



Faculté des sciences
Département de Chimie

THESE DE DOCTORAT

3^{ème} CYCLE LMD

SPECIALITE : CHIMIE

OPTION : *Chimie des Matériaux et de L'environnement*

Présentée par :

Mme. **Fatiha ABDELMALEK**

Sujet

**Synthèse de composés poly (hétéro)aromatiques d'intérêt bio-organique
ou inorganique par catalyse homogène et étude de leur coordination
avec des métaux de transition.**

JURY

Mr. ELIAS Abdelhamid	Professeur	UMMTO	President
Mme. DERRIDJ Fazia	MCA	UMMTO	Rapporteur
Mr. HENRI DOUCET	Directeur de recherche	U/ Rennes1	Co-rapporteur
Mr. BENOSMANE Nadjib	MCA	UMBB	Examineur
Mr. ADKHIS Ahmed	Professeur	UMMTO	Examineur
Mr. DJENANE Djamal	Professeur	UMMTO	Examineur

Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ✍
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance... ✍
Aussi, c'est tout simplement que... ✍*



Je dédie cette thèse

À la mémoire de mon père.

À ma mère, à qui je l'avais promis, auquel je témoigne toute ma reconnaissance pour le sacrifice et les encouragements consentis à mon égard durant mes études.

À mon cher époux et ma petite fille Iliz.

À ma chère sœur Saliha et son époux.

À mon cher frère Belkacem, sa femme et ses enfants : Amina et Ayoub.

À mon adorable frère Tayeb.

À mes chers beaux parents et ma belle famille.

À tous mes oncles et tantes.

À tous ceux qui me sont chers.

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Catalyse et Organométallique de l'Unité de Recherche de l'UMR 6226 Sciences Chimiques de Rennes1(France), et le Laboratoire de Chimie pharmaceutique du Département de Chimie de la Faculté des Sciences et le Laboratoire de Qualité et Sécurité des Aliments de la Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques de l'Université Mouloud MAMMERI (Tizi-Ouzou, Algérie).

J'adresse toute ma gratitude à ma directrice de thèse Madame Fazia DERRIDJ, Maître de Conférences de classe A à l'Université Mouloud MAMMERI (Tizi-Ouzou, Algérie) pour m'avoir encadré, suivie avec intérêt et enthousiasme. L'avancement de mes travaux, n'aurait pas eu une progression normale sans sa disponibilité à chaque fois que je la sollicitais ; sa rigueur scientifique et ses précieux conseils qui m'ont guidée et permis de finaliser cette thèse. Son sérieux, sa droiture, ainsi que la confiance qu'elle a placée en moi m'ont servi de guide tout au long de ce travail. Qu'elle veuille bien accepter ma profonde reconnaissance.

Je remercie chaleureusement le Dr Henri Doucet, Directeur de recherche CRNS (Rennes 1, France), Co-directeur de thèse, de m'avoir accueilli au sein de son équipe, et je lui exprime ma profonde gratitude pour m'avoir guidé et conseillé pendant toutes ces années de thèse. Le savoir acquis à ses côtés fut immense.

Je remercie vivement Monsieur Jean-François Soulé, Docteur CNRS à l'Université Rennes1, pour son aide, sa gentillesse, ses conseils, je lui exprime ma profonde gratitude.

Je remercie Monsieur ELIAS Abdelhamid, Professeur à l'Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou, pour l'honneur qu'il me fait de présider le jury de cette thèse.

J'exprime ma vive reconnaissance à MonsieurADKHIS Ahmed, professeur à l'U.M.M.T.O, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je suis très honorée de la participation à ce jury de Monsieur BENOSMANE Nadjib, Maître de conférences A à l'Université M'Hamed Bougara de Boumerdès, qu'il trouve ici mes vifs remerciements. Je remercie vivement Monsieur DJENANE Djamal, Professeur à l'U.M.M.T.O, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, je le remercie également pour m'avoir permis de réaliser la partie biologique dans son Laboratoire de Qualité et Sécurité des Aliments.

J'adresse mes vifs remerciements à Mme. LAMMI, Maitre assistante A au département d'Agronomie de la Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques de l'Université Mouloud MAMMERI de l'U.M.M.T.O, pour m'avoir aidé à réaliser la partie biologique de ma thèse. Qu'elle veuille bien accepter ma profonde reconnaissance pour les précieux conseils qu'elle m'a prodigué.

Je souhaite aussi remercier tout les permanents du Laboratoire de Catalyse et Organométallique de l'UMR 6226 Sciences Chimiques de Rennes 1, en particulier, le Docteur Christian Bruneau, le Professeur Pierre Dixneuf, le Professeur Christophe Darcel, le Docteur Jean-Baptiste Sortais, le Docteur Cédric Fishmeister, le Docteur Mathieu Achard et le Docteur Sylvie Derrien pour leurs aides et leur savoir qu'ils m'ont apportés durant mon séjour scientifique à Rennes.

Je voudrais remercier tous les doctorants que j'ai côtoyé durant ma thèse et plus particulièrement ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Je remercie aussi tous les enseignants du Département de Chimie qui m'ont enseigné la chimie, qui m'ont encouragé et qui ont poussé ma réflexion toujours plus loin.

J'ai également une pensée émue au personnel de l'UMR 6226 Sciences chimiques de l'Université de Rennes1 en particulier madame Toupet, Madame Beatrice Mahi et Cecile.

Il m'est agréable de remercier également toutes les personnes qui à divers titres m'ont apporté leurs aides et ont contribué à l'aboutissement de ma thèse. Que tous ceux qui m'ont aidé et soutenu, trouvent ici les témoignages de ma sympathie, ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

Je remercie évidemment ma famille pour son irremplaçable et inconditionnel soutien. Elle a été présente pour écarter les doutes, soigner les blessures et partager les joies. Cette thèse est un peu la leur, aussi.

Je remercie ma très chère mère, pour son indéniable soutien, son amour et ses encouragements permanents qui sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis.

Ces remerciements seraient incomplets si je n'adresse pas toute ma reconnaissance envers mon mari pour sa grande patience, ses encouragements son aide et sa confiance.

Abréviations

ATCC	American Type Culture Collection
Ac	Acétyle
Ar	Aryle
bipy	2,2'-Bipyridine (C ₁₀ H ₈ N ₂)
Bu	Butyle
°C	Degré Celsius
Cat	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDCl₃	Chloroforme deutéré
Cal	Calculée
CFU	Colony-forming unit / (Unité Formant Colonie)
CIP	Collection Institut Pasteur
d	(RMN) doublet
diglyme	1-méthoxy-2-(2-méthoxyéthoxy)éthane
dcpe	Bis(dicyclohexylphosphino)éthane
DMA	N,N-Diméthylacetamide
DME	1,2-diméthoxyéthane (glyme)
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butane
dppe	Bis(diphenylphosphino)éthane
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocène
DRX	Diffraction aux Rayon X
Et	Ethyle
EtOH	Ethanol
Exp	Expérimentale
Eq	Equivalent
H	Heure
J	(RMN) constante de couplage
L.P	Louis Pasteur
Li₂CO₃	Carbonate de di-lithium
m	(RMN) multiplet
Me	Méthyle
ml	Millilitre
mg	Miligramme
MHA	Milieu de culture Müller Hinton Agar
mbar	Millibar
mol%	Pourcentage molaire
nm	Nanomètre

NMP	N-méthylpyrrolidone
ppm	Partie par million
P(Cy)₃	Tricyclohexylphosphine (C ₁₈ H ₃₃ P)
Pd(TFA)₂	Palladium(II) trifluoroacetate
Ph	Phényle
PivOH	Acide diméthylpropanoïque
PPh₃	Triphénylphosphine
R	Radical
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SDS	Laurylsulfate de sodium (C ₁₂ H ₂₅ NaO ₄ S)
s	(RMN) singulet
t	(RMN) triplet
T.E	Theodor Escherich
TBAB	Tetra-N-butylammonium bromide (C ₁₆ H ₃₆ BrN)
tBu-XPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane (Me ₄ Si)
Ts-Cl	Chlorure de Tosyle
T°	Température
T.amb	Température ambiante = 25°C
T.F	Température de fusion
tr	Temps de rétention
UV	Ultraviolet
V	Volt
Vis	Visible
δ	(RMN) déplacement chimique
Δ	Chauffage
∂	Conductivité spécifique
μl	Microlitre
%	Pourcentage
Ω	Ohm
Ω_M	Conductivité molaire

Sommaire

Index des abréviations

Index des figures

Index des tableaux

Introduction générale.....1

CHAPITRE I : *Synthèse Bibliographique.*

I.1. L'atome de fluor et les composés fluorés	4
I.1.1. Impact du fluor sur les processus biologiques.....	5
I.1.2. Utilisation du fluor pour la conception de mimes	8
I.1.3. Utilisation du fluor en imagerie médicale : PET SCAN.....	9
I.2. Les oligomères π -conjugués fluorés	10
I.2. 1. Les différentes voies de synthèse chimique	11
I.2. 2. Propriétés et Applications.....	27
I.3. Ions métalliques et biologie.....	29
I.4. Complexes de coordination et activité antimicrobienne.....	33

Chapitre -II- : *Techniques Expérimentales.*

II. 1. Préparation des réactifs et des solutions.....	39
II. 1. 1. Réactifs et solvants.....	39
II. 1. 2. Préparation des solutions.....	39
II. 1.3. Synthèse des ligands hétérocycliques.....	39
II. 1. 4. Synthèse des complexes.....	40
II.2. Techniques expérimentales pour l'étude à l'état solide	41
II.2.1. Méthodes d'analyse	41
III.2.2. Méthodes Chromatographiques.....	42
II.2.3. Méthodes spectrométriques	44
II.2.4. Mesures magnétiques	47

II.3. Techniques expérimentales pour l'étude (in vitro) de l'activité biologique antibactérienne.....	48
---	----

Chapitre -III- : *Synthèse, Analyse et Caractérisation de Nouveaux Ligands Hétérocycliques.*

Introduction.....	51
III.1. Etude de la réactivité de chlorure de 2,3,4-trifluorobenzenesulfonyl vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées.....	51
III.2. Etude de la réactivité des substrats 1a-6a via une seconde arylation directe avec des bromures d'aryles	53
III.2. 1- régiosélectivité de l'arylation directe Pd-catalysée de (2,3,4 trifluorophényl) dérivés de furanes	54
III.2. 2- régiosélectivité de l'arylation directe Pd-catalysée de (2,3,4 trifluorophényl) pyrrole (4a).....	57
III.2. 3- régiosélectivité de l'arylation directe Pd-catalysée de (2,3,4 trifluorophényl) dérivés de thiophène.....	58
III.3. Etude de la réactivité des chlorures de difluorobenzenesulfonyles vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées.....	60
III.4. Etude de la réactivité des substrats 19a-24a via une seconde arylation directe catalysée au Pd avec des bromures d'aryles	61
III.5. Etude de la réactivité du chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzène-sulfonyle vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées.....	65
III.6. Etude de la réactivité du chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées.....	67
III.7. Procédure de synthèse et caractérisation des ligands hétérocycliques.....	69
III.7.1. Ligands hétérocycliques dérivés des furanes et des chlorures d'arylsulfonyle (1 ^{ère} Arylation).....	69
III.7.2. Ligands hétérocycliques dérivés des pyrroles et des chlorures d'arylsulfonyle (1 ^{ère} Arylation).....	74
III.7.3. Ligands hétérocycliques dérivés des thiophènes et des chlorures d'arylsulfonyle (1 ^{ère} Arylation).....	75

III.7.4. Ligands hétérocycliques dérivés des fluoro-phenyles-furanes et des bromures d'hétéroaryles (2 ^{ème} Arylation).....	77
III.7.5. Ligands hétérocycliques dérivés des fluoro-phényles-pyroles et des bromures d'hétéroaryles (2 ^{ème} Arylation).....	84
III.7.6. Ligands hétérocycliques dérivés des fluoro-phényl-thiophènes et des bromures d'hétéroaryles (2 ^{ème} Arylation).....	85
Conclusion.....	88

Chapitre -IV- : *Choix, Synthèse, Analyse et Caractérisation de Cinq Ligands Hétérocycliques.*

Introduction.....	89
III.1. Synthèse des ligands	90
III.2. Caractérisation des ligands L ¹⁻⁵	95
III. 2. 1. Propriétés physiques et données analytiques	95
III. 2. 2. Chromatographie en phase gaz (CPG)	96
III. 2. 3. Chromatographie GC /Masse	97
III. 2. 4. Analyse par spectrométrie infrarouge	98
III. 2. 5. Analyse par spectrométrie RMN	102
III. 2. 6. Spectrophotométrie d'absorption électronique (UV-visible).....	109
III.2. 7. Caractérisation par CCM	111
Conclusion.....	111

Chapitre -V- : *Synthèse et Caractérisation Des Complexes de Cuivre(II) et de Nickel(II).*

Introduction	113
V.1- Complexes de cuivre.....	114
V.1-1. Introduction	114
V.1-2. Synthèse, analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes.....	114
V. 1-3. Caractérisation par CCM.....	116
V. 1-4. Mesures magnétiques	116
V. 1-5. Caractérisation des complexes.....	116
V. 1-5. 1. Caractérisation des complexes par spectrométrie de masse.....	116

V. 1-5. 2. Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR)	119
V. 1-5. 3. Analyse par spectrométrie électronique d'absorption (UV-Visible).....	125
V. 1-5. 4. Résonance paramagnétique électronique (RPE).....	129
V.1-5. Schémas structuraux proposés.....	133
V.1-6. Conclusion.....	135
V.2- Complexes de Nickel.....	136
V.2-1. Introduction	136
V.2-2. Synthèse, analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes	136
V. 2-3. Caractérisation par CCM	138
V. 2-4. Mesures magnétiques	138
V.2-5. Caractérisation des complexes.....	138
V.2-5. 1. Caractérisation des complexes par spectrométrie de masse	138
V.2-5. 2. Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR).....	141
V.2-5. 3. Analyse par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	146
V.2-5. 4. Analyse par spectrométrie électronique d'absorption (UV-Visible).....	153
V.2-6. Schémas structuraux proposés.....	157
V.2-7. Conclusion.....	160
 Chapitre -VI- : <i>Applications biologiques « Activité antibactérienne »</i>	
VI.1. Introduction.....	161
VI.2. Techniques d'études <i>in-vitro</i> du pouvoir antimicrobien.....	164
VI.3. Bactéries utilisées pour l'activité antimicrobienne	165
VI.4. Evaluation de l'activité antibactérienne (<i>in-vitro</i>) des ligands et leurs complexes de Cu(II) et Ni(II) correspondant.....	167
VI.5. Résultats et discussion.....	169
VI.6. Conclusion.....	175
 Conclusion générale.....	176
 Références Bibliographiques.....	179
 Annexes	190

Index des figures

Figure 1 : Quelques exemples de produits fluorés commercialisés dans les différents domaines (médical, agrochimique, et domestique...etc.).....	5
Figure 2 : Aprépitant.....	6
Figure 3 : Log P mesurés sur des 3-benzyl-5-indolecarboxamides fluorés et non fluorés.....	7
Figure 4 : Influence du fluor sur le pKa de l'amine et sur la biodisponibilité.....	7
Figure 5 : Gefitinib.....	8
Figure 6 : Bioisostères fluorés de liaisons peptidiques.....	9
Figure 7 : Image donnée par PET-Scan.....	10
Figure 8 : Nouveaux marqueurs à ^{18}F	10
Figure 9 : Schéma d'équation générale de la polymérisation oxydante du pyrrole.....	11
Figure 10 : Réaction d'électropolymérisation du thiophène.....	12
Figure 11 : Exemples d'oligomères synthétisés à partir de monomères portant des fonctions organomagnésiennes.....	13
Figure 12 : Exemples d'oligomères synthétisés à partir de monomères portant des fonctions organozinciques.....	14
Figure 13 : Exemple de synthèse classique (couplage de Stille) incorporant des motifs phénylène fluorés.....	15
Figure 14 : Réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle (DHA).....	17
Figure 15 : Exemple d'une des réactions d'arylation directe Palladium-catalysée de polyfluorobenzenes rapportée par Fagnou.....	17
Figure 16 : Exemple d'une des réactions d'arylation directe Palladium-catalysée de 3-bromo-1,2,4,5-tétrafluorobenzène rapportée par <i>Zhang et al.</i> , avec 1-methoxy-4- iodoanisole partenaire de couplage.....	18
Figure 17 : l'arylation directe itérative pallado-catalysée d'hétéroarènes suivi d'une deuxième étape d'arylation directe de phénylène fluoré rapportée par <i>Doucet</i>	18
Figure 18 : Des interactions fluor-cation.....	34
Figure 19 : Quelques produits commerciaux fluorés en α d'atomes complexants.....	35
Figure 20: amélioration de la complexation par introduction d'atomes de fluor.....	35

Figure 21 : Structure chimique des ligands fluorés synthétisés par Chopin <i>et al</i> (2012).....	36
Figure 22 : Complexes $[\text{Cu}(\text{L32})\text{Cl}]$ (à gauche) et $[\text{Cu}_2(\text{L34})_2\text{Cl}_2]$ (à droite).....	37
Figure 23 : Schéma structural du complexe dérivé du benzoxazole fluoré exemple $[\text{Fe}(\text{L})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	37
Figure 24 : Schéma du montage à reflux.....	40
Figure 25 : Structures chimiques des ligands choisis pour l'étude.....	90
Figure 26 : Procédure générale de synthèse des oligomères π -conjuguées fluorées.....	91
Figure 27 : Chromatogrammes GC du ligand L^1 brut et Pur.....	96
Figure 28 : Chromatogrammes GC du ligand L^2 brut et Pur.....	96
Figure 29 : Chromatogrammes GC du ligand L^3 brut et Pur.....	96
Figure 30 : Chromatogrammes GC du ligand L^4 brut et Pur.....	97
Figure 31 : Chromatogrammes GC du ligand L^5 brut et Pur.....	97
Figure 32 : L'ensemble des chromatogrammes GC-Masse des Ligands L^1 à L^5	98
Figure 33 : Spectre IR du ligand L^1	99
Figure 34 : Spectre IR du ligand L^2	100
Figure 35 : Spectre IR du ligand L^3	100
Figure 36 : Spectre IR du ligand L^4	101
Figure 37 : Spectre IR du ligand L^5	101
Figure 38 : Spectre RMN- ^1H du Ligand L^1 en solution dans CDCl_3	103
Figure 39 : Spectre RMN- ^1H du Ligand L^2 en solution dans CDCl_3	104
Figure 40 : Spectre RMN- ^1H du Ligand L^3 en solution dans CDCl_3	104
Figure 41 : Spectre RMN- ^1H du Ligand L^4 en solution dans CDCl_3	105
Figure 42 : Spectre RMN- ^1H du Ligand L^5 en solution dans CDCl_3	105
Figure 43 : Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^1 en solution dans CDCl_3	107
Figure 44 : Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^2 en solution dans CDCl_3	107
Figure 45 : Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^3 en solution dans CDCl_3	108
Figure 46 Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^4 en solution dans CDCl_3	108
Figure 47 : Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^5 en solution dans CDCl_3	109
Figure 48 : L'ensemble des spectres UV-Visible des ligands L^1 , L^2 , L^3 , L^4 et L^5 en solution dans le DMSO à la concentration 10^{-4} M.....	111
Figure 49 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2 \text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$	117
Figure 50 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2 \text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$	117

Figure 51 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	118
Figure 52 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	118
Figure 53: Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	119
Figure 54 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	122
Figure 55 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	122
Figure 56 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	123
Figure 57 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	123
Figure 58: Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	124
Figure 59: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (a): $C = 10^{-4}\text{M}$, (b): $C = 10^{-3}\text{M}$, dans le DMSO.....	127
Figure 60: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (a): $C = 10^{-4}\text{M}$, (b): $C = 10^{-3}\text{M}$, dans le DMSO.....	128
Figure 61 : Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO à $C = 10^{-4}\text{M}$	128
Figure 62: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO à $C = 10^{-4}\text{M}$	128
Figure 63: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO à $C = 10^{-4}\text{M}$	129
Figure 64: Structure électronique du Cu(II) dans un champ cristallin de symétrie Oh et D4h	129
Figure 65 : Spectres RPE des complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ en solution dans le DMSO à $T = 173\text{K}$	131
Figure 66 : L'ensemble des spectres RPE des complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ en solution dans le DMSO à $T = 173\text{K}$	132
Figure 67: Schémas structuraux proposés pour les deux complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	133
Figure 68: <i>Schémas structuraux proposés pour les trois complexes de</i> $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	134
Figure 69 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	139
Figure 70 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	139
Figure 71 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	140
Figure 72 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	140
Figure 73: Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	141
Figure 74 : Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	143
Figure 75 : Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	144
Figure 76 : Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	144
Figure 77: Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	145
Figure 78: Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	145
Figure 79: Spectre RMN- ^1H du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.....	147

Figure 80 : Spectre RMN- ¹ H du complexe [Ni(L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	148
Figure 81 : Spectre RMN- ¹ H du complexe [Cu(L ³) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	148
Figure 82 : Spectre RMN- ¹ H du complexe [Cu(L ⁴) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	149
Figure 83 : Spectre RMN- ¹ H du complexe [Cu(L ⁵) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	149
Figure 84 : Spectre RMN- ¹³ C du complexe [Ni(L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	151
Figure 85 : Spectre RMN- ¹³ C du complexe [Ni(L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	152
Figure 86 : Spectre RMN- ¹³ C du complexe [Cu(L ³) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	152
Figure 87 : Spectre RMN- ¹³ C du complexe [Cu(L ⁴) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	153
Figure 88 : Spectre RMN- ¹³ C du complexe [Cu(L ⁵) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O dans le DMSO.....	153
Figure 89 : Spectres électroniques du complexe [Ni(L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O, (a): C = 10 ⁻⁴ M, (b): C = 10 ⁻³ M, dans le DMSO.....	155
Figure 90 : Spectres électroniques du complexe [Ni(L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O, (a): C = 10 ⁻⁴ M, (b): C = 10 ⁻³ M, dans le DMSO.....	155
Figure 91 : Structure électronique du Ni(II) dans un champ cristallin de symétrie Oh et D4h.....	156
Figure 92 : Spectres électroniques du complexe [Ni(L ³) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O, (a): C = 10 ⁻⁴ M, (b): C = 10 ⁻³ M, dans le DMSO.....	156
Figure 93 : Spectres électroniques du complexe [Ni(L ⁴) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O, (a): C = 10 ⁻⁴ M, (b): C = 10 ⁻³ M, dans le DMSO.....	156
Figure 94 : Spectres électroniques du complexe [Ni(L ⁵) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O, (a): C = 10 ⁻⁴ M, (b): C = 10 ⁻³ M, dans le DMSO.....	157
Figure n°95 : Schémas structuraux proposés pour les deux complexes de [Ni(L ¹⁻²) ₂ Cl ₂].H ₂ O.....	158
Figure 96 : Schémas structuraux proposés pour les trois complexes de [Ni(L ³⁻⁵) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O.....	159
Figure 97 : Cellule bactérienne.....	161
Figure 98 : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte Pétri.....	165
Figure 99 : Parois de cellule bactérienne de bactérie à Gram- et bactérie à Gram+.....	167
Figure 100 : Test de DMSO et l'antibiotique comme témoins négatif et positif sur la sensibilité in vitro de la souche <i>S. aureus</i> (à gauche) et <i>E. coli</i> (à droite).....	170
Figure 101 : Sensibilité in vitro de la souche <i>S. aureus</i> (à gauche) et <i>E. coli</i> (à droite) vis à vis du ligand L ²	170
Figure 102 : Sensibilité in vitro de la souche <i>S. aureus</i> (à gauche) et <i>E. coli</i> (à droite) vis à vis du complexe : [Cu(L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O.....	171
Figure 103 : Sensibilité in vitro de la souche <i>S. aureus</i> (à gauche) et <i>E. coli</i> (à droite) vis à vis du complexe : [Cu(L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O.....	171
Figure 104 : Sensibilité in vitro de la souche <i>S. aureus</i> (à gauche) et <i>E. coli</i> (à droite) vis à vis du complexe : [Cu(L ⁵) ₂ (OAc) ₂].H ₂ O.....	172

Index des tableaux

Tableau 1 : Produits et rendements obtenus par arylation directe du chlorure 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl	52
Tableau 2 : Produits et rendements obtenus par arylation directe des substrats 1a-3a.....	56
Tableau 3 : Produits et rendements obtenus par arylation directe de substrat (4a).....	57
Tableau 4 : Produits et rendements obtenus par une seconde arylation directe catalysée au Palladium des substrats (5a -6a) avec des bromures d'aryles comme partenaires de couplage.....	59
Tableau 5 : Produits et rendements obtenus par réaction de désulfonylation directe catalysée au Pd des hétéroarènes en utilisant les chlorures de difluorobenzènesulfonyles comme agent de couplage.....	61
Tableau 6 : Produits et rendements obtenus par une seconde arylation directe catalysée au Palladium des substrats (19a-24a) avec des bromures d'aryles comme partenaires de couplage.....	64
Tableau 7 : Produits et rendements obtenus par une arylation directe catalysée au Palladium en utilisant du chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzène-sulfonyl comme agent de couplage.....	67
Tableau 8 : Produits et rendements obtenus par une arylation directe catalysée au Palladium en utilisant du chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl comme agent de couplage.....	68
Tableau 9 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des ligands L ¹⁻⁵	95
Tableau 10 : GC/Masse des ligands L ¹ à L ⁵	98
Tableau 11 : Principales bandes IR des ligands L ¹⁻⁵ (en cm ⁻¹).....	99
Tableau 12 : Déplacements chimiques des différents protons dans les molécules de ligands L ¹⁻⁵	103

Tableau 13 : Déplacement chimique δ (en ppm) des carbones dans les molécules de ligands L ¹⁻⁵	106
Tableau 14: Spectre électronique d'absorption des ligands L ¹⁻⁵	110
Tableau 15: Analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes de cuivre.....	115
Tableau 16 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de cuivre (cm ⁻¹).....	121
Tableau 17 : Spectre électronique d'absorption des complexes Cu(II).....	126
Tableau 18 : Paramètres RPE et paramètres de liaisons pour les complexes de cuivre.....	131
Tableau 19: Analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes de Nickel.....	137
Tableau 20: Principales bandes IR des ligands et des complexes de Nickel (cm ⁻¹).....	143
Tableau 21 : Déplacements chimiques des différents protons dans les molécules de complexes de Ni(II).....	147
Tableau 22 : Déplacement chimique δ (ppm) des différents carbones dans les cinq complexes de Nickel (II).....	150
Tableau 23 : Spectre électronique d'absorption des complexes Ni(II).....	154
Tableau 24 : Diamètres (mm) des zones d'inhibition des molécules des ligands et leurs complexes.....	168
Tableau 25 : Les concentrations minimales inhibitrices (mg/ml) des ligands et leurs complexes contre les deux bactéries pathogènes.....	174

Introduction Générale

Introduction Générale

La chimie et la biologie sont des sciences qui ont permis de mieux comprendre notre environnement. Ces deux disciplines en plus d'explorer les matières vivante et minérale et d'expliquer plusieurs phénomènes et cycles biogéochimiques (climats, écosystèmes terrestres et marins, etc.), sont à la base de nombreuses industries et de nombreux secteurs. La chimie organique d'hier s'étend aujourd'hui aux molécules biologiques, aux molécules inorganiques et aux macromolécules. Elle crée des édifices plus ou moins complexes jusqu'à l'élaboration d'une chimie supramoléculaire fondée sur des interactions diverses entre molécules et explique leurs propriétés.

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

Les composés poly-hétéro-aromatiques, tels que les oligomères π -conjugués fluorés, constituent une classe de ligands très importante en chimie de coordination, car ils ont une grande capacité à complexer les ions métalliques.

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

La synthèse de ces poly-hétéro-aromatiques par des méthodes peu onéreuses tout en étant respectueuses de l'environnement (quantité de rejets non toxiques, limitée lors des synthèses). Il constitue donc un des défis majeurs de la recherche en chimie organique.

Notre travail s'inscrit dans cette perspective, nous avons proposé d'étudier une nouvelle voie de synthèse d'une série de ligands hétérocycliques d'oligomères π -conjugués fluorés (les dyades, triades et tétrades) ; qui sont des fragments spécifiques incorporant un fluorobenzène dans les composés polyhétéroaromatiques.

En effet l'activation directe de la liaison C-H des hétéro-aromatiques, en utilisant des halogénures d'hétéro-aryles et en présence d'un catalyseur du palladium, est un défi pour la synthèse organique. Cette procédure est simple, économique, car elle permet l'accès en seulement quelques étapes à des ligands hétérocycliques utiles en chimie de coordination.

Récemment des composés poly-hétéroaromatiques-fluorés ont été synthétisés par catalyse au palladium et ont fait l'objet d'une attention particulière du fait de leurs applications particulières notamment en tant que dispositifs électroniques (cellules solaires organiques) [1]. De plus, certains composés hétérobiaryles fluorés comme l'Atrovastatine, la

Rosuvastatine ou la Pitavastatine ont été développés comme médicament et commercialisés par les industries pharmaceutiques [2]. Dans les deux secteurs, l'atome de fluor peut modifier les propriétés des composés organiques. Il a été rapporté que l'atome de fluor, influence énormément les propriétés chimiques, grâce à son électronégativité, sa taille, sa lipophilie, et ses interactions électrostatiques.

