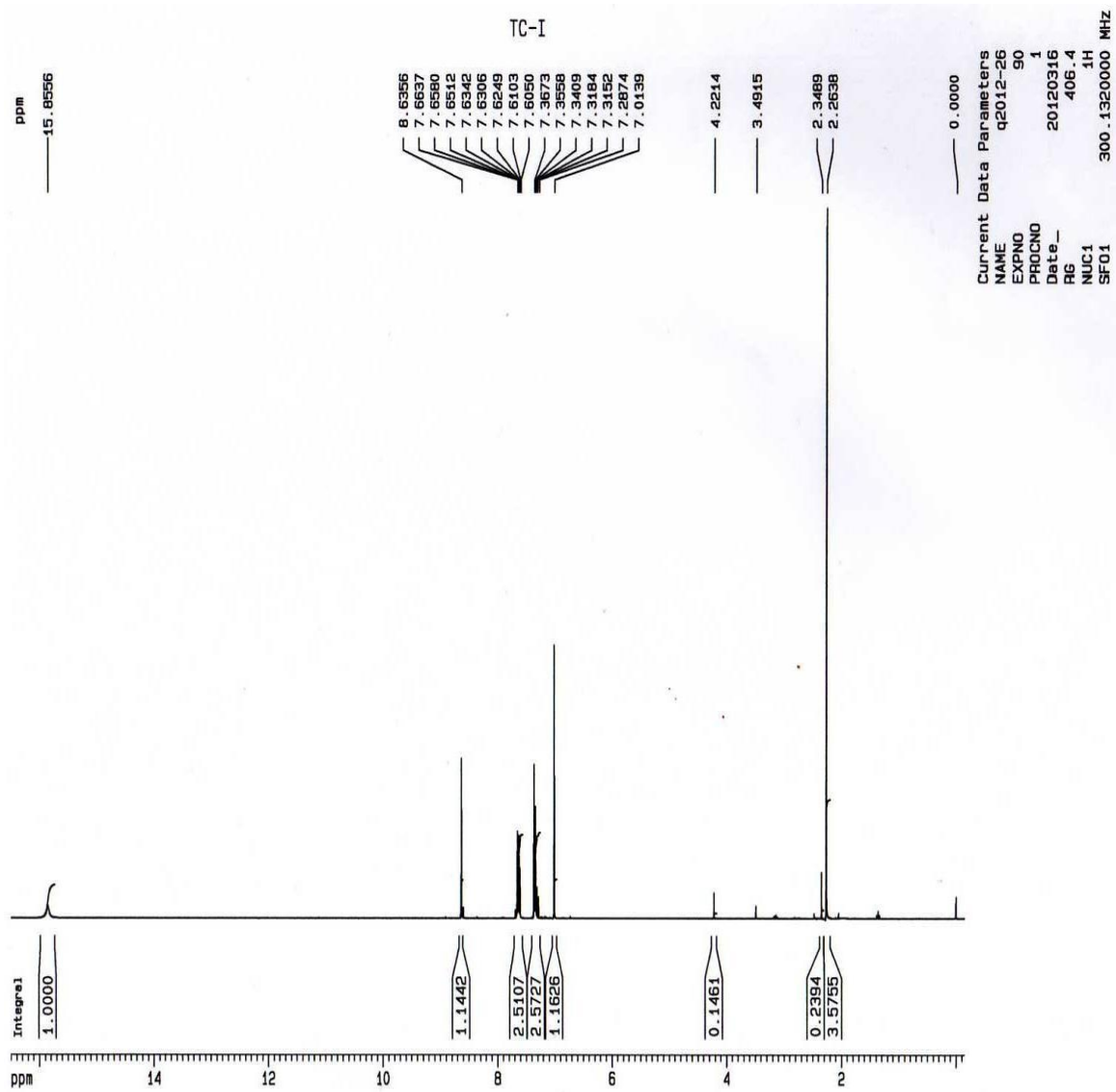


Figure III.4: Spectre RMN<sup>1</sup>H à 300.13 MHz du ligand HL<sup>1</sup>

