

N° d'ordre :

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

-----  
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

## MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

### *THEME*

**Synthèse, étude spectroscopique, comportement  
électrochimique et activité biologique des complexes à  
ligands hétérocycliques**

*Présenté par :*

**CHIKHAOUI CHAHRAZED et MADJI SARAH**

*Soutenu publiquement, le 13 / 09 / 2017, devant le Jury composé de :*

<b>DERMECHE</b>	<b>Leila</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b>CHEBLI épouse MAKHLOUFI</b>	<b>Malika</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Encadreur</b>
<b>BELKHIR</b>	<b>DRIFA</b>	<b>MAA</b>	<b>USTHB</b>	<b>Co-encadreur</b>
<b>KHALDI</b>	<b>NASSIMA</b>	<b>MAA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>MECHOUET</b>	<b>MOURAD</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinateur</b>



## *Remerciements*

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 de recherche (LPCM) (équipe synthèse organique) à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, dirigé par Madame Chebli épouse Makhloufi Malika et Co-encadré par Madame Belkhir Drifa, 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 Dermeche Leila Maître de conférences de classe A à l'UMMTO, qui nous fait le grand honneur de présider notre jury.

🌸 Nous adressons tous nos remerciements à madame Khaldi Nassima maitre assistante de classe A à l'UMMTO et à monsieur Mechouet Mourad maitre de conférence de classe A à l'UMMTO qui ont accepté d'examiner ce travail.

Nos remerciements vont également

🌸 À Mr Mechouet Mourad de nous avoir aidé dans la réalisation de l'étude électrochimique. Merci pour votre aide, une chose est sûre, on n'aurait rien pu faire sans vous. Tout ce que vous avez fait signifie beaucoup pour nous.

🍁 À Dr Si Smail Nedjema pour sa précieuse aide. À Dr Mamou Marzouk et À Pr Mekacher Lamine Redouane de nous avoir permis la réalisation et l'enregistrement des spectres IR au sein de leurs laboratoire. Merci pour votre accueil si chaleureux.

🍁 Au personnel du laboratoire de microbiologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou qui nous ont accueillies dans leur laboratoire. Nos remerciements vont aussi à Dr Yahia Sarah pour sa précieuse aide qui nous a permis de réaliser les tests antibactérienne. Sans vous ce travail ne sera jamais achevé.

🍁 À Saher Lysa de nous avoir enregistré les spectres RMN et masse au département de chimie de Aveiro, Portugal.

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.

Merci à tous.



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

*Mon chère Papa qui a toujours cru en moi.*

*Ma chère Maman que je ne cesse de remercier pour tout ce qu'elle  
m'a donné.*

*Ma grande mère et grand père que dieu lui accorde la guérison.*

*Mon cher frère AHMED et son épouse DJANA.*

*Ma très chère sœur LULIA pour son soutien moral et sentiments  
d'amour*

*A mon cher HAM, Tata BADRIA ainsi que Mohamed,  
Manel, Ahmed, Khaled, Rachida, nièces et neveux je vous aime  
trop.*

*A mes chers oncles Belkacem et Sami sans oublier leurs épouses  
Ouardia et Nedjema merci pour tout. A mes chères tantes Samia,  
Safia, Aziza, Nadia, Tassadit, Noara, Hayet, Fouzia, Wafa et  
leurs époux ainsi qu'a tous mes cousins et cousines qui ont toujours  
été là pour moi Sonya, Selma, Ryma, Ryadh et tous les autres.*

*A ma copine et cousine Imene merci pour ton soutien et ton amour*

CHAHRAZED

*À mes très chers parents*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance.*

*Vous avez fait plus qu'un parent puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder la santé et une longue vie.*

*À mes très chers frères*

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mes anges gardiens et mes fidèles compagnons dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*À toute ma famille*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection*

**SARAH**

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>ATCC</b>	American Type Culture Collection
<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>DMF</b>	N,N-Diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DO</b>	Densité optique
<b>DPPH</b>	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
<b>HIV</b>	Virus de l'Immunodéficience
<b>IC50%</b>	Concentration inhibitrice médiane
<b>IR</b>	Infra Rouge
<b>λ</b>	Longueur d'onde (nm)
<b>mg/j</b>	Milligrammes par jour
<b>MO</b>	Micro-onde
<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 de proton
<b>RMN-<sup>13</sup>C</b>	Résonance magnétique nucléaire de carbone
<b>δ</b>	Déplacement chimique
<b>TC</b>	Transfert de charge
<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane
<b>UFC</b>	Unité formant colonie

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Exemples de composés biologiquement actif portant une coumarine comme motif de base .....	2
<b>Figure 2</b> : Structure générale des coumarines simples .....	3
<b>Figure 3</b> : Structure générale de quelques coumarines complexes.....	4
<b>Figure 4</b> : Géométrie optimisée et la distribution des charges de Mulliken du ligand L1 .....	21
<b>Figure 5</b> : Effet du pH sur le cycle pyronique à la longueur d'onde 337nm.....	22
<b>Figure 6</b> : Variation de l'absorbance en fonction du rapport molaires M-L1: 0/1, 0.25/1, 0.5/1, 1/1, 2/1aux longueurs d'onde 286 nm et 337 nm.....	22
<b>Figure 7</b> : Structure proposée du complexe de cuivre.....	26
<b>Figure 8</b> : Structure proposée du complexe de cobalt .....	26
<b>Figure 9</b> : Structure proposée du complexe de zinc .....	27
<b>Figure 10</b> : Effet du ligand L1 et ses complexes sur les souches testées. ....	28
<b>Figure 11</b> : Diamètres des zones d'inhibition du ligand L1 et ses complexes .....	28
<b>Figure 12</b> : Pourcentage d'inhibition du DPPH· du ligand L1 .....	29
<b>Figure 13</b> : Pourcentage d'inhibition du DPPH· du complexe ZnL1 .....	29
<b>Figure 14</b> : Pourcentage d'inhibition du DPPH· du complexe CuL1 .....	30
<b>Figure 15</b> : Pourcentage d'inhibition du DPPH· du complexe CoL1 .....	30
<b>Figure 16</b> : Valeurs d'IC <sub>50</sub> % des composés testés et de l'acide ascorbique .....	30

## Liste des schémas

<b>Schéma 1</b> : Mécanisme général de synthèse des ligands L1 et L2.....	16
<b>Schéma 2</b> : Fragments possible du ligand L1 .....	18
<b>Schéma 3</b> : Fragments possible du ligand L2.....	20

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Quelques exemples de génines.....	3
<b>Tableau 2.</b> Quelques exemples d'hétérosides .....	3
<b>Tableau 3.</b> Propriétés physico-chimiques des ligands L1 et L2.....	17
<b>Tableau 4.</b> Propriétés physico-chimiques des complexes avec le ligand L1 .....	23
<b>Tableau 5.</b> Principales bandes de vibrations en $\text{cm}^{-1}$ du ligand L1 et de ses complexes .....	24
<b>Tableau 6.</b> Bandes d'absorption électronique des complexes.....	25
<b>Tableau 7.</b> Diamètre de zone d'inhibition en mm du ligand L1 et ses complexes ainsi que les antibiotiques de références .....	27

## Sommaire

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Généralité sur les composés hétérocycliques.....	2
II. Coumarines.....	2
II.1. Classification des coumarines.....	3
II.1.1. Coumarines simples.....	3
II.1.2. Coumarines complexes .....	4
III. Propriétés des coumarines .....	4
III.1. Propriétés physico-chimiques.....	4
III.2. Propriétés pharmacologiques .....	4
IV. Toxicité des coumarines.....	5
V. Synthèse bibliographique sur les complexes à ligands dérivés de coumarines .....	5
V.1. Généralités sur les complexes de coordination .....	5
V.1.1. Définition d'un complexe.....	5
V.1.2. Définition d'un ligand .....	6
V.1.3. Métaux de transition.....	6
V.2. Complexes à ligands hétérocycliques.....	8
V.2.1. Vitamine B12 .....	8
V.2.2. Métalloprotéine .....	8
V.3. Complexes des dérivés de coumarines.....	8

### Chapitre II : Partie expérimentale

I. Réactifs.....	10
II. Synthèse des ligands.....	10
II.1. Synthèse du ligand (L1) 3-(2-hydroxybenzoyl)-2 <i>H</i> -chromèn-2-one .....	10
II.2. Synthèse du ligand (L2) 3-(2-hydroxybenzoyl)-2 <i>H</i> -benzo[f]chromèn-2-one.....	10
III. Etude en solution du ligand L1 .....	11

III.1. Effet du pH sur le ligand L1 .....	11
III.2. Effet de la concentration du métal sur le ligand L1 .....	11
IV. Synthèse des complexes du ligand L1 .....	11
V. Appareillages et méthodes d'analyses .....	11
V.1. Point de fusion.....	11
V.2. Chromatographie sur couche mince (CCM) .....	12
V.3. Analyse conductimétrique .....	12
V.4. Spectroscopie infrarouge .....	12
V.5. Spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	12
V.6. Spectrométrie de masse .....	12
V.7. Spectroscopie RMN du $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ .....	12
V.8. Voltammétrie cyclique .....	13
VI. Activité biologique	
VI.1. Activité antibactérienne .....	13
VI.1.1. Souches bactériennes .....	13
VI.1.2. Réalisation de l'antibiogramme .....	14
VI.1.2.1. Préparation de l'inoculum .....	14
VI.1.2.2. Ensemencement et dépôt des disques .....	14
VI.1.2.3. Incubation.....	15
VI.2. Evaluation du pouvoir anti radicalaire par la méthode de DPPH.....	15
VII.2.1. Principe .....	15
VII.2.2. Mode opératoire .....	15

### **Chapitre III : Résultats et discussions**

I. Caractérisation des ligands, estimation théorique et étude en solution du ligand 1	
I.1. Mécanisme de Knoevenagel .....	16
I.2. Propriétés physico-chimiques des ligands L1 et L2 .....	17
I.3. Caractérisation du ligand L1 .....	17
I.3.1. Analyse par spectroscopie IR.....	17
I.3.2. Analyse par spectroscopie UV-Visible .....	17
I.3.3. Analyse par spectrométrie de masse .....	17

I.3.4. Analyse par RMN du proton $^1\text{H}$ .....	18
I.3.5. Analyse par RMN du carbone $^{13}\text{C}$ .....	18
I.4. Caractérisation du ligand L2 .....	19
I.4.1. Analyse par Spectroscopie IR.....	19
I.4.2. Analyse par Spectroscopie UV-Vis .....	19
I.4.3. Analyse par spectrométrie de masse .....	19
I.4.4. Analyse par RMN du proton $^1\text{H}$ .....	20
I.4.5. Analyse par RMN du carbone $^{13}\text{C}$ .....	20
I.5. Estimation théorique des densités de charge du ligand L1 .....	21
I.6. Effet du pH sur le ligand L1 .....	21
I.7. Effet de la stœchiométrie du métal sur le ligand L1 .....	22
II. Caractérisation des complexes du ligand L1	
II.1. Propriétés physico chimiques .....	22
II.2. Etude spectroscopique .....	23
II.2.1 Analyse par spectroscopie IR .....	23
II.2.2. Analyse par spectroscopie UV-Vis.....	24
II.3. Structures proposées des complexes du ligand L1 .....	26
II.4. Etude électrochimique (voltammétrie cyclique) .....	26
III. Activités biologiques	
III.1. Activité antibactérienne .....	27
III.2. Activité antioxydante .....	29
Conclusion.....	31
<b>Conclusion générale</b> .....	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>34</b>
<b>Annexe</b>	

# **Introduction générale**

L'être vivant qu'il soit d'ordre végétal ou animal est composé de cellules. Celles-ci sont le siège de nombreuses réactions chimiques. Parmi les molécules qui constituent ces cellules, on distingue les composés de coordination.

De nos jours les médicaments à base d'ion métallique représentent une application clinique avancée [1]. 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. Notre travail s'inscrit dans cette perspective. Les coumarines et leurs dérivés représentent la structure de base de plusieurs molécules de produits pharmaceutiques. La plupart d'entre elles sont douées d'activités biologiques dues à la présence d'hétérocycles dans leurs structures. On peut citer l'activité anticoagulante [2], anticancéreuse [3], antibactérienne [4], anti-inflammatoire [5] et anti HIV [6]. D'autres applications sont aussi citées dans la littérature telle que leur activité photochimique, pharmaceutique, agroalimentaire et cosmétique [7]. Ces propriétés pharmacologiques de la coumarine ont suscité notre intérêt dans l'étude des dérivés de la coumarine synthétisés dont le principal but est de tester leurs activités antibactérienne et antioxydante. Nous avons procédé en premier temps à la synthèse de deux ligands hétérocycliques bi-dentates dérivés de la coumarine à partir de la 4-hydroxycoumarine commerciale et du salicylaldéhyde/2-hydroxynaphtaldéhyde par réaction de translactonisation. Les ligands obtenus possèdent des oxygènes comme atomes donneurs et présentent une cavité pour accueillir des ions métalliques. Une étude par spectrophotométrie UV-Visible sur l'effet du pH et de la quantité stœchiométrique métal-ligand est réalisée.

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.

Le deuxième chapitre décrit les différentes techniques expérimentales et les modes opératoires utilisées pour la synthèse et la caractérisation des ligands et leurs complexes.

Le troisième chapitre développe l'analyse, la caractérisation des ligands (L1 et L2) ainsi que les complexes synthétisés avec le ligand L1 par les méthodes spectroscopiques, électrochimique et les résultats de l'étude de l'activité antibactérienne et antioxydante.

# **Chapitre I : Synthèse bibliographique**

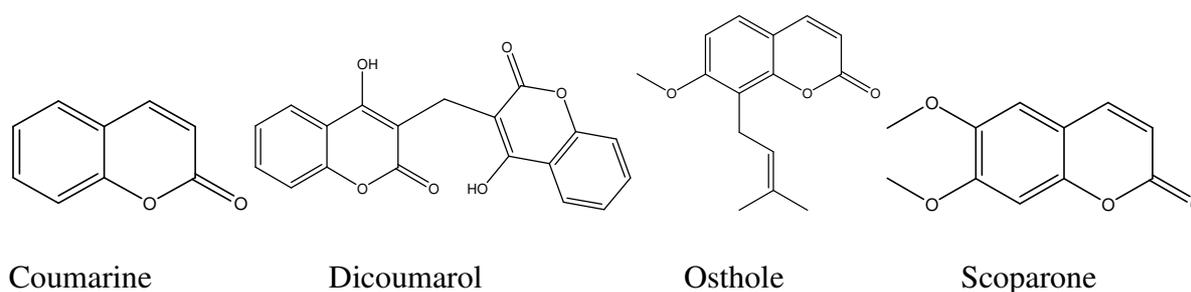
## I. Généralités sur les composés hétérocycliques

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application comme agents herbicides, fongicides, insecticide, colorants et comme produits à effets pharmacologiques [8], pour cela leurs synthèse est devenue un sujet très important.

Ils constituent une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore et le soufre. D'un point de vue chimique, la plupart des composés hétérocycliques comportent un système conjugué ou aromatique, qui a été l'origine de leurs stabilité.

## II. Coumarines

Les coumarines, d'origine naturelle et synthétique, constituent une grande famille de composés hétérocycliques avec un noyau benzo- $\alpha$ -pyrone. Elles sont largement présentes dans les plantes. La molécule coumarine la plus représentative, était initialement trouvée dans le haricot tonka et a été largement étudiée à la fois en biochimie et dans le domaine pharmaceutique [9]. Le dicoumarol est un anticoagulant naturel, il a été découvert dans le foin de trèfle doux en moisie humide [10]. Osthole, qui a récemment attiré une attention considérable en raison de son large éventail d'activités pharmacologiques [11], il a été trouvé dans *Cnidium Monnieri*, alors que la Scoparone, avec de potentiels propriétés pharmacologiques, y compris immunosuppression et la vasorelaxation [12], ont été trouvés dans *Artemisia scoparia*. La figure 1 représente quelques structures de dérivés de coumarines.