L'introduction du fluor dans des produits naturels peut résulter des propriétés biologiques bénéfiques. D'autre part, les hétérocycles fluorés π -conjugués ont un arrangement π unique menant parfois à des propriétés électroniques intéressantes [3].

Pour cela, cette méthode utilisant la spécificité des atomes de fluor, peut s'avérer intéressante pour la synthèse des hétérocycles, et peut trouver beaucoup d'applications dans les industries pharmaceutique et électronique. Les composés fluorés trouvent diverses applications dans les industries pharmaceutique, agrochimique (pesticides, herbicides...), et dans la science des matériaux. Ces derniers ont attiré l'attention de plusieurs chercheurs quant à leurs propriétés physiques et leurs activités physiologiques [4].

D'autre part, les composés de coordination ont montré un impressionnant éventail d'activités thérapeutiques. Depuis la découverte majeure de l'activité anti tumorale du cis platine, tous les regards se sont tournés vers les composés des métaux de transition. Certains complexes ont fait preuve d'une remarquable activité anti tumorale, d'autres ont montré des propriétés antibactériennes susceptibles de parer au danger de la résistance, d'autres composés de coordination sont utilisés pour soulager l'inflammation, combattre les virus, et développer de nouvelles thérapeutes pour les malades les plus difficiles à soigner.

Pour ce faire, le choix des métaux de transition à la base de ces complexes est décisif. Notre travail ici proposé, s'est intéressé à une série de complexes de métaux essentiels à la vie de l'Homme et des micro-organismes. Celle-ci comprend le cuivre(II), le nickel(II).

Du cuivre qui est au centre du processus enzymatique, au nickel dont le rôle vital dans bien des systèmes a été établi, nécessaire à la vie de l'homme, notre étude s'intéresse à des métaux de grande importance biologique.

Il est primordial de bien choisir les ligands qui complexent ces métaux. Il est connu que bien des composés organiques ont vu leur activité biologique apparaître, s'améliorer, voir se multiplier, après complexation.

C'est donc, dans l'esprit d'étudier et d'améliorer le profil biologique de molécules organiques, potentiellement actives, comme le cas des oligomères π -conjugués fluorés qui seront abordés.

Notre travail sera présenté en six chapitres. Le premier proposera une mise au point bibliographique qui permettra d'entrevoir le potentiel des composés étudiés.

Le second décrira toutes les méthodes expérimentales utilisées.

Une troisième partie, présentera une série de ligands hétérocycliques oligomères π -conjugués fluorés synthétisés, en utilisant une nouvelle voie de synthèse : une arylation itérative de la liaison C-H catalysée au palladium en deux étapes. Le choix et l'étude détaillée de cinq ligands hétérocycliques, retenus sur la base de leurs structures, ont été réalisés. La synthèse et la caractérisation des cinq ligands feront l'objet de la quatrième partie.

La synthèse, la caractérisation structurale et les propriétés électroniques des complexes de cuivre et de nickel seront présentées dans le cinquième chapitre.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré à l'étude de l'activité antibactérienne des ligands et des complexes (*in-vitro*), effectuée sur deux souches pathogènes appartenant à des espèces différentes de bactéries (*Escherichia coli*, « T.E » et *Staphylococcus aureus*, « L.P »).

CHAPITRE -I- :

Synthèse Bibliographique

I. 1. L'atome de fluor et les composés fluorés.

L'atome de fluor est un élément fondamental en chimie médicinale. A l'heure actuelle, plus de 25% des médicaments sur le marché contiennent au moins un atome de fluor. Les substitutions d'atomes d'hydrogène par un atome de fluor sont maintenant une stratégie classique pour la modulation des propriétés des molécules, et en particulier des peptides. Cet intérêt découle des propriétés électroniques et structurales uniques qu'apporte la présence du fluor au sein d'une molécule [5]. Le fluor est le premier élément de la famille des halogènes. Le ^{19}F est le seul isotope stable du fluor. L'autre isotope le moins instable étant le ^{18}F , avec un temps de demi-vie d'environ une heure cinquante. Aucun processus sur terre ne conduit à la formation de ^{18}F et donc l'abondance du ^{19}F est de 100%. Le fluor est l'atome le plus électronégatif de la classification périodique, avec une valeur de 4. Aux conditions normales de température et de pression, il se présente sous la forme de difluor F_2 , un gaz jaune pâle très toxique. Son point d'ébullition est de $-188\text{ }^\circ\text{C}$ et son point de fusion de $-219\text{ }^\circ\text{C}$.

Même si son existence avait déjà été mentionnée au 16^{ème} siècle, il fut découvert pour la première fois par Henri Moissan en 1886, récompensé par le prix Nobel de chimie en 1906, le fluor fut isolé par électrolyse de fluorure de potassium dans une solution d'acide fluorhydrique sous une tension de 50V. Il est par ailleurs toujours produit de nos jours de façon industrielle par électrolyse (à partir d'un mélange $\text{KF}/2\text{FH}$ fondu à $100\text{ }^\circ\text{C}$) [6]. Les premières utilisations du fluor apparaissent dans les années 1920 avec la découverte puis l'utilisation massive des fréons (gaz chlorofluorocarbonés) comme fluide réfrigérant dans les machines frigorifiques. En 1938, le Téflon, de formule $(\text{C}_2\text{F}_4)_n$, fut découvert accidentellement par Roy J. Plunkett en tentant de synthétiser de nouveaux types de fréons à partir de tétrafluoroéthylène. Dès 1941, le fréon est produit de façon industrielle et largement commercialisé. La seconde guerre mondiale voit naître une nouvelle utilisation du fluor avec la nécessité de devoir produire massivement de l'uranium sous forme UF_6 , afin de pouvoir procéder à l'enrichissement par diffusion gazeuse (projet Manhattan pour la fabrication de la première bombe atomique) [7]. A partir de là, naît un véritable intérêt pour le fluor dans différents domaines de la chimie, tant organique qu'inorganique. La chimie organofluorée connaît un essor particulier par la présence de plus en plus marquée de fluor dans des composés d'intérêt médicinal (médicaments, anesthésiants, substituts sanguins, tomographie d'émission par positrons ($^{18}\text{FTEP}$)...), agrochimique (pesticides, herbicides...), domestique (matériaux, réfrigérants...), etc. [8]. Un des premiers exemples marquants de l'utilisation du fluor dans le domaine pharmaceutique est le 5-fluorouracile utilisé comme agent

anticancéreux synthétisé pour la première fois en 1957 par Heidelberger [9]. Son rôle consiste à bloquer le processus enzymatique de synthèse de la thymidine provoquant ainsi la mort programmée de la cellule. On peut mentionner également l'utilisation du fluor radioactif ^{18}F en imagerie médicale PET (Positron Emission Tomography) comme outil de diagnostic. Le radiomarqueur le plus couramment utilisé est le 2-déoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose avec des applications en oncologie, neurologie et cardiologie [10] (Figure 1).

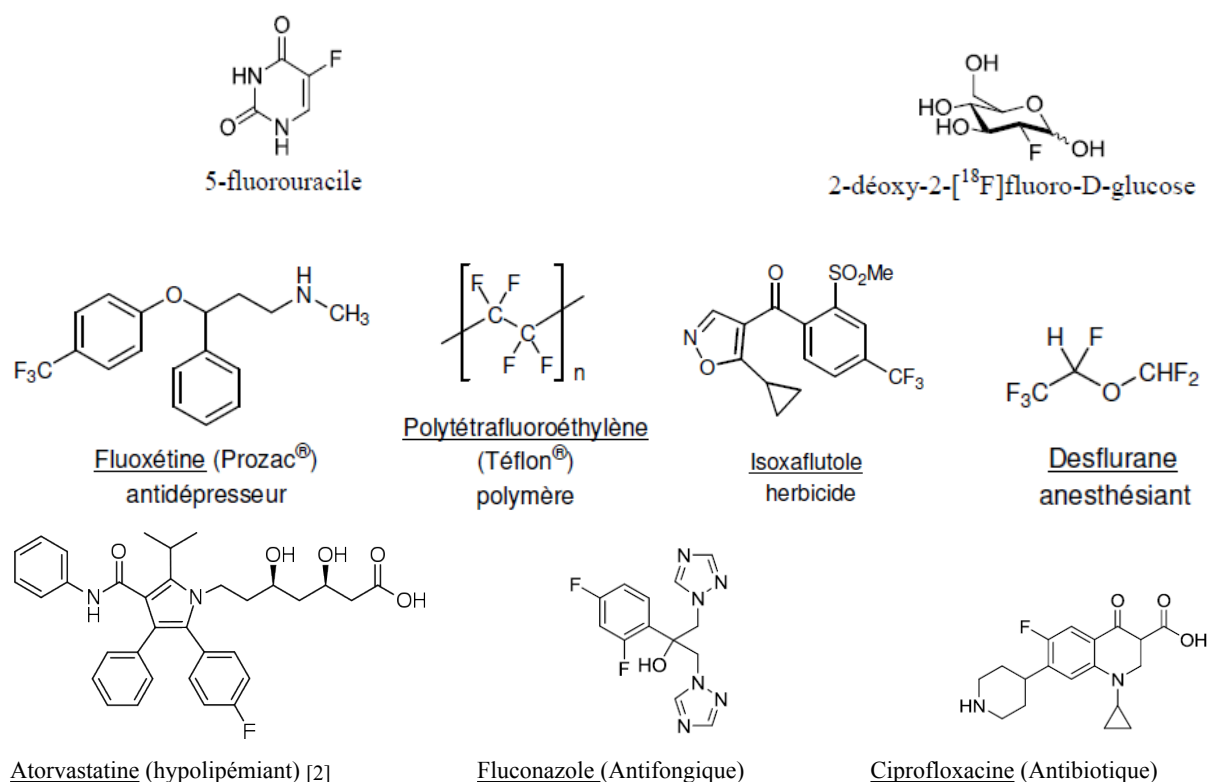
Anticancéreuxradiomarqueur

Figure 1 : Quelques exemples de produits fluorés commercialisés dans les différents domaines (médical, agrochimique, et domestique...etc.).

Afin de mieux comprendre l'intérêt des composés fluorés, il est nécessaire de rappeler brièvement quelques caractéristiques de l'atome de fluor ainsi que son effet sur les liaisons voisines au sein de la molécule (**Annexe 1**).

I. 1.1. Impact du fluor sur les processus biologiques :

Il est difficile de prévoir l'impact du fluor sur les processus biologiques. L'électronégativité, la taille, la lipophilie et les interactions électrostatiques du fluor influencent beaucoup la réactivité chimique. Il n'est donc pas surprenant que la présence d'un atome de fluor sur un composé bioactif modifie de façon significative les interactions

biologiques. Chaque processus d'absorption, de transport dans l'organisme, d'interaction avec le substrat cible et de métabolisme peut être modifié par la présence d'atome(s) de fluor [2].

Notons quelques exemples de modifications induites par le fluor sur des composés organiques biologiquement actifs.

I. 1.1.1. Stabilité métabolique :

La raison la plus fréquente d'introduire un atome de fluor sur un composé bioactif est de ralentir son métabolisme oxydatif. Le fluor, ou un groupement CF_3 , est le plus souvent introduit sur un noyau aromatique, bloquant le site d'oxydation, et modifiant peu le mode d'action [11].

Cette propriété du fluor a été largement étudiée pour le développement de l'aprépitant (Emend®), un puissant antagoniste non peptidique du récepteur à neurokinine 1 (NK1) (Figure 2). Ces récepteurs se situent dans le système nerveux central, et sont responsables de la régulation du stress, de l'anxiété, et du mécanisme nauséeux. Les groupements CF_3 permettent le passage des barrières encéphaliques, tandis que l'atome de fluor en *para* de l'aromatique bloque le métabolisme oxydatif dans cette position, tout en minimisant l'oxydation sur les autres positions [12], [13].

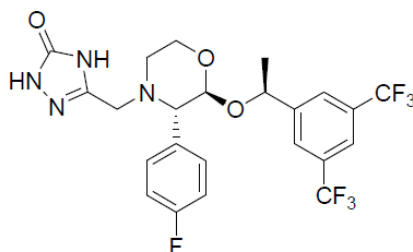


Figure 2 : Aprepitant.

I. 1.1. 2. Biodisponibilité :

L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur un composé biologiquement actif peut améliorer sa biodisponibilité. L'augmentation de l'hydrophobicité due au fluor permet un meilleur passage des barrières lipidiques de l'organisme.

Ce paramètre est illustré par la mesure du coefficient de partage Log P sur des 3-benzyl-5-indolecarboxamides fluorés (Figure 3). L'un de ces composés, le ZENECA ZD3523, est un antagoniste potentiel des leucotriènes D4 et E4, et donc un principe actif potentiel dans le traitement de l'asthme. Les tests montrent qu'un groupement CF_3 correctement placé augmente fortement l'activité biologique *in vitro* et *in vivo* [14].

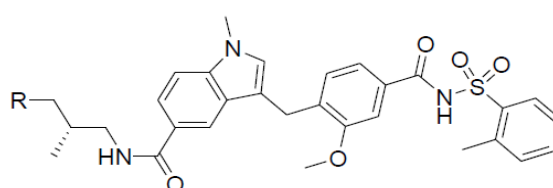
	Substituant R	Log P
	CH ₃	5,85
	CF ₃	6,18

Figure 3 : Log P mesurés sur des 3-benzyl-5-indolecarboxamides fluorés et non fluorés.

Dans le cas de composés fluorés azotés, le pKa des amines a un très fort impact sur la biodisponibilité. L'introduction de groupements fluorés à proximité de la fonction permet d'abaisser le pKa des amines, permettant une meilleure absorption par l'organisme (le pH physiologique étant de 7,4). Un principe actif avec une fonction amine moins basique franchira plus facilement les membranes cellulaires [15].

Les travaux de Neil et ses collaborateurs sont un exemple concret de l'influence du fluor sur le pKa des amines (Figure n°4). L'incorporation de fluor sur un dérivé indolique a permis, grâce à la forte réduction de la basicité de l'amine et donc la diminution de sa forme protonnée, la synthèse d'un ligand sélectif des récepteurs 5HT1D, un neurotransmetteur du système nerveux central [16].

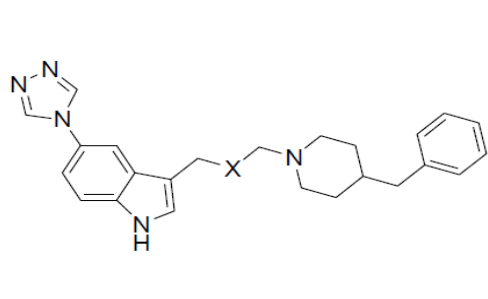
	Substituant X	pKa	
	CH ₂	9,7	Très faible biodisponibilité
	CHF	8,7	Biodisponibilité moyenne
	CF ₂	6,7	Très bonne biodisponibilité

Figure n°4 : Influence du fluor sur le pKa de l'amine et sur la biodisponibilité.

I. 1.1. 3. Interactions drogue-récepteur :

La présence d'atomes de fluor sur un principe actif peut permettre à cette drogue de se lier plus facilement à sa cible, grâce aux interactions stabilisantes du fluor.

Cette propriété du fluor a été utilisée dans le développement du *Gefitinib* (Figure 5), un inhibiteur du récepteur de croissance épidermique (EGFR). Il s'agit d'une 4-(4 fluoro)-aniloquinazoline [17]. Les études DRX montrent que le fluor favorise l'approche du principe actif dans la poche hydrophobique de l'enzyme, formant des liaisons hydrogène avec les chaînes Leu788, Met766 et Glu762 [18]. L'importance de la position *para* du fluor sur

l'aniline a également été démontrée ; les régioisomères qui ont des activités biologiques légèrement inférieures présentent une plus faible lipophilie [19].

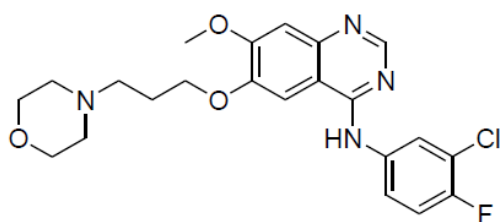


Figure 5 : Gefitinib.

I. 1. 2. Utilisation du fluor pour la conception de mimes :

De nombreux composés synthétiques présentant une activité biologique ne sont pas toujours utilisables directement. Les structures de certains de ces composés peuvent leur conférer des effets indésirables difficilement maîtrisables, limiter leur biodisponibilité, ou bien encore influencer de manière néfaste leur métabolisation par l'organisme. Le bioisostérisme représente un outil permettant de pallier à ces problèmes [20].

Par définition, un bioisostère est un groupe fonctionnel ou un composé chimique possédant des propriétés physiques, chimiques ou biochimiques semblables à celles d'un résidu ou d'une biomolécule, ce qui lui confère une action biologique ou physiologique comparables [6].

Ce concept a été particulièrement développé en chimie du fluor pour concevoir des mimes non hydrolysables de différentes liaisons et fonctions [21].

Comme nous venons de le voir précédemment, l'insertion d'un groupe fluoré permet de modifier les propriétés physico-chimiques d'une molécule. De fait, il existe de nos jours tout un panel de bioisostère contenant un ou plusieurs atomes de fluor. Ces derniers sont utilisés très fréquemment voire systématiquement dans les recherches sur la conception et le développement de nouveaux médicaments [10].

La littérature rapporte de nombreux exemples de substitutions de fonctions par un atome de fluor ou des groupements fluorés dans les produits bioactifs. On peut citer la substitution d'un atome d'hydrogène, d'un groupement hydroxyle, de fonctions cétones et d'aldéhydes ; et même la conception de bioisostères de liaisons peptidiques ou de nombreux mimes fluorés ont été synthétisés en utilisant par exemple des groupements *gem* difluorométhylènes, trifluorométhylamines, trifluorométhyloléfines ou encore fluorooléfines...etc. (Figure 6) [11]. Le remplacement d'une liaison peptidique dans un principe actif par un motif fluoroéthylène a

permis d'améliorer l'activité biologique, [22] d'augmenter la biodisponibilité, [23] d'étudier les conformations des peptides, ou bien encore de modifier l'affinité avec un récepteur [24].

Il existe donc un grand nombre de bioisostères fluorés permettant d'apporter des solutions pratiques et concrètes aux problèmes rencontrés dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments. De fait, le besoin de nouveaux outils permettant la construction ou l'incorporation de ces groupes fluorés a orienté de nombreux laboratoires de synthèse organique vers la recherche de nouvelles méthodes de fluoration et de nouveaux squelettes moléculaires fluorés.

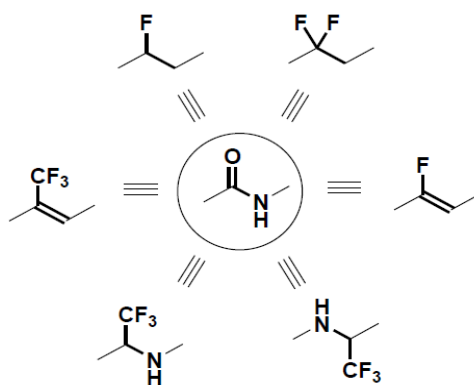


Figure 6 : Bioisostères fluorés de liaisons peptidiques [11].

I. I.3. Utilisation du fluor en imagerie médicale : PET SCAN

Par définition : « La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP), dénommée PET ou *PET scan* pour '*positron emission tomography*' en anglais, est une méthode récente d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif injecté au préalable. La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un organe ou la présence d'une cible moléculaire. Ce traceur est marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène, *etc.*) qui émet des positons dont l'annihilation produit deux photons. C'est la détection en coïncidence de ces photons qui permet la localisation du lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe ».

L'élément radioactif de loin le plus utilisé est le ^{18}F . Cet isotope radioactif du fluor, généré dans un cyclotron, possède un temps de demi-vie de 110 minutes. A l'heure actuelle, le principal traceur utilisé est le ^{18}F -FDG, pour fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18. Il

s'agit d'un sucre, semblable au glucose, mais qui n'est pas reconnu par les enzymes du cycle de dégradation normal des sucres. Il possède ainsi un temps de vie allongé et va pouvoir s'accumuler dans les cellules à forte consommation en glucose, comme les cellules cancéreuses par exemple. Les tissus où se produisent cette accumulation de produit radioactif pourront ainsi être détecté par la caméra TEP (figure 7) [25].

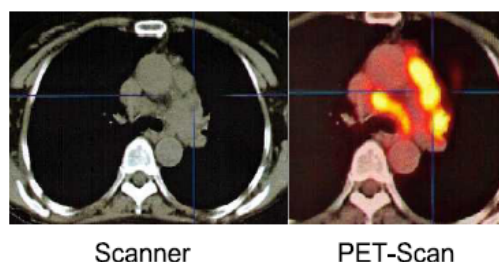


Figure 7 : Image donnée par PET-Scan.

Le PET-Scan offre une résolution d'image bien supérieure à celle d'un scanner classique. Il permet ainsi de détecter de façon très précoce la formation de métastases, et de suivre précisément la réaction des tumeurs aux différents traitements.

L'avenir de cette technologie réside principalement dans la synthèse et l'utilisation de nouveaux marqueurs, et donc dans la découverte de méthodes permettant d'introduire du fluor ^{18}F sur des molécules organiques. L'utilisation du PET-Scan en neurologie et cardiologie grâce à l'utilisation de nouveaux traceurs (florbétapir, flutemetamol, *etc.*) fait actuellement l'objet de recherches intenses (figure 8) [6].

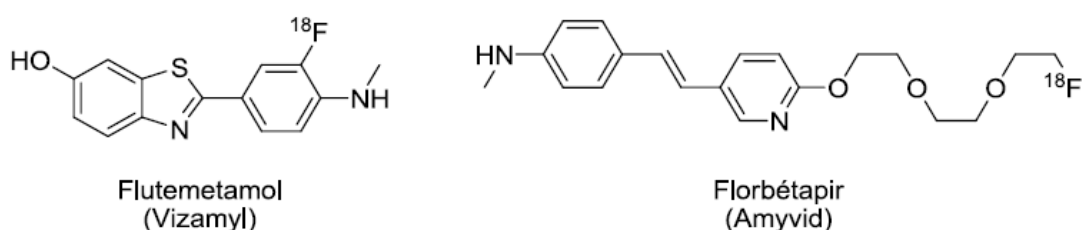


Figure 8 : Nouveaux marqueurs à ^{18}F .

I. 2. Les oligomères π -conjugués fluorés

Les oligomères (du grec, oligos : peu) sont constituées d'une chaîne composée d'un petit nombre de motifs monomères allant de 2 à quelques dizaines et dont le degré de polymérisation est inférieur à 30. L'assemblage, au sein d'une chaîne oligomère d'un petit nombre d'unités monomères formant des séquences et les premiers termes de la série des

séquences sont désignés par diade, triade, tétrade, pentade...etc. [26]. Les oligomères servent généralement de modèles pour la compréhension des propriétés des polymères qui sont, eux, plus complexes à appréhender.

I. 2.1. Les différentes voies de synthèse chimique :

De nombreuses voies de synthèse ont été mises au point afin de produire une très grande diversité d'oligomères et de polymères π -conjugués décrite dans la littérature. Dans tous les cas, il s'agit de créer une liaison carbone-carbone qui peut être simple ou multiple. Néanmoins, ces méthodes de synthèse doivent être judicieusement choisies car elles influent sur les propriétés optiques ou conductrices du matériau en permettant le contrôle de la taille des séquences conjuguées et la régularité de l'enchaînement des unités constitutives. Parmi ces différentes méthodes, on peut distinguer trois types de synthèse : par voie chimique avec un couplage oxydant, par oxydation électrochimique et par couplage organométallique.

○ **Le couplage oxydant :** L'avantage de cette voie de synthèse est qu'elle est assez facile à mettre en œuvre et a permis de polymériser de nombreux monomères tels que le pyrrole, le fluorène, le *p*-phénylène, le thiophène et ses dérivés. Cette polymérisation se réalise en présence d'un oxydant chimique comme les sels ferriques [27], [28] ou cuivriques [29] ou d'un oxydant organique comme la chloraline ($C_6Cl_4(=O)_2$) ou la 1,2-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), [30] en phase aqueuse ou organique (acétonitrile, méthanol, chloroforme, ...etc.). L'équation générale dans le cas d'une oxydation au chlorure de fer du pyrrole est présentée sur la figure 9 ci-dessous.

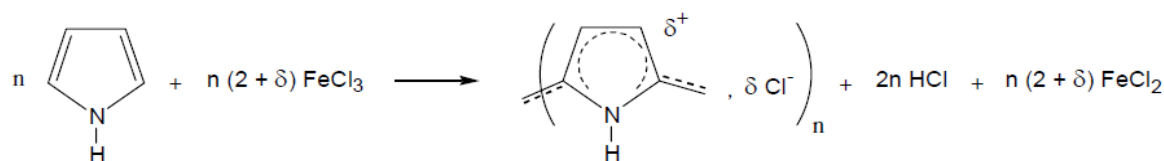


Figure 9 : Schéma d'équation générale de la polymérisation oxydante du pyrrole.

Les oligomères obtenues *via* cette synthèse présentent des masses molaires élevées avec de nombreuses impuretés, ce qui limite la conductivité. Cependant, cette méthode requiert une grande quantité d'agent oxydant par monomère (supérieure à 3 eq) et nécessite de nombreuses purifications (précipitation et extraction au soxhlet) pour retirer le maximum d'agent oxydant piégé dans l'oligomère. La présence résiduelle d'agent oxydant comme le

chlorure de fer (FeCl_3) qui est aussi un dopant, fait que les molécules d'oligomères ou de polymères sont directement obtenues sous leur forme dopée [31].

○ **Le couplage électrochimique** : Qui ne sera que brièvement abordé, il permet l'obtention d'un film d'oligomères directement dopé et adhérent à la surface de l'électrode (figure 10). Cette technique s'applique particulièrement bien au thiophène et au pyrrole,...etc. et permet le contrôle de l'épaisseur du film par coulométrie. Le mécanisme [32] habituellement retenu pour l'électropolymérisation du thiophène se passe en trois étapes : le monomère s'oxyde en un radical cation qui se dimerise puis perd deux protons pour s'aromatiser. Comme le dimère est plus oxydable que le monomère, le mécanisme se poursuit par le couplage entre les radicaux cations du dimère et celui du monomère et ainsi de suite jusqu'à ce que la chaîne d'oligomère formée devienne insoluble et précipite à l'électrode. Cette méthode présente l'inconvénient de produire de petites quantités et les matériaux obtenus présentent une faible régiorégularité. Cette méthode ne permet pas non plus de faire du "design moléculaire", ce qui restreint le nombre de ses applications [33].

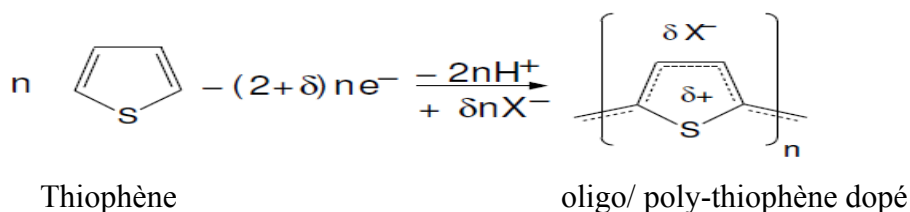


Figure 10 : Réaction d'électropolymérisation du thiophène.

○ **Les couplages organométalliques** : Au Palladium type Suzuki [34] ou Stille [35] et Kumada catalysé au Nickel, ...etc, ont permis plus récemment de mettre au point des méthodes d'oligomérisation et de polymérisation permettant le contrôle de la régio-régularité [36] d'oligomères en limitant au maximum les défauts dans la chaîne d'oligomère produite.

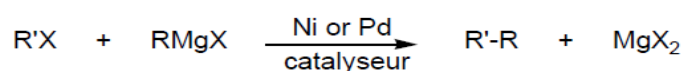
Les oligomères π -conjugués fluorés sont généralement obtenues à partir de monomères appropriées, ces monomères peuvent être synthétisés en utilisant différentes méthodes selon la nature de l'unité centrale et les substituants choisis (dans notre cas les composés sont fluorés) : la chimie des systèmes aromatiques est essentiellement celle des substitutions sur le noyau aromatique accompagnées ou non de réactions de protection ou de transformation (réduction, oxydation, post-fonctionnalisation...etc.) de groupements fonctionnels présent sur le cycle. Les hétérocycles se synthétisent classiquement par cyclisation de molécules linéaires,

puis aromatisation. Mais, aujourd'hui, un grand nombre de molécules hétérocycliques fonctionnalisées (alkyles, halogénures, dérivés carbonyles, amines, ...etc.) sont accessibles commercialement à un coût abordable et on se limite généralement à des réactions de couplage ou de substitution sur ces produits.