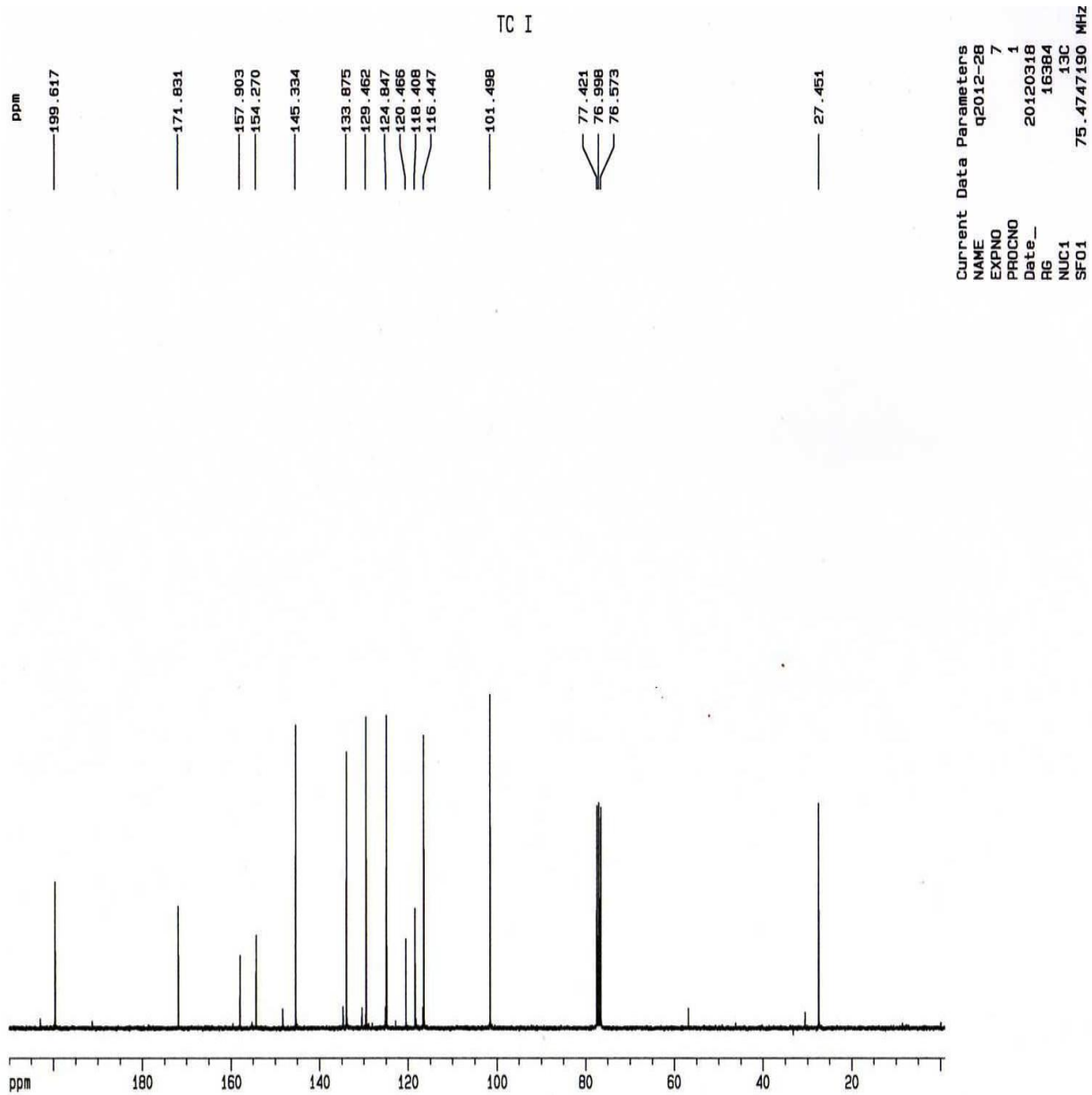


Figure III.5: Spectre RMN <sup>13</sup>C à 75.47 MHz