**Figure 1:** Exemples de composés biologiquement actifs portant une coumarine comme motif de base

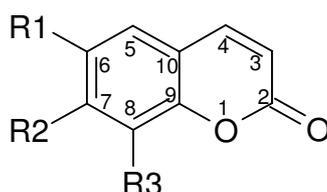
Au cours des dernières décennies, la synthèse des coumarines a attiré l'attention des chimistes à cause de leurs vastes spectres d'activité pharmacologique, agissant comme antidépresseur [13], antimicrobien [14] et anti-oxydant [15].

## II.1. 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 [16].

### II.1.1. Coumarines simples

Ce sont les coumarines les plus répandues dans le règne végétal. Il existe deux types : les génines et les hétérosides [16]. Le tableau 1 et 2 résume quelques-uns de leurs structures.



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

**Tableau 1.** Quelques exemples de génines

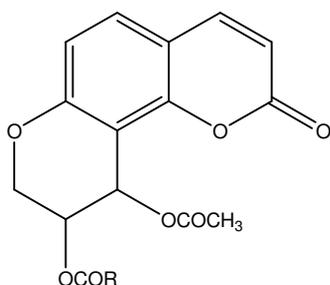
Coumarines	R1	R2	R3
Ombelliférone	H	OH	H
Esculétol	OH	OH	H
Scopolétol	OCH <sub>3</sub>	OH	H
Herniarine	H	OCH <sub>3</sub>	H
Fraxétol	OCH <sub>3</sub>	OH	OH

**Tableau 2.** Quelques exemples d'hétérosides

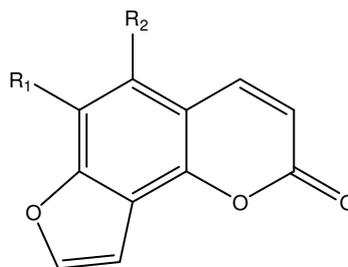
Coumarines	R1	R2	R3
Esculoside (Esculine)	O-Glu	OH	H
Cichorioside (Cichorine)	OH	O-Glu	H
Scopoloside (Scopoline)	OCH <sub>3</sub>	O-Glu	H
Fraxoside	OCH <sub>3</sub>	O-Glu	OH

### II.1.2. Coumarines complexes

Elles sont constituées d'un noyau furanne ou pyrane associé au noyau benzo- $\alpha$ -pyrone. Il existe plusieurs catégories des coumarines complexes, on cite : les furanocoumarines, les pyranocoumarine, les dicoumarines et les tricoumarines [16]. La figure 3 représente la structure de quelques coumarines complexes.



Pyranocoumarine



Furanocoumarine

**Figure 3:** Structure générale de quelques coumarines complexes

## III. Propriétés des coumarines

### III.1. Propriétés physico-chimiques

Les coumarines sont des solides cristallisés blancs ou jaunâtres de saveur généralement amère. L'odeur est pareille à celle du foin fraîchement coupé. Certaines coumarines sont sublimables et entraînaient à la vapeur d'eau.

- ✓ Les génines sont solubles dans les alcools et les solvants organiques (éther, solvants chlorés).
- ✓ Les hétérosides sont assez solubles dans l'eau et soluble dans les alcools.
- ✓ Les coumarines hydroxylés possèdent une intense fluorescence bleue en lumière Ultraviolette. Leur spectre U.V est également caractéristique et sert à leur identification.
- ✓ Les propriétés chimiques sont dues principalement à la fonction lactone insaturée, notamment l'ouverture de l'anneau lactonique en milieu alcalin.
- ✓ Avec les sels de plomb, on obtient des combinaisons insolubles [17].

### III.2. Propriétés pharmacologiques

Les coumarines augmentent la résistance et diminuent la perméabilité des veines et des capillaires. Elles sont indiquées dans le cas de lymphoedème du membre supérieure après

traitement radio chirurgical du cancer du sein. Concernant les dérivés coumariniques, certaines d'entre elles possèdent des activités pharmacologiques principalement anticoagulantes, les plus connus sont le dicoumarol et l'esculoside, tous les deux sont veinotoniques et vasculoprotecteurs [18].

Les furanocoumarines principalement la bergaptène et la xanthotoxine sont utilisés pour leurs propriétés photodynamisantes en puvathérapie sous (U.V) pour le traitement photo chimiothérapique du psoriasis et d'autres affectations dermatologiques et dans le traitement du vitiligo.

Les pyranocoumarines principalement la Visnadine a été commercialisée pour ses propriétés vasodilatatrices coronariennes et présentée comme ayant une action favorable sur les troubles de la sénescence cérébrale [19].

#### **IV. Toxicité des coumarines**

Chez l'homme la consommation des espèces végétales qui renferment des furanocoumarines linéaire ou angulaires provoquent, s'il est accompagné d'une exposition à la lumière solaire, une dermite phototoxique (érythème ou apparition de bulles et de vésicules).

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 [17].

Le dicoumarol présent dans le foin moisi provoque des hémorragies fatales chez le bétail [20, 21, 22].

#### **V. Synthèse bibliographique sur les complexes à ligands dérivés de coumarines**

##### **V.1. Généralités sur les complexes de coordination**

##### **V.1.1. Définition d'un complexe**

Un complexe est constitué d'un ion métallique central sur lequel vient se fixer un certain nombre de molécules neutres ou chargées, 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 [23].

### V.1.2. Définition d'un ligand

Les molécules ou atomes qui entourent l'atome central sont appelées des ligands (aussi appelés coordinats). Ces derniers sont connectés au centre métallique par une ou plusieurs liaisons chimiques. Les ligands peuvent être des ions constitués d'un seul atome ou des ions moléculaires [24].

En première approximation, la capacité d'un ligand à se lier à un métal est corrélée à sa nucléophilie dans les réactions organiques. Les ligands sont de différents types ; parmi les plus courants on trouve des molécules comme l'eau  $H_2O$  ou l'ammoniac  $NH_3$  ou des anions comme les chlorures  $Cl^-$ , les cyanures  $CN^-$ , les hydroxydes  $OH^-$ . Ce type de ligand sont appelés des ligands monodentés.

Les molécules portant plusieurs fonctions chimiques pouvant jouer le rôle de ligands sont des ligands polydentés. La liaison des ligands polydentés est favorisée entropiquement par rapport à celle des ligands monodentés. Si des ligands au minimum bidentés peuvent former des cycles à 5 ou 6 avec le cation métallique, la stabilité du complexe est améliorée. Il s'agit de l'effet chélate. L'étymologie de ce mot révèle son sens : en effet, il dérive du grec khêlê : « pince » [25].

### V.1.3. Métaux de transition

Les éléments de transition forment de nombreux composés de coordination contrairement aux éléments du bloc s et p. La raison est que les éléments de transition possèdent des ions petits, très chargés avec des orbitales vides et les énergies de ces orbitales possèdent des valeurs qui sont capables de recevoir des doublets électroniques, apportées par les ligands ou coordinats. 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. Un métal peut présenter plusieurs nombres de coordination caractéristique de la valence de l'atome ou de la nature du coordinat envisagé [26].

### ➤ Cobalt

Le cobalt est considéré comme un oligoélément. Il est présent dans la vitamine B12, qui joue un rôle important dans la synthèse de nombreux composants essentiels au fonctionnement de l'organisme. En même temps il est classé comme cancérigène. Le cobalt est un élément de transition de numéro atomique  $Z=27$ , il appartient à la 4<sup>ème</sup> ligne et à la 7<sup>ème</sup> colonne du bloc d et 9<sup>ème</sup> colonne de la classification périodique. C'est la première ligne des éléments de transition, sa configuration électronique à l'état fondamental est :  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^7 4s^2$ .

Le cobalt existe essentiellement aux degrés d'oxydation 0 (métal), +II, +III. Engagé dans un complexe, il acquiert une stabilité remarquable, la majorité de ses complexes sont diamagnétiques. Il présente une affinité pour les atomes d'azote et les atomes d'oxygène donateurs d'électrons. Il montre aussi une aptitude remarquable à donner des complexes mixtes octaédriques [27].

### ➤ Cuivre

Parmi les métaux utilisés en médecine, le cuivre et ses complexes occupent une place dans le traitement des inflammations, des agressions infectieuses ou encore de certains cancers. Le cuivre est un des principaux éléments métalliques indispensables à tout organisme vivant.

Le cuivre est un élément de transition de numéro atomique  $Z=29$ , il appartient à la 4<sup>ème</sup> ligne et à la 11<sup>ème</sup> colonne de la classification périodique, sa configuration électronique à l'état fondamental est :  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^1$ .

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. Les degrés d'oxydation I et II donnent de très nombreux complexes de coordination et d'intérêt biologique [28].

### ➤ Zinc

Les besoins en zinc de l'organisme humain sont de 11 à 15 mg/j nécessaires à l'activité de plus de 300 enzymes. Le zinc est un élément de transition de numéro atomique  $Z=30$ , il appartient à la 4<sup>ème</sup> ligne et à la 12<sup>ème</sup> colonne de la classification périodique, soit la première ligne des éléments de transition et la 10<sup>ème</sup> colonne du bloc d, sa configuration électronique à l'état fondamentale est :  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2$ .

Le zinc existe essentiellement aux degrés d'oxydation 0 (métal) et +II. De nombreux complexes sont possibles [29].

## V.2. Complexes à ligands hétérocycliques

Un grand nombre d'éléments métalliques appelés oligo-éléments sont nécessaires pour un développement sain des animaux et des plantes. On peut citer : le cobalt, le nickel, le cuivre et bien d'autres, ils sont indispensables dans la constitution de différentes enzymes-catalyseurs du métabolisme. Une bonne partie de ces enzymes sont des complexes qui jouent un rôle très important dans la vie cellulaire [30].

### V.2.1. Vitamine B12

Parmi les espèces organométalliques naturelles la vitamine B12; cette dernière représente les cofacteurs physiologiques les plus pertinents. En effet après sa découverte et sa caractérisation comme complexe de coordination relativement inerte comportant un noyau de cobalt(III) hexacoordiné, lié à un groupe cyano (CN) et entouré de la corrine (un macrocycle hétérocyclique azoté ressemblant aux porphyrines). Cette biomolécule et ses dérivées sont essentielles pour le développement et le fonctionnement correct du cerveau [31].

### V.2.2. Métalloprotéine

- **Enzymes** : toutes les métalloenzymes comportent un site de coordination labile situé sur l'ion métallique coordonné à la protéine. Il permet la fixation d'un substrat lors d'une réaction enzymatique [32].
- **Fixation et transport du dioxygène** : l'hémoglobine est un principal transporteur de dioxygène chez l'homme. Elle est présente sous forme de quatre sous-unités comprenant chacune un ion fer (II) hexacoordiné [33].
- **Cytochromes**: les cytochromes sont des coenzymes intermédiaires de la chaîne respiratoire. Ils ont comme caractéristique commune d'être constitués d'une porphyrine complexée avec un atome de fer ou de cuivre. C'est ce dernier qui confère au coenzyme ses propriétés oxydo-réductrices en changeant de valence [34].

### V.3. Complexes des dérivés de coumarines

En tant que groupe important de composés organiques hétérocycliques, la coumarine (2H-1-benzopyran-2-one) et ses dérivés ont été largement utilisés. Ces dernières ont trouvé des applications étendues en médecine et en biologie et sont également connus pour leur tendance à donner des composés de coordination avec différents ions métalliques [35].

En 2012, RAJESHIRK et al ont synthétisé et caractérisé des complexes de cuivre avec des ligands poly-dentates. 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-dentates et leurs structures sont octaédriques [36].

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 gatifloxacin. Les résultats obtenus ont bien montré que ces composés possèdent des propriétés, antibactérienne et anti tuberculose très intéressantes [37].

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 [38].

Les propriétés biologiques des dérivés de coumarines sont souvent liées à la coordination aux ions métalliques. Par exemple, la lipophile qui commande le taux d'entrée dans la cellule, est modifiée par la coordination. En outre, leurs complexes métalliques peuvent présenter une activité plus grande comparée à celle du ligand libre et quelques effets secondaires peuvent diminuer lors de la complexation [39].

## **Chapitre II : Partie expérimentale**

## I. Réactifs

Pour la synthèse des ligands L1 et L2, la 4-hydroxycoumarine utilisée est commerciale de la marque ALDRICH, le salicylaldéhyde est celui de BIOCHEM, par contre le 2-hydroxynaphtaldéhyde est synthétisé au laboratoire à partir du 2-hydroxynaphtol selon la méthode décrite dans la littérature [40]. Les solvants utilisés pour la synthèse des ligands, l'éthanol (96%) et le méthanol sont issus du laboratoire SIGMA-ALDRICH et PROLABO respectivement, les sels métalliques sont de la marque SIGMA-ALDRICH.

## II. Synthèse des ligands

L'action des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés sur la 4-hydroxycoumarine (**1**) est beaucoup étudiée dans la littérature [40]. Plus récemment, cette réaction a été reprise par L. Immoune et N. Zebiche [41] sous reflux conventionnel et sous irradiation dans un four à micro-onde en utilisant trois solvants de polarité différente, éthanol, méthanol et toluène en présence de la triéthylamine comme catalyseur basique. Ces auteurs ont bien confirmé la formation des ligands 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-chromèn-2-one (L1) et 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-benzo[f]chromèn-2-one (L2).

Nous avons entrepris cette réaction au reflux de l'éthanol pendant 20 min pour la synthèse du ligand L1 et sous irradiation dans un four à micro-onde en utilisant le méthanol comme solvant pour la synthèse du ligand L2. Les produits L1 et L2 sont obtenus après filtration à froid et lavage avec le solvant de la réaction.

### II.1. Synthèse du ligand ( L1) 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-chromèn-2-one

Dans un ballon de 250 mL, ont été introduites 10 mmoles (1,62 g) de 4-hydroxycoumarine (**1**), 40 mL d'éthanol et 10 mmoles (1,22 g) du salicylaldéhyde (**2a**) en présence d'une base organique la triméthylamine (0,8 mL). Le mélange réactionnel a été porté sous reflux sous agitation pendant 20 min, un solide jaune s'est formé après refroidissement. Ce dernier est récupéré par filtration et purifié par lavage avec l'éthanol chaud

### II.2. Synthèse du ligand (L2) 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-benzo[f]chromèn-2-one

Dans un ballon de 250 mL contenant 25 mL de méthanol dans lequel ont été introduits 10 mmoles (1,62g) de 4-hydroxycoumarine (**1**) et 10 mmoles (1,72g) du 2-hydroxynaphtaldéhyde (**2b**) et 0,8 mL de la triméthylamine. Le mélange réactionnel a été porté sous irradiation dans un four à micro-ondes à une énergie de 100W pendant 1 mn puis

300W pendant 3 mn. Un solide jaune pâle s'est formé à chaud récupéré par filtration et purifié par lavage avec du méthanol chaud.

### **III. Etude en solution du ligand L1**

#### **III.1. Effet du pH sur le ligand L1**

Il est connu que les bases alcalines fortes à concentration élevée ouvrent les cycles pyroniques. Une étude par spectrophotométrie UV-Vis de l'effet du pH sur le déplacement de la longueur d'onde du ligand L1 à été réalisé dans le but d'optimiser la valeur du pH affectant la longueur d'onde d'absorption du noyau coumarinique. La variation du pH a été effectuée par l'ajout de NaOH 10% à une solution du ligand L1 dissout dans l'acétonitrile préparée à une concentration de  $10^{-5}$  M avec un pH initiale de 5-6.

#### **III.2. Effet de la concentration du métal sur le ligand L1**

Pour optimiser la complexation, une étude a été réalisée afin de déterminer le rapport molaire M/L nécessaire pour la synthèse des complexes.

La solution du ligand et celle du métal ont été préparées dans l'acétonitrile à des concentrations de  $10^{-5}$  M pour le ligand et de  $0,25 \cdot 10^{-5}$  M,  $0,5 \cdot 10^{-5}$  M,  $10^{-5}$  M et  $2 \cdot 10^{-5}$  M pour le métal.