Par ailleurs, La préparation et la synthèse d'oligomères π -conjugués fluorés est variée et dépend de type d'oligomère, en appliquant une synthèse en étapes itératives à partir de monomères en passant par le di-, tri et tétramères...etc. et cela en utilisant les méthodes de couplages le plus souvent de type organométallique et /ou catalytique, on peut citer :

1)- Couplage *via* des organomagnésiens :

La formation de liaisons aryle-aryle catalysée par du nickel ou du palladium a été étudiée par Kumada et Corriu et leurs collaborateurs en 1972 [37], [38]. Cette réaction consiste en une (poly)condensation par déshalogénation, et s'applique à la préparation de nombreux oligomères (par couplage pas à pas) ou polymères (*via* le couplage de monomères bifonctionnalisés) π -conjugués selon l'équation générale suivante :



La réactivité de l'électrophile ($R'X$) dépend essentiellement du groupement X et varie de la façon suivante lorsqu'un catalyseur au nickel est utilisé: $R'Cl > R'I > R'Br$ et de la façon suivante lorsqu'un catalyseur au palladium est utilisé: $R'I > R'Br > R'Cl$ [39]. Le réactif de Grignard ($RMgX$) est formé par réaction entre un halogénure d'alkyle ou d'aryle avec du magnésium. Les bromures sont les halogénures les plus utilisés car ils présentent une bonne réactivité et sont disponibles en plus grand nombre.

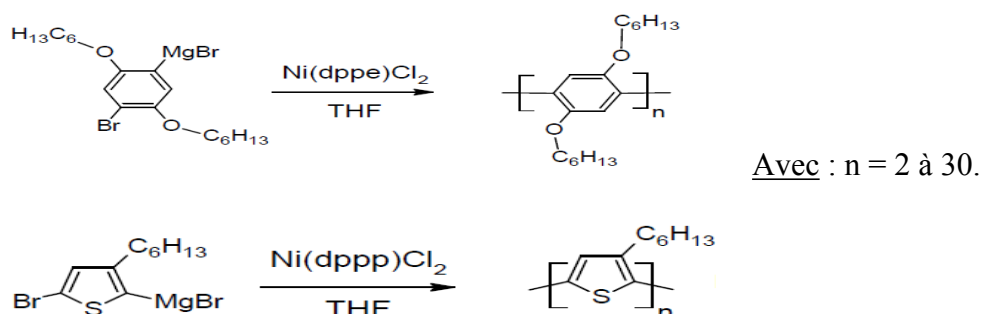
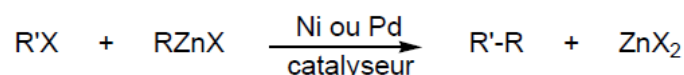


Figure 11 : Exemples d'oligomères synthétisés à partir de monomères portant des fonctions organomagnésiennes [40], [41].

La préparation et la purification des monomères contenant des organomagnésiens sont délicates et demandent des précautions particulières. De plus, l'importante réactivité des organomagnésiens limite la nature des substrats compatibles. Les monomères qui portent des fonctions comme les carbonyles, les nitriles ou qui possèdent des protons acides ne sont généralement pas compatibles avec le couplage de Kumada [42].

2)- Le couplage de Negishi :

En 1977, Negishi fut le premier à décrire la synthèse de biaryles asymétriques par couplage d'organozinciques par catalyse au nickel et au palladium [43]. La catalyse au palladium conduit à une meilleure stéréospécificité en comparaison de celle au nickel ($\text{Pd} \geq 98\%$, $\text{Ni} \geq 90\%$) [44] et la triphénylphosphine (PPh_3) est le ligand qui lui est le plus souvent associé. Le couplage de Negishi présente un mécanisme catalytique similaire à celui du couplage de Kumada. La réaction peut être schématisée de la manière suivante :



De façon générale, les organozinciques sont plus stables que les organomagnésiens, mais moins réactifs. Une polymérisation par couplage de Negishi tolère donc plus de groupements fonctionnels qu'une polymérisation par couplage de Kumada [45]. Les polycondensations par couplage de Negishi sont majoritairement utilisées pour la synthèse de dérivés de thiophène [46], [47]. Le couplage de Negishi est une alternative efficace au couplage de Kumada pour la synthèse d'oligomères et/ou polymères telle que le poly(3- hexylthiophène) régioréguliers (P3HTRR).

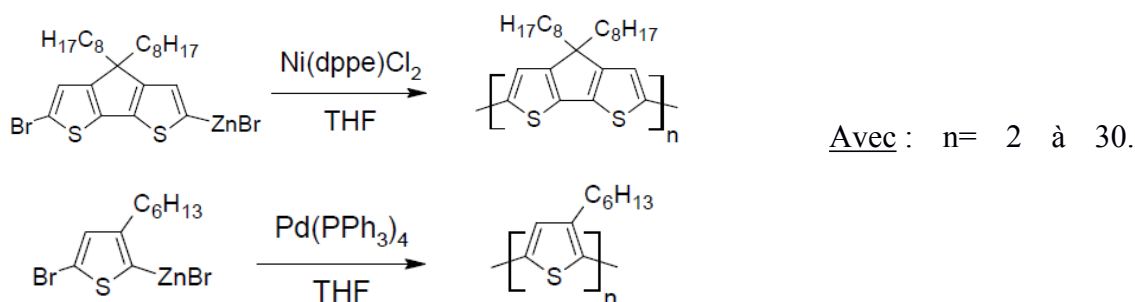
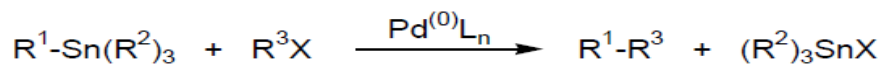


Figure 12 : Exemples d'oligomères synthétisés à partir de monomères portant des fonctions organozinciques [48], [49].

3)- Couplages *via* des organostanniques (réactions de Stille) :

Parmi toutes les réactions servant à la synthèse d'oligomères et polymères conjugués, les polycondensations par couplage de Stille sont parmi celles qui ont le plus d'impact dans le

domaine. Le couplage de Stille est une réaction catalytique abondamment employée en chimie organique pour former des liaisons carbone-carbone [50]. C'est une nouvelle voie de synthèse palladocatalysée qui implique des dérivés stannylés et des halogénures (ou triflate) [51]. Elle est schématiquement représentée selon l'équation suivante:



Malgré la grande toxicité des dérivés organoétains, [52] le couplage de Stille a l'avantage de pouvoir être réalisé dans des conditions assez douces, une compatibilité avec divers groupes fonctionnels, l'accès facile aux organostanneux et leur stabilité. Cette réaction catalytique a permis, entre autres, la synthèse de nombreuses oligomères à base de thiophène. A titre d'exemple, une triade thiophène π -conjugués incorporant unité de phénylène difluoré a été préalablement synthétisée dans un rendement de 60% en utilisant la réaction de Stille triméthyl (thiophén-2-yl) stannane et de 1,4-difluoro-2,5-diiodobenzène (figure 13) [53].

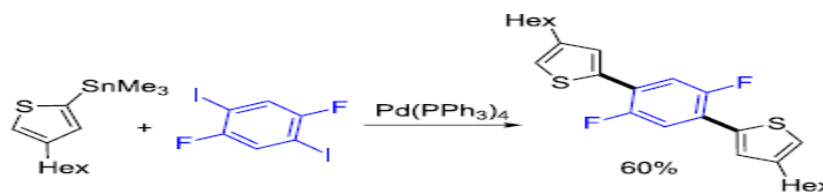
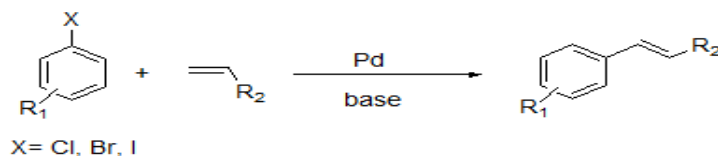


Figure 13 : Exemple de synthèse classique (couplage de Stille) incorporant des motifs phénylène fluorés [4].

Yu *et al.* [54], [55] ont étudié la possibilité de réaliser des couplages de Stille pour préparer des copolymères phénylène-*co*-thiénylène solubles dans les solvants organiques et émettant dans le vert. Dans une autre approche, Zotti *et al.* ont récemment synthétisé de nouveaux trimères π -conjugués hétérocycliques *via* ce type de couplage, à base d'EDOTs (3,4-éthylène dioxythiophène) (système électrodonneur) et de cyclopentadithiophènes porteurs de groupes cyano (système électro-attracteur) [56]. Les oligomères résultantes ont présenté des conductivités électriques élevées et de faibles gaps.

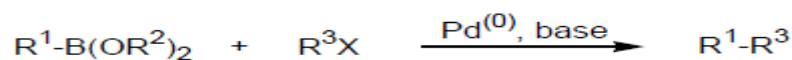
4)- Couplages de Heck :

En 1982, Heck [57] a élaboré une nouvelle méthode de couplage des halogénures d'aryles avec des oléfines, catalysée par des complexes de palladium qui comportent des ligands phosphines. Les produits obtenus par cette réaction de couplage sont utilisés dans la chimie fine et la chimie des polymères. Ils peuvent être aussi utilisés en tant qu'intermédiaires pharmaceutiques [58]. La réaction peut être schématisée de la manière suivante :



5)- Couplages via des organoboriques (réactions de Suzuki) :

La réaction de couplage croisé de Miyaura-Suzuki développée en 1982, [59] et depuis a connu un large succès en synthèse organique. Le couplage de Suzuki est une réaction catalysée au palladium avec un ligand phosphine, et une base ; impliquant un halogénure ou un triflate aromatique ou aliphatique et un dérivé boré. Cette voie de synthèse est parfois préférée au couplage de Stille, car les dérivés du bore s'avèrent moins toxiques que ceux de l'étain. L'équation générale est présentée ci-dessous:



Le couplage de Suzuki est particulièrement utilisé pour la synthèse d'oligomères aromatiques et de polyarylènes. Il permet la préparation d'oligomères régio-spécifiques et il est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels. Bidan *et al.* [60] ont réalisé la synthèse (pas à pas) d'oligo(3-octylthiophène)s régioréguliers par l'utilisation répétitive du couplage de Suzuki en introduit un atome de chlore pour protéger une des deux positions réactives du thiophène (en position 2 ou 5). Cette méthodologie a été réalisée jusqu'à l'obtention d'un hexamère avec des rendements proches de 80%. Le couplage de Suzuki a également permis d'effectuer la synthèse de plusieurs oligomères, polymères [61] ou copolymères [62], [63] à base de fluorène en couplant une unité dibromée avec un fluorène. L'incorporation d'unités thiophène ou phénylène au sein d'un oligo(fluorène) a permis l'obtention de matériaux aux propriétés modulables, bon transporteur de charges et avec une entité ayant de hauts rendements quantiques de fluorescence peut conduire au développement de dispositifs émetteurs de lumière performants.

6)- Réaction d'Arylation directe (DHA) :

Alors, depuis quelques années, une nouvelle méthode de synthèse prend de l'ampleur dans le domaine des oligomères ou polymères π -conjugués. Cette nouvelle voies est plus économique, plus environnementale à seulement quelques pas avec le respect de l'environnement [64], [65] et permet des chemins synthétiques plus efficaces rendant ainsi cette méthode très intéressante pour la production à bas prix d'oligomères π -conjugués. Cette

réaction, l'arylation directe de liaison C-H est apparu comme l'un des protocoles les plus durables pour la synthèse de poly (hétéro) arènes avec des rendements élevés, elle permet la formation d'un lien carbone-carbone entre un simple hétéroarène et un aryle halogéné (figure 14) [66]. Cette réaction ne nécessite donc aucun dérivé organométallique ce qui réduit le nombre d'étapes synthétiques et les coûts associés à la fabrication d'oligomères. De plus, comparativement à la Stille, la DHA ne libère aucun sous-produit toxique néfaste à l'environnement. Par ailleurs, l'hétéroarylation directe permet d'élaborer de nouveaux fragments d'oligomères ou de polymères qui étaient auparavant inimaginables à synthétiser puisque les composés diétain ou diester boronique de certains monomères sont tout simplement impossibles à faire. Par conséquent, en s'affranchissant de ces composés, cette nouvelle réaction permet d'imaginer de nouvelles combinaisons de monomères pour la synthèse de nouveaux oligomères π -conjugués fluorés.

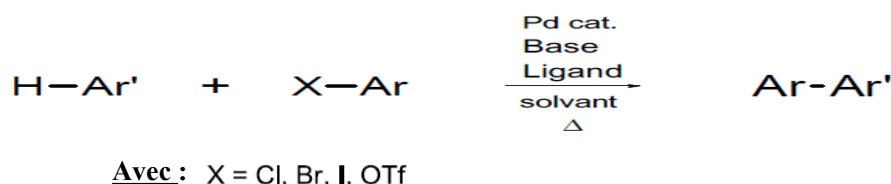


Figure 14 : Réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle (DHA).

Depuis de nombreux travaux concernant le couplage d'aryles et d'hétéroaryles, ont été rapportés. Plusieurs rapports de synthèse de polyfluorobenzenes par l'arylation directe catalysée par les métaux de transitions ont été réalisés par Fagnou et *coll.* [67] et bien d'autres [68-69] (figure 15). Les produits de couplage obtenus ont donné des bons rendements.

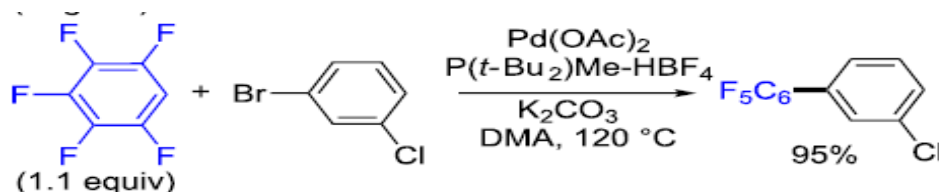


Figure 15 : Exemple d'une des réactions d'arylation directe Palladium-catalysée de polyfluorobenzenes rapportée par Fagnou.

Cette technologie a été de plus en plus utilisée dans la synthèse des matériaux π -conjugués fluorés, mais cette stratégie a été limitée à la synthèse d'oligomères d'extrémité fluorène [70-71]. De plus, des molécules organiques contenant des groupes polyfluoroaryls ont été également synthétisées par oléfination directe [72]. En 2012, Zhang et ses collègues ont rapporté un exemple de l'utilisation de 3-bromo-1,2,4,5-tétrafluorobenzène avec

iodoanisole partenaire de couplage (figure n°16) [73] ; les conditions de cette réaction tolèrent la liaison C-Br sur le polyfluorobenzène permettant ainsi la synthèse des triades (hétéro) aryle avec un noyau de fluoroarène.

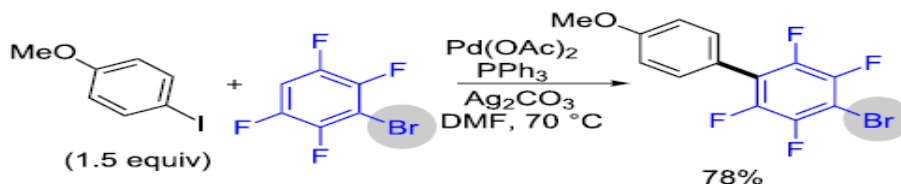


Figure 16 : Exemple d'une des réactions d'arylation directe Palladium-catalysée de 3-bromo-1,2,4,5-tétrafluorobenzène rapportée par *Zhang et al.*, avec 1-methoxy-4-iodoanisole partenaire de couplage.

Plus récemment, notre groupe de recherche « *Doucet et coll.* » a également rapporté la synthèse d'hétéroaryle en triades oligomères fluorés porteurs d'une liaison C-Br en utilisant l'arylation directe itérative catalysée au palladium (figure 17) [74]. Dans une première étape, la liaison C-Br de l'unité phénylène fluorée a été impliquée dans l'arylation directe catalysée au palladium avec un ensemble d'hétéroarènes (par exemple les thiophènes, les thiazoles, les furannes, ...etc.). Ensuite, les polyfluorobenzènes heteroarylés résultants ont été arylés dans une deuxième étape en utilisant $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)$ (dppb) comme catalyseur en présence de KOAc dans du DMA en tant que base à 150°C en utilisant un large éventail de bromure d'aryle en tant que partenaires de couplage.

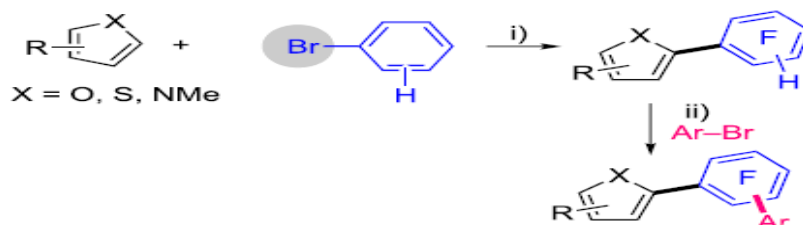


Figure 17 : l'arylation directe itérative pallado-catalysée d'hétéroarènes suivi d'une deuxième étape d'arylation directe de phénylène fluoré rapportée par *Doucet*.
i) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, KOAc, DMA, 150°C. ii) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)$ (dppb), KOAc, DMA, 150°C.

7)- Couplage direct de désulfonation des arènes et des hétéroarènes :

D'autre part, l'approche la plus économique pour substituer les arènes ou hétérocycles est rendu possible grâce à la fonctionnalisation directe de la liaison C-H catalysée par les métaux de transitions. Pendant ces nombreuses dernières années un progrès impressionnant a été accompli. Pour la méthodologie de l'arylation directe de la liaison C-H dans laquelle les

complexes de palladium étaient souvent parmi les catalyseurs les plus utilisés. Cependant durant cette dernière décennie des méthodes alternatives émergentes, l'organométallique utilisée est remplacée par l'apparition d'une nouvelle réaction chimique amène une foule de possibilités associées à la synthèse de nouvelles molécules. Parmi elles des chlorures d'arylsulfonyles (particulièrement les chlorures de benzènesulfonyles) ont été récemment introduites comme de puissants agents d'arylation, par l'activation de la liaison C-H catalysée par un métal de transition [75-76]. De plus, un large éventail de chlorures de benzènesulfonyle est disponible dans le commerce à un coût abordable.

➤ **Première désulfonylation par catalyse au palladium :**

En 1970, Garves [77] est le premier à montrer que l'addition de sels de palladium stoechiométriques (Na_2PdCl_4) sur des sels d'acides sulfiniques aromatiques dans l'eau conduit à la libération de SO_2 pour former des biphényles. En présence d'un agent oxydant tel que CuCl_2 , Garves démontre qu'une quantité catalytique de palladium (10% mol) est suffisante.

➤ **Couplage désulfonylant à partir de chlorures de sulfonyle :**

En 1989, Miura [78] met en évidence un couplage de type Heck désulfonylant à partir d'un chlorure de phénylsulfonyle et d'esters acryliques en présence de palladium ($\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$), ainsi qu'une base et un catalyseur de transfert de phase. Les chlorures de sulfonyle dans de tels couplages inspire Vogel et Dubbaka qui publieront dans les années 2000 de nombreux couplage désulfonylant de type Stille, Negishi et Suzuki ou encore avec des magnésiens toujours par catalyse au palladium en présence d'une phosphine [79].

➤ **Essor des couplages désulfonylants par catalyse au palladium :**

Il a fallu attendre 2011 pour que les couplages désulfonylants par catalyse au palladium à partir d'arylsulfinates de sodium prennent leur essor, principalement grâce à des études effectuées en Chine. Le groupe de Deng [80] a repris le modèle de Miura pour coupler des arylsulfinates de sodium sur des acrylates, en s'inspirant des réactions de type Heck décarboxylante déjà décrites par Myers en 2002 [81]. Ainsi Deng observe la désulfonylation en présence de palladium, phosphine et d'un oxydant permettant de réoxyder le palladium(0) en palladium(II) qui est l'espèce active du cycle catalytique.

Deng élargit par la suite l'application de cette désulfonylation à la synthèse d'autres produits arylés. Il a montré que l'arylation directe de dérivés de benzothiazole, benzoxazole,

thiazole et autres caféines se déroule correctement et donne de très bons rendements pour la plupart lors de l'utilisation des sels d'arènesulfonates comme agents d'arylation [82] (Schéma I. 1).

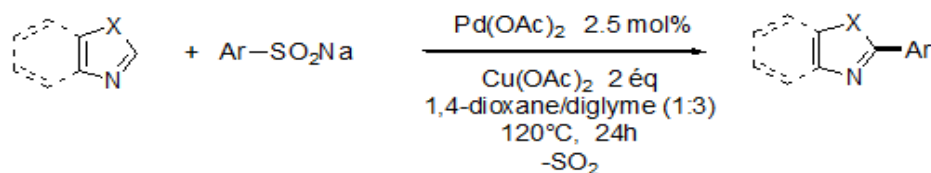


Schéma : I. 1 : Réaction de désulfonylation en utilisant des sels d'arènesulfonates comme agents d'arylation.

You et Wang, [83] inspirés par Deng, ont ainsi appliqué ces conditions à d'autres noyaux azoles tel que la caféine (qui présente un imidazole) et benzoxazole. Ils ont aussi travaillé sur le benzofurane, mettant encore en évidence la nécessité d'un sel de cuivre, en plus du catalyseur au palladium, qui joue le rôle d'oxydant dans le cycle catalytique. Dans la réaction d'arylation d'azoles par couplage avec des arylsulfonates de sodium dans le diglyme (diméthylglycol). Les produits issus de cette arylation sont obtenus avec de bons rendements. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma : I.2) [84] :

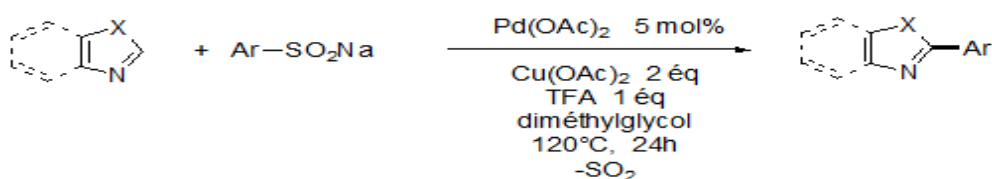
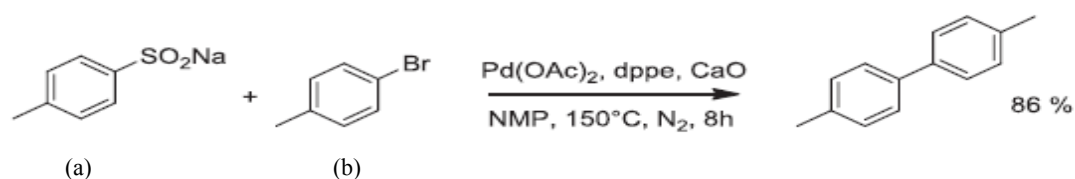


Schéma : I. 2 : Réaction d'arylation d'azoles par couplage avec des arylsulfonates de sodium dans le diglyme (diméthylglycol).

➤ **Couplage désulfonylant avec des halogéno-aromatiques :**

En 1990, Sato [85] est le premier à montrer qu'une désulfonylation entre un aromatique bromé (b) (ou chloré) et un arylsulfonate de sodium (a) en présence de palladium et d'une phosphine est possible à 150°C dans la NMP (N-méthyl-2-pyrrolidone). Il revendique la nécessité d'utiliser un piègeur de SO₂ tel que CaO afin de favoriser la réaction (Schéma : I. 3). Parmi tous les substrats décrits dans ce brevet, la 3-bromopyridine est le seul hétérocycle halogéné conduisant à un bon rendement de 81 % par couplage du tolylsulfonate de sodium.



(b) **Schéma : I. 3 :** Premier couplage désulfonylant mis au point par Sato.

En 2011, Cheng et *coll.* ont procédé à une arylation directe de dérivés de benzoxazole et de benzothiazole avec des rendements variables (35-70%). L'amination directe de la benzoxazole par le chlorure de diméthylsulfonyl dans les mêmes conditions conduit au 2-N,N-diméthylbenzoxazole avec un rendement médiocre (35%) [86] (Schéma : I. 4).

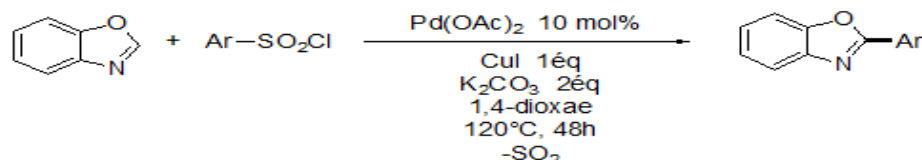


Schéma : I. 4 : Couplage désulfonylant de benzoxazole par le chlorure de diméthylsulfonyl.

Depuis, peu des couplages désulfonylants ont été décrits sur des substrats présentant un groupe partant tels que des halogènes ou sulfonates. Duan [87] décrit en 2012 une arylation désulfonylante par clivage de la liaison C-O d'aryltriflates (b) avec des arylsulfinates (a) (Schéma : I.5). Les conditions de réaction requièrent la présence de palladium et d'une phosphine en quantité catalytique.

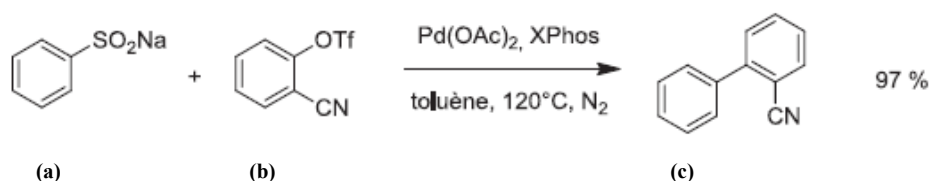


Schéma : I. 5 : Couplages désulfonylants à partir d'aryltriflates.

En 2013, le couplage d'un bromobenzène avec un thiophènesulfinate de lithium en présence de $[\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2]$ décrit par Forgione, [88] permet un couplage désulfonylant. Le brevet de Sato [89] paru en 1990 a fortement inspiré Forgione dans la suite de ses travaux qui publie encore en 2013 une désulfonylation entre un tolyl sulfinate et un bromoaryl en présence de PdCl_2 , dppf (1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène), Cs_2CO_3 dans le DMF à 185°C .

➤ Couplage désulfonylant avec des chlorures de perfluoroalkyl sulfonyles :

Pendant cette dernière décennie, les réactions de trifluorométhylation et les produits organofluorés ont attiré beaucoup l'attention, en raison de l'activité biologique intéressante (pharmaceutiques, colorants, et polymères) [90] que présentent les produits procédant un atome de fluor ou du groupement trifluorométhyle.

Kamigata et *coll.* ont rapporté un protocole de couplage direct pour des arènes simples qui consiste en une condensation entre des arènes substitués et des chlorures de perfluoroalkyl sulfonyles [91], (Schéma : I.6).

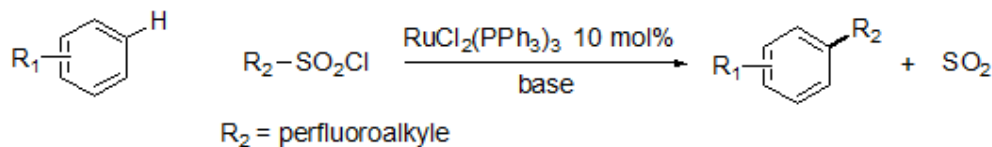


Schéma : I.6 : Condensation entre des arènes substitués et des chlorures de perfluoroalkyl sulfonyles.

La même équipe a procédé à un élargissement du champ d'utilisation des chlorures de pentafluorobenzènesulfonyles comme source d'aryle, dans la réaction de couplage direct avec des composés aromatiques. La réaction se déroule sans solvant mais nécessite des températures élevées qui peuvent atteindre 240°C [92] (Schéma : I. 7).

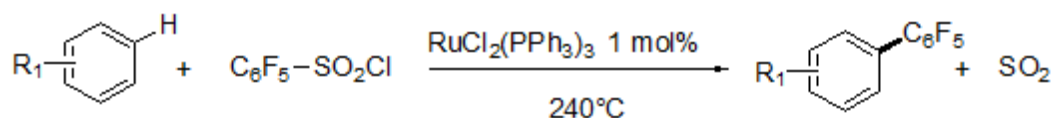


Schéma : I. 7 : Couplage direct avec des chlorures de pentafluorobenzènesulfonyles sans solvant.

Langlois et *coll.* ont montré que le trifluorométhanesulfonate de Sodium peut être utilisé dans les réactions de trifluorométhylation (Schéma : I.8), les composés issus de cette C-H activation sont obtenus avec des rendements modérés [93].

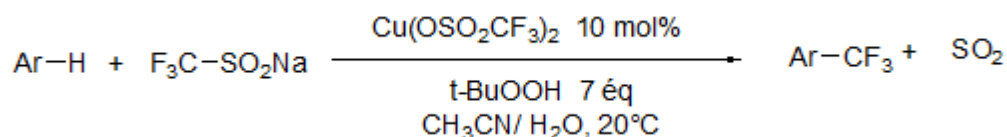


Schéma I. 8 : Réaction de trifluorométhylation avec trifluorométhanesulfonate de Sodium.

➤ Fonctionnalisation de désulfonation directe des arènes:

Ces arylation de désulfonation directe d'arènes et d'hétérocycles aromatiques présentent généralement l'avantage d'avoir parfois différentes régiosélectivités, par exemple :

+ Benzoquinolines et coumarines :

Dong et *coll.* ont rapporté l'arylation directe pallado-catalysée de benzoquinolines, par le couplage des chlorures de Tosyle (Schéma : I. 9). Ces auteurs ont constaté que cette arylation conduit à l'obtention d'un seul produit avec un rendement de 67% [94].