du ligand HL<sup>1</sup>

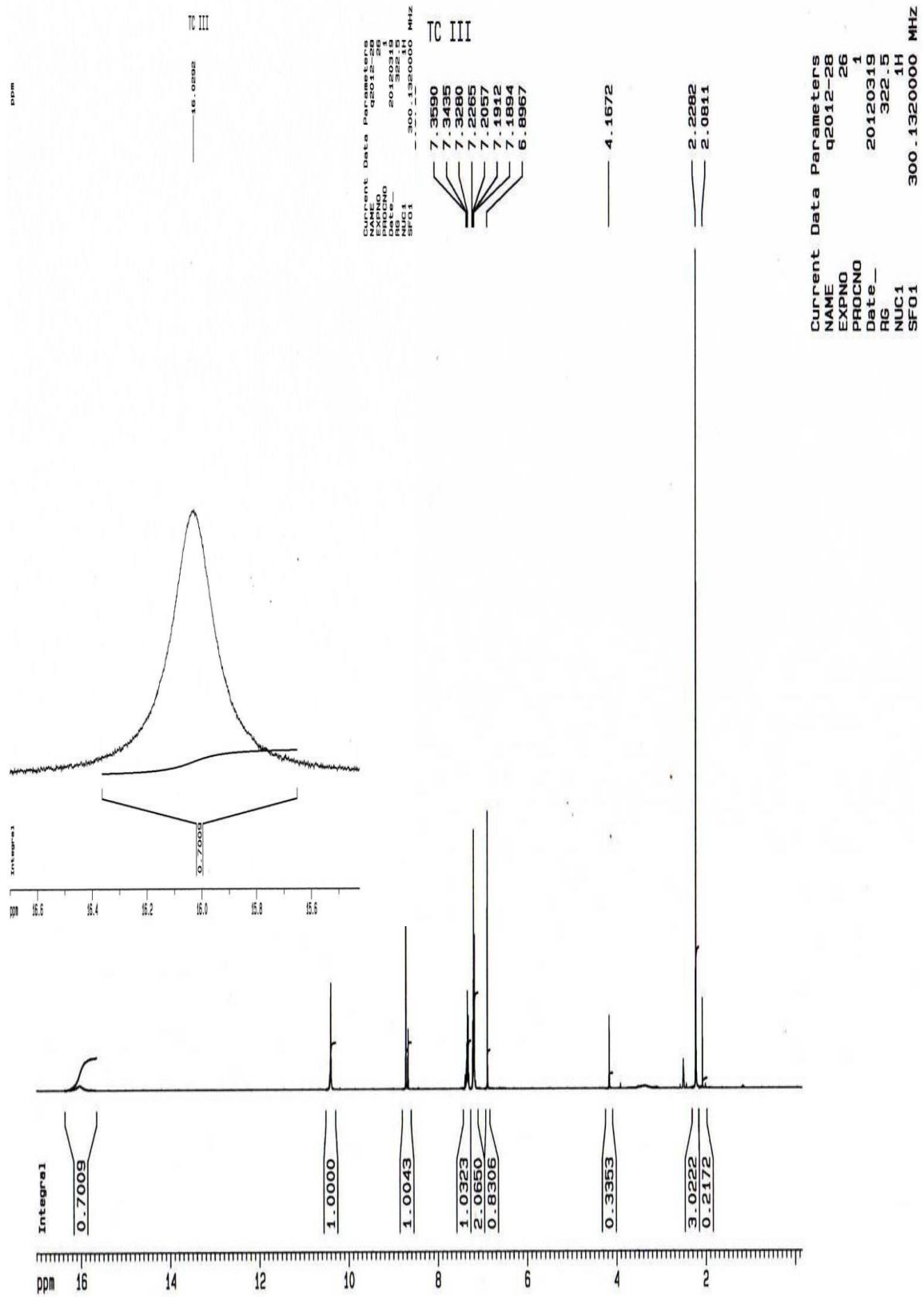
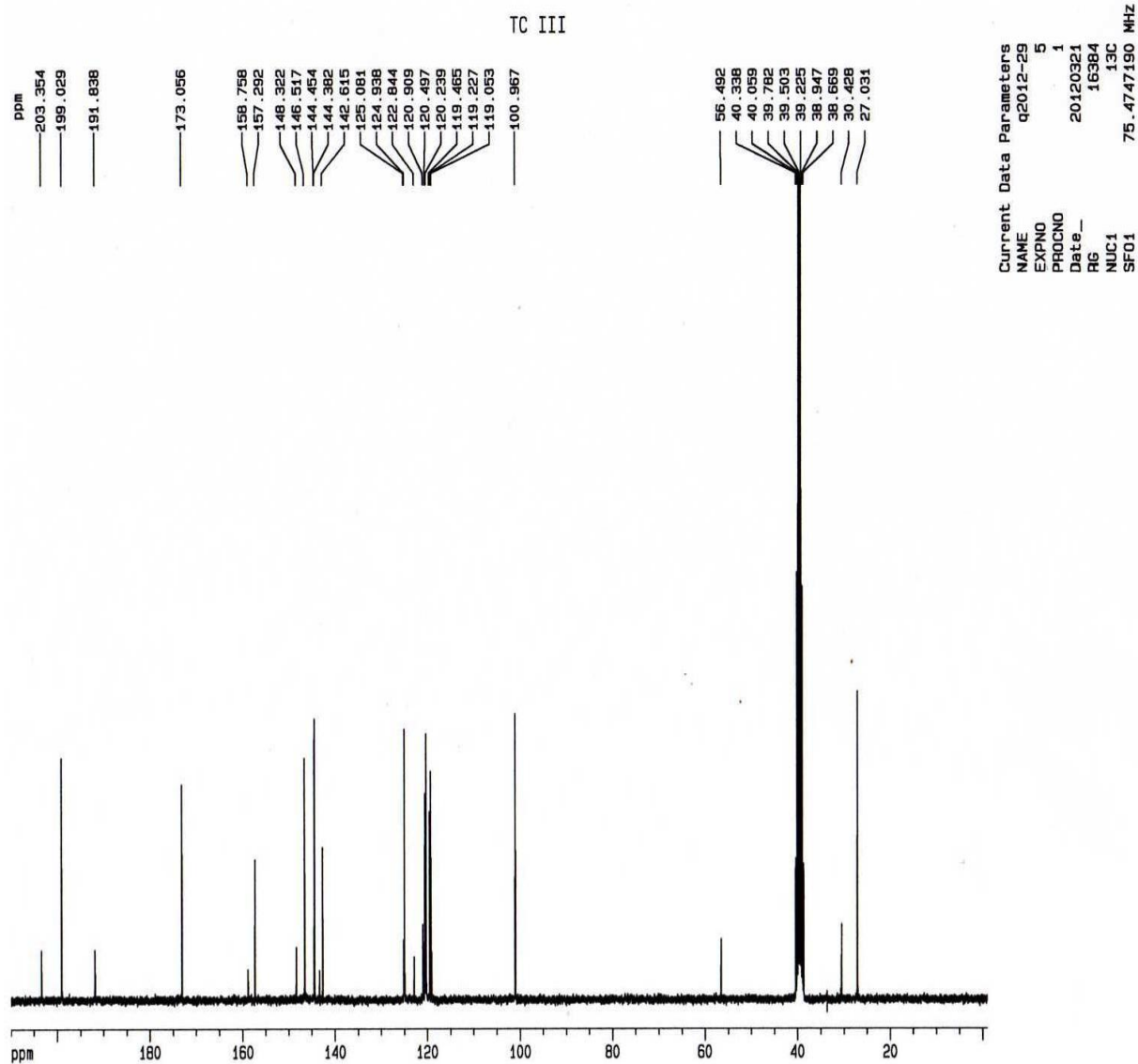