### **IV. Synthèse des complexes du ligand L1**

Les complexes du ligand L1 ont été préparés à partir des sels chlorure métalliques de cuivre, de cobalt et de zinc comme suit :

Dans un ballon de 100 ml, nous avons introduit 1 mmole du ligand (L1) et 20 ml d'éthanol (méthanol pour le Cu) puis nous avons ajouté 1 mmole du métal dissout dans 5 ml d'éthanol/méthanol. Une base diluée est ajoutée (NaOH à 10% pour le Cu et le Co et  $\text{NH}_4\text{OH}$  pour le Zn) tout en ajustant le pH entre 7-8. Le mélange est porté sous reflux pendant 5h. Après refroidissement le précipité est filtré est lavé avec le solvant de la réaction et porté dans un dessiccateur.

### **V. Appareillages et méthodes d'analyses**

#### **V.1. 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.

## V.2. 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 F<sub>254</sub> 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.

## V.3. Analyse conductimétrique

L'analyse conductimétrique est réalisée à l'aide d'un conductimètre de type Consort C3030. Les mesures de la conductimétrie de nos complexes ont été faites dans le DMSO à une concentration égale à  $10^{-3}$  M. 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  $\Omega_M = \delta / C_M$

## V.5. Spectroscopie infrarouge

Les résultats de l'I.R ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre FT-IR Spectrometer Spectrum TWO Perkin Elmer. Les nombres d'onde ( $\nu$ ) sont donnés en  $\text{cm}^{-1}$ . La dispersion d'une petite quantité du ligand dans du KBr bien séché nous a permis d'obtenir une pastille fine laquelle a été utilisée pour l'obtention du spectre.

## V.4. Spectroscopie d'absorption UV-Visible

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés en solution dans le DMSO à des concentrations de  $5 \cdot 10^{-6}$  M et  $10^{-4}$  M et à température ambiante du laboratoire, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible de type thermo Scientifique EVOLUTION 220 relié à un ordinateur, au laboratoire LPCM de l'UMMTO.

## V.6. Spectrométrie de masse

Une résolution en spectrométrie de masse à ionisation électronique EI(+) a été réalisée pour les ligands

## V.7. Spectroscopie RMN du $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont réalisés à l'aide d'un spectromètre BRUKER Avance 300, carbone : 75.47 MHz et proton : 300.13 MHz, dans le DMSO-d<sub>6</sub> comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS.

## V.8. Voltammétrie cyclique

A l'aide d'un potentiostat de marque Metrohm *AUTOLAB B.V*<sup>®</sup>, piloté par un ordinateur équipé de logiciel de traitement données de marque *NOVA*<sup>®</sup> version *1.10.4*, nous avons réalisé l'étude électrochimique avec un système à trois électrodes lesquelles sont :

- L'électrode de travail : En carbone vitreux de 2 mm de diamètre polie avec l'alumine avant chaque acquisition.
- L'électrode auxiliaire (contre électrode) : Permet de mesurer le courant et elle est constituée d'une plaque de platine de 1cm<sup>2</sup> de surface.
- L'électrode de référence : C'est une électrode au sulfate mercurieux (ESS).

En plus d'une espèce redox (soit le complexe de transition, le ligand ou l'ion) , dont nous allons discuter ultérieurement, toutes les solutions étudiées contiennent le DMSO, comme solvant et le perchlorate de sodium (NaClO<sub>4</sub>) à 0.1 mol.L<sup>-1</sup>, comme sel de fond. 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'assurer une force ionique constante tout au long de l'expérimentation.

Une acquisition sous atmosphère a été réalisée entre +0.2 à -3V/ ESS avec une vitesse de balayage de 150 mV/s.

## VI. Etude de l'activité biologique

### VI.1. Activité antibactérienne

#### VI.1.1. 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 [42].
- **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 résistantes pour plusieurs antibiotiques [42]. Elle est responsable de 16% des cas de pneumonie nosocomiale, 12% des infections urinaires [44].
- **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 [43].

### **VI.1.2. Réalisation de l'antibiogramme**

#### **VI.1.2.1 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  $10^6$  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  $10^7$  à  $10^8$  germes/ml.

#### **VI.1.2.2 Ensemencement et dépôt des disques**

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage sur boites 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 boite 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 (les deux complexes CuL1 et CoL1 sont peu solubles, la concentration des échantillons testés n'est pas précise).
- Le témoin négatif : représente le solvant utilisé pour la préparation des échantillons soit le DMSO.
- Le témoin positif : représente l'antibiotique utilisé, il est choisit selon la nature de la souche bactérienne, nous avons opté pour 3 antibiotiques de la marque HIMIDIA® (Pipéracilline 100 µg, Tétracycline 30 µg et Cefoxitine 30 µg).
- 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.

### VI.1.2.3. Incubation

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

## VI.2. Evaluation du pouvoir anti radicalaire par la méthode de DPPH

### VI.2.1. Principe

La méthode du DPPH est basée sur la réduction d'une solution alcoolique de l'espèce radicalaire stable DPPH<sup>•</sup> en présence d'un antioxydant donneur d'hydrogène (AH), qui aboutit à la formation d'une forme non-radicalaire, le DPPH-H

La réduction du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle, initialement violet foncé sous sa forme libre, devient jaune pâle après transfert d'électron par des composés antioxydants. Cette réduction qui se traduit par une diminution de l'absorbance de la solution de DPPH<sup>•</sup> en présence d'antioxydant est suivie par spectrophotométrie à 517 nm par rapport à un témoin d'antioxydant commercial.

L'activité antioxydante, qui exprime la capacité de piéger le radical libre est généralement estimée par le pourcentage d'inhibition donné par la relation suivante :

$$\%I = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$$

**A<sub>0</sub>** : Absorbance à 517nm du standard (contient tous les éléments mais sans aucun échantillon).

**A<sub>1</sub>** : Absorbance à 517nm de l'échantillon

Les produits testés (L1 et ZnL1) sont préparés à des concentrations de 10<sup>-1</sup> mol/L puis dilués à un demi pour avoir des concentrations de 0,05 M ; 0,025 M ; 0,0125 M et 0,00625 M dans le DMSO. Les deux autres complexes (CoL1 et CuL1) ont été préparés à des concentrations de 0,025 M; 0,0125 M; 0,00625 M; 0,00312 M et 0,00156 M car un problème de solubilité a eu lieu.

### VI.2.2. Mode opératoire

Un volume de 50µl, de chaque échantillon de chacune des concentrations préparées préalablement est ajouté à 2ml d'une solution de radicaux DPPH<sup>•</sup> dissout dans l'éthanol. Le mélange est secoué énergétiquement et laissé pendant une heure à température ambiante et à l'abri de la lumière. L'absorbance du DPPH<sup>•</sup> est déterminée par colorimétrie à 517 nm. Les résultats obtenus pour chaque produit testé sont comparés à ceux obtenus pour l'acide ascorbique pris comme référence.

## **Chapitre III : Résultats et discussions**

Les coumarines sont connues pour leurs activités biologiques diverses. Leurs aptitudes à se lier à des ions métalliques a atteint un intérêt croissant, depuis que leur effet pharmacologique a été retrouvé plus renforcé lors de la complexation [45].

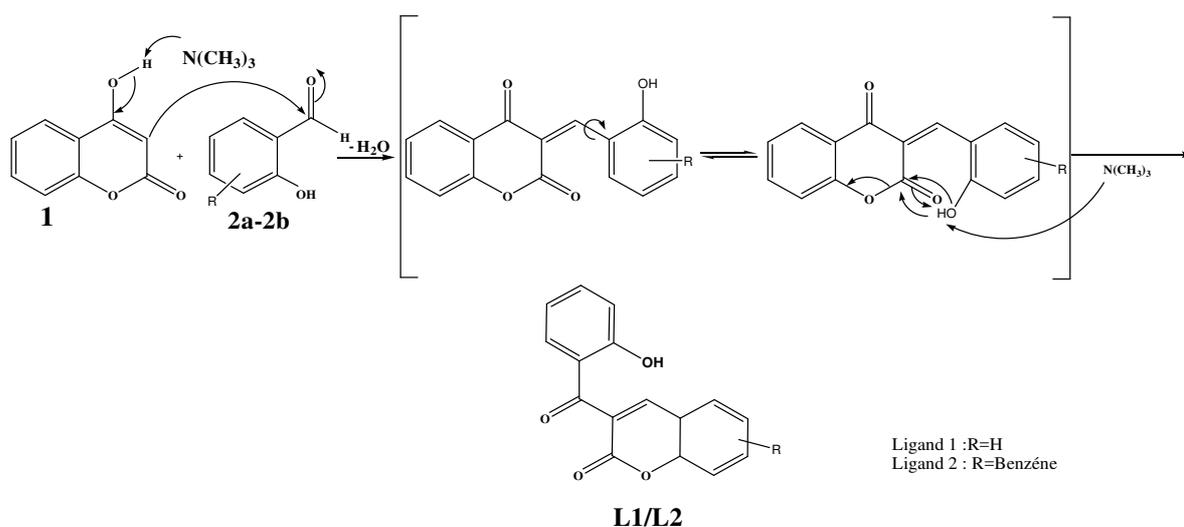
Dans ce contexte, une molécule de notre choix a été sélectionnée comme ligand pour la synthèse des complexes. Afin de valoriser les ligands utilisés et leurs complexes, il nous a paru intéressant d'étudier leurs activités antibactériennes contre des souches pathogènes et d'évaluer leurs activités antioxydantes.

## I. Caractérisation des ligands, estimation théorique et étude en solution du ligand L1

La synthèse des ligands L1 et L2 est réalisée selon les conditions de KNOEVENAGEL

### I.1. Mécanisme de Knoevenagel

La réaction (ou condensation) de KNOEVENAGEL est une réaction apparentée à la condensation aldolique, faisant intervenir un aldéhyde et un composé à méthylène actif, comme par exemple l'acide malonique ou un ester de l'acide malonique, avec une base faible comme catalyseur. La pipéridine, la diéthylamine, la triéthyleamine et la triméthylamine sont parmi les catalyseurs les plus utilisés. Cette réaction conduit à la formation de produits insaturés par déshydratation intramoléculaire [46]. Le schéma 1 représente le mécanisme réactionnel de la synthèse des ligands L1 et L2.



**Schéma 1** : Mécanisme général de synthèse des ligands L1 et L2.

## I.2. Propriétés physico-chimiques des ligands L1 et L2

Le tableau 3 présente quelques propriétés physico-chimiques des ligands L1 et L2. Ces composés sont insolubles dans l'eau, et très solubles dans les solvants organiques très polaires et aprotiques tels que le DMSO et le DMF. Dans les solvants polaires protiques, seul le ligand L1 est soluble dans l'éthanol et le méthanol.

**Tableau 3.** Propriétés physico-chimiques des ligands L1 et L2.

Composé (M g/mol)	Couleur Aspect	Rdt (%)	R <sub>f</sub>	Pf		Solubilité				
				Exp	Litt	H <sub>2</sub> O	EtOH	MeOH	DMSO	DMF
L1(266)	Jaune cotonné	53	0,64	173	175 [41]	-	+	+/-	+	+
L2 (316)	Jaune cotonné	47	0,60	255	256 [41]	-	-	-	+	+

(-) : Insoluble, (+) : Soluble, (+/-) : peu soluble.

## I.3. Caractérisation du ligand L1

### I.3.1. Analyse par spectroscopie IR

Le spectre IR du ligand L1 représenté dans l'annexe figure 17 présente une bande à 3416 cm<sup>-1</sup> attribuée au groupement OH. La bande est assez large ce qui indique qu'une liaison hydrogène a eu lieu avec le groupement carbonyle [47].

Deux bandes de vibration intenses sont observées à 1629 cm<sup>-1</sup> et à 1718 cm<sup>-1</sup> attribuées aux groupements C=O et O=C-O respectivement [48]. Ces dernières sont caractéristiques du noyau coumarinique. Une bande de faible intensité apparaît à 3074 cm<sup>-1</sup> est attribué au carbone hybridé sp<sup>2</sup> spécifique du noyau de la coumarine.

### I.3.2. Analyse par spectroscopie UV-Visible

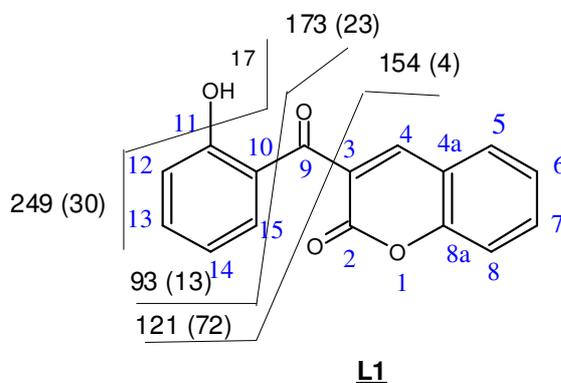
Le spectre d'absorption électronique du composé 3-(2-hydroxybenzoyl)-2H-chromèn-2-one (L1) enregistré en solution dans le DMSO à 5.10<sup>-6</sup> M est représenté dans l'annexe figure 18. Ce dernier révèle deux bandes d'absorption assez intenses à 270 nm et 313 nm qui peuvent être attribuées aux transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

### 1.3.3. Analyse par spectrométrie de masse

Le spectre de masse du composé L1 représenté dans l'annexe figure 19 révèle l'existence d'un pic moléculaire à m/z = 266 (59%) qui confirme bien la formule brute C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> du composé.

Le pic de base de la molécule apparaît à  $m/z = 265$  (100), ce dernier est issu du départ d'un H<sup>+</sup> de la molécule.

Nous observons aussi d'autres pics qui correspondent à d'autres fragmentations illustrées dans le schéma 2 :



**Schéma 2** : Fragments possible du ligand L1

### I.3.4. Analyse par RMN du proton <sup>1</sup>H

L'analyse par spectroscopie RMN du proton à 300,13 MHz du composé L1 nous a permis d'identifier tous les protons caractéristiques de cette molécule ( voir annexe figure 20) :

L'apparition du pic large à 10,69 ppm et du pic à 8,34 ppm sous forme d'un singulet attribuable au groupement OH phénolique et au proton H4 de la coumarine respectivement confirme amplement la structure du composé L1.

Les protons aromatiques apparaissent entre 6,90 ppm et 7.89 ppm

### I.3.5. Analyse par spectroscopie RMN du carbone <sup>13</sup>C

Le spectre RMN du carbone-13 représenté dans l'annexe figure 21 est réalisé dans le DMSO comme solvant et le TMS comme référence interne. Cette analyse nous a permis d'identifier les carbones caractéristiques dont :

- le carbone C4 hybridé sp<sup>2</sup> ainsi que le carbone de la coumarine (O-C=O) résonnent vers 116,11 ppm et 158,52 ppm respectivement,
- le carbone porteur de la fonction alcool apparaît à 153,73 ppm,
- le carbone de la fonction carbonyle apparaît à 191,80 ppm,
- les massifs dus aux résonances des noyaux aromatiques apparaissent entre 116,89 ppm et 135,19 ppm.

## I.4. Caractérisation du ligand L2

### I.4.1. Analyse par Spectroscopie IR

Le spectre IR du ligand L2 synthétisé sous irradiation MO représenté dans l'annexe figure 22 présente les bandes caractéristiques du noyau coumarine et du 2-hydroxybenzoyl à  $1627\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1710\text{ cm}^{-1}$  (O=C-O), une bande large à  $3408\text{ cm}^{-1}$  (OH) et  $3064\text{ cm}^{-1}$  (C=C-H, coumarine).

L'augmentation de l'intensité des bandes caractéristiques des liaisons C-H aromatiques confirme la présence d'un second noyau benzénique lié à la coumarine, ce qui est confirmé aussi par l'apparition de la bande intense à  $1568\text{ cm}^{-1}$  attribuée aux C=C aromatiques.

### I.4.2. Analyse par Spectroscopie UV-Visible

Le spectre UV-Vis du dérivé benzo[f]chromèn-2-one L2 synthétisé sous irradiation MO est représenté dans l'annexe figure 23. Ce dernier présente deux bandes d'absorption, une bande assez intense à 367 nm et une autre bande sous forme d'épaulement à 329 nm qui peuvent être attribuées aux transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

### I.4.3. Analyse par spectrométrie de masse

Le spectre de masse du composé L2 synthétisé sous irradiation MO représenté dans l'annexe figure 24 montre un pic moléculaire très intense à  $m/z = 316$  (100) qui confirme la formule brute  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{O}_4$ , et qui représente le pic de base de la molécule donc la structure de L2 est très stable.