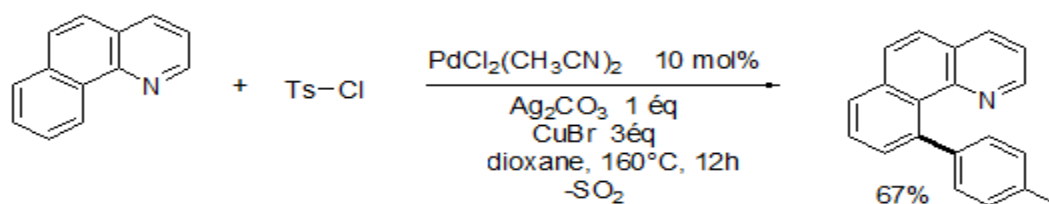


Schéma I. 9 : Arylation directe pallado-catalysée de benzoquinolines par le couplage des chlorures de Tosyle.

L'utilisation de bromures d'aryles dans les réactions d'arylation de coumarines conduit généralement à une β -arylation. En 2013, Jafarpour et *coll.* [95] ont développé pour la première fois un nouveau protocole synthétique permettant un accès direct à une α -arylation de coumarines, et ce par l'emploi du chlorure d'arylsulfonyle en présence de quantité catalytique de PdCl_2 (10% mol), et de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 éq), un excès de coumarines est nécessaire (3 éq). La réaction est illustrée dans le schéma I.10 qui suit :

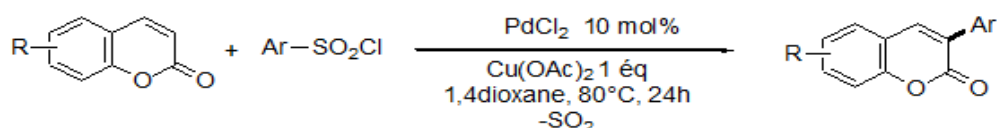


Schéma : I. 10 : Réaction α -arylation de coumarines en utilisant du chlorure d'arylsulfonyle.

Le remplacement des chlorures d'arylsulfonyles par les sels de sodium correspondants conduit au même résultat, une α -arylation (Schéma : I.11), mais avec un rendement inférieur [95].

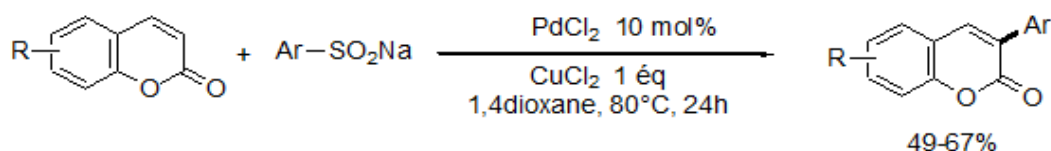


Schéma : I. 11 : Réaction α -arylation de coumarines en utilisant l'arylsulfonate de Sodium.

+Les dérivés du pyrrole (indole) N-protégé :

La réaction de perfluoroalkylation de dérivés du pyrrole N-protégé a été rapportée pour la première fois en 1994, par l'équipe de Kamigata. Au cours de cette étude, il s'est avéré que la position C-2 est la plus réactive dans la majorité des cas étudiés [96] (Schéma : I. 12).

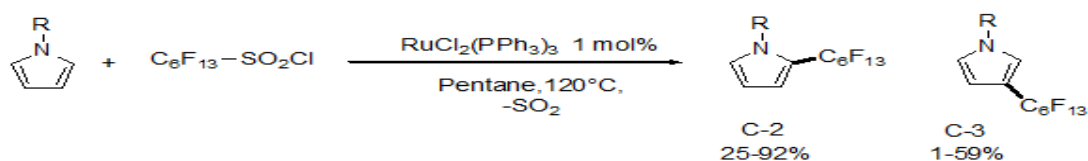


Schéma : I. 12 : Réaction de perfluoroalkylation de dérivés du pyrrole N-protégé.

L'arylation directe et régiosélective (en α de l'azote) est également observée par Deng et *coll.* [97] lors du couplage de dérivés de l'indole N-méthylés (Schéma : I. 13).

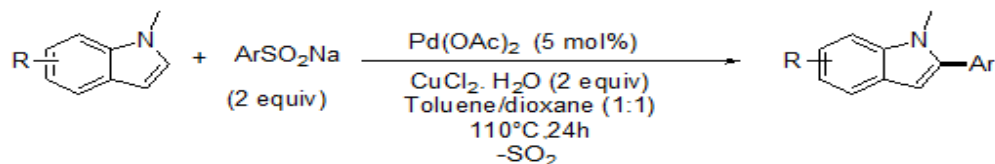


Schéma I. 13 : α -Arylation directe et régiosélective de dérivés de l'indole N-méthylés.

Le même constat est observé par Jafarpour et *coll.* avec une α -arylation de la N-méthylpyrrole mais avec des rendements moyens [98] (Schéma : I. 14).

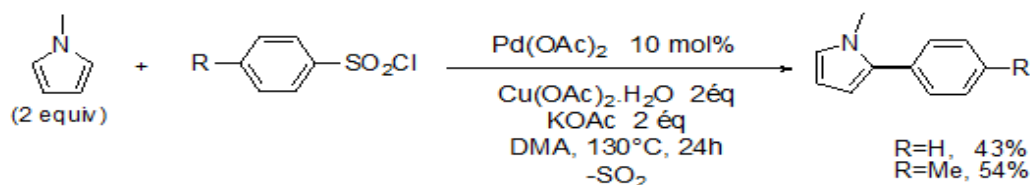


Schéma I. 14 : α -Arylation de la N-méthylpyrrole.

En 2014, Doucet et *coll.* s'inspirant des travaux de Dong [94], ont préparé avec succès les 2-arylpyrroles N-protégés avec de très bons rendements par α -arylation pallado-catalysée de dérivés pyrroliques, et de chlorures d'arylsulfonyle. La réaction est conduite dans le 1,4-dioxane en présence d'un excès de Li_2CO_3 et de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5 mol%) [98] (Schéma : I. 15).

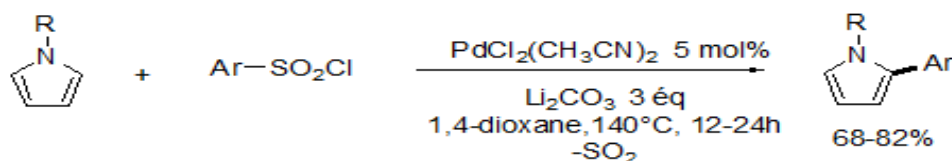


Schéma I. 15 : α -Arylation pallado-catalysée de dérivés pyrroliques, et de chlorures d'arylsulfonyle.

La même équipe a utilisé des conditions opératoires identiques, mais sur l'indole N-protégé, pour montrer que la sélectivité de la réaction de couplage (α -arylation) est également liée à la nature du groupement aryle utilisé. On observe un mélange de produits (α - et β -arylation) lors de l'utilisation du 4-bromobenzène dans des proportions similaires (Schéma : I. 16) alors que l'utilisation du chlorure de 1-mésitylsulfonyle favorise l'arylation en position C-3 [98].

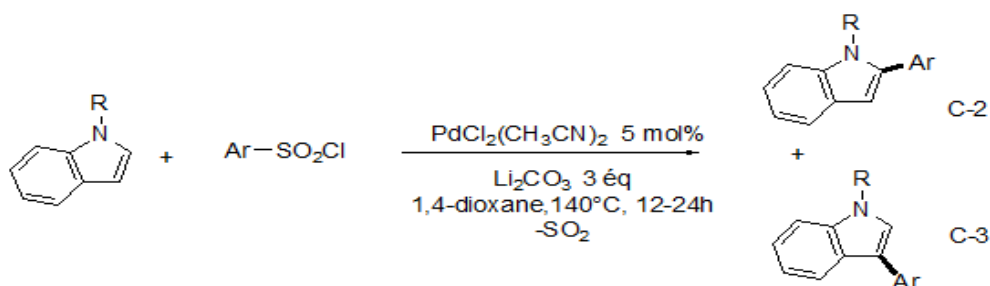


Schéma I. 16 : Sélectivité de la réaction d'arylation pallado-catalysée de l'indole Nprotégé, et de chlorures d'arylsulfonyl.

+Thiophènes et benzothiophènes :

Kamigata et *coll.* ont utilisé pour la première fois le ruthénium dans l'arylation directe des thiophènes et benzothiophènes. Un traitement avec le chlorure de benzènesulfonyl à une température élevée, conduit à un mélange de produits arylés en position C-2, C-3 et C-4 avec des rendements modérés [93] (Schéma : I. 17).

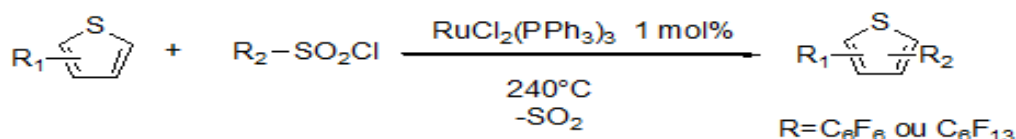


Schéma I. 17 : Arylation directe ruthéno-catalysée des thiophènes et benzothiophènes.

Très récemment, Doucet et son équipe ont testé avec succès l'arylation directe de dérivés du thiophène 2,3-disubstitués en le soumettant aux mêmes conditions réactionnelles utilisées dans l'arylation du pyrrole et de l'indole (ArSO₂Cl, PdCl₂(CH₃CN)₂, Li₂CO₃ dans le dioxane). Ils ont remarqué que l'arylation se faisait en C-3 (β-arylation) avec de bons rendements [99]. Cette anomalie (β-arylation) semble être liée à des contraintes stériques (encombrement). La substitution en α du soufre semble favoriser la β-arylation (Schéma : I. 18).

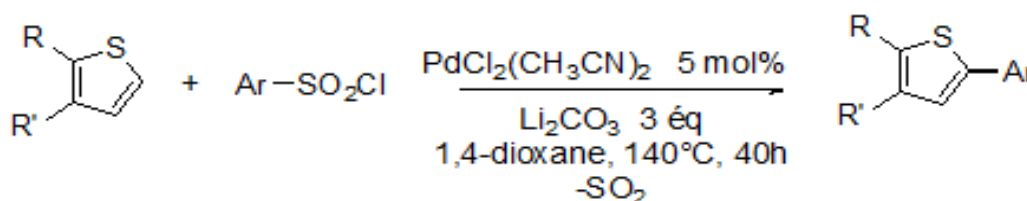


Schéma I. 18 : Arylation directe et régiosélectivité de dérivés du thiophène.

+Furanes et les benzofuranes :

Un complexe au ruthénium a été utilisé par Kamigata et *coll.* [100] dans la réaction de couplage du furane avec le chlorure de perfluorohexanesulfonyl. Un rendement modéré a été obtenu (Schéma : I. 19).

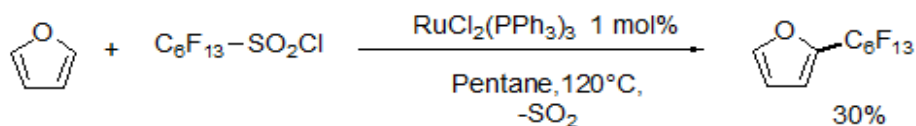


Schéma I.19 : Réaction de couplage du furane avec le chlorure de perfluorohexanesulfonyl.

En continuation de l'étude de l'efficacité et de la généralisation de la même procédure dans la réaction d'arylation directe d'hétéroarènes, Doucet et *coll.* ont appliqué la même méthode aux dérivés du furane et du menthofurane substitués respectivement en positions C-2, C-3 et C-4. Contrairement au résultat attendu (β -arylation) du moins en ce qui concerne le 2-butylfurane, la réaction conduit sélectivement à une arylation en α de l'oxygène (α -arylation) [101] (Schéma : I. 20).

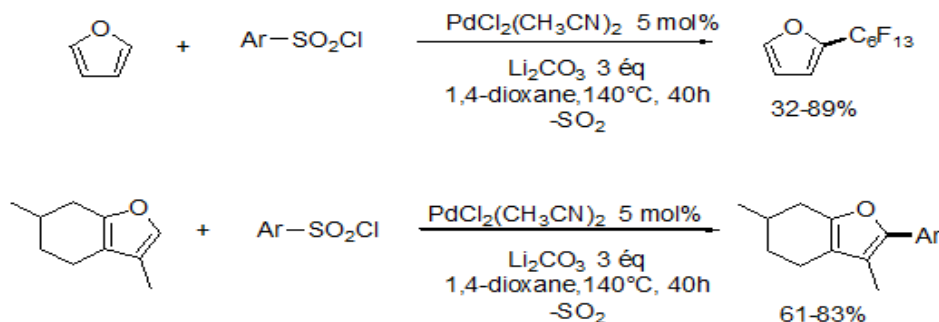


Schéma I.20 : Régiosélectivité de la réaction d'arylation directe des dérivés du furane et du menthofurane substitués.

La même réaction appliquée au benzofurane conduit au même résultat, une arylation sélective en position α (α -arylation) [102] (Schéma : I. 21).

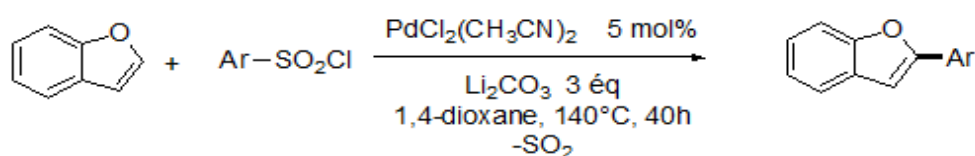


Schéma I. 21 : α -Arylation pallado-catalysée de benzofurane.

Pour confirmer le résultat obtenu (α -arylation), Doucet et *coll.* ont soumis un mélange équimolaire de 2-butylfurane et de 2-cyanofurane à l'action du chlorure de *p*-nitrobenzène-sulfonyl dans les mêmes conditions précédentes. Cette réaction a produit un seul composé

issu d'une α -arylation du 2-butylfurane. Il est à noter que la substitution de la base Li_2CO_3 par KOAc et le $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ par le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans le DMA donne un mélange de produits α -arylés. La présence de groupement donneur en position C-2 favorise l' α -arylation [101] (Schéma : I. 22).

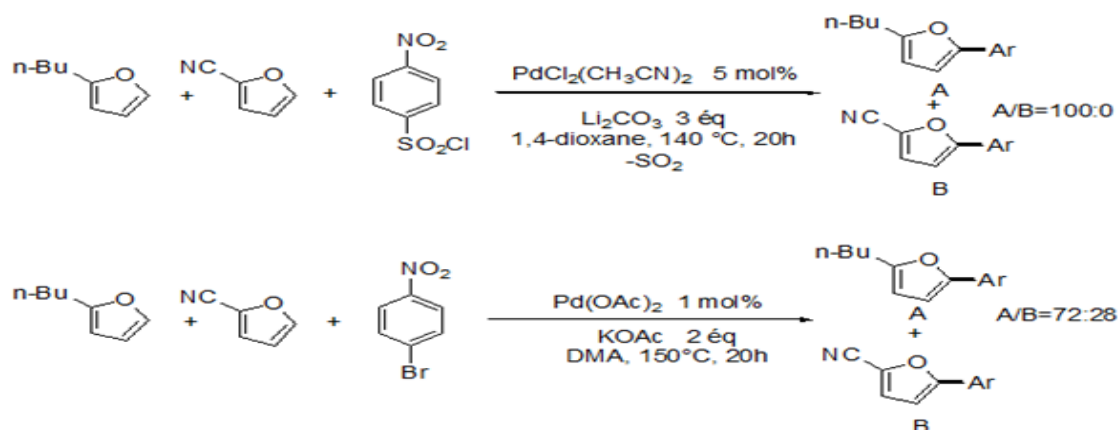


Schéma I. 22 : α -Arylation pallado-catalysée des dérivés du furane.

En fin, très récemment, il a été notamment observé par Doucet et *all.* que ces procédés sont très chimiosélective, les réactions produites concerne que le couplage désulfonylant même en présence d'autres liaisons halogènes [103], qui permettent de nouvelles transformations orthogonales. De plus, le chlorure de 4-iodobenzènesulfonyl, les chlorures di- et tri-bromobenzènesulfonyles ont été couplés avec succès à une gamme d'hétéroarènes sans clivage des liaisons C-Br ou C-I et ainsi les arylations très régiosélectives ont été observées dans tous les cas. La réaction de désulfonylation tolère également des substituants bromés sur les hétéroarènes.

I. 2.2. Propriétés et Applications :

Les matériaux oligomères π -conjugués sont à la base de l'électronique moléculaire et organique. La substitution par le fluor des atomes d'hydrogène présent dans une chaîne d'oligomères conjuguées modifie considérablement les propriétés physico-chimiques mais aussi biologiques des substrats organiques [104]. En effet, le fluor présente la caractéristique d'être le seul halogène qui soit plus électronégatif que l'oxygène ainsi la simple liaison carbone-fluor est courte et forte, elle est polaire néanmoins stable dans la plupart des conditions ce qui augmente leurs champs d'utilisations ; la présence d'atome du fluor en position adjacente à des atomes de carbone dotés d'électrons π dans les oligomères conjugués dotés de molécules aromatiques ou hétérocycliques va généralement contribuer à

augmenter la lipophilie de celle-ci et permettre une meilleure absorption et un meilleur passage de barrières biologiques telles que la barrière hémato-encéphalique avec une solubilité accrue dans les lipides membranaires [105]. Cette propriété a pour conséquence, pour les oligomères conjugués fluorés, l'augmentation de l'activité biologique et la stabilité métabolique, ce qui offre de nombreuses possibilités pour l'obtention de composés biologiquement actifs à forte valeur ajoutée en chimie médicinale mais aussi en imagerie médicale grâce aux molécules de fluor et leur isotope radioactif (^{18}F).

Par ailleurs, les oligomères conjugués fluorés se caractérisent par des propriétés plus intéressantes pour de nombreuses applications dans des dispositifs électroniques et ils sont à l'essor actuel de l'électronique organique [106]. D'une manière générale, la présence du fluor dans leurs compositions améliore les performances du matériau résultant. Le fluor entraîne une inertie chimique et une résistance à l'oxydation et à la chaleur, abaisse la tension superficielle critique et exalte les caractéristiques diélectriques, y compris un réglage plus fin de la largeur de bande interdite et des niveaux d'énergie, des porteurs plus mobiles, et une stabilité accrue. L'effet est naturellement d'autant plus marqué que le taux de substitution de l'hydrogène par le fluor est plus élevé et il atteint son maximum pour les molécules qui ne contiennent plus que du carbone et du fluor [107]. Toutes fois, les oligomères π -conjugués fluorés sont des matériaux à haute valeur ajoutée, et présentent des propriétés remarquables qui leur valent d'être impliqués dans de nombreux secteurs des technologies de pointe.

Les oligomères π -conjugués fluorés semi-conducteurs sont différenciés des autres molécules organiques principalement par leurs propriétés électriques et optiques, qui permettent de les utiliser dans beaucoup d'applications. Ces propriétés changent en fonction de l'état d'oxydation, la méthode de synthèse, le solvant, la température, etc.

Les π -oligomères conjugués fluorés ont l'avantage de combiner les propriétés électriques et optiques des semi-conducteurs, et leurs propriétés mécaniques comme la plasticité et la flexibilité. Grâce à ces propriétés, Ils sont principalement exploités pour leurs bonnes propriétés de surface et de leur pouvoir hydrofugeant comme lubrifiants [108] du fait de leur bonne résistance aux huiles, aux graisses,...etc. et ce sur une large gamme de température. Ils sont également utilisés comme joints d'étanchéité [109], comme adoucisseurs de textiles (tissus, laine...) [110], comme isolants de fibres optiques [111] et de composants électriques [112] ainsi que dans le secteur de l'automobile [113] et dans le domaine des antiadhésifs [114]. Les oligomères π -conjugués fluorés sont également utilisés dans plusieurs domaines d'applications :

- Dans l'optoélectronique, les oligomères semi-conducteurs fluorés sont entrés comme matériaux actifs dans les diodes organiques électroluminescentes (OLED) [115-116].
- Dans le domaine de l'électronique on trouve leurs applications dans les transistors organiques [117-118] ;
- Dans le domaine des capteurs, ils sont également sur le point de révolutionner le développement de biocapteurs [119].
- Dans la protection anticorrosion, on trouve les oligomères conjugués fluorés dans les peintures [120].
- Dans les cellules photovoltaïques, les oligomères conjugués fluorés semi-conducteurs trouvent leur place comme remplaçant de l'électrode d'ITO (d'oxyde d'indium et d'étain) et comme matériaux actifs pour les cellules solaires [121-122].

Ce vaste domaine des cellules photovoltaïques organiques basés sur les oligomères et polymères π -conjugués est en constante expansion mais ne fera pas l'objet de discussions supplémentaires dans cette thèse. Les travaux de cette étude s'intéressent principalement à la synthèse de nouvelles molécules d'oligomères π -conjugués fluorés pour des éventuelles applications en activités Biologiques.

Les oligomères fluorés sont utilisées comme capteurs chimiques ou biologiques. Ceux-ci permettent la détection d'agents pathogènes ou de métabolites vitaux dans le domaine de la santé, de l'environnement et de l'industrie. Ils peuvent détecter des molécules biologiques [123], [124], des ions chimiques comme les ions de potassium [125] ou d'argent, [126] des molécules de méthanol [127] ou d'autres liquides ou vapeurs [128-129]. Ils sont aussi utilisés dans la détection de pH [130]. Des oligomères π -conjugués hydrosolubles et luminescents peuvent être utilisés pour la détection rapide, spécifique et très sensible d'ADN, d'ARN et de protéines non marquées dans l'organisme [131-132].

Dans le domaine de la Biologie médicale, De nombreuses applications ont été développées à partir d'oligomères π -conjugués fluorés ou des études ont donc été réalisées dans le but d'améliorer les propriétés photo-physiques [133], des molécules absorbantes à deux photons ont été utilisées en tant que traceurs afin de suivre dans l'organisme les molécules biologiquement actives, ainsi que d'autres applications dans l'imagerie médicale (la tomographie par émission de positons (TEP), la sonde bimodale TEP/fluorescence dans le proche Infrarouge...etc.), la micro-fabrication et la photo-chimiothérapie [26].

I. 3. Ions métalliques et biologie :

Les ions métalliques régulent avec une remarquable sélectivité et spécificité, un large éventail de mécanismes physiologiques essentiels [6]. La réactivité de ces métaux essentiels à la vie, dépend de leurs propriétés chimiques spécifiques, principalement de leurs propriétés d'oxydoréduction ainsi que de propriétés structurales qui résultent de la nature du ligand auquel ils seraient liés [134].

1. Le Cuivre :

Le cuivre qui est un élément du groupe 1B, est le troisième métal de transition le plus abondant dans les organismes vivants, avec une concentration d'environ 2ppm. Il existe à l'état de trace, mais joue un rôle vital dans beaucoup de processus enzymatiques.

Ce dernier qui peut exister en solution selon deux états d'oxydation stables, +1 et +2, montre une biochimie dominée par la participation aux réactions d'oxydoréduction.

En général, l'apport quotidien en cuivre est supérieur à la concentration nécessaire pour un bon fonctionnement des processus biologiques.

Le cuivre consommé quotidiennement est d'abord absorbé par la muqueuse intestinale puis passe dans le flux sanguin. Il voyage à travers ce dernier jusqu'au foie et aux reins. Dans le foie, le cuivre sert à la synthèse de protéines telles que la métallothionéine, la cytochrome oxydase, la superoxyde dismutase et le tryptophane oxygénase. Une partie est éliminée dans la bile, et la plus grande partie transférée à la Céruloplasmine pour être transportée vers les autres tissus.

La majorité des enzymes et des protéines nécessitant du cuivre contiennent ce dernier sous forme d'ion divalent. Elles contiennent également des ligands avec des sites donneurs de type N, S, O, avec lesquels le cuivre est principalement tétra ou pentacoordiné [134].

Le cuivre à très faible dose est un oligo-élément indispensable à la vie, il est nécessaire au bon fonctionnement des enzymes ayant un rôle dans la protection contre certaines substances toxiques (radicaux libres). Il rentre également dans la composition de plusieurs enzymes telles que superoxyde-dismutase dont il a des propriétés anti-inflammatoires intéressantes ; Il est le coenzyme de nombreuses métalloprotéines comme l'acide ascorbique oxydase et la tyrosinase, mais son rôle principal est la stimulation de la synthèse de l'hémoglobine (protéine permettant le transport de l'oxygène dans le sang), il remplace même le fer pour le transport de l'oxygène chez une espèce d'arthropode [135]. Le cuivre intervient également dans la synthèse des cytochromes (pigments contenus dans la cellule et a un rôle

essentiel dans la respiration cellulaire), il est considéré comme un élément bio-essentiel avec des caractéristiques chimiques uniques mais avec une toxicité importante [136] qui par sa présence à dose élevée provoque une accumulation du cuivre dans le foie et les organes nobles conduisant à différentes maladies telles que l'hépatite et la cirrhose. Il apparaît avec une faible concentration dans le plasma et les tissus par rapport aux autres ions métalliques [137], néanmoins sa concentration dans le cerveau reste 5 fois plus importante que dans le sang [138].

Les études ont montré que le cuivre conserve ses propriétés même à l'état complexé. En effet, Les complexes de Cu(II) possèdent une large gamme d'activité biologique et sont parmi les agents antiviraux les plus efficaces, anti tumoraux et agents anti-inflammatoires [139] ; ils servent également de modèles pour mimer les systèmes biologiques du cuivre.

2. Le nickel :

Le nickel est un élément chimique présent dans l'organisme à l'état de traces qui, à très petite dose peut intervenir dans divers processus biologiques. Durant de longues années, le nickel était considéré comme un élément toxique et aucun intérêt biologique n'avait été établi pour cet élément, il est le plus allergisant de tous les métaux. Plus de 12% de la population y est allergique [140]. Ce n'est qu'en 1975 qu'il a été montré que le nickel était présent dans l'uréase qui est une enzyme contenue dans certaines plantes [141]. Depuis, un intérêt considérable a été apporté au rôle biologique du nickel, et les études ne cessent de montrer son importance dans la formation de sites actifs dans différentes métalloprotéines telles que : hydrogénase, carbone monoxide déhydrogénase, méthyl-S-coenzyme-M méthyl réductase et uréase [140-142].

Aujourd'hui des études indiquent qu'il est important pour un nombre de systèmes, de plantes, d'animaux et de bactéries. Sa concentration est relativement élevée dans les plantes, moyennement chez les invertébrés et faible chez les poissons. Beaucoup d'algues et de bactéries ont un besoin vital en nickel. Une souche de *Bacillus Cereus* forme un pigment intracellulaire contenant du nickel, et ce dernier stimule la fixation de l'azote dans les bactéries du sol par exemple.

Sa masse dans l'organisme d'un homme de 70 Kg varie entre 7 et 10 mg, et sa concentration dans le sang est de 3-7 µg/L. 40% de la concentration totale correspond à du nickel ultrafiltrable, 34% à du nickel lié à l'albumine, 26 % représente du nickel dans des

métalloprotéines. Les complexes de nickel ultrafiltrable jouent un rôle dans l'excrétion rénale de ce métal, et participent au contrôle homéostatique.

Par ailleurs le nickel est un métal de transition pouvant exister selon trois états d'oxydation : Ni(II), Ni(III) et Ni(IV), les deux premiers étant le plus commun. C'est un métal blanc argenté, avec une grande conductivité thermique et électrique (15% supérieur à l'argent). Il est assez résistant à la corrosion par l'O₂ ou l'eau. Il est donc utilisé comme revêtement de protection de pièces métalliques corrodables. Il est ferromagnétique, et pyrophorique dans certaines conditions (nickel de Raney). Le métal est peu électropositif ($E^\circ(\text{Ni}^{2+}/\text{Ni}) = -0.24\text{V}$). Le métal est rapidement dissous dans les acides dilués, mais passivé dans l'acide nitrique concentré. Sauf le Ni (II) se trouve dans les éléments ordinaires de chimie. Cependant, il y a un complexe qui montre une stéréochimie associée avec ces espèces. Les états d'oxydation élevée est relativement inhabituels mais sont d'un important bénéfice. Les deux espèces Ni (I) et Ni (II) sont recherchées de plus en plus à cause de la participation possible de ces états d'oxydation dans les réactions catalytiques. Les complexes de Ni(III) ont une importance à cause de leur état d'oxydation dans les mêmes réactions. Ils existent en coordinence cinq avec une géométrie en bipyramide trigonale, ou en pyramide à base carrée, mais la principale coordinence est la quatre en géométrie tétraédrique ou carrée plane, et la six en octaèdre.

Le nickel peut entrer en compétition avec les ions divalents qui comme lui forment des octaèdres pour leurs sites de liaison. Le Ni(II) peut par exemple agir comme agent antagoniste partiel de la Ca²⁺/Mg²⁺ dans certains systèmes, et inhibiteur de certains autres processus tels que l'activité musculaire, la transmission nerveuse et la sécrétion.

De faibles quantités de nickel ont été trouvées dans l'ADN et l'ARN. Une concentration élevée de ce dernier aurait pour conséquence de perturber la transcription et la réplication fidèle de l'ADN. Probablement parce qu'il remplacerait les Mg²⁺ liés aux groupements phosphates impliqués dans ces réactions, ou par désactivation des polymérases de l'ADN et de l'ARN.