Figure III.6: Spectre RMN<sup>1</sup>H à 300.13 MHz du ligand HL<sup>3</sup>



**Figure III.7:** Spectre RMN<sup>13</sup>C à 75.47 MHz du ligand HL<sup>3</sup>

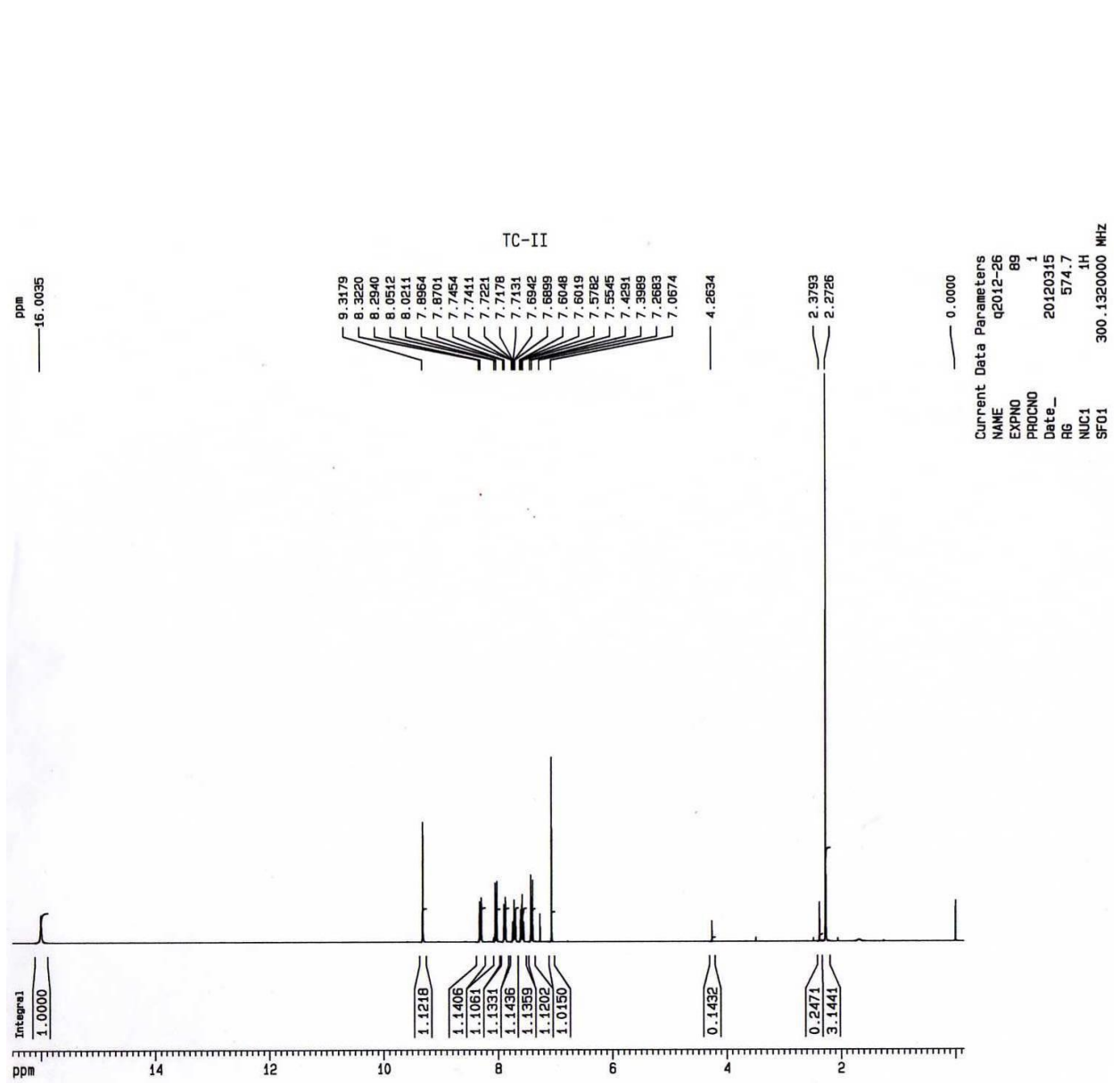
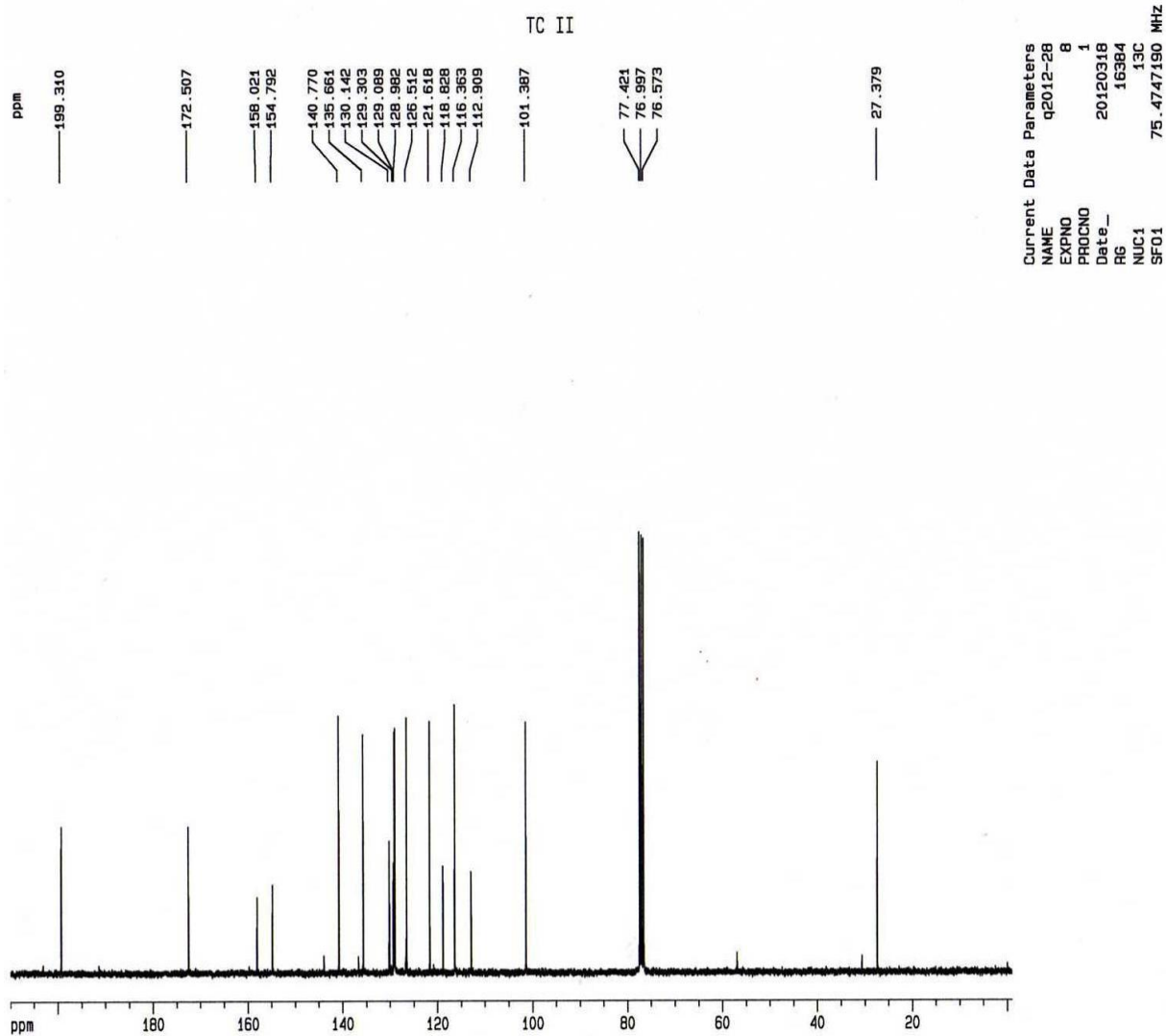