L'apparition du pic à  $m/z = 121$  (64) et du pic à  $m/z = 93$  (19) confirme l'homogénéité de la série.

Les différentes fragmentations observées sur le spectre sont représentées ci-dessous :



Dans le schéma 3 nous représentons les différents modes de fragmentations de la molécule :

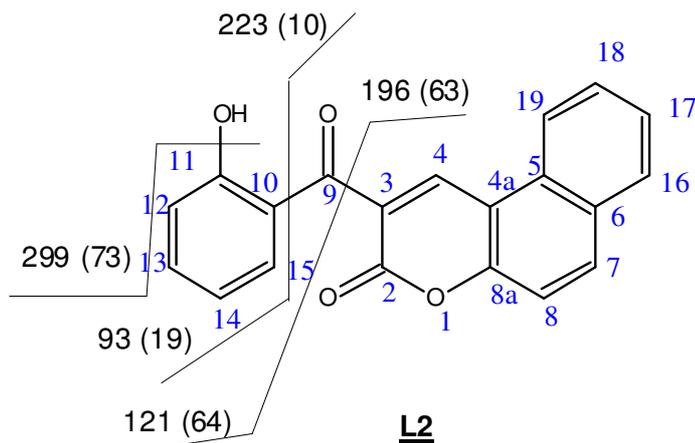


Schéma 3 : Fragments possible du ligand L2

#### I.4.4. Analyse par RMN du proton $^1\text{H}$

Le spectre RMN du proton  $^1\text{H}$  représenté dans l'annexe figure 25 nous a permis d'identifier les protons caractéristiques du composé L2 dont :

- un signal à 10,78 ppm caractéristique du proton du groupe hydroxyle du benzène,
- le proton H4 résonne vers 9,12 ppm,
- les autres pics qui apparaissent entre 6,93 ppm et 8,63 ppm sont caractéristiques des protons aromatiques.

Les massifs dus aux résonances des noyaux aromatiques du L2 se sont déplacés légèrement vers les champs faibles par rapport au Ligand L1, ce déblindage est probablement dû à la présence du second noyau benzénique.

#### 1.4.5. Analyse par RMN du carbone $^{13}\text{C}$

Le spectre RMN du carbone-13 représenté dans l'annexe figure 26 nous a permis d'identifier les carbones caractéristiques de la molécule L2 dont :

- le carbone C4 hybridé  $\text{sp}^2$  ainsi que le carbone C2 de la coumarine qui résonnent vers 112,67 ppm et 158,93 ppm respectivement,
- le carbone porteur de la fonction alcool apparaît à 154,03 ppm,
- le carbone de la fonction carbonyle C9 apparaît à 192,80 ppm,
- les pics dus aux résonances des noyaux aromatiques apparaissent entre 116,56 ppm et 138,86 ppm.

### I.5. Estimation théorique des densités de charge du ligand L1

La figure 4 représente la géométrie optimisée du ligand L1 ainsi que les valeurs des densités de charges calculées par la méthode semi-empirique PM6 [49]. Il a été constaté que les charges les plus élevées en valeurs absolues sont celles des deux fonctions carbonyles, ce qui laisse supposer que ces dernières favorisent plus l'approche des ions positifs dans la chélation avec les métaux de transitions.

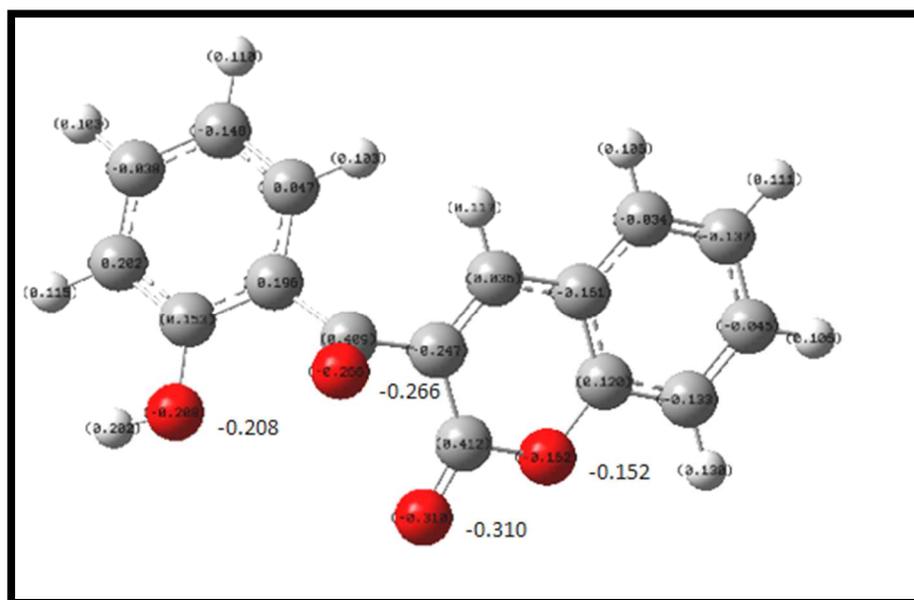
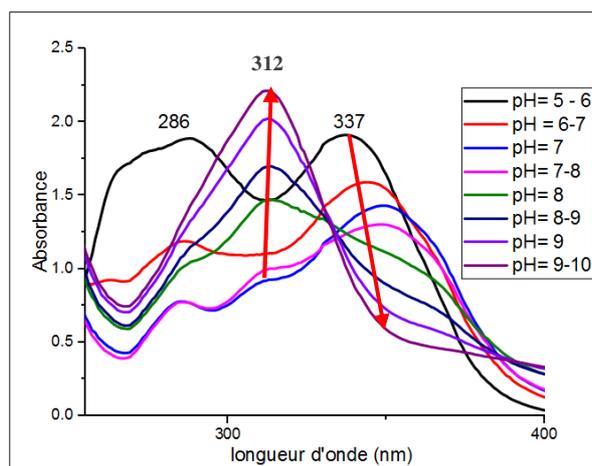


Figure 4 : Géométrie optimisée et la distribution des charges de Mulliken du ligand L1.

### I.6. Effet du pH sur le ligand L1

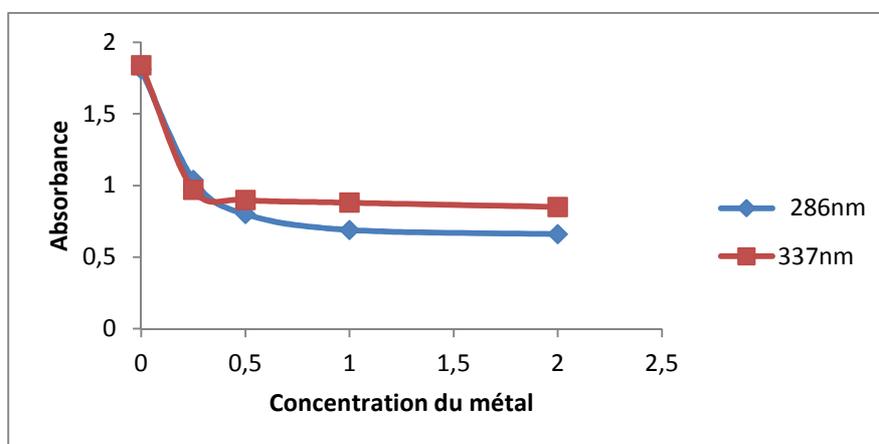
La figure 5 représente l'influence du pH sur le spectre d'absorption UV-Vis du L1. Initialement, la valeur du pH enregistrée pour la solution du ligand L1 à  $10^{-5}$  M est de l'ordre 5-6. Cependant l'addition du NaOH à 10% gouttes à gouttes, engendre une variation du pH et un déplacement hypsochrome de la longueur d'onde d'absorption située à 286 nm attribuée au benzoyle et disparition progressive de la bande située à 337 nm attribué au noyau coumarine jusqu'à pH=7. A partir du pH=8 la bande d'absorption caractéristique de la coumarine (337 nm) disparaît complètement et une autre bande d'absorption apparait à une longueur d'onde plus petite (312 nm), ce qui implique que le cycle pyronique a subi une ouverture. Suite à ces résultats, il est préférable de travailler à un pH inférieur à 8 lors de la synthèse des complexes.



**Figure 5** : Effet du pH sur le cycle pyronique à la longueur d'onde 337 nm.

### I.7. Effet de la stœchiométrie du métal sur le ligand L1

Les deux courbes de la figure 6 représentent une diminution de l'absorbance des deux longueurs d'ondes d'absorption en fonction de la variation du rapport molaire métal/ligand. Un palier est atteint à partir d'un rapport 1/1, cela peut être expliqué par la formation d'un même complexe que ce soit avec les rapports molaires 1/1 ou 2/1.



**Figure 6** : Variation de l'absorbance en fonction du rapport M-L1: 0/1, 0.25/1, 0.5/1, 1/1, 2/1 aux longueurs d'onde 286 nm et 337 nm

## II. Caractérisation des complexes du ligand L1

### II.1. Propriétés physico chimiques

Les complexes de cuivre, cobalt et zinc ont été isolés sous forme de poudre. Ils sont stables à l'air libre et à la température ambiante. Leurs températures de fusion sont supérieures à 300 °C pour les complexes de Cu(II) et de Co(II) et égale à 250 °C pour celui du Zn(II).

Des tests de solubilité sur l'ensemble des complexes de Cu(II), Co(II) et Zn(II) montrent qu'ils sont insolubles dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. Le complexe de Zinc est très soluble dans le DMSO et le DMF, par contre ceux du Cu(II) et du Co(II) sont peu solubles dans ces solvants.

La conductivité molaire des complexes est déterminée dans des solutions de DMSO à des concentrations de  $10^{-3}$  M et à température ambiante du laboratoire. Les résultats montrent que les complexes sont des non électrolytes. Les propriétés physico-chimiques des complexes sont regroupées dans le tableau 4.

**Tableau 4.** Propriétés physico-chimiques des complexes du ligand L1.

Complexe	Couleur et aspect	Pf (°C)	$\Lambda$ $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$ DMSO	Solubilité DMSO DMF	Formule proposée
<b>CuL1</b>	Vert poudre	>300	20	<b>partiellement</b>	<b>[Cu(L1)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub></b>
<b>CoL1</b>	Vert foncé poudre	> 300	3	<b>partiellement</b>	<b>[Co(L1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub></b>
<b>ZnL1</b>	Blanc poudre	250	24	<b>Très soluble</b>	<b>[Zn(L1)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub></b>

## II.2. Etude spectroscopique

### II.2.1. Analyse par spectroscopie IR

La formation des complexes est confirmée par comparaison des spectres infra-rouge de ces derniers avec celui du ligand L1.

En effet, selon la littérature la formation d'un complexe est confirmée par un déplacement de certaines bandes du ligand et apparition de nouvelles bandes de faibles intensités, indiquant que la coordination des ligands s'est effectuée avec le cation central [50]. Les figures 27, 28 et 29 de l'annexe représentent les spectres IR des complexes [Cu(L1)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, [Co(L1)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> et [Zn(L1)(H<sub>2</sub>O)]Cl<sub>2</sub>. Comparativement au ligand L1, nous observons de nouvelles bandes de vibrations à 3444 cm<sup>-1</sup> pour le complexes de cuivre, 3448 cm<sup>-1</sup> pour le complexes de cobalt et à 3400 cm<sup>-1</sup> pour le complexe de zinc

correspondant probablement à la vibration de la liaison O-H dans les molécules d'eau de coordination [51], ce qui indique la présence de cette dernière dans les chélates.

De plus, la bande de vibration d'élongation de la liaison C=O du cycle pyronique s'est vu affaiblie et a subi un déplacement vers  $1612\text{ cm}^{-1}$ ,  $1606\text{ cm}^{-1}$  et  $1606\text{ cm}^{-1}$  pour les complexes de Cu(II), Co(II) et Zn(II) respectivement. Ces variations se rencontrent également pour la bande de vibration du carbonyle (C=O) du benzoyle. Les résultats sont en faveur des interactions métal-ligand à travers l'atome d'oxygène du carbonyle pyronique (C=O) et du carbonyle du benzoyle.

Les spectres IR des complexes de Cu(II), Co(II) et Zn(II) révèlent trois pics à  $473\text{ cm}^{-1}$ ,  $514\text{ cm}^{-1}$  et  $483\text{ cm}^{-1}$  dus à la liaison Cu-O, Co-O et Zn-O respectivement [52,53]. En effet la coordination du ligand L1 aux ions métalliques Cu(II), Co(II) et Zn(II) a entraîné l'apparition de nouvelles bandes correspondant aux vibrations des liaisons M-O.

Les autres vibrations du ligand restent pratiquement inchangées après complexation. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus lors de l'analyse des spectres IR.

**Tableau 5.** Principales bandes de vibrations en  $\text{cm}^{-1}$  du ligand L1 et ses complexes.

Composé	$\bar{\nu}(\text{OH})$	$\bar{\nu}(\text{H}_2\text{O})$	$\bar{\nu}(\text{O}=\text{C}-\text{O})$	$\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$	$\bar{\nu}(\text{M}-\text{O})$
L1	3416	-	1718	1629	-
[Zn(L1)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	3152	3400	1631	1601	483
[Cu(L1)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	3356	3444	1644	1612	473
[Co(L1) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	3423	3448	1640	1606	514

### II.2.2. Analyse par spectroscopie UV-Visible

Le spectre d'absorption électronique du complexe [Cu(L1)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> représenté dans l'annexe figure 30 montre dans le domaine de l'ultra-violet deux bandes situées à  $37037\text{ cm}^{-1}$  et à  $31250\text{ cm}^{-1}$  respectivement. Ces dernière sont dues aux transitions intra-ligand  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

Une autre bande localisée à  $25000\text{ cm}^{-1}$  sous forme d'épaule correspond au transfert de charge métal-ligand. Deux bandes apparaissent dans le visible à  $17543\text{ cm}^{-1}$  et à

19607  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent aux transitions  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$  et  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ . Ces transitions électroniques sont caractéristiques d'une géométrie carrée plane [54].

Le complexe  $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$  représenté dans l'annexe figure 31 montre deux bandes situées à 37037  $\text{cm}^{-1}$  et 31250  $\text{cm}^{-1}$  dues aux transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Un épaulement apparaît à 28571  $\text{cm}^{-1}$  correspondant au transfert de charge métal-ligand. Deux nouvelles bandes apparaissent dans le visible à 17857  $\text{cm}^{-1}$  et à 19607  $\text{cm}^{-1}$  attribuées aux transitions  $\text{T}_{1g}(\text{F}) \rightarrow \text{A}_{2g}(\text{F})$  et  ${}^4\text{T}_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{T}_{2g}(\text{P})$ . Ces dernières correspondent à une géométrie octaédrique [55].

Les bandes d'absorption du complexe  $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$  représentées dans l'annexe figure 32 ont subi un déplacement vers les fortes longueurs d'ondes à 37037  $\text{cm}^{-1}$  et 31250  $\text{cm}^{-1}$ , ce qui montre l'engagement du ligand dans la formation de complexe. Une nouvelle longueur d'onde apparaît à 27027  $\text{cm}^{-1}$  est attribuée au transfert de charge du métal-ligand. En général les complexes de Zn(II) de couleur blanche adoptent une géométrie tétraédrique [56]. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau ci-dessous

**Tableau 6.** Bandes d'absorption électronique des complexes.

Composé	$\lambda$ (nm)	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Transitions
$[\text{Zn}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	273	37037	$\pi \rightarrow \pi^*$
	316	31250	$\pi \rightarrow \pi^*$
	372	27027	TC
$[\text{Cu}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	265	37037	$\pi \rightarrow \pi^*$
	316	31250	$\pi \rightarrow \pi^*$
	396	25000	TC
	509	19607	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	565	17543	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$
$[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	267	37037	$\pi \rightarrow \pi^*$
	318	31250	$\pi \rightarrow \pi^*$
	348	28571	TC
	512	19607	$\text{T}_{1g}(\text{F}) \rightarrow \text{A}_{2g}(\text{F})$
	559	17857	${}^4\text{T}_{1g}(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{T}_{2g}(\text{P})$

### II.3. Structures proposées de chaque complexes du ligand L1

L'analyse par spectroscopie UV-Vis nous a permis de faire une approximation de géométries de nos complexes. Nous avons utilisé le logiciel ChemDraw [57] pour réaliser les structures en 3 dimensions.