Des études montrent que le nickel peut se lier aux atomes d'azotes des bases hétérocycliques de l'ADN, ce qui induit un dénouement de la structure en double hélice, et implique que le nickel peut-être potentiellement carcinogène ou mutagène [143-144].

De plus le nickel existe au moins dans trois groupes de protéines fixatrices: les transporteurs spécifiques du nickel, les protéines accessoires jouant un rôle lors de l'incorporation du nickel dans les protéines et les métalloprotéines du nickel. Leurs différentes

fonctions physiologiques déterminent la nature des ligands et les structures des sites de fixation [145]. Le nickel rentre dans la formation de sites actifs dans différentes métalloprotéines et la constitution de nombreuses enzymes [146]. Il est impliqué dans les mécanismes de synthèse, de transfert, et d'utilisation de l'ammoniac. Le Ni(II) se lie à l'oxygène des carbonyles et des carboxylates, à l'azote de l'amine et de l'imine de l'imidazole présent dans l'Histidine, celle-ci est d'ailleurs le principal acide-aminé qui se lie au Nickel chez l'être humain. Il se lie également au soufre des fonctions thiols de certaines protéines. Récemment il a été mis en évidence dans les enzymes le carbone monoxide d'hydrogénase (CODH) et la glyoxalase I (GlxI) [147].

Les hydrogénases (CODH) sont des enzymes qui catalysent de façon réversible la conversion des ions H^+ en dihydrogène H_2 . Le site actif Ni-Fe-hydrogénase se trouve enfoui au cœur de l'enzyme de 30Å de sa surface. Cette classe des hydrogénases est constituée d'un complexe hétérobimétallique à base de Ni et Fe. Le nickel se trouve coordonné par quatre atomes de soufre (S4) des résidus cystéines et dans une géométrie pseudo pyramidale à base carrée dans la forme oxydée de l'enzyme. Dans la forme réduite l'environnement du nickel devient octaédrique [148].

La glyoxalase I (GlxI) est une enzyme cytosolique qui contribue à la détoxification du méthylglyoxal et d'autres céto-aldéhydes. Ces molécules sont toxiques car, produites pendant les différentes étapes du métabolisme, elles entraînent la formation de liaisons entre certains acides aminés et le glucose, conduisant à des structures de protéines endommagées [149]. Par la présence d'un énediolate intermédiaire, le Ni(II) est coordonné dans l'enzyme par 6 ligands dans une géométrie octaédrique: 2 atomes d'azote de 2 histidines et 4 atomes d'oxygène provenant de 2 glutamates et de 2 molécules d'eau [150-151]. Dans ces enzymes, le nickel est souvent entouré d'atomes d'azote et d'oxygène. Les complexes formés avec des ligands ayant pour atomes donneurs l'oxygène et l'azote constituent de bons modèles pour étudier ces systèmes.

I. 4. Complexes de coordination et activité antimicrobienne

La chimie des métaux de transition dans les processus biologiques est une discipline assez jeune mais qui connaît actuellement un essor particulier. En effet, ces dernières décennies ont vu nombre de scientifiques concentrer leur attention et leurs efforts sur l'étude des propriétés antimicrobiennes et anti-tumorales des complexes métalliques.

C'est ainsi qu'un nombre impressionnant de complexes de cuivre, de zinc, de nickel, de manganèse, de cobalt, de fer, de vanadium, de palladium, de ruthénium, de rhénium, de rhodium et d'osmium...etc. ont été synthétisés, et leurs propriétés biologiques thérapeutiques étudiées. L'objectif étant de préparer des complexes actifs contre les microorganismes et les rendent sensibles mais entraînant un minimum de toxicité et donc d'effets secondaires.

La lutte contre les bactéries constitue une nécessité pour protéger l'état de santé de l'humanité. Mais malheureusement les bactéries sont en développement génétique permanent (mutation), cette caractéristique leur permet d'acquérir une résistance aux antibiotiques. Pour ces raisons, la demande pour de nouveaux et de meilleurs composés chimiques ayant une activité antimicrobienne est aujourd'hui un domaine important de la recherche [152-153].

La littérature rapporte un nombre important d'applications biologiques et thérapeutiques des complexes métalliques. Nombres de complexes sont aujourd'hui d'excellents candidats pour traiter les infections bactériennes Gram positif et négatif ; les infections mycobactériennes telle la tuberculose, ou encore les virus les plus virulents tel que le HIV, bien des complexes sont anti-inflammatoires, antifongiques et anticonvulsivants [154].

• Les coordinations fluor-cation :

L'atome de fluor est capable de coordonner les cations métalliques, notamment alcalins. Ainsi, en 1970, la structure cristalline d'un fluorocitrate de rubidium a révélé la proximité du cation rubidium et de l'atome de fluor. Il a été proposé que cette interaction était la cause de la forte toxicité de ce sel, lequel inhibe l'aconitase qui est une enzyme lyase intervient notamment dans le cycle de Krebs pour réaliser l'isomérisation stéréospécifique du citrate en isocitrate) [155].

Des interactions du même type ont été depuis mises en évidence (Figure 18).

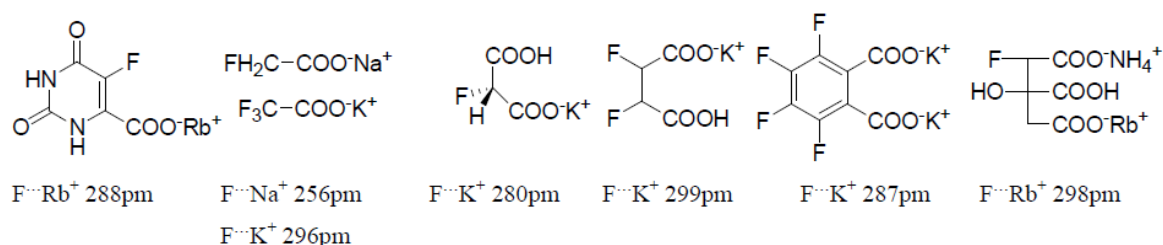


Figure 18 : Des interactions fluor-cation.

En raison de la présence de nombreux sels métalliques et de leur activité au sein des cellules vivantes, ce type de coordination pourrait avoir de fortes implications dans la chimie

du vivant. Ainsi, on peut se demander si l'efficacité de certains principes actifs fluorés ne serait pas en partie causée par ce type d'interaction [156].

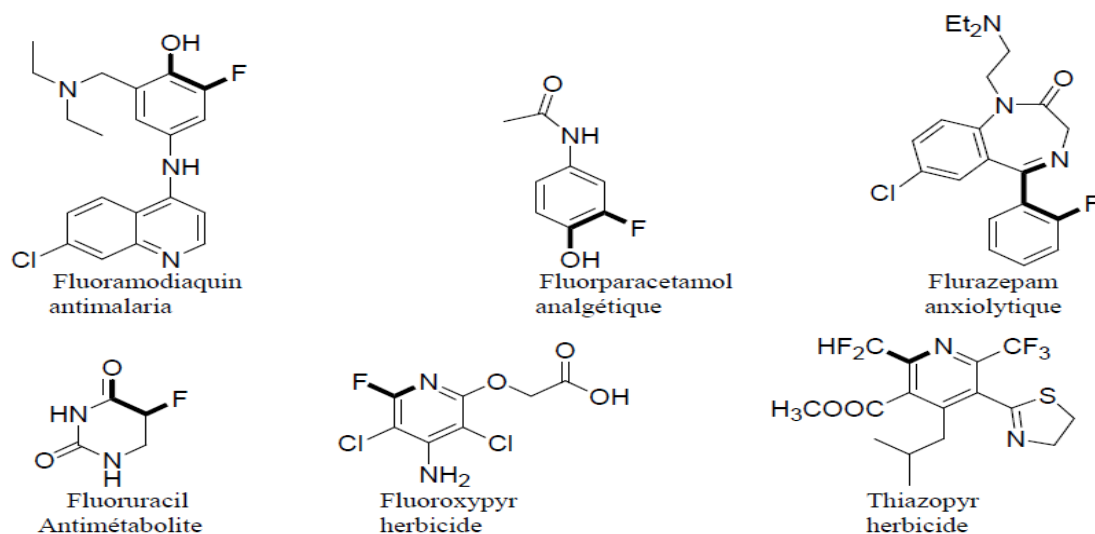


Figure 19 : Quelques produits commerciaux fluorés en α d'atomes complexants.

Sur la Figure 19, sont représentées les structures de produits commerciaux possédant un atome de fluor à proximité d'un atome d'azote ou d'oxygène. Une telle disposition est susceptible de permettre une complexation de cations métalliques ou de tout autre acide de Lewis (hydrogène, carbonyle) et améliorer ainsi l'activité de la molécule par une meilleure reconnaissance de la cible (figure 20), mais cela reste à prouver.

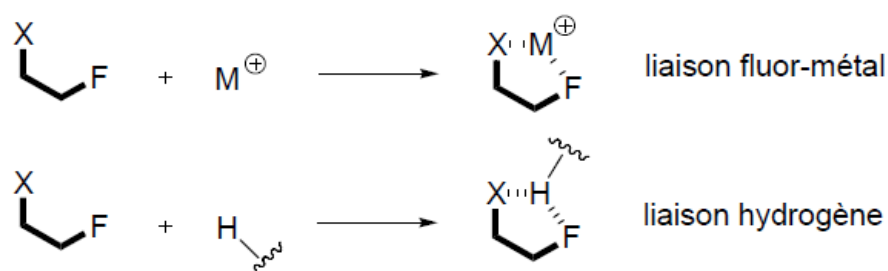


Figure 20: amélioration de la complexation par introduction d'atomes de fluor.

• Complexes des composés hétéroaromatiques fluorés :

L'étude des hétéroaromatiques fluorés s'est étendue à la synthèse de complexes de coordination dans lesquels ces dernières joueraient le rôle de ligands, et ce dans la perspective d'expliquer leur activité biologique qui pourrait reposer sur leur capacité à former des complexes avec les oligo-éléments métalliques.

Les hétérocycles sont la base de la molécule médicamenteuse, additionnés d'atomes de fluor, leur performance biologique est drastiquement augmentée. En effet, les composés hétérocycliques fluorés connaissent un intérêt croissant depuis l'introduction de la fludrocortisone, première molécule médicamenteuse découverte en 1953 [2].

Depuis, de nombreux efforts ont été consentis pour développer des accès synthétiques aux différentes classes de composés organo-fluorés. Cependant, Peu de travaux de recherche sur les Complexes de composés hétéroaromatiques fluorés ont été réalisés. Néanmoins des études montrent que des hétérocycles fluorés ont des activités antimicrobiennes et biologiques intéressantes telle que :

Chopin *et al* (2012), se sont intéressés à la complexation par le cuivre de ligands hybrides 1,2,3-triazole- énamine fluorés pour évaluer leurs propriétés antimicrobiennes. Les ligands synthétisés (L32H, L33H et L34H) (figure 21) ainsi que leurs complexes de cuivre obtenus ($[\text{Cu}(\text{L32})\text{Cl}]$ et $[\text{Cu}_2(\text{L34})_2\text{Cl}_2]$) (figure 22) sont testés en tant qu'agents antifongiques et antiparasitaires contre deux souches de types *C.albicans* et *P.falciparum* 3D7 et W2. Malheureusement, dans chacun des cas, une activité modérée est mis en évidence avec une CMI supérieur à 64 $\mu\text{g/ml}$ dans le cas de l'activité antifongique (comparé au témoin Fluconazole à 0.25 $\mu\text{g/ml}$). Par contre l'activité antiparasitaire de ces complexes fluorés de cuivre sur les souches *P. falciparum* 3D7 et W2 révèlent une activité environ trois fois supérieure à celle des ligands correspondant ($\text{IC}_{50} = 30.8 \mu\text{M}$ pour L32H et 12.0 μM pour $[\text{Cu}(\text{L32}) \text{Cl}]$). Finalement, il est intéressant de constater que la plupart des composés obtenus présentent une activité antimicrobienne remarquable [157].

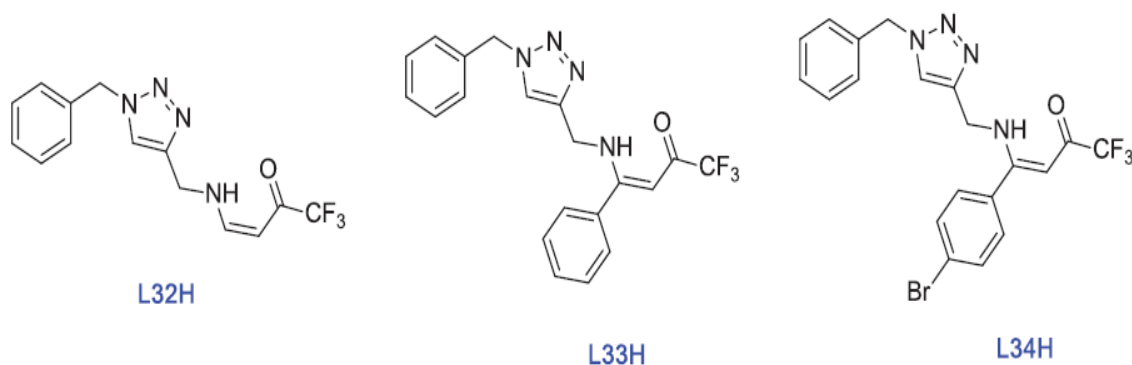


Figure 21 : Structure chimique des ligands fluorés synthétisés par Chopin *et al* (2012).

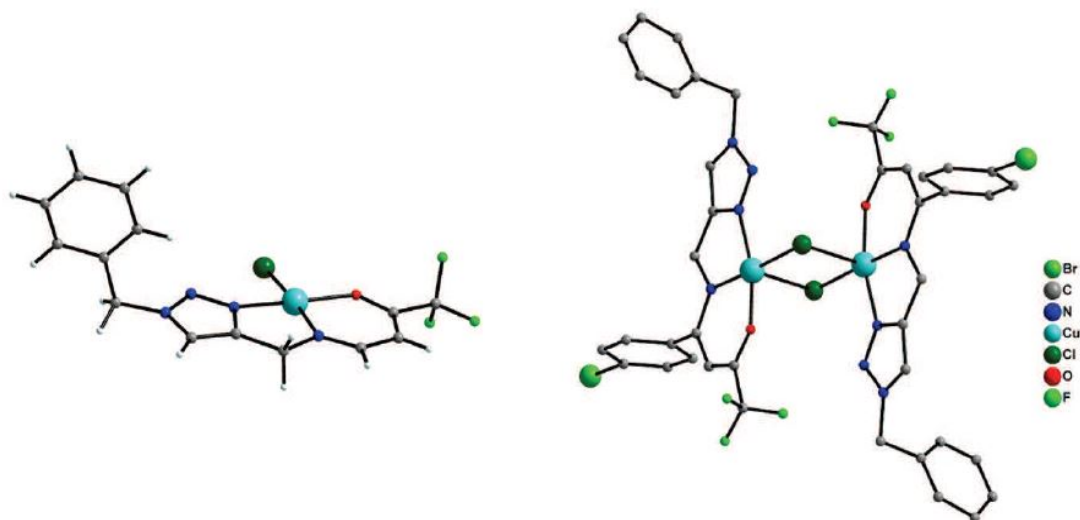
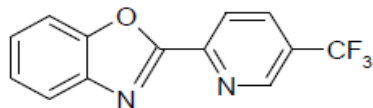


Figure 22 : Complexes $[\text{Cu}(\text{L32})\text{Cl}]$ (à gauche) et $[\text{Cu}_2(\text{L34})_2\text{Cl}_2]$ (à droite).

Les travaux de Boucoucha *et al* (2015), se sont intéressés à une série de complexes de métaux de transitions : fer(II), Mn(II), Cu(II), Ni(II) avec un ligand hétérocyclique dérivé du benzoxazole fluoré (Schéma I.23).



Shéma I.23 : Le 2-(4-trifluoropyridin-2-yl)-benzoxazole.

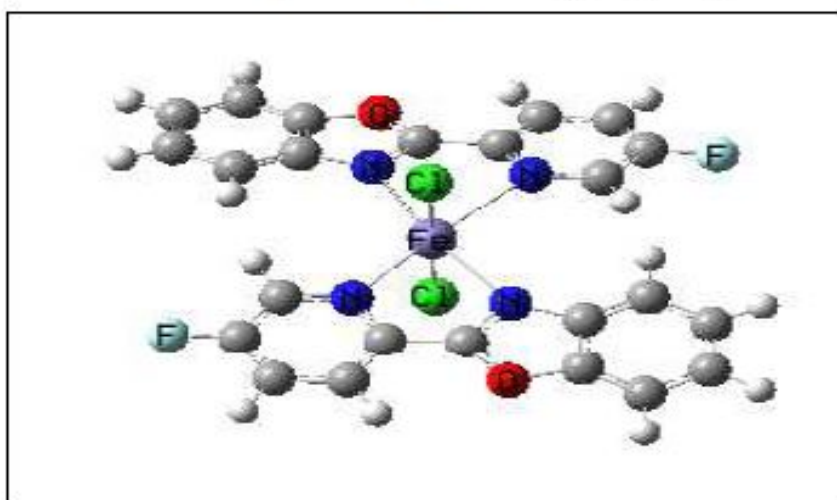


Figure 23 : Schéma structural du complexe dérivé du benzoxazole fluoré exemple $[\text{Fe}(\text{L})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Leurs résultats ont montré que ce ligand dérivé du benzoxazole fluoré (Schéma I.26) et leurs complexes métalliques $[M(L)_2Cl_2].2H_2O$ (figure 23) présentent une activité biologique très intéressante notamment le complexe de manganèse inhibe de façon remarquable la croissance des levures et des moisissures. Une activité intéressante a été observée contre certaines bactéries Gram- pour les complexes de cuivre. Les complexes de fer présentent une forte activité contre les levures de type *Condida et Aspergillus*, avec une CMI intéressante. Par contre, aucune activité antifongique n'a été observée pour le complexe de nickel et une activité antibactérienne similaire au ligand a été notée pour ce complexe vis-à-vis de certaines bactéries testées.

De plus l'étude de la toxicité aigüe a permis l'estimation de la DL50 et a révélé que le ligand dérivé du benzoxazole fluoré ainsi que son complexe de manganèse et de fer ne sont pas toxiques à la dose de 2000 mg/kg administrée par voie orale. Cette dose est considérée comme élevée pour l'utilisation thérapeutique [158].

Chapitre -II- :

Techniques Expérimentales

II. 1. Préparation des réactifs et des solutions :

II. 1. 1. Réactifs et solvants

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

II. 1. 2. Préparation des solutions

a. Solution du ligand

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

b. Solution du métal

Les solutions de cuivre et de nickel ont été préparées en dissolvant les quantités nécessaires de sel chlorure de Cuivre ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), l'acétate de cuivre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), et chlorure de nickel ($\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dans un volume approprié d'éthanol.

c. Solution des complexes

Les solutions à 10^{-3} , 10^{-4} M de chaque complexe, utilisées pour les mesures de conductivité molaire, pour l'enregistrement des spectres électroniques et les mesures électroniques, ont été préparées par dissolution d'une quantité adéquate du complexe à l'état solide dans le DMSO.

II. 1.3. Synthèse des ligands hétérocycliques

Toutes les réactions de synthèse des ligands sont effectuées sous atmosphère d'argon (à l'aide d'une rampe à vide) dans des tubes de Schlenk à vis propre et sec. Les réactions sont suivies par CPG. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaques de Silice *Merck60F254* et sont révélées par UV. Les chromatographies sur gel de Silice ont été réalisées avec de la micro Silice *Merck 230-400 mesh*. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été faites sur un appareil de Shimadzu CG-2014, colonne Supelco equityTM-5 fused Silica capillary column 30M $\times$ 0.25 mM, épaisseur du film 0.25 μ M. Les spectres de masse ont été enregistrés sur JEOL JMS-T100TD spectromètre de masse. Tous les réactifs ont été pesés et manipulés à l'air libre.

II. 1. 4. Synthèse des complexes

a. Préparation du complexe PdCl (dppb) (C₃H₅) catalyseur [169] :

Dans un tube de Schlenk de 40 ml sous argon, 182 mg (0.5 mmol) du dimère de chlorure d'allyle palladium : (C₃H₅)₂Pd₂Cl₂ sont ajoutés à 426 mg de dppb : 1,4-bis (diphénylphosphino) butane (1mmol). Le complexe est dissout dans 10ml de dichlorométhane anhydre, additionnés à l'aide d'une seringue et en effectuant de nombreux dégazages à l'argon. Le mélange est agité 20 minutes à l'aide d'un barreau magnétique à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide, la poudre jaune est utilisée sans purification.

RMN ³¹P (81 MHz, CDCl₃) δ = 19.3 (s).

b. Préparation des complexes du nickel (II) et du cuivre (II)

Les complexes de nickel Ni(II) et Cuivre Cu(II) ont été synthétisés sous reflux, sous agitation à 60°C en mélangeant deux millimoles de ligand (L¹⁻⁵) dissoutes dans 20 ml d'éthanol avec une millimole de sel métallique : le chlorure de nickel di hydraté (NiCl₂.2H₂O), le chlorure de cuivre di hydraté (CuCl₂.2H₂O) pour les ligands (L¹ et L²) ; l'acétate de cuivre Cu(OAC)₂H₂O pour les ligands (L³, L⁴ et L⁵) dissoute dans 10 ml d'éthanol, Quelques gouttes de NaOH ont été ajoutées pour ramener le pH jusqu'à pH = 8. Le mélange est maintenu sous reflux pendant 6h. Au cours de cette période les complexes ont précipités sous forme de poudre jaune, verte. Après refroidissement le précipité est lavé successivement avec un mélange eau-éthanol à 50% ; et finalement séché sous rota vapeur et sous vide.

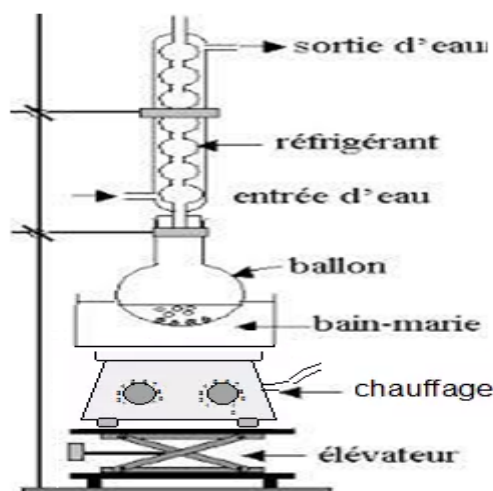


Figure 24 : Schéma du montage à reflux.

II.2. Techniques expérimentales pour l'étude à l'état solide :

L'identification des ligands ainsi que l'étude des complexes correspondants sont généralement effectuées par l'utilisation simultanée des diverses méthodes analytiques et spectrales.

II.2. 1. Méthodes d'analyse :

a. Analyse élémentaire :

L'analyse élémentaire est la branche la plus ancienne de la chimie analytique organique. Si le principe de certaines méthodes n'a pas varié depuis plus d'un siècle, deux facteurs ont gouverné l'évolution des techniques:

- l'emploi des techniques micro-analytiques;
- l'automatisation des méthodes.

Les prises d'essai sont à l'échelle micro-analytique (1 à 3 μg). La minéralisation du composé organique est plus rapide et les conditions opératoires (telles que chauffage à température élevée, emploi des réactifs agressifs, explosion,... etc.) sont moins dangereuses.

Actuellement, divers types d'appareils peuvent effectuer, sur une même prise d'essai de composé organique, le dosage du carbone, de l'hydrogène, de l'azote et du soufre. Ceci permet un dosage en série dont la durée est souvent inférieure à 15 minutes.

Les principes généraux de minéralisation et de détection pour le dosage du carbone, de l'hydrogène et de l'azote peuvent être décrits comme suit:

- dosage du carbone et de l'hydrogène : La substance est brûlée en présence d'oxyde de cuivre dans un courant d'oxygène. Le carbone est transformé en CO₂ et l'hydrogène en eau. Les adjuvants sont MnO₂, CeO₂. Les catalyseurs utilisés sont (AgMnO₄, CrO₃) Les catalyseurs de contact sont en platine ou en palladium. Les produits formés sont dosés par CPG (chromatographie en phase gazeuse).
- Le dosage de l'azote peut être effectué par la méthode de Dumas : C'est la méthode de référence applicable à toutes les molécules organiques azotées. Elle repose sur le principe dans lequel il y a destruction du composé à 800°C en présence de l'oxyde de cuivre avec formation de N₂ (gaz) et quelques molécules de N_xO_y. Les gaz sont entraînés par un courant de CO₂. Leur passage sur du cuivre chauffé permet de réduire les N_xO_y en N₂ (gaz). La mesure du volume de N₂ après fixation de CO₂ et de H₂O sur des absorbants appropriés permet de déterminer le pourcentage massique de l'azote [159].

Les analyses élémentaires du carbone, de l'hydrogène, et de l'azote ainsi que du métal, ont été réalisées sur un analyseur Thermo finnigan EA 1112, le système est géré par le logiciel Eager 300 à L'UMR 6226 CNRS –Université de Rennes1. Les résultats sont fournis avec une précision $\pm 0,2 \%$.

b. Conductimétrie :

Les mesures de conductivité ont été effectuées sur un conductimètre type Tacussel CD 810 préalablement étalonné par une solution de KCl (10⁻²M) à une température T=25°C, la constante de cellule K est égale à 0,98.

Le passage de la conductivité spécifique δ (mesure affichée sur le conductimètre) exprimée en $\Omega^{-1}\text{cm}^{-1}$, à la conductivité molaire Λ_M , est réalisé au moyen de la formule suivante :

$$\Lambda_M = \delta / C_M$$

Où :

Λ : conductivité molaire exprimée en $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$;

δ : conductivité spécifique exprimée en $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (mesure affichée sur le conductimètre);

C_M : concentration molaire exprimée en $\text{mole} \cdot \text{cm}^{-3}$.

Comme la concentration des complexes dissous dans le DMSO est prise égale à 10⁻³M, la relation précédente devient : $\Lambda_M = \delta / 10^{-6}$

Les mesures conductimétriques nous renseignent sur la nature électrolytique des complexes.

c. Point de fusion :

Le point de fusion est mesuré en utilisant un banc de Köffler de type WME en premier lieu, puis ils ont été mesurés aussi dans des tubes capillaires à l'aide d'un appareil digital BÜCHI type 512 « Fine Control Electrothermal Capillary ».

La détermination du point de fusion d'un composé permet de s'assurer de la pureté du produit.

II.2. 2.Méthodes Chromatographiques :**a. Chromatographie sur couche mince :**

La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse qui est basée sur le phénomène d'adsorption où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants (éluant) et une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre en gel de silice ou une feuille semi-rigide d'aluminium. Les substances à analyser déposées sur la phase stationnaire migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et celle du solvant avec un rapport frontal (Rf) qui est défini par le rapport suivant [160] :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par une molécule}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant}}$$

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice *Merck60F254*, d'épaisseur 0.2 mm. Les solvants d'élution varient en fonction des composés (ligands et complexes synthétisés) et sont indiqués pour chaque cas. Les taches sont révélées sous lumière Ultraviolette (UV) ou en utilisant l'iode sublimé.

b. Chromatographie sur colonne :

La séparation des différents solutés, résulte dans un système approprié de la migration différentielle de « bandes » dans une colonne de phase stationnaire. Le mélange initial est complexe les fractions obtenues contiendront plusieurs solutés tandis que des mélanges plus simples pourront être fractionnés en solutés purs.

Généralement la phase stationnaire est le gel de silice, est placée dans une colonne en verre (verre fritté). Si l'adsorbant et les solvants sont convenables, les substances du mélange à séparer se déplacent vers le bas de la colonne (sous forme de bandes) à des vitesses différentes et apparaissent par extraction dans l'effluent liquide ayant traversé la colonne, et pourront être récupérés en produits purs.

La vitesse de migration de chaque composant est déterminée par la superposition des forces d'adsorption et de partition caractéristiques du système. Les séparations par chromatographie d'adsorption sur colonne dépendent des interactions entre la surface de l'adsorbant, les solutés et le solvant.

Dans notre analyse, Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de la micro Silice *Merck 230-400 mesh* de granulométrie, et les solvants d'élution sont indiqués pour chaque cas.

c. Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)

La CPG est une méthode d'analyse par séparation qui s'applique aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition. C'est la technique de séparation la plus utilisée dans plusieurs domaines, car elle permet d'effectuer l'individualisation des constituants à partir d'échantillons de l'ordre du milligramme voire du microgramme. Les progrès technologiques réalisés dans ce domaine avec la présence de plus en plus fréquente de « fast GC » raccourcissent considérablement le temps d'analyse tout en conservant une bonne efficacité de séparation.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) des ligands ont été faites sur un appareil de Shimadzu CG-2014, colonne Supelco equity™ -5 fused Silica capillary column 30M × 0.25 mm, épaisseur du film 0.25µm, au Laboratoire de Catalyse et Organométallique de L'UMR 6226 CNRS-Université de Rennes1, France.

c. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la Spectrométrie de masse

Les spectres de GC/MS. des ligands ont été enregistrés sur un appareil « JEOL JMS-T100TD spectromètre de masse », dans le même laboratoire à Rennes1, France.

Le couplage entre les appareils de chromatographie et les spectromètres de masse (MS) sont très utiles. Cette technique est une méthode de séparation et d'identification, qui permet d'obtenir la masse et la fragmentation des composés séparés par GC. La spectrométrie de masse (MS) joue également le rôle de détecteur.