Figure III.8: Spectre RMN <sup>1</sup>H à 300.13 MHz du ligand HL<sup>4</sup>



**Figure III.9:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  à 75.47 MHz du ligand HL<sup>4</sup>

## Résumé

L'objectif de notre étude est la synthèse, la caractérisation des ligands et des complexes dérivés de coumarine. Différentes techniques d'analyses tels que l'infrarouge, UV-Visible, le comportement électrochimique, l'activité antibactérienne.

Les résultats obtenus ont bien montré que la complexation a eu lieu entre les ligands et l'ion métallique. L'activité antibactérienne des ligands et complexes (in-vitro) a été effectuée sur trois souches pathogènes appartenant à des espèces différentes de bactéries (E. coli, S. aureus et P. aeruginosa). Les résultats obtenus ont montré que les ligands et leurs complexes de Cuivre inhibent de façon remarquable la croissance des bactéries.

**Mots clés :** la synthèse des coumarines et de Complexes à base de coumarine, Spectroscopie IR, Spectroscopie UV-Visible, comportement électrochimique, activité antibactérienne.

## Abstract

The objective of our study is the synthesis, characterization of ligands and complexes derived from coumarin. Various analytical techniques such as IR spectroscopic, UV-Visible, electrochemical behavior, antibacterial activity.

The results obtained clearly showed that the complexation took place between the ligands and the metal ion. The antibacterial activity of the ligands and complexes (in-vitro) were carried out on three pathogenic strains belonging to different species of bacteria (E. coli, S. aureus and P. aeruginosa). The obtained results showed that the ligands and their copper complexes successfully inhibit the bacteria growth.

**Keywords :** the synthesis of coumarins and coumarin-based complexes; IR spectroscopy; UV-Visible spectroscopy; electrochemical behavior ; Antibacterial activity.