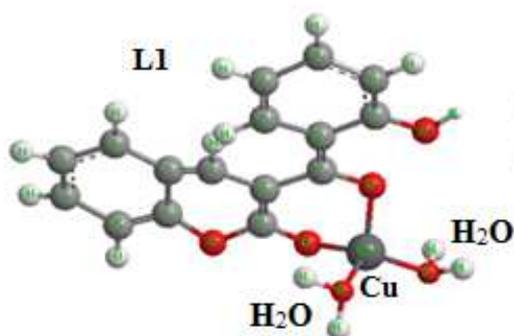


Figure 7 : Structure du complexe de cuivre

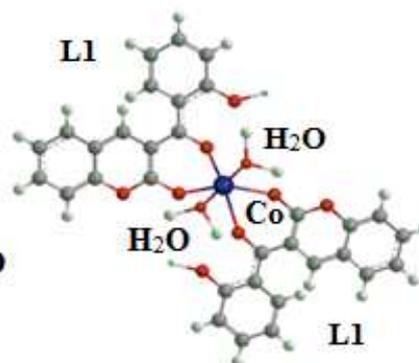


Figure 8 : Structure du complexe de cobalt

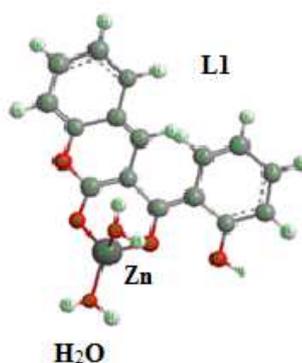


Figure 9 : Structure du complexe de zinc

### II.4. Etude électrochimique (voltammétrie cyclique)

Il ne s'agit pas ici de faire une étude exhaustive, pour cela il faut faire varier plusieurs paramètres expérimentaux tels que : la concentration, la vitesse de balayage du domaine d'étude...etc. Cependant, nous nous sommes fixés comme objectif de mettre en évidence la présence de l'ion central dans le complexe que nous avons synthétisé, en identifiant la ou les vagues du complexe, dont l'origine est l'ion. Plus concrètement, pour chaque complexe synthétisé, nous avons étudié son signal électrochimique, lequel est comparé aux signaux enregistrés de deux solutions différentes, l'une contient le ligand et l'autre contient l'ion.

Les voltammogrammes enregistrés et reportés sur l'annexe figures 33, 34 et 35 suggèrent les points suivants :

- lors du demi-cycle aller, tous les tracés présentent des vagues redox, n'ayant pas d'équivalent, ni en potentiel ni en courant lors du demi-cycle retour, et ce quel que soit l'espèce redox étudiée, cela indique que ces composés présentent un transfert de charge irréversible ;
- dans l'intervalle de potentiel allant de -0,2V à -0,7V, chaque complexe étudié présente, une ou deux vagues de réduction. Dans la même gamme de potentiel, l'ion seul présente une seule vague, alors que le ligand seul n'en possède pas. Ceci indique, sans ambiguïté, la présence de l'ion dans la structure du complexe.

### III. Activités biologiques

#### III.1. Activité antibactérienne

La lecture des antibiogrammes se fait par la mesure des diamètres des halos d'inhibition autour des disques. La sensibilité aux différents produits est classée selon le diamètre des zones d'inhibition comme suit [58] :

- ✓ non sensible (-) pour le diamètre moins de 8 mm ;
- ✓ sensible (+) pour un diamètre entre 9 à 14 mm ;
- ✓ très sensible (+ +) pour un diamètre entre 15 à 19 mm ;
- ✓ extrêmement sensible (+++) pour le diamètre supérieure à 20 mm.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 7, la figure 10 ainsi que la figure 11.

**Tableau 7.** Diamètre de zone d'inhibition en mm du ligand L1 et ses complexes ainsi que les antibiotiques de références.

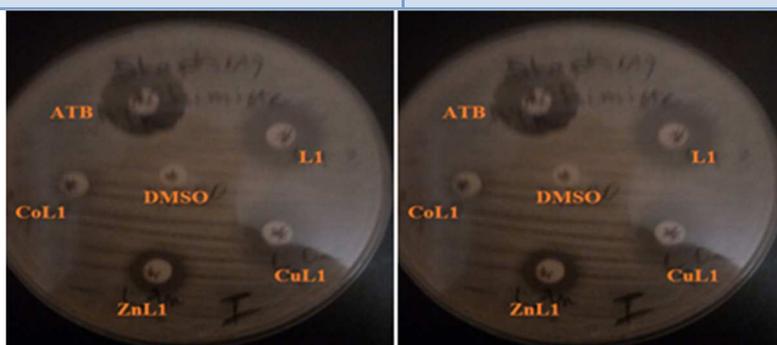
Souche bactérienne	Diamètre de zone d'inhibition en mm				
	L1	ZnL1	CuL1	CoL1	ATB
<i>S.Aureus</i>	18	17	14	-	20
<i>E. Coli</i>	-	-	-	-	25
<i>P. Aeruginosa</i>	-	-	-	-	30

(-) pas d'inhibition



*Escherichia Coli* ATCC 25922

*Pseudomonas Aeruginosa* ATCC 27853



*Staphylococcus Aureus* ATCC 25923

Figure 10 : Effet du ligand L1 et ses complexes sur les souches testées.

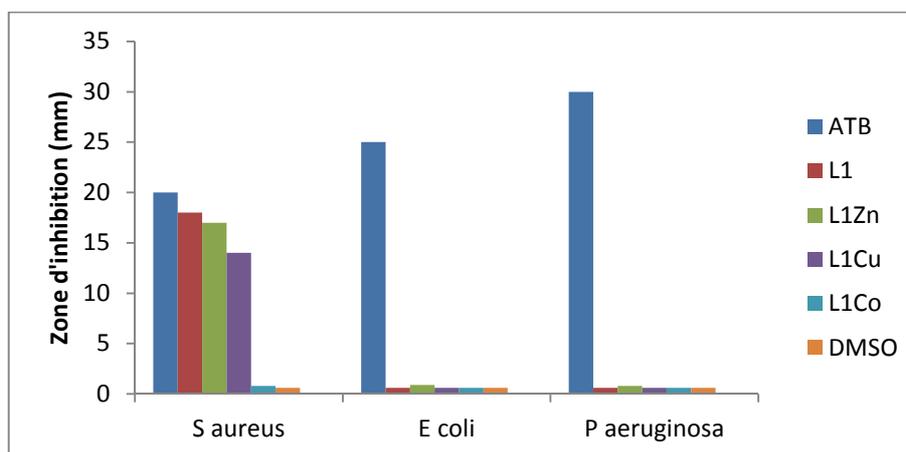


Figure 11 : Diamètres des zones d'inhibition du ligand L1 et de ces complexes.

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* se sont révélées résistantes et plus

complexes que celle de *staphylocoques* (bactérie à Gram positif), qui ne possèdent pas de membrane externe. C'est en particulier cette dernière qui confère aux bactéries à Gram négatif leur relative imperméabilité par rapport aux bactéries à Gram positif.

La souche *Staphylococcus aureus* est très sensible vis-à-vis des produits L1 et ZnL1 qui inhibent de façon considérable la croissance de la bactérie avec des diamètres d'inhibition de 18 mm et 17 mm respectivement.

Nous avons constaté que l'activité antibactérienne a diminué pour le complexe du cuivre avec un diamètre d'inhibition de 14 mm. Le complexe de cobalt n'a montré aucune sensibilité vis-à-vis de la souche bactérienne cela est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à cause de la faible solubilité, ou à la résistance de ces souches bactériennes.

### III.2. Activité antioxydante

Après avoir tracé la densité optique et le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration, nous avons calculés l'IC50 par la méthode des moindres carrés pour chaque composé, les résultats obtenus sont représentés dans les figures 12, 13, 14 et 15 pour le ligand, le complexe du zinc, du cuivre et du cobalt, respectivement.

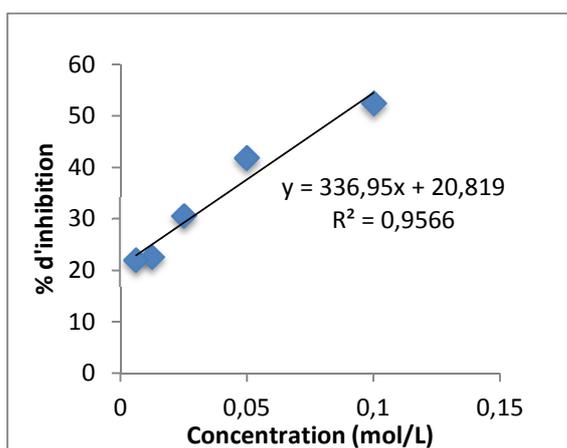


Figure 12 : Pourcentage d'inhibition du DPPH du ligand L1

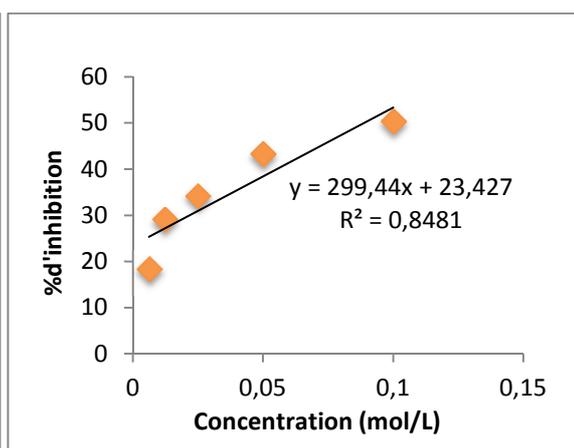
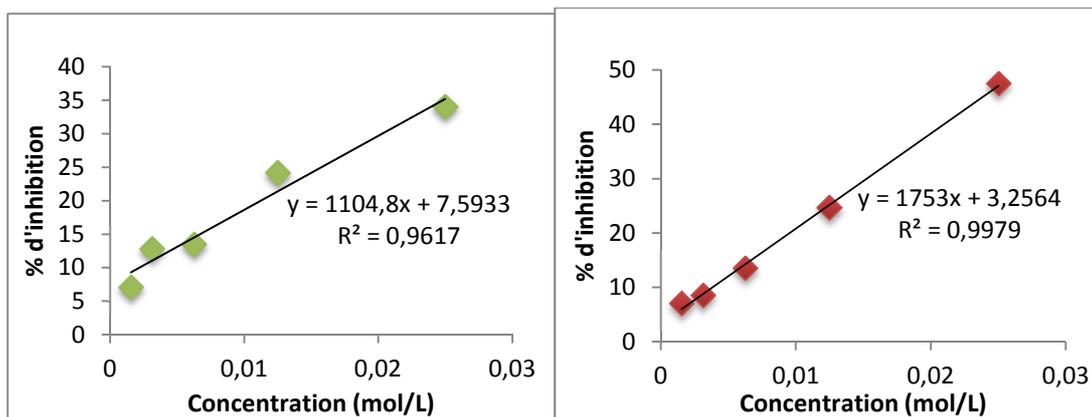


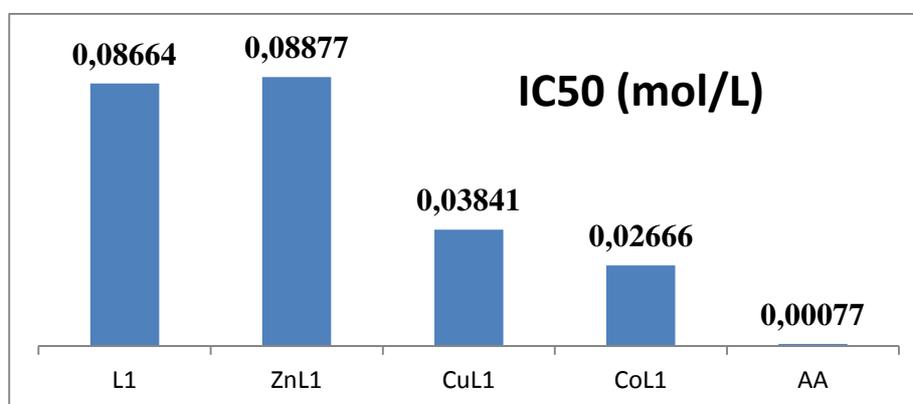
Figure 13 : Pourcentage d'inhibition du DPPH du complexe ZnL1



**Figure 14 :** Pourcentage d'inhibition du DPPH<sup>•</sup> du complexe CuL1

**Figure 15 :** Pourcentage d'inhibition du DPPH<sup>•</sup> du complexe CoL1

Les pourcentages du DPPH<sup>•</sup> résiduels en fonction des concentrations des échantillons, nous permettent d'obtenir la quantité d'antioxydant nécessaire pour diminuer la concentration de DPPH<sup>•</sup> initiale à 50%. Cette valeur est appelée la concentration efficace. Plus la valeur d'IC<sub>50</sub> est basse, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande. Afin de comparer leurs pouvoirs antioxydants les résultats obtenus sont représentés dans la figure 16.



**Figure 16 :** Valeurs d'IC<sub>50</sub>% des composés testés et de l'acide ascorbique.

Comme le montre la figure 16, la chélation avec le zinc a diminué légèrement l'activité antioxydante du ligand. Pour les complexes du Cu(II) et du Co(II), malgré leur faible solubilité, ces derniers montrent une activité antioxydante importante par rapport au ligand L1 et son complexe du Zn(II). Nous constatons que le complexe du Co(II) possède une activité meilleure que celle du complexe de Cu(II), cela peut être expliqué par la variation des degrés d'oxydation des métaux de transition ce qui fait que les métaux régénèrent les radicaux libres.

## Conclusion

Dans ce travail le but que nous avons fixé est de réaliser la synthèse de deux ligands L1 et L2 dérivés de la coumarine puis la complexation du ligand L1 avec trois métaux de transitions. Les points de fusion et les méthodes d'analyses confirment la stabilité et la structure des produits synthétisés.

En effet, le ligand L1 et ses complexes ont fait l'objet d'une étude particulière, ainsi que pour la détermination de leurs structures nous avons fait appel aux méthodes spectroscopiques UV-Visible et infra rouge. Les spectres UV-Visible des complexes se sont déplacés par rapport à celui du ligand L1 et il y'a eu apparition de nouvelles bandes dans le visible, cela confirme la formation des complexes et nous laisse supposer une géométrie carré plane pour le complexe de cuivre, tétraédrique pour le complexe de zinc et octaédrique pour le complexe de cobalt.

La coordination de l'ion métallique avec le ligand montre l'apparition de nouvelles bandes de vibration telle que celle de H<sub>2</sub>O qui confirme amplement la coordination de l'eau avec les complexes. Nous avons observés aussi le déplacement de quelques bandes sur le spectre IR des complexes correspondant.

La superposition des voltammogrammes résultants de l'étude électrochimique des complexes avec ceux du ligand et ions métalliques nous a révélé la présence de ces derniers dans les complexes synthétisés. En effet tous les tracés allons de l'intervalle -0,2V à -0,7V montrent que chaque complexe étudié présente une ou deux vagues de réduction qui n'étés pas présentes dans le ligand et l'ion métallique.

Nous avons aussi évalué l'activité biologique du ligand L1 et ses complexes par l'étude de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion de disques et l'activité antioxydante par la méthode de DPPH. L'activité antibactérienne des complexes ne s'est pas vu améliorer : le ligand présente un meilleur effet antibactérien avec un diamètre d'inhibition de 18 mm vis-à-vis de la souche *Staphylococcus Aureus* alors que le complexe de zinc possède un halo d'inhibition de 17 mm. Quant à l'activité antioxydante, elle s'est améliorée avec la complexation. Les complexes de cuivre et de cobalt ont une meilleure activité antioxydante avec une IC 50 de 0,03841 mol/L et 0,0266 mol/L respectivement mais qui reste faible par rapport à l'acide ascorbique.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

Au terme de ce travail, nous pensons avoir contribué à réaliser la condensation de la salicylaldéhyde ou du 2-hydroxynaphtaldéhyde avec la 4-hydroxycoumarine en présence de la triméthylamine comme catalyseur ce qui nous a donné des dérivés : 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-chromèn-2-one/ benzo[f]chromèn-2-one. Les ligands ont été isolés à l'état de poudre afin qu'ils soient caractérisés par les méthodes analytiques et les méthodes spectroscopiques, en l'occurrence l'infrarouge, l'UV-Visible,  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN et spectrométrie de masse.