II.2. 3. Méthodes spectrométriques :

a. Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse des complexes ont été enregistrés à l'Université de Rennes 1 (France) à l'aide d'un appareil Brucker Daltonics DataAnalysis 3.3 selon la méthode de

l'ionisation par électronébulisation. Cette technique est appliquée aux grosses molécules telles que les composés de coordination, les peptides et les polymères. L'échantillon à analyser est nébulisé à partir d'un tube dans un champ électrique puissant, en présence d'un flux d'azote chauffé qui permet la désolvatation. Les espèces neutres peuvent être analysées par protonation ou ajout d'un cation [161]. Cette étude nous a permis de proposer des formules aux complexes synthétisés.

b. Spectrométrie infrarouge (IR):

L'absorption IR est une technique qui permet de prospecter les niveaux énergétiques de vibration et de rotation au sein d'un édifice moléculaire. Elle peut apporter des informations sur la composition d'une substance, sur les positions relatives des groupements actifs et sur sa symétrie. Les données IR permettent aussi de déterminer certaines grandeurs caractéristiques telles que la constante de force et la longueur de liaison.

Un spectre d'absorption IR présente des bandes de vibrations de valence et de déformation. On distingue deux régions dans un spectre IR:

- Les bandes des vibrations de valence sont retrouvées du côté des fréquences élevées.
- Les bandes de vibration de déformation sont présentes du côté des basses fréquences.

Les vibrations de valence caractérisent, sans ambiguïté, les groupements fonctionnels dans une molécule donnée. Deux composés différents mais possédant exactement les mêmes groupements fonctionnels, ont des spectres à peu près semblables dans la zone de valence. Cette région est appelée région "des empreintes digitales".

La spectroscopie IR joue un rôle important dans la détermination des structures des complexes en identifiant les fonctions formelles par l'étude de modes de vibration de celles-ci. La disparition, et le déplacement des bandes des différents groupements du ligand dans le spectre IR du complexe et l'apparition de nouvelles bandes nous conduisent à la détermination de la structure du complexe.

Dans notre étude, les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre IR à transformée de Fourier type Brücker IFS28 dans le domaine allant de 4000 à 400 cm^{-1} . Les complexes sont échantillonnés sous forme de pastilles KBr ($\approx 5\%$).

Le bromure de potassium ne présentant aucun pic dans le domaine exploité, toutes les bandes de vibration enregistrées sont donc propres aux ligands et complexes. Le calibrage de l'appareil a été réalisé au moyen d'un film polystyrène.

Les spectres IR sont donnés en fonction de la transmittance T exprimée en (%) et du nombre d'onde $\bar{\nu}$ (cm^{-1}).

c. Spectrophotométrie d'absorption UV-VISIBLE :

P. Bouguer a trouvé en 1729 que des épaisseurs égales de matière absorbent des quantités proportionnelles (et ne sont pas égales) de lumière. Le physicien et astronome allemand J. Lambert qui connaissait les travaux de Bouguer a donné en 1760 une formulation mathématique plus exacte des observations de ce dernier. Ce n'est qu'en 1852 qu'A. Beer, professeur de mathématique à Bonn, a trouvé la bonne formulation. De plus il a constaté que la loi s'applique également aux solutions [162].

Lorsqu'un rayonnement monochromatique traverse un milieu (une solution), une partie de son énergie peut être absorbée par ce milieu. A cet effet on trouve la loi de BOUGUER, BEER et LAMBERT qui s'exprime par la relation suivante : $I = I_0 e^{-2.3 \epsilon LC}$.

L'absorbance : $A = \log (I/I_0) = \epsilon LC$. Avec :

ϵ : Coefficient d'extinction molaire.

L : Longueur de la cuve en cm.

C : Concentration du milieu mol/l.

I et I_0 : Intensité du rayonnement avant et après le passage dans le milieu absorbant respectivement.

La spectrométrie UV-Visible nous renseigne dans les complexes sur le mode de coordination de l'ion central avec le ligand. Cette spectroscopie est liée à l'excitation des électrons d'un niveau énergétique à un autre. Par conséquent, chaque composé de structure électronique particulière présente une absorption caractéristique qui nous conduit éventuellement à la structure recherchée.

Dans notre travail, les spectres électroniques d'absorption ont été enregistrés en solution dans le DMSO, dans le domaine spectral 1100-200 nm, en utilisant des cuves de quartz de trajet optique approprié, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible « UV-Vis Carry 5000 », piloté par micro-ordinateur.

Les spectres UV-Visible représentent graphiquement l'absorbance A en fonction de la longueur d'onde λ (nm).

d. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) :

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est fondée sur la mesure de l'absorption de la radiation de radiofréquence (RF) par un noyau atomique dont le spin nucléaire est non nul en présence d'un champ magnétique fort.

L'absorption de la radiation pousse le spin nucléaire à se réaligner ou à retourner dans la direction de la plus haute énergie. Après avoir absorbé l'énergie, les noyaux atomiques passent d'un niveau d'énergie à un autre et réémettront une radiation RF et retourneront à leur état initial de moindre niveau d'énergie, cette transition est la résonance du noyau atomique. La relation mathématique existant entre le champ magnétique appliqué de norme B_0 et la fréquence de résonance ν_0 (retournement de spin) est la suivante : $\nu_0 = \gamma \cdot B_0 / 2\pi$

Avec γ : rapport gyromagnétique caractéristique de chaque noyau étudié.

La spectroscopie par RMN du proton (RMN- 1H) et du carbone (RMN- ^{13}C) est le type de spectroscopie le plus utilisé dans la détermination de la structure des composés organiques. En effet, elle permet de déterminer, avec précision, le nombre de protons et carbone présents dans la molécule ainsi elle confirme l'étude par IR. Les groupements d'hydrogène sont caractérisés par un déplacement chimique noté δ et exprimé en partie par million (en ppm). Ces déplacements sont exprimés par rapport au tétraméthylsilane (Me_4Si), qui est utilisé comme référence. Les composés à l'étude sont dissous dans un solvant inerte qui ne contient pas de noyaux 1H . Ces solvants sont des molécules dont les atomes d'hydrogène ont été remplacés par le deutérium, comme le $CDCl_3$ (chloroforme deutéré) par exemple.

Dans notre étude, les spectres de résonance magnétique nucléaire 1H et ^{13}C des complexes et des ligands dissouts dans le DMSO et $CDCl_3$ respectivement ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker GPX 400 au Laboratoire de Catalyse et Organométalliques de L'UMR 6226 CNRS-Université de Rennes1, France.

e. Résonance Paramagnétique Electronique (RPE)

Les mesures RPE en bande X ont été effectuées au Laboratoire de Catalyse et Organométalliques de L'UMR 6226 CNRS-Université de Rennes1, France ; sur un spectromètre Bruker ELEXSYS 500, avec une puissance micro-onde de 200 mW, équipé d'un résonateur High-Q ER-4123-SHQ et de dispositifs Oxford Instruments pour les basses températures. La simulation des spectres s'est effectuée par le programme WINEPR-Simfonia, version 1.5, Bruker Analytische Messtechnik GmbH.

Les mesures RPE permettent de connaître l'état d'oxydation du métal, ainsi que la géométrie du complexe.

II.2. 4. Mesures magnétiques :

La susceptibilité magnétique est la faculté d'un matériau à s'aimanter sous l'action d'une excitation magnétique. L'arrangement des électrons dans le matériau détermine ses propriétés magnétiques. Les forces magnétiques générées sont plus ou moins neutralisées lorsque deux électrons s'apparient. Les électrons libres non-appariés accroissent les forces magnétiques attirées par un champ magnétique fort. La valeur de ces forces d'attraction est en proportion directe avec le nombre d'électrons libres non-appariés. Ainsi, la présence d'électrons libres dans un matériau le définira paramagnétique ; de même leur absence définira le matériau comme diamagnétique.

Les mesures des moments magnétiques ont été effectuées au Laboratoire de Catalyse et Organométalliques de L'UMR 6226 CNRS-Université de Rennes1, France ; par un magnétomètre SQUID (super conducting quantum interference device) dans l'intervalle de température 200-300 K, avec application d'un champ magnétique de 10000 G. Les corrections diamagnétiques ont été évaluées en utilisant les constantes de Pascal. Les valeurs des moments magnétiques ont été corrigées de la contribution des gélules porte échantillons

II.3. Techniques expérimentales pour l'étude (in vitro) de l'activité biologique antibactérienne:

L'activité antibactérienne des ligands et complexes a été évaluée sur les souches bactériennes suivantes :

❖ Origine et choix des souches bactériennes :

Deux souches bactériennes de collection sont choisies pour cette étude. Elles sont généralement impliquées dans différentes pathologies infectieuses et sont à l'origine d'altération de plusieurs denrées alimentaires : il s'agit d'une bactérie à Gram positif *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (ATCC: *American Type Culture Collection*) et une autre bactérie à Gram négatif *Echerichia coli* : CIP 53.126 (CIP : *Collection Institut Pasteur de France*). Ces bactéries nous ont été fournies par le laboratoire de recherche sur la Qualité et Sécurité des aliments de la faculté des sciences biologiques et agronomiques de notre université.

❖ *Le milieu de culture :*

Le milieu de culture utilisé pour évaluer l'activité antibactérienne des ligands et complexes est l'Agar de Muller-Hinton (AMH) parce que c'est le milieu le plus employé pour les tests de sensibilité aux agents antibactériens [163-164-165].

Les souches ont été cultivées à 37°C sur milieu Mueller– Hinton agar (MHA) en boîtes de Pétri pendant 18 heures.

❖ *Préparation de la gélose Mueller–Hinton agar :*

La gélose Mueller–Hinton est un milieu solide standardisé recommandé pour l'étude de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens par la méthode de diffusion. La gélose est un milieu d'isolement. L'isolement est réalisé dans le but de contrôler la pureté d'une souche bactérienne. C'est un milieu relativement riche, mais un milieu de base qui permet la culture des bactéries non exigeantes. Une culture sur ce milieu prouve la non exigence de la souche.

Composition du milieu de culture : en grammes par litre d'eau distillée :

- ☐ Infusion de viande de boeuf.....300 mL
- ☐ Peptone de caséine.....17,5g
- ☐ Amidon de maïs..... 1,5g
- ☐ Agar.....17g

❖ *Préparation des suspensions bactériennes (des inocula bactériens tests):*

Les bactéries à tester sont ensemencées sur des boîtes de Pétri contenant la gélose nutritive, incubées pendant 18 heures à 37°C, afin d'obtenir une culture jeune des bactéries et des colonies isolées. A partir de ces boîtes, quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques sont inoculées dans 5ml d'eau physiologique stérile à 0.9% de sel (NaCl) [66]. La suspension bactérienne ainsi préparée, est bien homogénéisée et ajustée à une turbidité qui correspond au 0.5 McFarland (équivalent de 10^8 unités formant colonie par millilitre (CFU/ml) [166].

❖ *Détermination de la sensibilité Bactérienne aux antibiotiques :*

Méthode de diffusion sur gélose en milieu solide

L'évaluation de l'activité antibactérienne de nos ligands et complexes est réalisée par la méthode de diffusion en milieu solide (méthode des disques), en raison de sa simplicité et son efficacité pour tester la sensibilité des bactéries. Son principe consiste à mesurer le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance microbienne autour d'une source d'antibiotique déposée à la surface d'une gélose. La méthode de diffusion des disques appliquée est celle décrite par Mayachiew & Devahastin (2008); Gachkar *et al.* (2006) et Hussain *et al.* (2010) [163-164-165].

- En premier lieu, la technique de diffusion sur gélose *Mueller-Hinton agar* est utilisée en boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre qui sontensemencées avec 100 μ L de suspension bactérienne déjà préparée.
- En suite, des disques stériles en papier Wattman de 6 mm de diamètre sont déposés à la surface de ces boîtes de pétri.
- Puis, les différents ligands et complexes à tester ont été solubilisés dans le DMSO à une concentration de 20mg/ml. On prélève 5 μ l de chaque solution de ces produits (ligands et complexes) et on la dépose respectivement sur ces disques stériles dans la boîte de pétri. Ces derniers seront imbibés de solution à tester.

L'activité antibactérienne est évaluée par mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque au millimètre près. L'Oxytétracycline (30mg/disque. Himedia Laboratories, Mumbai, India) a été utilisée comme témoin positif, ce choix est dû à son large spectre d'action contre de nombreuses maladies infectieuses ; par contre le témoin négatif est une solution de solvant pur de DMSO.

Les boîtes sont maintenues à 4°C pendant 1h pour une période de prédiffusion des contenus des disques [167], par la suite elles ont été incubées à l'étuve à 37 °C pendant 24 h. Les manipulations sont réalisées en triplicatas pour s'assurer de la fiabilité des résultats.

L'activité antibactérienne des complexes a été comparée à celle des ligands seuls, afin de déterminer l'effet de la complexation sur l'éventuelle activité des ligands.

❖ **Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) :**

Pour déterminer ces (CMI) des molécules de ligands et complexes testées, nous avons procédé à la dilution de demi en demi à partir de la concentration initiale de telle sorte à avoir les concentrations suivantes : 20 ; 10 ; 5 ; 2,5 ; 1,25 ; 0,62 ; 0,31mg/ml. Par la suite, le test d'activité antibactérienne est réalisé pour chaque concentration selon la méthode de diffusion

des disques décrite précédemment. La lecture est réalisée en mesurant le diamètre des zones d'inhibition de croissance autour des disques au millimètre près pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour chaque molécule étudiée.

Chapitre -III- :

***Synthèse, Analyse et Caractérisation
de Nouveaux
Ligands Hétérocycliques***

Introduction :

Récemment, un intérêt très fort a été porté à la fluoration sélective de molécules organiques présentant une activité biologique. La substitution d'atomes d'hydrogène ou d'oxygène dans une molécule par un atome de fluor se traduit le plus souvent par une amélioration significative de son profil pharmacologique et de sa stabilité, en particulier vis-à-vis de l'hydrolyse ou à l'oxydation. Cette possibilité de moduler l'activité d'une molécule par introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor est très exploitée en chimie médicinale et ceci explique l'effort important consacré durant ces quinze dernières années à la conception et la synthèse de nouvelles molécules organiques fluorées.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié une nouvelle voie de synthèse d'oligomères π -conjugués fluorés (les diades, triades et tétrades) ; qui sont des fragments spécifiques incorporant un fluorobenzène dans les composés polyhétéroaromatiques. Cette nouvelle stratégie de synthèse implique seulement des arylations itérative de liaisons C-H catalysée au palladium en deux étapes. Dans une première étape, l'arylation d'hétéroarènes est catalysée par $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ régiosélectivement en utilisant les chlorures de benzènesulfonyle fluorés en tant que partenaires de couplage, permettent la formation de polyfluorobenzènes heteroarylés. Ensuite, les étapes impliquent l'arylation directe avec des bromures d'aryle catalysées par $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ pour donner les composés polyhétéroaromatiques de type triade ou tétrade via activation régiosélective de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$.

III.1. Etude de la réactivité de chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées:

Dans le but de développer de nouveaux systèmes d'oligomères π -conjugués fluorés, nous avons commencé notre investigation par la synthèse d'un ensemble d'hétéroarènes portant un motif 2,3,4-trifluorobenzène (schéma III.1). Nous avons alors réalisé une réaction de couplage direct de désulfonation par action de chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl sur des hétéroarènes différemment substitués. En utilisant les mêmes conditions réactionnelles rapportées par l'équipe de Doucet ; qui consiste à l'emploi d'une quantité catalytique de 5% en moles de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ en présence de 3 équivalents de carbonate de lithium (Li_2CO_3) au reflux dans le dioxane à 140 °C pendant 48h. La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous :

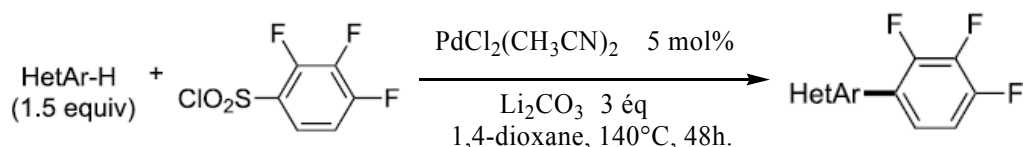


Schéma III.1: Réaction de désulfonylation directe catalysée au Pd d'hétéroarènes en utilisant le chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl comme agent de couplage.

Dans un premier temps, nous avons étudié la réactivité du chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl avec les dérivés du furane tels que le **2-*n*-butylfurane** et le **benzofurane**. Cette arène fluorée a montré une bonne réactivité avec ces hétéroarènes. Les produits de couplage obtenus **1a** est arylé en C5 et **2a** est arylé en C2 avec des rendements de 86% et 78% respectivement. On a également utilisé le **menthofurane**, pour lequel seule la position C2 est disponible. Mis en réaction avec le chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl, il a donné le produit **3a** avec un rendement de 84%.

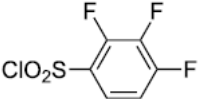
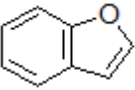
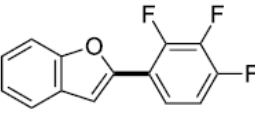
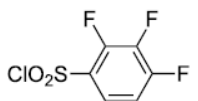
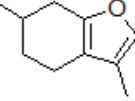
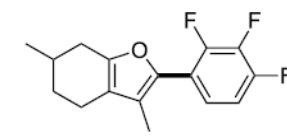
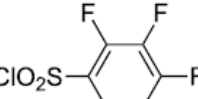
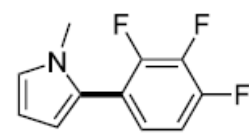
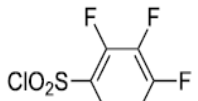
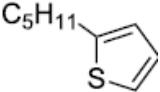
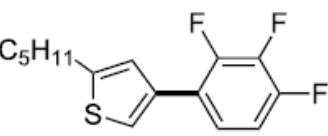
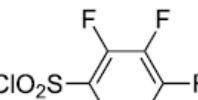
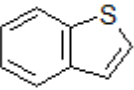
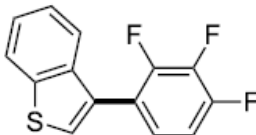
Puis, en utilisant les mêmes conditions de réaction, nous avons examiné la réactivité du chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl avec le ***N*-méthylpyrrole** qui a donné le produit **4a** : le pyrrole 1-méthyl-2-(2,3,4-trifluorophényl) avec un rendement de 91%. Il est important de noter que 4 équivalents de *N*-méthylpyrrole ont été utilisés pour empêcher la formation du pyrrole 2,5-diarylé en tant que produit secondaire.

Enfin, la réactivité du chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl a été testée à la fois avec le **pentylthiophène** et **2-benzothiophène**. Les produits **5a** et **6a** issus d'une arylation en position β de l'atome de soufre ont été obtenus avec des rendements de 76% et 82% respectivement. En particulier, le dérivé de thiophène est régiosélectivement arylé en position C4 et le benzothiophène en position C3, qui sont des positions difficiles à fonctionnaliser à l'aide de bromures d'aryle en tant que partenaires de couplage [168].

L'ensemble des résultats obtenus sont réunis dans le (Tableau 1) suivant :

Tableau 1 : Produits et rendements obtenus par arylation directe du chlorure 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl :

Composé	Agent de couplage	Hétéroarène	Produits	Rdt%	
1				1a	86%

2				2a	78%
3				3a	84%
4				4a	91%
5				5a	76%
6				6a	82%

III.2. Etude de la réactivité des substrats 1a-6a *via* une seconde arylation directe avec des bromures d'aryle :

Les substrats **1a-6a**, diades fluorées obtenus précédemment contiennent plusieurs liaisons C-H réactives qui peuvent être exploitées dans la synthèse de nouvelles molécules d'oligomères fluorées en utilisant les bromures d'aryle en tant que partenaires de couplage lors d'arylations directes catalysés au palladium.

La régiosélectivité de cette réaction avec ces partenaires de couplage mérite d'être étudiée. Par exemple les produits (2,3,4-trifluorophényl) furannes **1a** et **2a** présentent, respectivement, deux et trois liaisons C-H, qui sont susceptibles de réagir sous conditions d'arylation directe pallado-catalysée (schémas III.2 à III.8), à savoir la liaison C-H en position *ortho* par rapport à l'atome de fluor, et les liaisons C-H en positions C3 ou C4 du (benzo)furan (schéma III.4).

Pour cela, nous avons donc envisagé de procéder à une deuxième arylation sous les conditions de réaction que nous avons précédemment décrites pour les aryations directes des fluorobenzènes [74-169] et C3-arylation des furannes [170-171], qui consiste à employer 2% en moles de PdCl(C₃H₅)(dppb) comme catalyseur associé à KOAc comme base dans le DMA à 150°C et cela pendant 16h.

III.2.1- Régiosélectivité de l'arylation directe Pd-catalysée de (2,3,4 trifluorophényl) dérivés de furanes :

- a)- Lors de la seconde arylation directe de dérivés de (2,3,4 trifluorophényl)furanes catalysée au palladium, nous avons constaté que le 2-butyl-5-(2,3,4 trifluorophényl)furane (**1a**) a été préférentiellement arylé sur le cycle déficitaire en électrons, quel que soit le bromure d'aryle utilisé. Pour des exemples :
- En utilisant du 4-bromobenzonitrile ou l'éthyle 4-bromobenzoate ; les produits de couplage obtenus **7a** et **8a** ont été isolés avec des rendements de 70% et 64% respectivement (Schéma III.2). Cependant, d'autres régioisomères ont été détectés sur les mélanges bruts à des rendements très faibles de (11 à 16%), qui résultent de l'activation d'une liaison C-H du groupe furyle.

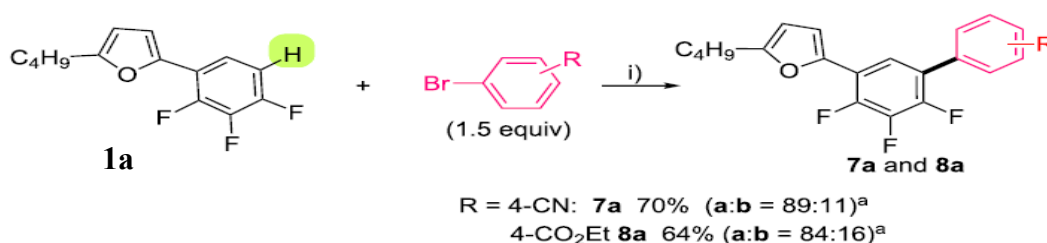


Schéma III.2: Seconde arylation directe Pd-catalysée du 2-butyl-5-(2,3,4trifluorophényl) furane avec le 4-bromobenzonitrile et l'éthyle 4-bromobenzoate. i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAc, DMA, 150°C, 16 h. [a] Régiosélectivité (a:b) Rapport déterminé à partir de brut RMN ^1H .

- Contrairement aux exemples précédents, lorsque la réaction est effectuée avec du bromure d'hétéroaryle tel que la 3-bromopyridine, les produits obtenus sont les deux régioisomères **9a** et **9b** dans un rapport 45:55 (Schéma III.3).

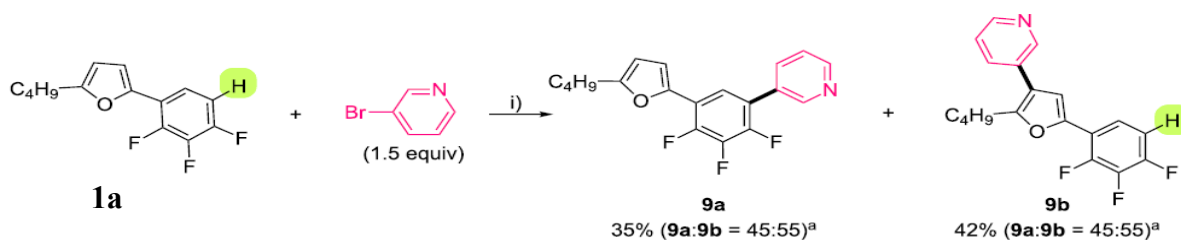


Schéma III.3: Seconde arylation directe Pd-catalysée du 2-butyl-5-(2,3,4 trifluorophényl)furane avec la 3-bromopyridine. i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAc, DMA, 150°C, 16 h. [a] Régiosélectivité (a:b) Rapport déterminé à partir de brut RMN ^1H .

b)- D'autre part, il est bien connu dans la littérature, que la liaison C-H à la position C-3 du benzofurane catalysée au palladium est très réactive par arylation directe avec des halogénures d'aryle [171-173]. Une tendance similaire a été observée lors d'emploi du 2-

(2,3,4-trifluorophényl)benzofurane (**2a**) comme réactif de départ dans une seconde arylation directe catalysée au palladium avec le 4-bromobenzonitrile (Schéma III.4). Le produit **10b** obtenu est arylé en C-3 avec un rendement de 58% et avec 92% de régiosélectivité.

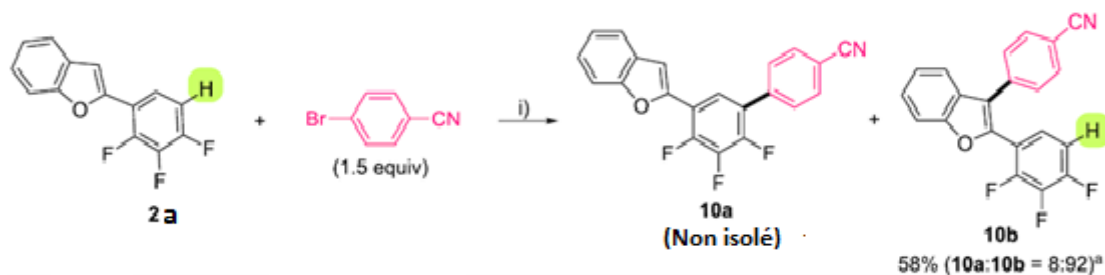


Schéma III.4 : Seconde arylation directe Pd-catalysée du (2,3,4 trifluorophényl)benzofurane avec le 4-bromobenzonitrile. i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAc, DMA, 150°C , 16 h. [a] Régiosélectivité (a:b) Rapport déterminé à partir de brut RMN ^1H .

c)- Par la suite, des hétéroaryles en triades avec noyau trifluorobenzène ont été synthétisés en utilisant le 2-(2-(2,3,4-trifluorophényl)-menthofurane (**3a**), dans lequel les liaisons C-H réactives ne sont présentes que sur l'unité de trifluorobenzène. Les deux réactifs 4-bromobenzonitrile ou 4-bromonitrobenzène ont donné les produits arylés **11a** et **12a** avec de bons rendements, tandis que le produit de couplage **13a** avec le 4-bromotoluène a été isolé avec un rendement de 35% (Schéma III.5). Ce rendement inférieur peut être expliqué par une addition oxydation lente au palladium avec ce bromure d'aryle riche en électrons.

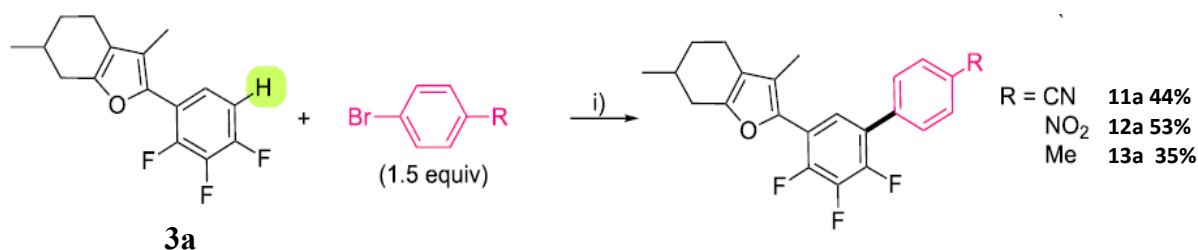
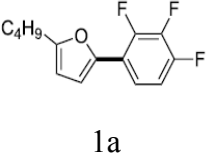
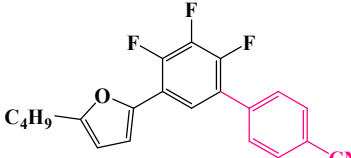
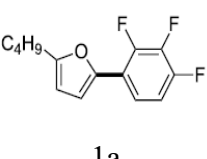
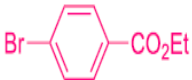
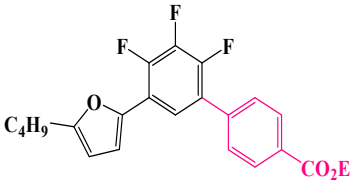
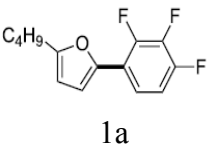
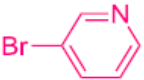
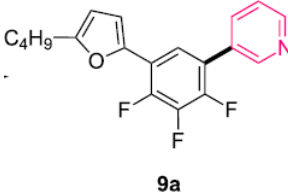
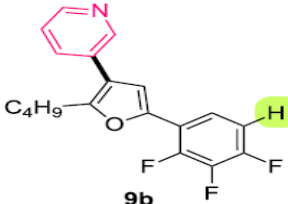
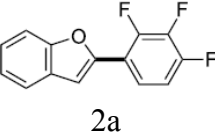
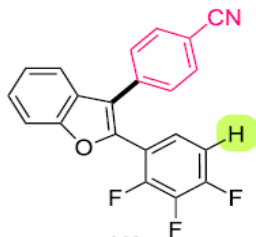
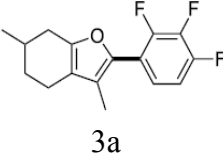
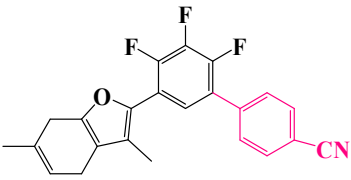
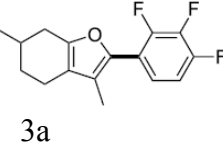
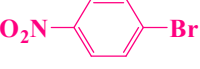
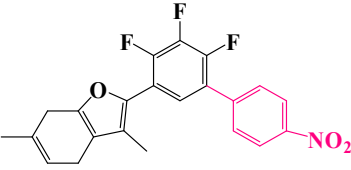
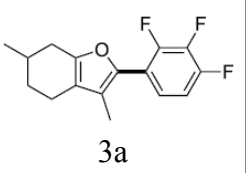
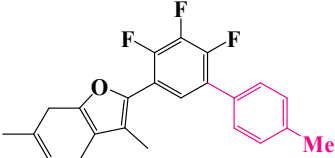


Schéma III.5 : Seconde arylation directe Pd-catalysée du (2,3,4-trifluorophényl)menthofurane (**3a**) avec le 4-bromobenzonitrile, le 4-bromonitrobenzène et le 4-bromotoluène. i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAc, DMA, 150°C , 16 h.