De là, de nouveaux complexes de Cu(II); Co(II) et de Zn(II) avec 3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-chromèn-2-one ont été synthétisés. Ces complexes sont tous non électrolytiques, insolubles dans l'eau et l'éthanol, mais solubles et peu soluble dans le DMSO et le DMF.

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

La spectrophotométrie UV-Visible nous a permis de faire une supposition quant à la géométrie des complexes : tétraédrique pour le complexe de zinc, carré plan pour le complexe de cuivre et octaédrique pour le complexe de cobalt.

Lors de la partie électrochimique, nous avons étudié indépendamment les propriétés électrochimiques des complexes à base cuivre, de cobalt et de zinc, ainsi que celles de leurs précurseurs respectifs (ions et ligands). Ces derniers ont été étudiés séparément. Les résultats obtenus indiquent que chaque composé redox étudié présente un comportement redox irréversible. De plus, pour chaque triade appréhendée (complexe-ion-ligand), nous avons mis en évidence la présence de l'ion précurseur, supposé occuper la position centrale, dans la structure du complexe formé, confirmant ainsi son obtention.

L'activité antibactérienne vis-à-vis de germes pathologiques pour l'homme, a été évaluée *in vitro* pour le ligand et ses complexes correspondants et comparée à celle des antibiotiques. Elle a été déterminée sur trois souches bactériennes par la méthode de diffusion de disques. Le ligand et le complexe ZnL1 ont révélés une activité antibactérienne contre la souche à Gram positif contrairement aux souches à Gram négatif qui manifeste une résistance pour tous les composés testés.

L'activité antioxydante de ces composés a été évaluée par la méthode de DPPH•, bien que le test au DPPH• est considéré comme une méthode simple, rapide et facile à mettre en œuvre et malgré la faible solubilité des complexes de cuivre et de cobalt, ces derniers ont montré une activité antioxydante importante par rapport au ligand et au complexe de zinc.

### 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), la Résonance magnétique nucléaire (RMN) de  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , 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.
- Réaliser tous ses tests pour le ligand 2 et ses complexes.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

Les références sont rédigées selon la norme ISO 690 (Norme AFNOR NFZ 44-005 de 1987).

- [1] FARRELL N. 1999. *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*. MPG books LTD.
- [2] MANOLOY I., DANCHEV N D. 1995. *Synthesis, toxicological and pharmacological assessment of some 4-hydroxycoumarin derivatives*. Eur. J. Med. Chem., 30, 531.
- [3] WANG CJ., HSIEH YJ., CHU CY., LIN YL., TSENG TH. 2002. *Inhibition of cell cycle progression in human leukemia HL-60 cells by esculetin*. Cancer letters : Elsevier, 183, 163.
- [4] KAYSER O., KOLODZIEJ H. 1997. *Antibacterial Activity of Extracts and Constituents of Pelargonium sidoides and Pelargonium reniforme*. Planta Medica, 63, 508.
- [5] EMMANUEL-GIOTA AA. FYLAKTAKIDON KC., HADJIPAVLON-LITINADJ., LITINAS KE., NICOLAIDES DNJ. 2001. *Heterocycl. Chem*, 38, 717.
- [6] KUCHERENKO A., FLAVIN MT., BOULANGER WA., KHILEVICH A., SHONE RL., RIZZO JD., SHEINKMANAK., XU ZQ. 1995. *Novel approach for synthesis of calanolide a and its anti-HIV activity*. Tetrahedron letters : Elsevier, 31, 5475.
- [7] O'KENNEDY R., THARNES RD. 1997. *Coumarins : Biology Application and Mode of Action*. Wiley and Sons : Chichester, UK.
- [8] ARNAUD P., JAMART B., BODIGUEL J., BROSSE N. 2004. *Chim. Org, Cours*. 17<sup>ème</sup> ed.
- [9] LACY A., O'KENNEDY R. 2004. *Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer*. Curr. Pharm. Des., 10, 3797–3811. (b) MUSA MA., BADISA VL., LATINWO LM., WARYOBAC., UGOCHUKWU N. 2010. *In vitro cytotoxicity of benzopyranone derivatives with basic side chain against human lung cell lines*. Anticancer Res, 30, 4613.
- [10] KRESGE N., SIMONI RD., HILL R.L. 2005. *An escape from Italy, the discovery of S-adenosylmethionine, and the biosynthesis of creatine by Giulio L. Cantoni. 1953*. J Biol. Chem, 38, 280.
- [11] (a) SHI Y., ZHANG B., CHENh XJ., XU DQ., WANG YX., DONG HY., MA SR., SUN RH., HUI YP., LI ZC. 2013. *Anti-Inflammatory Activity of Sanghuangporus sanghuang Mycelium*. International Journal of Molecular Sciences, 48, 819. (b) MATSUDA H., TOMOHIRO N., IDO Y., KUBO M. 2002. *Anti-allergic effects of cnidii monnieri fructus (dried fruits of Cnidium monnieri) and its major component, osthol*. Biol. Pharm. Bull, 25, 809. (c) YAO L., LU P., LI Y., YANG L., FENG H., HUANG Y., ZHANG D., CHEN J., ZHU D. 2013. *Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a national diabetes and metabolic*

## Références bibliographiques

---

- disorders survey*. Eur JPharmacol, 699, 23. (d) LIANG HJ., SUK FM., WANG CK., HUNG LF., LIU DZ., CHEN NQ., CHEN YC., CHANG CC., LIANG YC. 2009. *Osthole, a potential antidiabetic agent, alleviates hyperglycemia in db/db mice*. Chem Biol Interact, 181, 309. (e) HUNG CM., KUO DH., CHOU CH., SU YC., HO CT., WAY TD. 2011. *Osthole suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition via repression of the c-Met/Akt/mTOR pathway in human breast cancer cells*. J Agric food Chem, 59, 9683. (f) HE Y., QU S., WANG J., HE X., LIN W., ZHEN H., ZHANG X. 2012. *Synthesis and characterization of low-toxicity N-caprinoyl-N-trimethyl chitosan as self-assembled micelles carriers for osthole*. Brain Res, 1433, 127.
- [12] HUANG HC., CHU SH., CHAO PD. 1991. *Vasorelaxants from Chinese herbs, emodin and scoparone, possess immunosuppressive properties*. Eur. J. Pharmacol, 198, 211.
- [13] SASHIDHARA KV., KUMAR A., CHATTERJEE M., RAO KB., SINGH S., VERMAAK., PALIT G. 2011. *Discovery and synthesis of novel 3-phenylcoumarin derivatives as antidepressant agents*. Bioorg. Med. Chem. Lett, 21, 1937.
- [14] (a) OSTROV DA., HERNANDEZ-PRADA JA., CORSINO PE., FINTON KA., LE N., ROWE TC. 2007. *Discovery of novel DNA gyrase inhibitors by high-throughput virtual screening*. Antimicrob Agents Chemother, 51, 3688. (b) CHIMENTI F., BIZZARRI B., BOLASCO A., SECCI D., CHIMENTI P., GRANESE A., CZRRZDORI S., RIVANERA D., ZICARIA., SCALTRITO MM., SISTO F. 2010. *Synthesis, selective anti-Helicobacter pylori activity, and cytotoxicity of novel N-substituted-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides*. Bioorg Med Chem. Lett, 20, 4922.
- [15] (a) KOSTOVA I., BHATIA S., GRIGOROV P., BALKANSKY S., PARMAR VS., PRASADAK., SASO L. 2011. *Coumarins as antioxidants*. Curr Med Chem, 18, 3929. (b) XI GL., LIU ZQ. 2015. *Coumarin-fused coumarin: antioxidant story from N,N-dimethylamino and hydroxyl groups*. J Agric Food Chem, 63, 3516.
- [16] TEBAKH C., IMERZOUKENE F. 2012. *Synthèse et caractérisation de quelques molécules anticoagulantes dérivés de la coumarine*. Mém de master: Chimie Pharmaceutique: Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.
- [17] BRUNETON J. 1999. *Pharmacognosie photochimie plantes médicinales*. 2<sup>ème</sup> ed. Paris: LAVOISIER.
- [18] HARKATI B. 2011. *Valorisation et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille Asteraceae : scorzoneraundulata*. Thèse de doctorat : université Mentouri constantine.

## Références bibliographiques

---

- [19] BRUNETON J . 2009. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4<sup>ème</sup> ed. Paris : LAVOISIER.
- [20] SCHORDERET M et collaborateurs. 1992. *Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. 3<sup>ème</sup> ed . Geneve : Slatkine.
- [21] REPEAK M., INNRIK J., FANEKOVA M. 2001. *Umbelliferone, a stress metabolite of chamomillarecutita(L.) Rauschert*. J Plant physiol, 158, 1085.
- [22] KHAN I., KULKARI M., GOPAL M. 2005. *Synthesis and biological evaluation of novel angularly fused polycyclic coumarins*. Bioorg Med Chem Lett, 15, 3584.
- [23] FENANIR FARES. 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.
- [24] SOLOMOS WG., FRHYHLE CB. 2000. *Chimie organique*. 7<sup>ème</sup> ed. Dunod.
- [25] BOUKERMA HAMZA. 2011. *Synthèse et caractérisation structurale de phosphates métalliques à charpente organique*. Thèse de magister : Cristalochimie : Université Mentouri Constantine.
- [26] TOURI FARIDA. 2012. *Synthèse de nouveaux matériaux moléculaires par phosphonylation des dérivés aminés et étude de leurs propriétés électrochimiques et complexantes*. Thèse de magister : génie électrochimique : Université Ferhat Abbas Sétif.
- [27] BENBELKACEM NORA. 2012. *Synthèse et caractérisation de complexes mixtes de cobalt (III) avec l'éthylènediamine, une série d'acides aminés et des bases azotées*. Thèse de magister : chimie de l'environnement : Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou
- [28] MOUDAM OMAR. 2007. *Elaboration de nouveaux complexes de cuivre(I) à propriétés électroniques originales*. Thèse de Doctorat : chimie de Coordination et Organométallique : Université Paul Sabatier Toulouse III
- [29] HENNI ABDELHAK. 2013. *Synthèses et Caractérisations des Ligands, Complexes de Zinc et Complexes de Zinc-Alcalino-terreux*. Thèse de Magister : chimie Inorganique : Université Abou Beker Belkaid.
- [30] OUIS SAKINA. 2005. *Synthèse, étude structurale par diffraction RX et propriétés de nouveaux complexes à base de Platine*. Thèse de Magister : chimie Fine structurale : Université Mentouri Constantine.
- [31] MARINERO JOSE. 2013. *Synthèse, caractérisation et évaluation des effets biologiques des hybrides "FcTAM-SAHA" et composés dérivés*. Thèse de doctorat : chimie Thérapeutique : Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.

## Références bibliographiques

---

- [32] MICHAEL HOPPERT. 2011. *Encyclopedia of Geobiology*. Springer Netherlands, 558.
- [33] RAISONNIER A. 2002. *Structures fonctions*. Révisions Biochimie métabolique : Université Pierre et Marie Curie.
- [34] DUCASOU LIONEL. 2012. *Etude biochimique d'un cytochrome P450 de cerveau humain : le CYP1A2*. Thèse de doctorat : Chimie Biologique : Université René Descartes-Paris V.
- [35] SOLTANI S., DIANAT S., SARDARI S. 2009. *Forward Modeling of the Coumarin Antifungals; SPR/SAR Based Perspective*. Avicenna Journal med Biotechnol, 1, 95.
- [36] RAJESHIRKE M., SHAH R., POONAM Y. 2012. *Synthesis and antioxidant activity of Metal (II) complexes of isocoumarin derivatives*. Der Pharmacia Sinica, 3 (2), 239.
- [37] PATEL K., JITEN C., HITESH R., VISHAL K. 2012. *Synthesis of Cu(II), Ni(II), Co(II), and Mn(II) Complexes with Ciprofloxacin and Their Evaluation of Antimicrobial, Antioxidant and Anti-Tubercular Activity*. Open Journal of Metal, 2, 49.
- [38] SATHISHA A., ULLAS N., SHETTI B. 2008. *Synthesis and antitumor studies on novel Co(II), Ni(II) and Cu(II) metal complexes of bis(3-acetylcoumarin) thiocarbo hydrazone*. European Journal of Medicinal Chemistry, 43, 2338.
- [39] ALTMAN A., COGGESHALL M.K., MUSTELIN T. 1990. *Molecular events mediating T cell activation*. Adv Immunol, 48, 227.
- [40] MAKHLOUFI-CHEBLI MALIKA. 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.
- [41] IMMOUNE L., ZEBICHE N. 2016. *Synthèse et activités biologiques de quelques molécules hétérocycliques*. Mémoire de Master : Chimie Pharmaceutique : Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.
- [42] PERCIVAL SL. 2004. *Microbiology of water bornediseases*. ed. Amsterdam, Boston : Elsevier Academic Press, 480.
- [43] DWORK MM., FALKOW S. 2006. *Microbes at Work: From Wastes to Resources*. ed. New York : Springer, 1248.
- [44] VAN DELDEN C., IGLEWSKI BH. 1998. *Cell-to-cellsignaling and Pseudomonas aeruginosa infections*. Emerg Infect Dis, 4, 551.
- [45] AL-KAWKABANI AHMED. 2014. *Nouvelles classes de ligands de composés organiques hétérocycliques. Pouvoir complexant et propriétés optiques. Applications*. Thèse

## Références bibliographiques

---

de Doctorat : chimie Organique appliquée : Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene.

[46] E Knoevenagel. 1898. *Biochem.*, 31, 2596.

[47] EMANDI A., CALINESCU M., BADEA M., OLAR R. 2004. *Synthesis and characterisation of some new metal complexes of 3-nitro-4-hydroxy-coumarin and antranilic acid*. *Analele Universităţii din Bucureşti – Chimie, Anul XIII (serienouă), I-II*, 161.

[48] CREAVER BS., DEVEREUX M., KARCZ D., KELLET A., McCANN M., NOBEL A., WALSH. 2009. *Copper(II) Complexes of Coumarin-Derived Schiff Bases and their anti-Candida Activity*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103, 1196.

[49] ROY D., DENNINGTON., TODD A., JHON M. 2008. GaussView 5.0.8.

[50] SEMAOUI M., BALAHOUANE M. 2016. *Synthèse, caractérisation et activités biologiques de complexes ternaires de Cu(II) et de Pd(II) avec le métronidazole et un acide aminé*. Mémoire de Master : chimie des médicaments : Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene.

[51] KOC S., KOSE A., AVICI E. 2016. *Synthesis, structural characterization and biological application of coumaric acid and coumarine with some transition metal cations*. *Eur. Chem. Bull*, 5(4), 132.

[52] ALGHOOOL S. 2010. *Metal complexes of azocoumarin derivative : synthesis, spectroscopic, thermal, and antimicrobial studies*. *Journal of Coordination Chemistry*, 63, 3322.

[53] FAZLUR R. 2014. *Synthesis, spectra characterization and biological activity studies of transition metal complexes of Schiff base ligand containing indole moiety*. *Complex Metals*, 1, 88.

[54] REHMAN S., CHOCHAN Z., GULNAZ F., SUPURAN C. 2005. *In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some coumarins and their metal complexes*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20(4), 333.

[55] AL-BAYATI R., MAHDI F., AL-AMIERY. 2008. *Synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies of transition metal complexes of N-amino quinolone derivatives*. *J. Med. Chem*, 45, 2534.

[56] FENG Z., YANG X., FENG YE Y. 2013. *Pd(II) and Zn(II) Based Complexes with Schiff Base Ligands: Synthesis, Characterization, Luminescence, Antibacterial and Catalytic Activities*. *The Scientific World Journal*. 38, 1330.