Il est à noter que l'ensemble des résultats obtenus sont représentés dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 3 : Produits et rendements obtenus pour l'arylation directe des substrats **1a-3a** :

Composé :	Agent de couplage	Bromure d'aryle.	Produits.	Rdt%	
1	 1a		 7a	70%	
2	 1a		 8a	64%	
3	 1a		 9a  9b	35%	42%
4	 2a		 10b	58%	
5	 3a		 11a	44%	
6	 3a		 12a	53%	

7	 3a	 Me-Br	 13a	35%
---	---	--	---	-----

III.2. 2- régiosélectivité de l'arylation directe Pd-catalysée du (2,3,4-trifluorophényl) pyrrole (4a):

Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité du substrat (4a) 1-méthyl-2-(2,3,4-trifluorophényl)pyrrole dans une seconde arylation directe avec le 4-bromobenzonitrile comme partenaire de couplage (**schéma III.6**), tout en utilisant les mêmes conditions réactionnelles : du $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ comme catalyseur et KOAc comme base dans le DMAc à 150°C. Il s'est avéré que la position C5 de l'unité de pyrrole a été arylée avec une régiosélectivité totale et avec un rendement de 82%, tandis que la liaison C-H en position C-5' de l'unité trifluorobenzène reste intacte. De plus, dans des conditions réactionnelles similaires, en utilisant du 4-bromobenzaldéhyde ou 4-bromopyridine en tant que partenaires de couplage, la C-H arylation sur le fragment de trifluorobenzène n'a pas eu lieu.

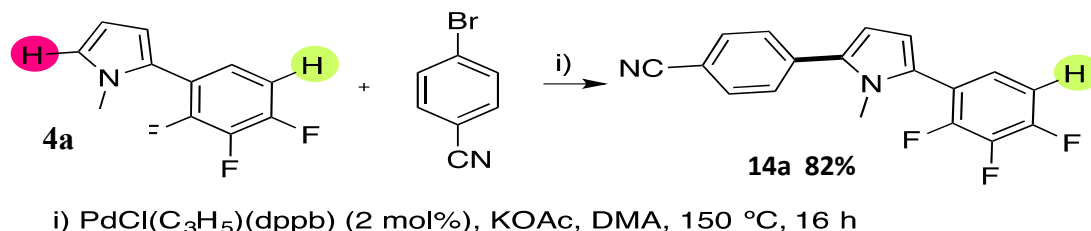
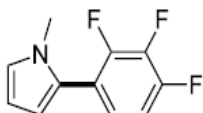
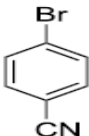
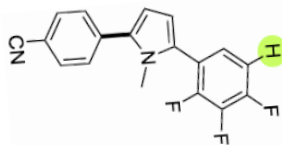


Schéma III.6 : Seconde arylation directe Pd-catalysée de 1-méthyl-2-(2,3,4-trifluorophényl) pyrrole (4a) avec le 4-bromobenzonitrile comme partenaire de couplage.

Les résultats sont réunis dans le tableau3ci-dessous:

Tableau 3 : Produits et rendements obtenus par arylation directe de substrat (4a).

Composé	Agent de couplage.	Bromure d'aryle.	Produits.		Rdt%
1	 4a		 14a	82%	

III.2. 3- régiosélectivité de l'arylation directe Pd-catalysée de (2,3,4-trifluorophényl) dérivés de thiophène :

Puis nous avons examiné la réactivité des substrats **5a** et **6a** (3-(2,3,4-trifluorophényl) dérivés de thiophène) catalysés au palladium par arylation directe en utilisant les mêmes conditions de réaction. Pour exemples :

- Le couplage direct du 4-bromobenzonitrile avec le 2-pentyl-4-(2,3,4-trifluorophényl) thiophène (**5a**), fonctionne comme attendu. En effet ce substrat présente une liaison C-H très réactive au niveau du groupe thiényle en position C5. L'arylation régiosélective a eu lieu donc à cette position, tandis que les liaisons C-H sur l'unité de trifluorobenzène sont restées intactes (**Schéma III.7**). Le produit obtenu **15a** est une triade à base de thiophène C2 et C3 diarylé avec un rendement de 68%.

- Ensuite, nous avons effectué une troisième arylation itérative directe catalysée au palladium à partir du produit **15a** précédent et du 4-bromobenzaldéhyde comme partenaire de couplage et cela en utilisant les mêmes conditions de réaction. L'arylation a eu lieu en position *ortho* de l'atome de fluor et adonné le produit **16a** avec un rendement de 60% (**Schéma III.7**).

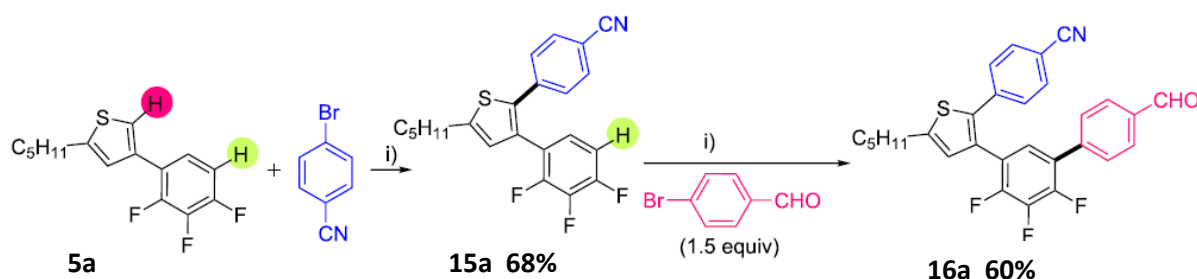


Schéma III.7: Arylation directe Pd-catalysée régiosélective du 2-pentyl-4-(2,3,4-trifluorophényl)thiophène (**5a**). i) PdCl(C₃H₅)(dppb) (2% en moles), KOAc, DMA, 150°C, 16 h.

- Nous avons procédé à un processus itératif d'arylation de la liaison C-H semblable au précédent mais cette fois ci à partir du substrat (**6a**) 3-(2,3,4-trifluoro-phényl)benzothiophène (**Schéma III.8**). La première arylation directe est effectuée en utilisant l'éthyl de 4-bromobenzoate comme partenaire de couplage. L'arylation est survenue sur la liaison benzothiényne C-H pour donner le produit **17a** qui est une triade de benzothiophène diarylé en C2 et C3 avec un bon rendement de 73%. Par la suite, nous avons réalisé de la même façon que précédemment une deuxième arylation directe avec le 4-bromobenzonitrile, qui a permis la formation du composé **18a** avec 53% de rendement.

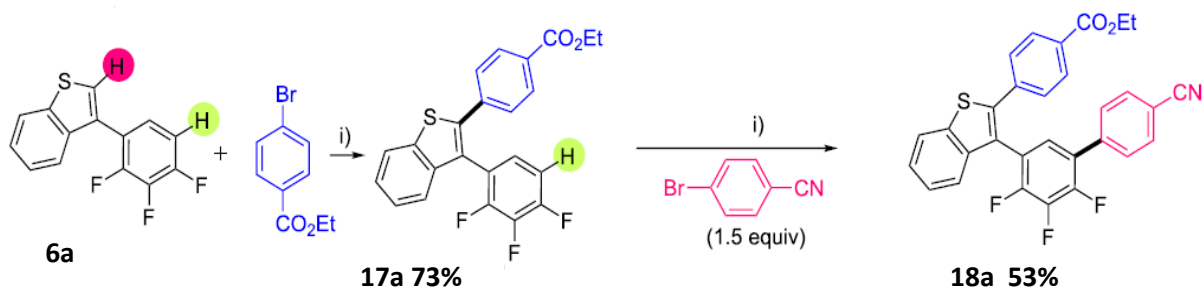


Schéma III.8: Arylation directe Pd-catalysée régiosélective du 3-(2,3,4-trifluorophényl)benzothiophène (**6a**). i) PdCl(C₃H₅)(dppb) (2% en moles), KOAc, DMA, 150°C, 16 h.

Il est à noter que l'ensemble des résultats obtenus sont représentés dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Produits et rendements obtenus pour une seconde arylation directe catalysée au Palladium des substrats (**5a-6a**) avec des bromures d'aryle comme partenaires de couplage:

Composé.	Agents de couplage.	Bromures d'aryle.	Produits.	Rdt %
1				15a 68%
2				16a 60%
3				17a 73%
4				18a 53%

III.3. Etude de la réactivité des chlorures de difluorobenzènesulfonyle vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées:

Ayant démontré que l'arylation directe itérative catalysée au palladium pouvait être une voie de synthèse efficace pour la synthèse de triades (hétéro)aryles contenant un noyau trifluorobenzène, nous avons décidé alors de tourner notre attention vers la synthèse des triades (hétéro) arylées contenant au cœur une unité de difluorobenzène.

Pour cela comme précédemment, nous avons synthétisé un ensemble de difluorobenzène-hétéroarènes substitués en utilisant nos conditions réactionnelles précédentes par couplage désulfonylant direct catalysées au palladium (**schéma III.9**). Pour exemples :

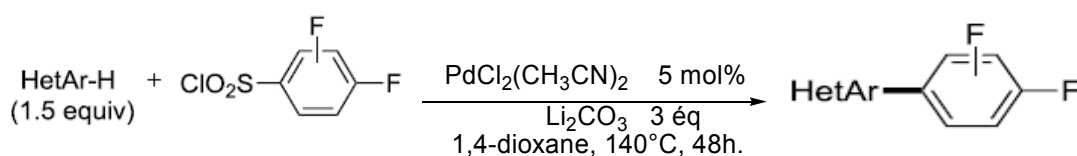


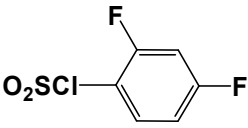
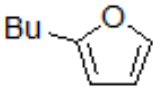
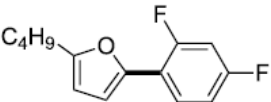
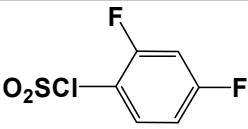
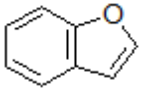
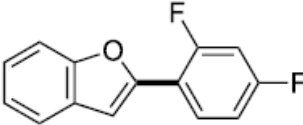
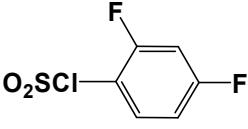
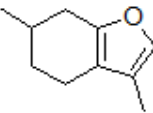
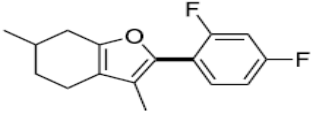
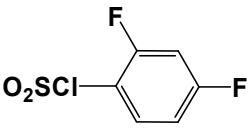
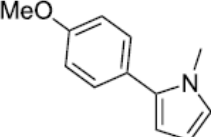
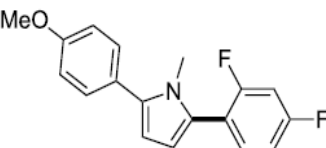
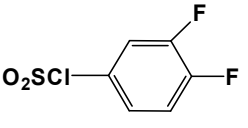
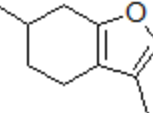
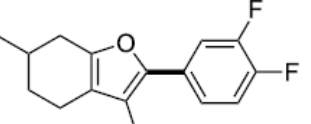
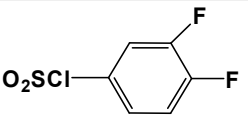
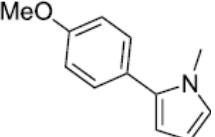
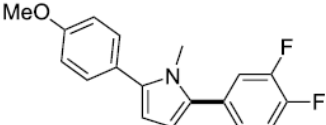
Schéma III.9 : Réaction de désulfonylation directe catalysée au Pd des hétéroarènes en utilisant les chlorures de difluorobenzènesulfonyles comme agent de couplage.

- Dans un premier temps, nous avons procédé à l'arylation désulfonylante du chlorure de 2,4-difluorobenzènesulfonyle avec les dérivés du furane. Il a été efficacement couplé avec le 2-*n*-butylfurane, le benzofurane, et le menthofurane en donnant des diades fluorées du furanne arylées en C2 (**19a-21a**) avec des rendements de 64-68 % (Tableau 5).

- Puis, nous avons étudié la réactivité du chlorure de 2,4-difluorobenzènesulfonyle avec l'acide 2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole, dans lequel l'une des liaisons C-H très réactives. Il est soumis par la suite à la même réaction de couplage désulfonylant précédente permettant la formation du produit **22a**, qui est un pyrrole C2, C5-diarylé avec un bon rendement de 87% (Tableau 5).

- Ensuite, nous avons également utilisé le chlorure de 3,4-difluorobenzènesulfonyle qui a montré une excellente réactivité tant que partenaire de couplage désulfonylant avec le menthofurane et le 2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole. Les hétéroarènes arylés **23a** et **24a** ont été obtenus avec des rendements de 82% et 79% respectivement (Tableau 5).

Tableau 5 : Produits et rendements obtenus par réaction désulfonylate directe catalysée au Pd des hétéroarènes en utilisant les chlorures de difluorobenzènesulfonyl comme agent de couplage.

Composé	Agent de couplage.	Hétéroarène.	Produits.	Rdt%
1				19a 68%
2				20a 64%
3				21a 82%
4				22a 87%
5				23a 82%
6				24a 79%

III.4. Etude de la réactivité des substrats 19a-24a vis-à-vis d'une seconde arylation directe catalysée au Pd avec des bromures d'aryles :

Les substrats (**19a-24a**) obtenus dans la première réaction sont des C2-(difluorophényl) hétéroarènes qui peuvent être utiles pour la synthèse de nouvelles molécules d'oligomères fluorées. Nous avons alors étudié leurs réactivité dans une seconde arylation directe catalysée au Pd en utilisant $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ comme catalyseur en présence de KOAc comme base et de bromure d'aryle en tant que partenaire de couplage (Tableau 6).

- En premier lieu, nous avons commencé notre investigation sur le substrat (**23a**), 2-(3,4-difluorophényl)menthofurane, qui possède deux liaisons C-H en position *ortho* de l'atome de fluor qui peuvent être activées et arylées sous les mêmes conditions de réaction; et cela en utilisant le 4-bromobenzaldéhyde comme partenaire de couplage (Schéma III.10). Un mélange de deux régioisomères avec un rapport (82:18) a été obtenu, et le produit **25a** est le régioisomère obtenu majoritairement par l'activation de la liaison C-H la moins encombrée en position C5. Ce produit est ainsi isolé après purification par chromatographie avec un rendement de 53% de produit pur.

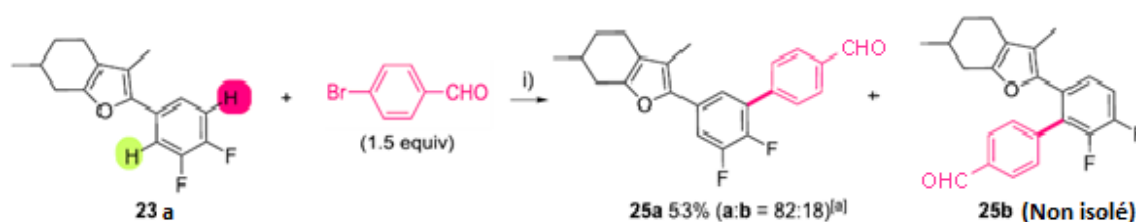


Schéma III.10: Deuxième arylation directe Pd-catalysée régiosélective du 2-(3,4-difluorophényl)menthofurane (**23a**). i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)_2(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAC, DMA, 150 °C, 16 h. [a] C5/C2 rapport régioisomères déterminé sur le brut RMN ^1H .

- Puis nous avons effectué une autre réaction d'arylation en utilisant de l'éthyl 4-bromobenzoate comme partenaire de couplage, avec le substrat 2-(2,4-difluorophényl)menthofurane (**21a**) dont la position flanquée de deux atomes de fluor est la plus réactive ; ainsi seul le régioisomère **26a** a été observé par GC-MS et RMN ^1H du brut et il a été isolé avec rendement de 68% (Schéma III.11).

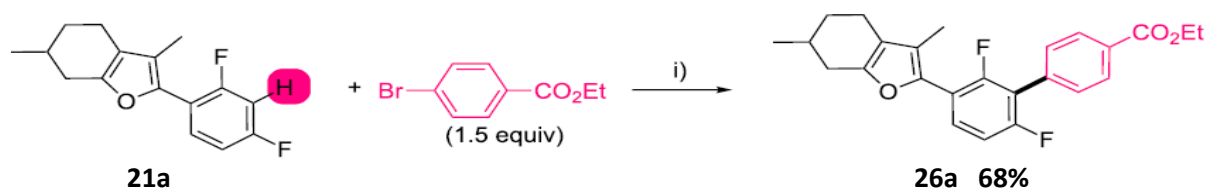


Schéma III.11: Deuxième arylation directe Pd-catalysée régiosélective du 2-(2,4-difluorophényl)menthofurane (**21a**). i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)_2(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAC, DMA, 150 °C, 16 h.

- Ensuite, nous avons tourné nos recherches vers l'utilisation d'un substrat plus imprévisible, le 2-butyl-5-(2,4-difluorophényl)furane (**19a**) avec du 4-bromobenzonitrile comme partenaire de couplage. Un mélange de trois régioisomères a été formé avec un rapport de (61:32:7). Seul le produit **27a** régioisomère majeur, dans lequel l'arylation a eu lieu à la liaison C-H flanquée par les deux atomes de fluor, a été isolé sous forme pure (Schéma

III.12). Par contre les autres régioisomères pourraient résulter de l'activation d'une liaison C-H sur le cycle furane et d'une liaison C-H en position *ortho* de l'atome de fluor.

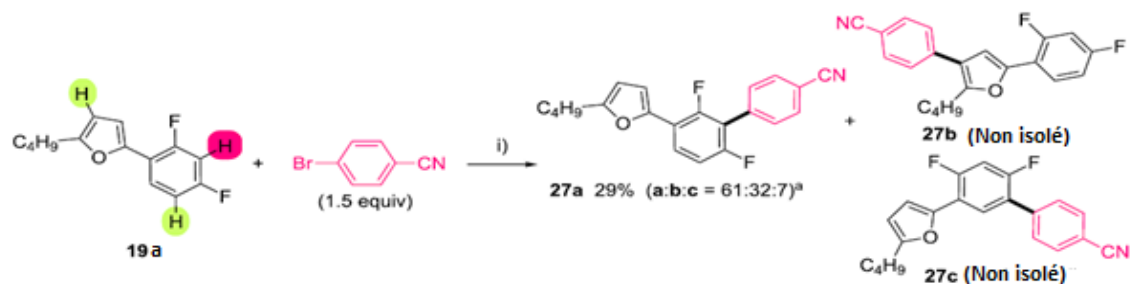


Schéma III.12: Deuxième arylation directe Pd-catalysée régiosélective du 2-butyl-5-(2,4-difluorophényl)furanne (**19a**). i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAC, DMA, 150 °C, 16 h ; **a**: rapport C3'/C3/C5' de régioisomères déterminé RMN ^1H brut.

- En continuation de nos travaux nous avons étudié la réactivité du 2-(2,4-difluorophényl)benzofurane (**20a**) avec la 3-bromoquinoline dans les mêmes conditions de réaction utilisées précédemment (Schéma III.13). Nous avons été surpris du résultat, contrairement au substrat (**2a**) (2,3,4-trifluorophényl) benzofuranne pour lequel la liaison benzofuryle C-H en position C3 est la plus réactive, la réaction d'arylation directe sur le substrat **20a** a eu lieu exclusivement entre les deux atomes de fluor pour donner l'hétéroaryle **28a** avec un rendement de 56%, et cela sans activation de la liaison C-H en position C3 du noyau benzofurane. Nous avons imputé cette modification de régiosélectivité à l'acidité élevée de la liaison C-H flanquée par les deux atomes de fluor.

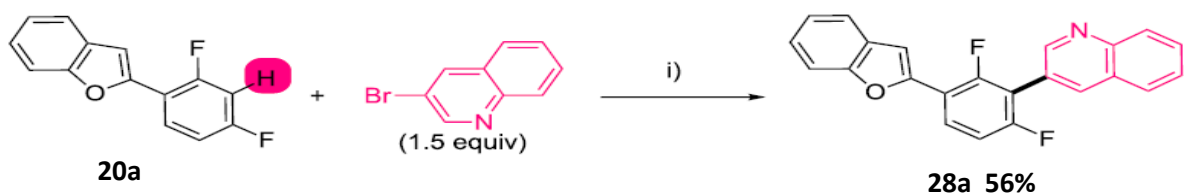


Schéma III.13: Deuxième arylation directe Pd-catalysée régiosélective du 2-(2,4-difluorophényl)benzofurane (**20a**). i) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), KOAC, DMA, 150 °C, 16 h.

- Ensuite, nous avons examiné la régiosélectivité de la deuxième arylation directe Pd-catalysée avec les substrats 2-(2,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (**22a**) et 2-(3,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (**24a**). Comme on s'y attendait, d'une part, en présence du motif 2,4-difluorophényle, l'arylation sur le substrat **22a** en utilisant la 3-bromoquinoline comme partenaire de couplage, a eu lieu exclusivement entre les deux atomes de fluor pour permettre la formation du produit **29** avec un rendement de 51% (Schéma III.14). Par contre, lorsque le dérivé de pyrrole porte un motif 3,4-

difluorophényle, l'arylation sur le substrat **24a** conduit à deux régioisomères qui ont été formées dans un rapport de (90:10). Le régioisomère majoritaire est le produit **29a** (Schéma III.15) obtenu suite à l'activation de la position la moins encombrée. Il a été isolé avec un rendement de 47%.

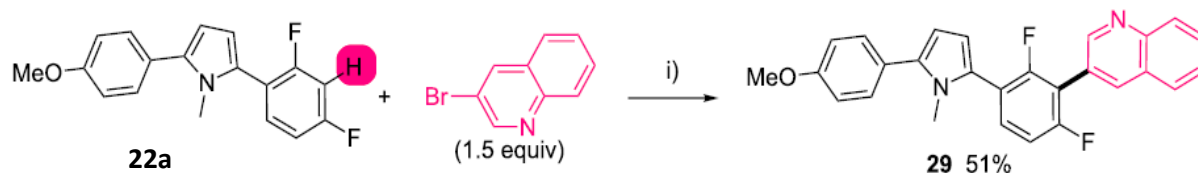


Schéma III.14: Deuxième arylation directe Pd-catalysée régiosélective du 2-(2,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (**22a**).
i) PdCl(C₃H₅)(dppb) (2% en moles), KOAC, DMA, 150 °C, 16 h.

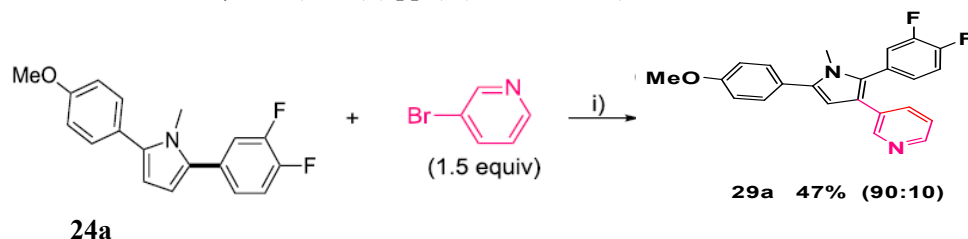
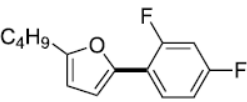
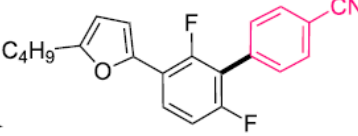
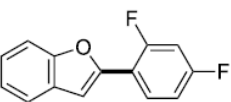
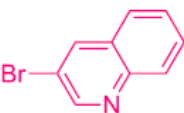
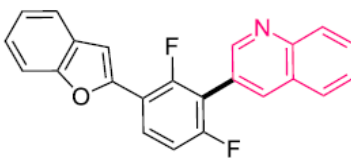
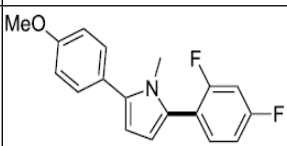
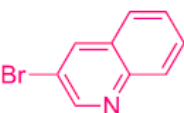
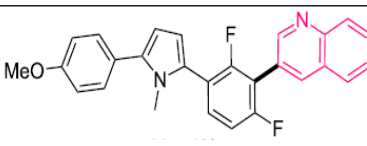
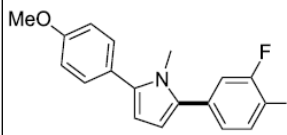
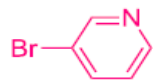
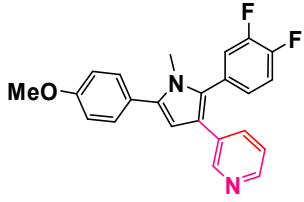


Schéma III.15: Deuxième arylation directe Pd-catalysée régiosélective de 2-(3,4-difluorophényl) – 5 – (4 – méthoxyphényl) – 1 – méthylpyrrole (**24a**).
i) PdCl(C₃H₅)(dppb) (2% en moles), KOAC, DMA, 150 °C, 16 h.

L'ensemble des résultats obtenus est illustré dans le Tableau 6 suivant :

Tableau 6: Produits et rendements obtenus lors d'une seconde arylation directe catalysée au Palladium des substrats (**19a à 24a**) avec des bromures d'aryle comme partenaires de couplage.

Comp osé :	Agent de couplages.	Bromures d'aryle.	Produits.	Rdt %
1				53%
2				68%

3	 19a			27a	29%
4	 20a			28a	56%
5	 22a			29	51%
6	 24a		 29a 47% (90:10)	29a	47%

III.5. Etude de la réactivité du chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzène-sulfonyle vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées:

Nous avons porté notre attention également lors de l'étude de l'arylation directe itérative sur la construction de nouveaux fragments d'oligomères fluorés avec des hétéroaryles en triades, tétrades contenant cette fois-ci un motif phényle mono-fluoré (Schéma III.16 et III.17). En 2006, il a été démontré que l'arylation directe catalysée au palladium avec des produits fluorobenzène conduit à un rendement très faible [174]. Nous avons basé nos recherches sur des travaux précédents dans lesquels nous avons démontré qu'un halogène tel que le chlore ou le brome en position C3 ou C4 de l'atome du fluor améliore sa réactivité [175]. Nous avons décidé dans ce cas d'utiliser le chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzène-sulfonyle comme premier agent d'arylation.

Pour commencer, nous avons tout d'abord sélectionné le menthofurane comme matériau de départ pour la synthèse des hétéroaryles en triades (schéma III.17). Sous les mêmes conditions de réaction de désulfonylation directe précédentes, le produit 2-(2-chloro-4-fluorophényl)menthofurane (**30a**) a été obtenu avec un rendement de 74% (Schéma III.16).

Puis nous avons procédé à une deuxième arylation directe en utilisant 2% en moles de $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ comme catalyseur et du KOAc comme base dans le DMA à 150°C avec le 4-bromobenzaldehyde comme partenaire de couplage. Nous étions satisfaits de constater qu'un seul régioisomère a été formé. En effet l'arylation est exclusivement produite sur la liaison C-H entre le fluor et l'atome de chlore. La triade désirée (**31a**) a été isolée avec un rendement modéré, en raison de la formation d'une quantité relativement importante de produit d'homocouplage du bromure d'aryle (Schéma III.16).

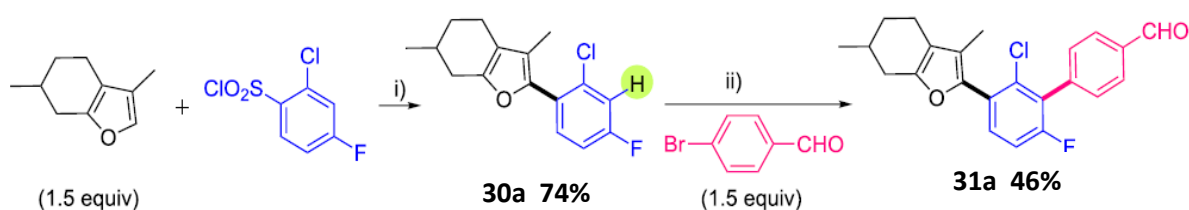


Schéma16: Arylations directes itératives catalysées au Pd d'hétéroarènes-fluorobenzène.

i) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5% en moles), Li_2CO_3 (3 équivalent), 1,4-dioxane, 140°C , 48h.

ii) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), de KOAc (2 équivalent.), DMA, 150°C , 16h.