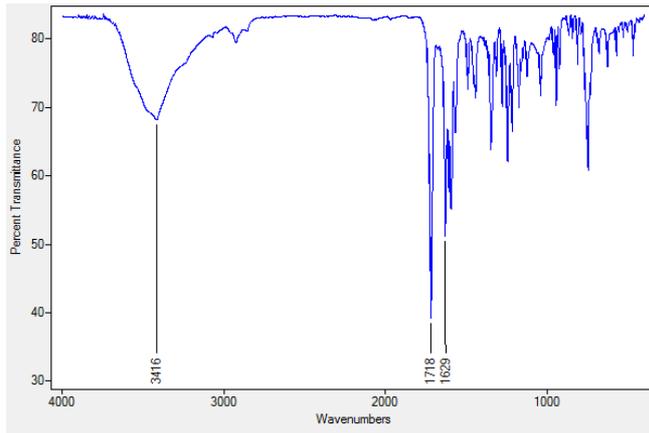
[57] ChemDraw 3D ULTRA. 2003. version 8.0.3

## Références bibliographiques

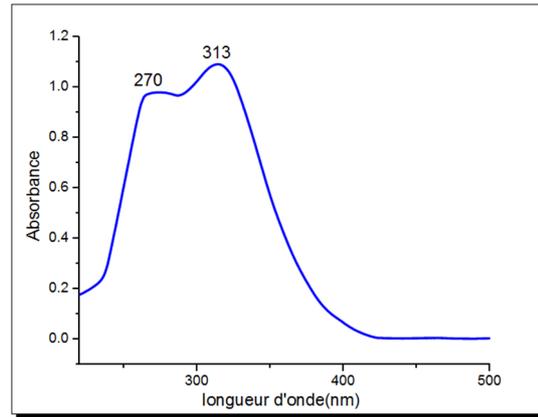
---

[58] CHOI Y. 2006. *Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea*. LWT, 39, 756.

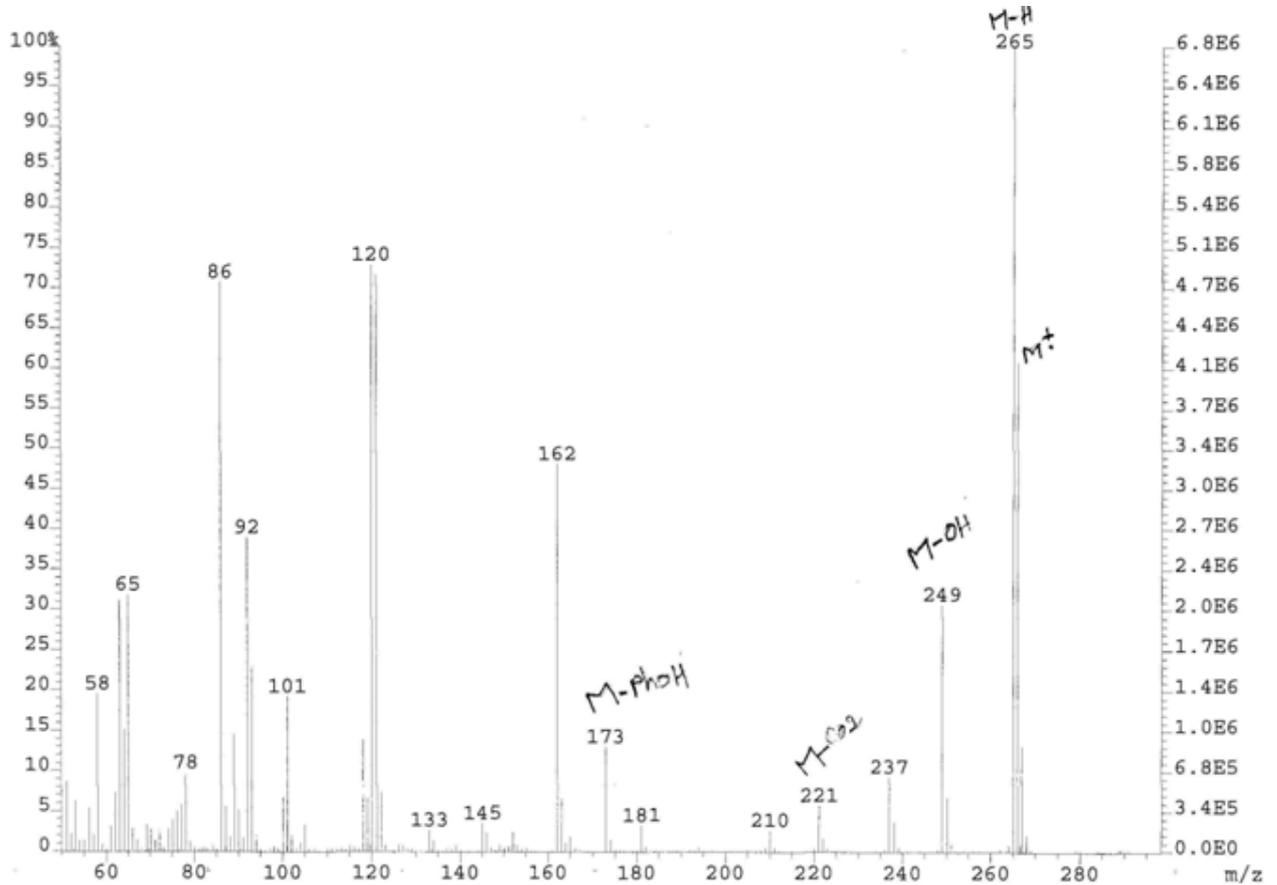
# **Annexe**



**Figure 17 :** Spectre IR du Ligand L 1 synthétisé sous reflux conventionnel



**Figure 18 :** Spectre UV-Vis du ligand L1 synthétisé sous reflux conventionnel



**Figure 19 :** Spectre de masse du ligand L1 synthétisé sous reflux conventionnel

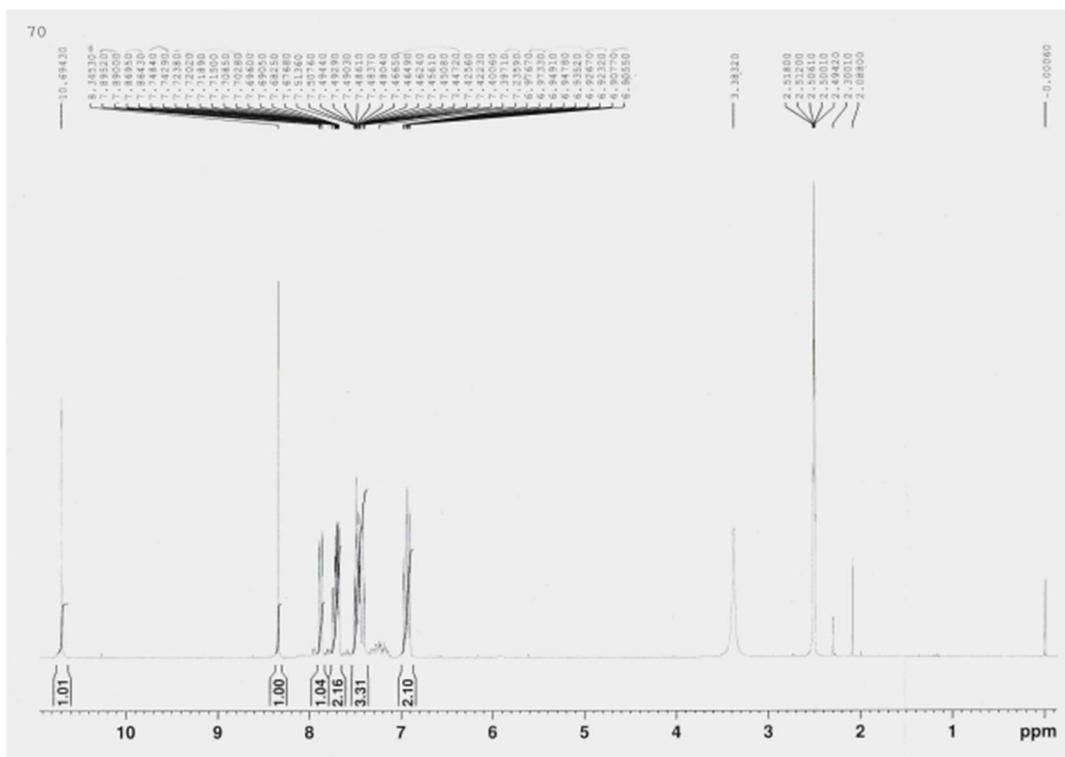


Figure 20 : Spectre RMN du  $^1\text{H}$  du ligand L1 synthétisé sous reflux conventionnel

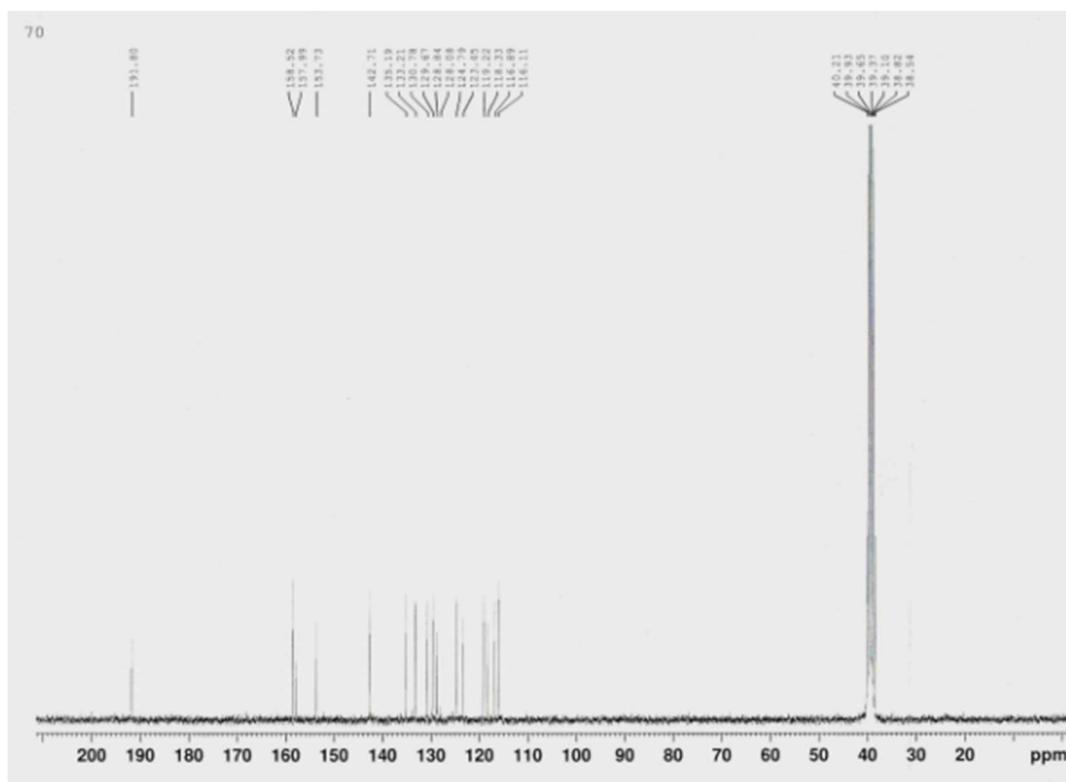
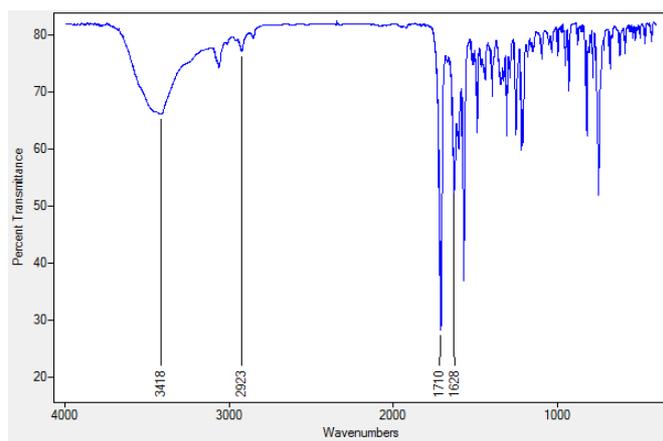
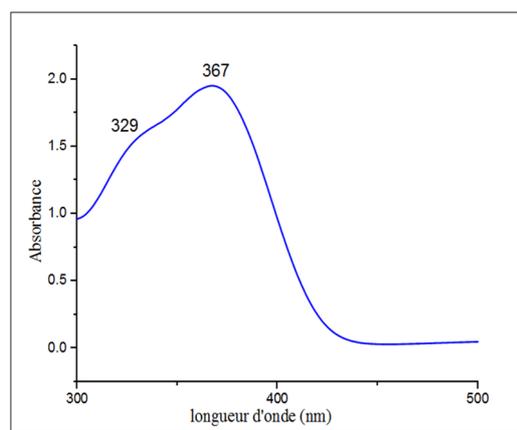


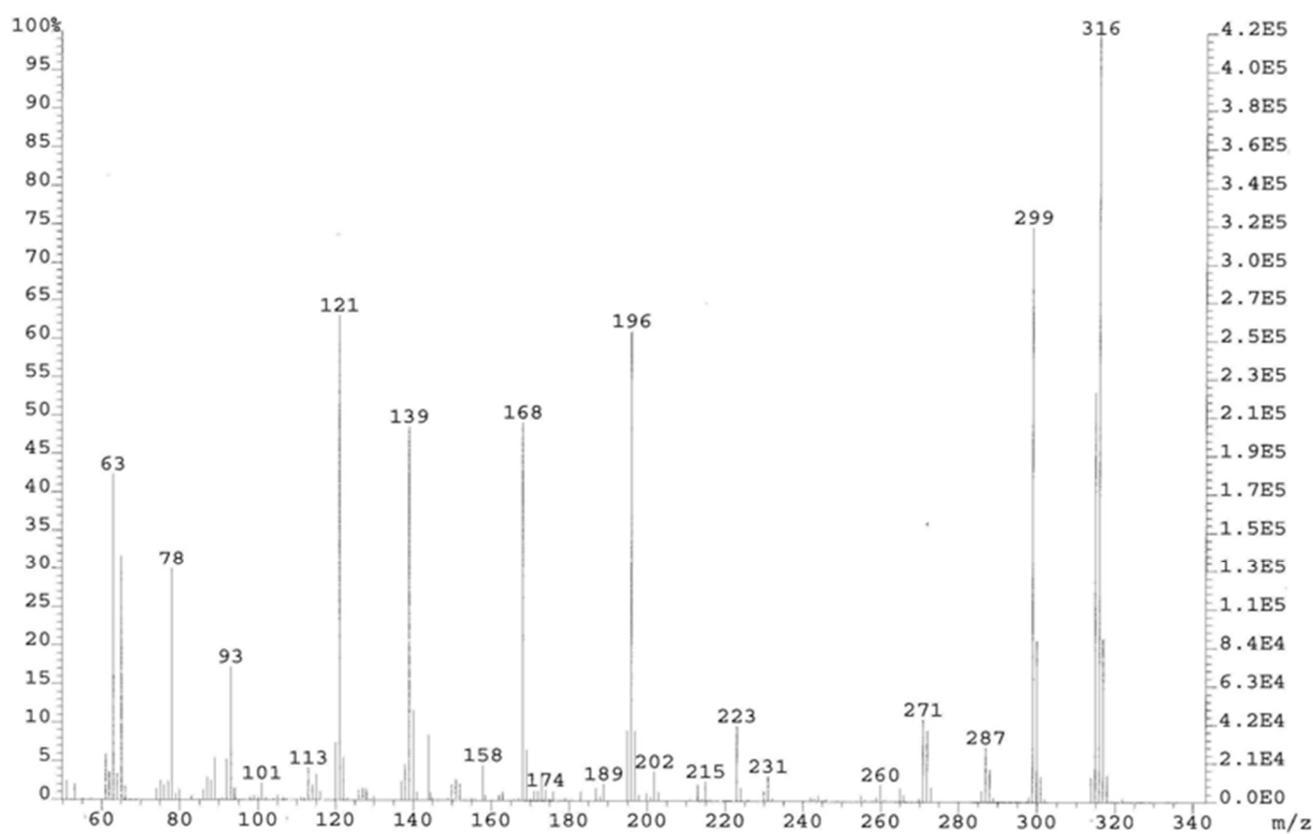
Figure 21 : Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  du ligand L1 synthétisé sous reflux conventionnel



**Figure 22 :** Spectre IR du ligand L 2 synthétisé sous irradiation MO



**Figure 23 :** Spectre UV-Vis du ligand L2 synthétisé sous irradiation MO



**Figure 24 :** Spectre de masse du ligand L2 synthétisé sous irradiation MO

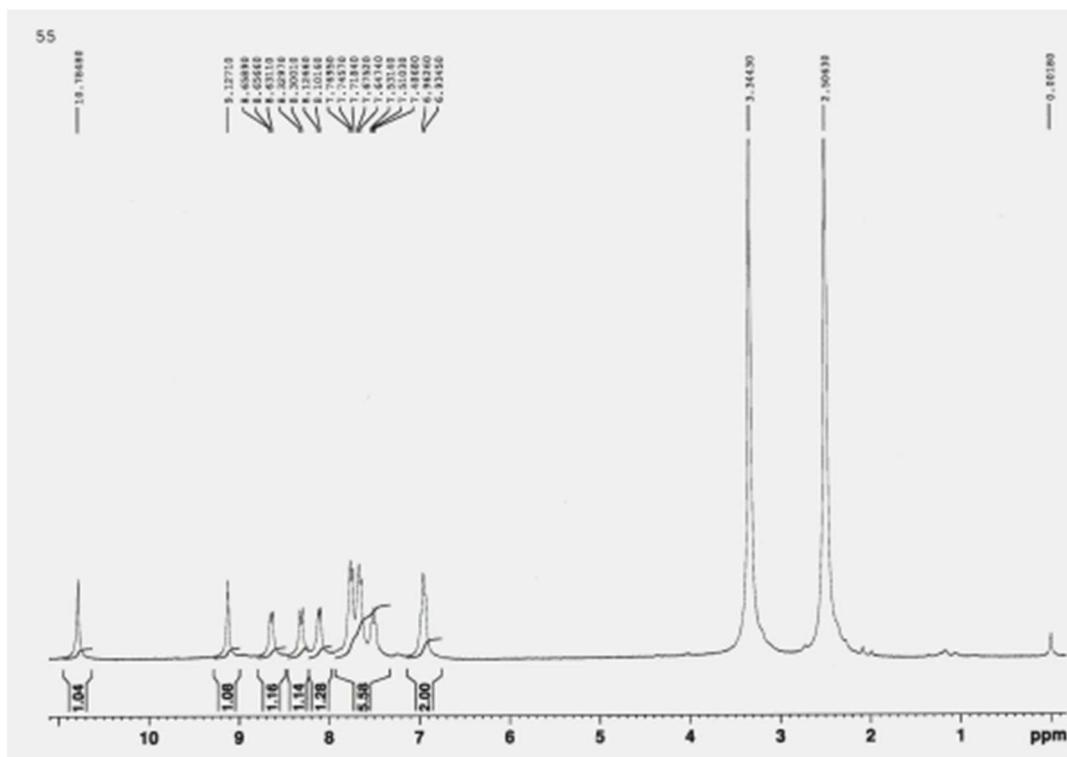


Figure 25 : Spectre RMN du  $^1\text{H}$  du ligand L2 synthétisé sous irradiation MO

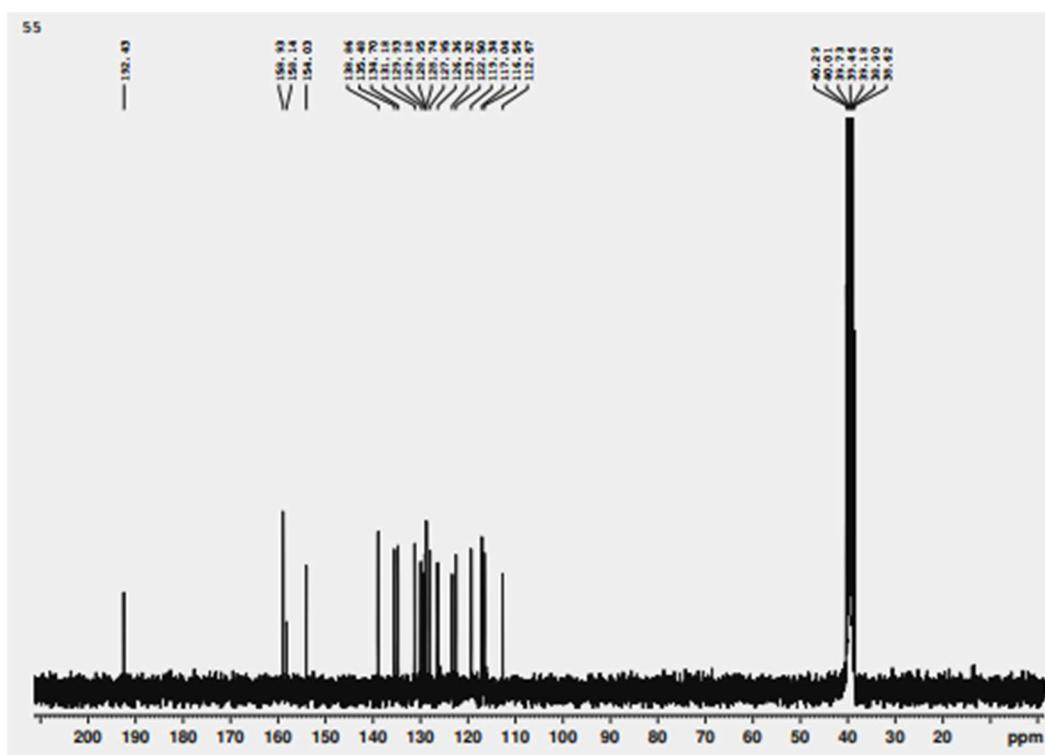
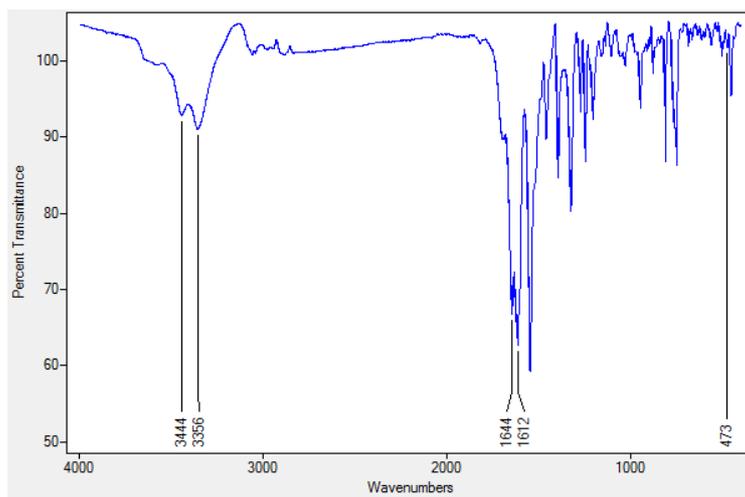
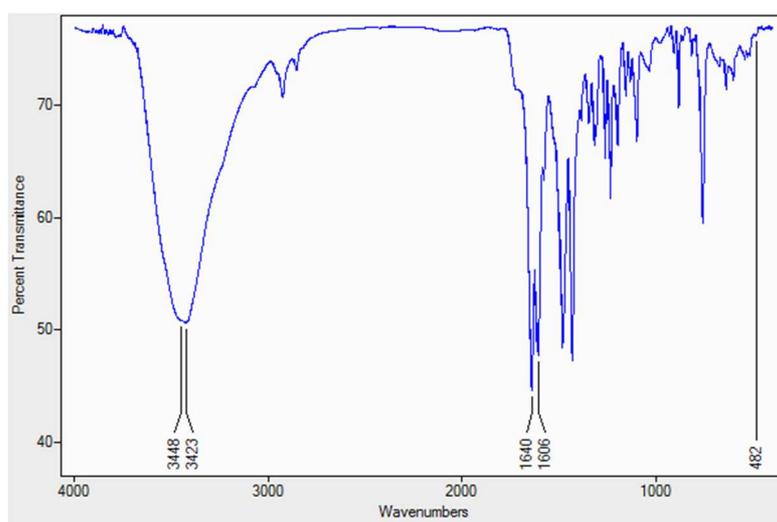


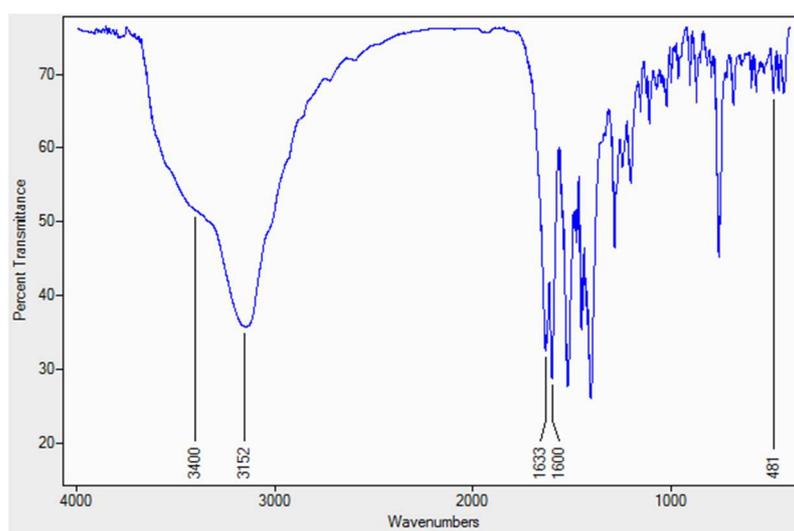
Figure 26 : Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  du ligand L2 synthétisé sous irradiation MO



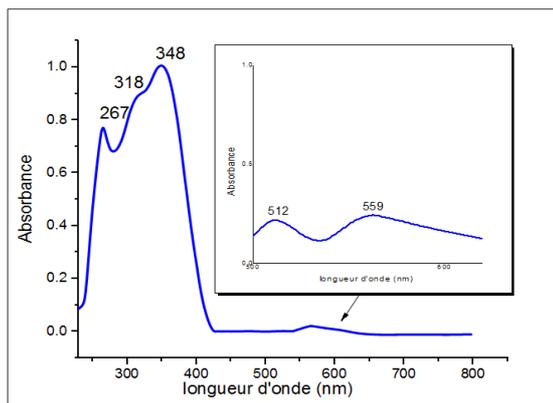
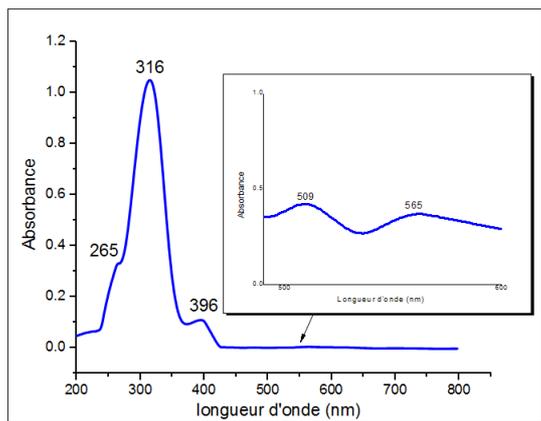
**Figure 27 :** Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_2$



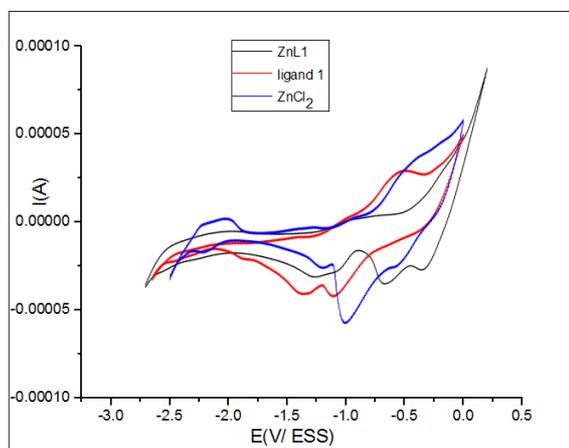
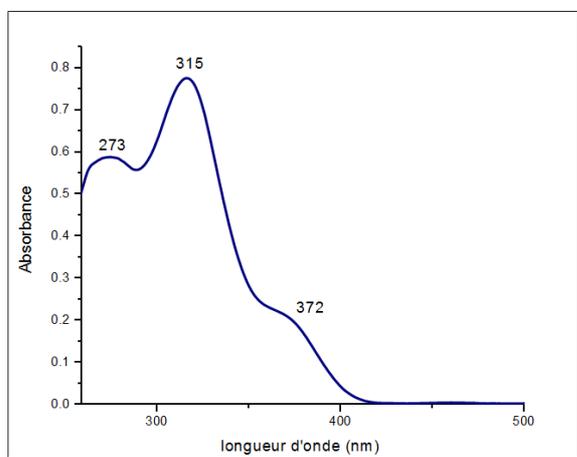
**Figure 28 :** Spectre IR du complexe  $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$



**Figure 29 :** Spectre IR du complexe  $[\text{Zn}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_2$

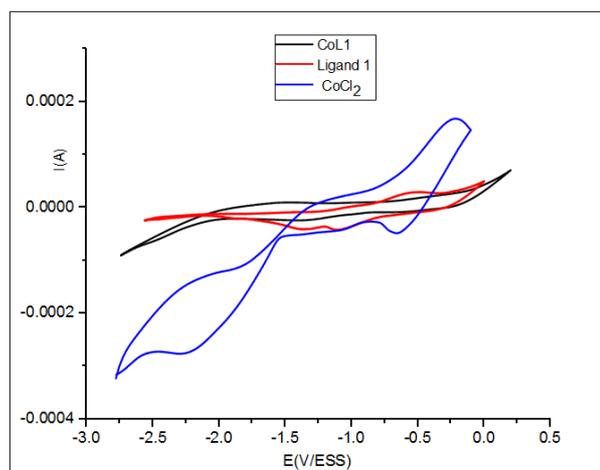
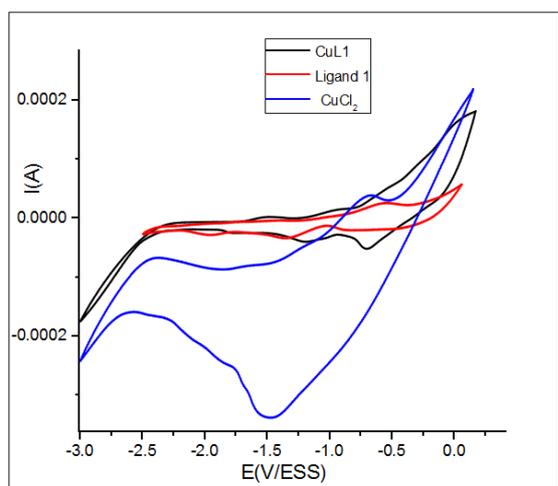


**Figure 30** Spectre UV-Vis du complexe CuL1 **Figure 31** : Spectre UV-Vis du complexe CoL1



**Figure 32** : Spectre UV-Vis du complexe ZnL1

**Figure 33** : Superposition de voltammogrammes de ZnL1, L1 et ZnCl<sub>2</sub>



**Figure 34** : Superposition de voltammogrammes de CuL1, L1 et CuCl<sub>2</sub>

**Figure 35** : Superposition de voltammogrammes de CoL1, L1 et CoCl<sub>2</sub>

## **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 ainsi que l'activité antioxydante ont été effectués. Les résultats obtenus ont bien montré que la complexation a eu lieu entre le ligand et les ions métalliques. L'activité antibactérienne n'a pas été améliorée par la complexation par contre l'activité antioxydante quant à elle s'est vu amélioré.

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

## **Abstract**

The aim 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 and antioxidant activity were carried out. The results obtained clearly showed that the complexation has been between the ligand and the metal ions. The antibacterial activity was not improved by the complexation. On the other hand, the antioxidant activity was improved.

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