D'autre part, nous avons procédé à l'arylation séquentielle similaire de la liaison C-H du 2-pentylthiophène comme matériau de départ (schéma III.17). Le couplage désulfonylant a eu lieu sur la position C4 attendue pour donner le produit 4-(2-chloro-4-fluorophényl)-2-pentylthiophène (**32a**) avec un rendement de 78%. Ensuite, nous avons trouvé que la liaison C-H du groupe thiényl en position C5 réagit plus rapidement que la liaison C-H du groupe phényle en position *ortho* par rapport à l'atome de chlore et de fluor. En effet, en utilisant la 3-bromoquinoléine comme partenaire de couplage, le composé hétéroaryle triade (**33a**) a été obtenu avec un rendement de 73% sous forme d'un seul régioisomère.

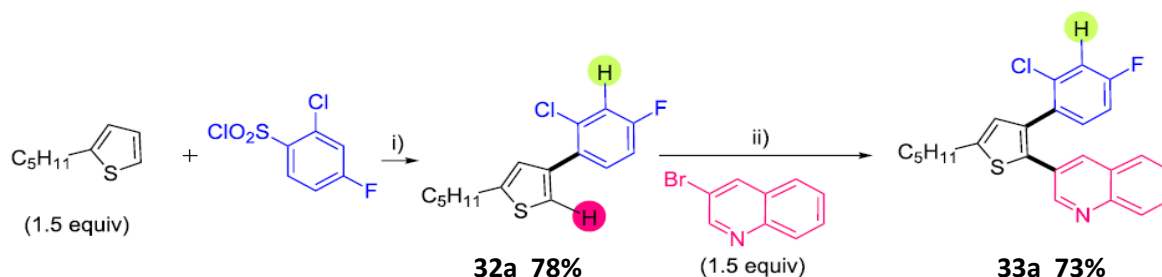
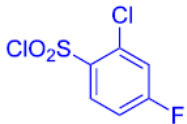
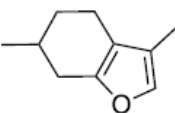
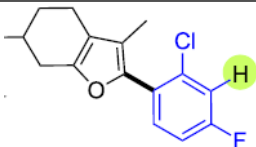
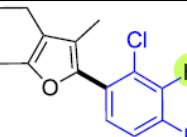
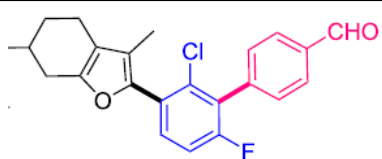
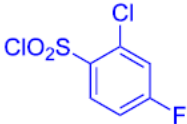
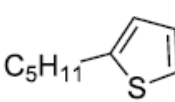
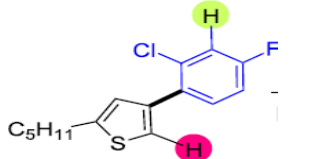
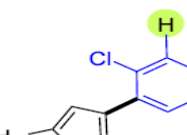
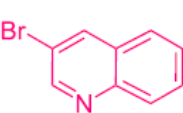
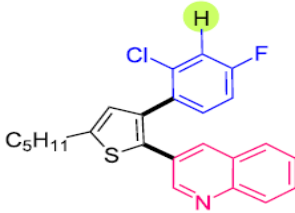


Schéma III.17: Arylations directes itératives catalysées au Pd d'hétéroarènes-fluorobenzène

triades et tétrade. i) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5% en moles), Li_2CO_3 (3 équivalent), le 1,4-dioxane, 140°C , 48h. ii) $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (2% en moles), de KOAc (2 équivalent.), DMA, 150°C , 16h.

Les résultats obtenus sont réunis dans le Tableau 7 ci-dessous:

Tableau 7: Produits et rendements obtenus pour les arylations directes catalysées au Palladium en utilisant du chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzène-sulfonyle comme agent de couplage.

Composé	Agent de couplages.	Hétéroarène + Bromures d'aryle.	Produits.	Rdt %
1				74%
2	 30a			46%
3				78%
4	 32a			73%

III.6. Etude de la réactivité du chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle vis-à-vis des réactions de couplage pallado-catalysées:

D'un autre côté, en s'inspirant des travaux de Zhang et ses collaborateurs qui ont mis au point une méthode simple et pratique pour la synthèse d'hétéroarènes de pentafluorobenzène substitués, nous nous sommes intéressés à ce type de composés sachant que ces produits appartiennent à une classe importante de matériaux dans les dispositifs électroniques. Ces molécules ont été synthétisées par catalyse au palladium oxydante par le couplage croisé de perfluoroarènes avec des hétérocycles aromatiques [172]. Par conséquent, nous avons décidé d'étudier la réactivité du chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle dans la synthèse et la

construction d'hétéroarènes de pentafluorobenzène substitués par couplage désulfonylant direct catalysé au palladium (Schéma III.18). Alors nous avons constaté que dans les mêmes conditions de réactions précédentes, le 2-*n*-butylfurane et benzofurane ont été arylés en positions C5 ou C2 avec des rendements élevés qui sont respectivement de 82% et 79%. De plus, cette méthode a permis la synthèse des produits **34a** et **35a** ainsi que du produit **36a** arylé en position C4 du thiophène avec un rendement de 73%.

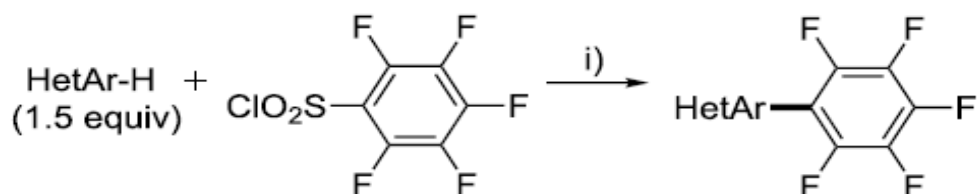


Schéma III.18: Réactivité du chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl en utilisant le couplage désulfonylant direct catalysé au Pd avec des hétéroarènes. i) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5% en moles), Li_2CO_3 (3 équiv), le 1,4-dioxane, 140°C , 48 h.

L'ensemble des résultats sont réunis dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 : Produits et rendements obtenus par une arylation directe catalysée au Palladium en utilisant du chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl comme agent de couplage.

Composé	Agent de couplages.	Hétéroarène.	Produits.	Rdt%
1			 34a	82%
2			 35a	79%
3			 36a	73%

III.7. Procédure de synthèse et caractérisation des ligands hétérocycliques :

Des ligands hétérocycliques ont été synthétisés et caractérisés en suivant la procédure générale de synthèse suivante :

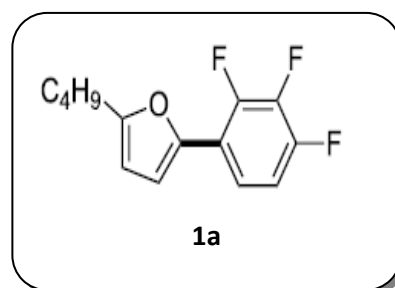
***Procédure A (arylation directe de désulfonation):** D'une manière similaire à celle décrite dans [176], dans un tube de Schlenk de 5 mL séché déjà au four, le chlorure d'arylsulfonyle (2,5 mmol), les dérivés d'hétéroarènes (3,75 mmol), le Li_2CO_3 (0,55 g, 7,5 mmol), du 1,4-dioxane (5 mL) et le bis(acétonitrile) dichloropalladium (II) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (32,3 mg, 0,125 mmol) ont été ajoutés successivement. Le mélange de réaction est sous atmosphère d'argon et maintenu sous agitation à 140°C (température de l'huile de bain) pendant 16-48 heures. Après refroidissement de la réaction à température ambiante, le mélange brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de silice pour donner les produits arylés désirés.

***Procédure B (arylation directe avec seulement les bromures d'aryle):** Selon la procédure décrite dans [177]. Dans un tube de Schlenk 5 mL séché au four au préalable, l'hétéroaryle fluoré (0,5 mmol), de bromure d'aryle (0,75 mmol, 1,5 équiv.), KOAc (100 mg, 1 mmol), du DMA (2 mL) et $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (6 mg, 0,01 mmol, 2% en moles) ont été ajoutés successivement. Le mélange de réaction est sous atmosphère d'argon et maintenu sous agitation à 150°C (température de l'huile de bain) pendant 16-48 heures. Après refroidissement de la réaction à température ambiante, le mélange brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de silice pour donner les produits arylés souhaités.

III.7.1. Ligands hétérocycliques dérivés des furanes et des chlorures d'arylsulfonyle (1^{ère} Arylation) :

❖ 2-butyl-5- (2,3,4-trifluorophényl) furane (1a):

En suivant la procédure A, le 2-n-butylfurane (525 μL , 3,75 mmol) est utilisé avec de chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyle (352 μL , 2,5 mmol). Les résidus obtenus sont purifiés par Chromatographie sur colonne de silice. Avec un mélange de (Pentane 100) pour donner le composé **1a** désiré avec un rendement de (0,547 g, 86%) sous forme d'une huile jaune pâle.



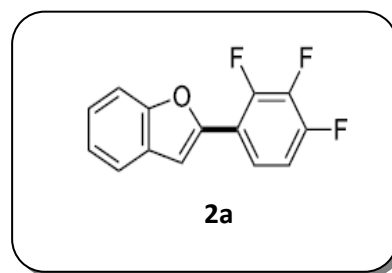
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47 (ddd, $J = 5,7, 7,8$ et $9,1$ Hz, 1H), 6,98 (ddt, $J = 2,1, 7,1$ et $9,1$ Hz, 1H), 6,71 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,68 (quint, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,42 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157,0, 149,6 (dd, $J = 11,2$ Hz et 247,1), 147,2 (dd, $J = 14,0$ Hz et 255,5), 144,3, 140,4 (td, $J = 16,1$ Hz et 247,8), 118,6, 117,3 (dd, $J = 3,7$ et 9,5 Hz), 111,9 (d, $J = 17,4$ Hz), 111,0 (d, $J = 11,4$ Hz), 107,2, 30,1, 27,7, 22,3, 13,6.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$ (254,25): C 66,14, H 5,15; Trouvée: C 66,37, H 5,29.

❖ 2-(2,3,4-trifluorophényl) benzofuranne (2a):

En suivant la procédure A, en utilisant du benzofurane (413 μL , 3,75 mmol) et du chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl (352 μL , 2,5 mmol). Le résidu a été purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (pentane, 100) pour donner le composé désiré **2a** avec un rendement (0,483 g, 78%) sous forme d'un solide blanc, son point de fusion (T.F= 120-124 ° C).



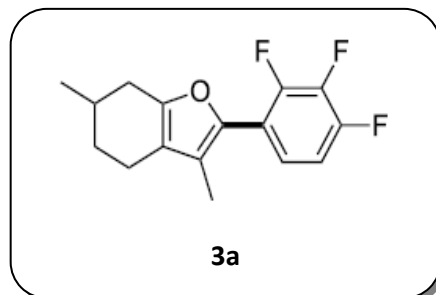
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,70 (ddd, $J = 5,8$, 7,8 et 9,1 Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 2,1$, 6,9 et 9,2 Hz , 1 H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154,1, 150,7 (dd, $J = 13,1$ et 251,3 Hz), 148,5 (dd, $J = 13,1$ et 254,0 Hz), 147,8, 140,3 (td, $J = 15,8$ et 249,3 Hz), 128,9, 125,1, 123,2, 121,4, 120,3 (DDD, $J = 3,4$, 4,3 et 8,0 Hz), 116,5 (dd, $J = 4,3$, et 8,9 Hz), 112,3 (dd, $J = 3,9$ et 17,7 Hz), 111,0 , 106,6 (d, $J = 12,2$ Hz).

HRMS (DART) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ + 249,0527$, calculée: pour $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}$; Trouvée: 249,0496.

❖ 3,6-diméthyl-2-(2,3,4-trifluorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (3a):

En suivant la procédure A, en utilisant du menthofurane (387 μL , 3,75 mmol) et le chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl (352 μL , 2,5 mmol), on purifie le résidu par une flash chromatographie sur gel de silice (pentane, 100) pour donner le composé désiré **3a** avec un rendement de (0,588 g, 84%) sous forme d'un solide blanc. Son point de fusion (T.F= 79-84°C).



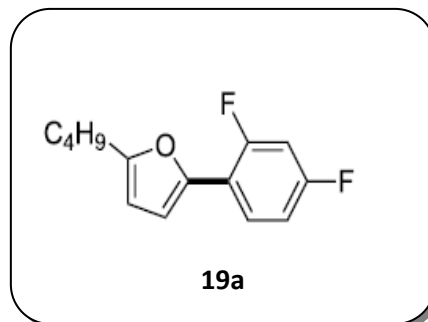
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,20 (dtd, $J = 2,6$ et 6,8 et 9,0 Hz, 1H), 6,99 (ddt, $J = 2,2$, 7,2 et 9,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 5,4$ et 16,4 Hz, 1H), 2,49 à 2,32 (m, 2H), 2,24 (dd, $J = 9,5$ et 16,5 Hz, 1H), 2,0 (d, $J = 3,1$ Hz, 3H), 1,99 à 1,92 (m, 1 H), 1,91 à 1,84 (m, 1H), 1,46 à 1,35 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151,3, 150,2 (dd, $J = 10,8$ et 240,3 Hz), 147,7 (dd, $J = 13,0$ et 240,3 Hz), 140,4 (td, $J = 15,4$ et 251,1 Hz), 140,2, 122,9 (td, $J = 3,9$ et 7,7 Hz), 119,6, 119,3, 118,1 (dd, $J = 3,5$ et 12,2 Hz), 112,0 (dd, $J = 3,9$ et 17,4 Hz), 31,4, 31,2, 29,6, 21,5, 20,1, 9,1 (d, $J = 6,7$ Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{16}H_{15}F_3O$ (280,29) : C 68,56, H 5,39; Trouvée : C 68,45, H 5,66.

❖ 2-butyl-5-(2,4-difluorophényl) furanne (19a):

En suivant la procédure A, en utilisant le 2-*n*-butylfuran (525 μ L, 3,75 mmol) et de chlorure de 2,4-difluorobenzènesulfonyl (335 μ L, 2,5 mmol), le résidu a été purifié par flash chromatographie sur gel de silice avec du (pentane, 100) comme éluant pour donner le composé désiré **19a** à (0,402 g, 68%) de rendement et sous forme d'une huile incolore.



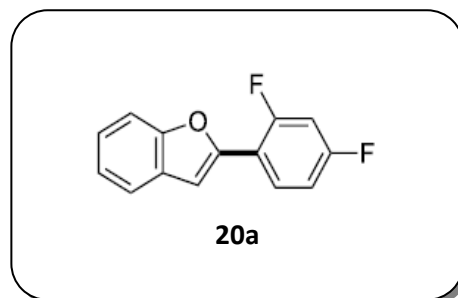
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,75 (dt, $J = 6,5$ et 8,8 Hz, 1H), 6,94 à 6,84 (m, 2H), 6,67 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,68 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,42 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 161,3 (dd, $J = 13,5$ et 247,7 Hz), 158,3 (dd, $J = 13,5$ et 247,7 Hz), 156,4, 145,4, 126,4 (dd, $J = 5,0$ et 9,2 Hz), 116,1 (dd, $J = 3,7$ et 11,7 Hz), 111,4 (dd, $J = 3,0$ et 21,2 Hz), 110,3 (d, $J = 11,1$ Hz), 107,2, 104,3 (t, $J = 25,6$ Hz), 30,2, 27,8, 22,3, 13,8.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{14}H_{14}F_2O$ (236,26) : C 71,17, H 5,97 ; Trouvée: C 71,43, H 6,11.

❖ 2-(2,4-difluorophényl) benzofurane (20a):

En suivant la procédure A, en utilisant du benzofurane (413 μ L, 3,75 mmol) et de chlorure de 2,4-difluoro-benzènesulfonyl (335 μ L, 2,5 mmol), on purifie le résidu par une flash Chromatographie sur gel de silice avec du (pentane, 100) pour donner le composé désiré **20a** (0,368 g, 64%) de rendement et sous forme d'un solide blanc avec un point de fusion (T.F= 74-78 ° C).



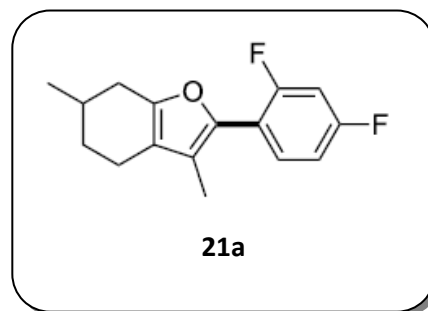
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,03 (dt, $J = 6,4$ et 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,06 à 6,94 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162,5 (dd, $J = 13,7$ et 251,5 Hz), 159,6 (dd, $J = 13,7$ et 251,5 Hz), 154,1, 148,9, 129,2, 127,9 (dd, $J = 4,4$ et 9,6 Hz), 124,7, 123,0, 121,3, 115,3 (dd, $J = 3,9$ et 11,9 Hz), 111,7 (dd, $J = 3,4$ et 21,7 Hz), 110,9, 105,9 (d, $J = 12,5$ Hz), 104,5 (t, $J = 25,7$ Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{14}H_8F_2O$ (230,21) : C 73,04, H 3,50 ; Trouvée : C 73,29, H 3,59.

❖ **2-(2,4-difluorophényl)-3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (21a):**

En suivant la procédure A, en utilisant menthofurane (387 μL , 3,75 mmol) et de chlorure de 2,4-difluorobenzènesulfonyl (335 μL , 2,5 mmol), le résidu est purifié par flash Chromatographie sur gel de silice avec de (pentane, 100) pour donner le composé désiré **21a** (0,538 g, 82%) de rendement et sous forme d'une huile incolore.



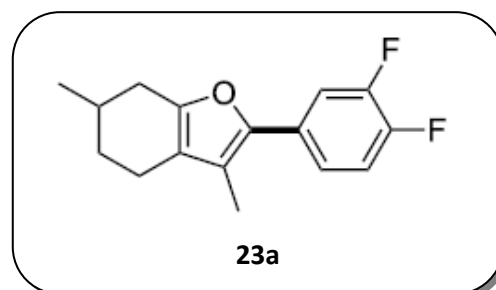
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,48 (dt, $J = 6,6$ et $8,5$ Hz, 1H), 6,97 à 6,86 (m, 2H), 2,75 (dd, $J = 5,2$ et $16,2$ Hz, 1H), 2,50 -2,35 (m, 2H), 2,30 à 2,21 (m, 1H), 2,01 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,00 à 1,94 (m, 1H), 1,93 à 1,85 (m, 1H), 1,47 à 1,36 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162,1 (dd, $J = 12,2$ et $246,9$ Hz), 159,0 (dd, $J = 12,2$ et $246,9$ Hz), 150,7, 141,2, 130,6 (dd, $J = 5,0$ et $9,5$ Hz), 119,3, 118,4, 116,63 (dd, $J = 3,8$ et $14,7$ Hz), 111,3 (dd, $J = 3,3$ et $21,4$ Hz), 104,3 (t, $J = 25,7$ Hz), 31,5, 31,4, 29,7, 21,5, 20,2, 9,09 (d, $J = 6,5$ Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}$ (262,29): C 73,27, H 6,15; Trouvée : C 73,61, H 6,34.

❖ **2-(3,4-difluorophényl)-3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (23a) :**

En suivant la procédure A, en utilisant menthofurane (387 μL , 3,75 mmol) et de chlorure de 3,4-difluorobenzènesulfonyl (336 μL , 2,5 mmol), on purifie le résidu par flash Chromatographie sur gel de silice (pentane, 100) pour donner le composé souhaité **23a** (0,537 g, 82%) de rendement et sous forme d'une huile brune.



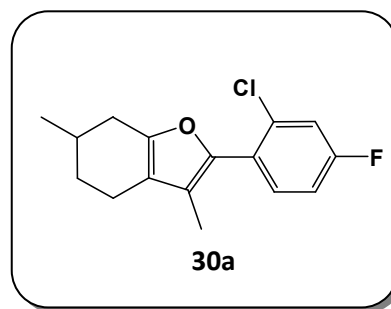
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,38 (ddd, $J = 2,2$, $7,6$ et $12,1$ Hz, 1H), 7,31 à 7,26 (m, 1H), 7,15 (td, $J = 8,5$ et $10,2$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 5,2$ et $16,4$ Hz, 1H), 2,46 à 2,30 (m, 2H), de 2,27 à 2,16 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,99 à 1,90 (m, 1H), 1,89 -1,81 (m, 1H), 1,44 à 1,34 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150,4 (dd, $J = 8,5$ et $246,7$ Hz), 150,0, 148,6 (dd, $J = 8,5$ et $246,7$ Hz), 144,8, 129,6 (dd, $J = 3,7$ et $5,1$ Hz), 120,6 (m), 120,0, 117,3 (d, $J = 17,8$ Hz), 116,7, 113,6 (d, $J = 19,0$ Hz), 31,6, 31,2, 29,6, 21,4, 20,0, 9,8.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}$ (262,29): C 73,27, H 6,15; Trouvée : C 73,46, H 6,37.

❖ 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-benzofuranne (30a):

En suivant la procédure A, en utilisant du menthofurane (387 μL , 3,75 mmol) et le chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzènesulfonyl (365 μL , 2,5 mmol), on purifie le résidu par une flash Chromatographie sur gel de silice, un mélange de (pentane-Et₂O, 90:10) est utilisé comme éluant pour donner le composé désiré **30a** avec un rendement de (0,515 g, 74%) et sous forme d'une huile brune.



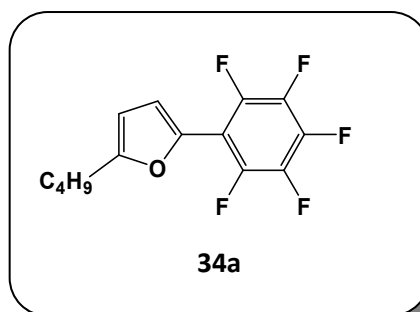
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,38 (dd, J = 6,1 et 8,7 Hz, 1H), 7,2 (dd, J = 2,5 et 8,6 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 2,9 et 9,1 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 5,3 et 16,3 Hz, 1H), 2,48 à 2,35 (m, 2H), de 2,28 à 2,20 (m, 1H), 2,03 à 1,95 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,91 à 1,84 (m, 1H), 1,47 à 1,36 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161,9 (d, J = 253,3 Hz), 150,4, 143,8, 134,3 (d, J = 10,2 Hz), 132,7 (d, J = 8,7 Hz), 127,5 (d, J = 4,1 Hz), 118,8, 118,3, 117,3 (d, J = 24,5 Hz), 113,8 (d, J = 20,4 Hz), 31,4, 31,3, 29,7, 21,6, 20,2, 9,4.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₁₆H₁₆ClFO₂ (278,75): C 68,94, H 5,79; Trouvée : C 69,16, H 5,57.

❖ 2-*n*-butyl-5-(perfluorophényl) furane (34a):

En suivant la procédure A, en utilisant le 2-*n*-butylfurane (210 μL , 5 mmol) et de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl (147 μL , 1 mmol). Le résidu est purifié par flash Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 98: 2) comme éluant pour obtenir le composé souhaité **34a** avec (0,238 g, 82%) de rendement et sous forme d'une huile brune.



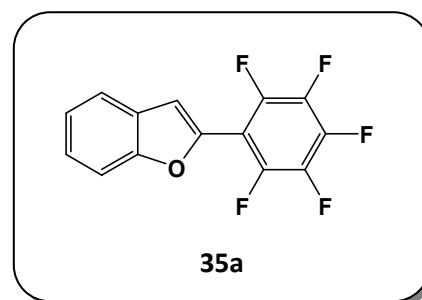
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.78 (td, J = 2.0 and 3.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.7 (quint., J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (sext., J = 7.6 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.7, 143.1 (dm, J = 255.7 Hz), 139.5 (dm, J = 255.7 Hz), 139.3 (m), 139.1 (m), 138.1 (dm, J = 255.7 Hz), 114.5 (td, J = 6.1 and 1.6 Hz), 107.0, 30.0, 27.8, 22.2, 13.7.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₁₄H₁₁F₅O (290,23): C 57.94, H 3.82; trouvée : C 58.18, H 3.61.

❖ 2-(perfluorophényl) benzofurane (35a):

En suivant la procédure A, en utilisant benzofurane (165 μ L, 1,5 mmol) et de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl (147 μ L, 1 mmol). Le résidu est purifié par une Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 98:2) comme éluant pour obtenir le composé désiré **35a** avec un rendement de (0,225 g, 79%) et sous forme d'une huile brune.



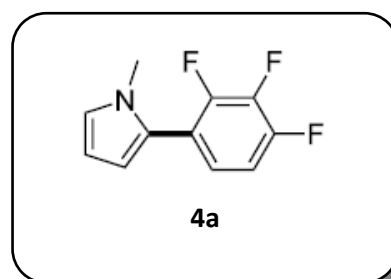
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 1.3 and 7.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (1H, s).

N.B : Ceci est un composé connu et les données spectrales sont identiques à celles rapportées dans la littérature [204] par contre c'est la méthode de synthèse qui diffère.

III.7.2. Ligands hétérocycliques dérivés des pyrroles et des chlorures d'arylsulfonyl (1^{re} Arylation)

❖ 1-méthyl-2- (2,3,4-trifluorophényl) pyrrole (4a):

En suivant la procédure A, le méthylpyrrole (888 μ L, 10 mmol) est employé avec de chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl (352 μ L, 2,5 mmol), le résidu a été purifié par une Chromatographie sur gel de silice (pentane, 100) pour obtenir le composé désiré **4a** avec un rendement de (0,480 g, 91%). Sous forme d'une huile incolore.



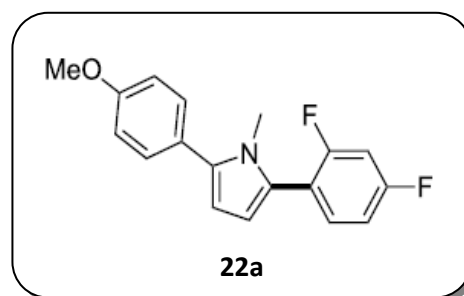
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,13 à 6,99 (m, 2H), 6,81 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150,6 (dd, J = 11,8 et 248,7 Hz), 148,9 (dd, J = 11,8 et 246,4 Hz), 140,2 (td, J = 14,9 et 250,4 Hz), 126,0, 125,3 (td, J = 2,8 et 7,4 Hz), 124,1, 119,0 (dd, J = 3,9 et 12,7 Hz), 111,9 (dd, J = 3,5 et 16,9 Hz), 110,7, 108,1, 34,5 (d, J = 4,5 Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₁₁H₈F₃N (211,19): C 62,56, H 3,82; Trouvée: C 62,89, H 4.01.

❖ 2-(2,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxy-phényl)-1-méthylpyrrole (22a):

En suivant la procédure A, en utilisant du 2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (387 μ L, 3,75 mmol) et du chlorure de 2,4-difluorobenzènesulfonyl (335 μ L, 2,5 mmol), on purifie le résidu par flash Chromatographie sur gel de silice avec du (pentane, 100) pour donner le composé souhaité **22a** (0,650 g, 87%) de rendement sous forme d'un solide blanc de point de fusion (T.F= 136-140 °C).



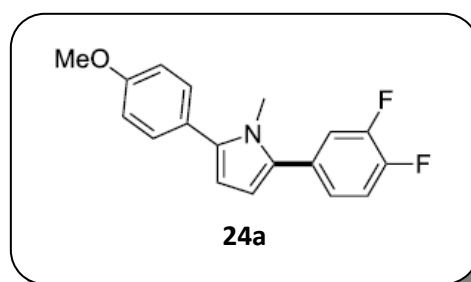
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,39 à 7,34 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,96 à 6,90 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162,5, 159,9 (d, $J = 253,3$ Hz), 158,9, 136,5, 132,9 (dd, $J = 4,0$ et $9,5$ Hz), 130,1, 128,6, 126,0, 117,9 (dd, $J = 3,7$ et $15,9$ Hz), 113,9, 111,5 (dd, $J = 3,0$ et $20,8$ Hz), 109,8, 108,0, 104,2 (t, $J = 24,5$ Hz), 55,4, 33,4.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$ (299,32): C 72,23, H 5,05; Trouvée: C 72,53, H 5,29.

❖ 2-(3,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (24a):

En suivant la procédure A, en utilisant du 2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (387 μL , 3,75 mmol) et du chlorure de 3,4-difluorobenzène-sulfonyl (336 μL , 2,5 mmol), le résidu est purifié par flash Chromatographie sur gel de silice avec de (pentane, 100) pour donner le composé souhaité **24a** avec un rendement de (0,591 g, 79%) et sous forme d'un solide blanc de point de fusion ($T.F = 122-126^\circ\text{C}$).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,33 à 7,14 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,30 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).

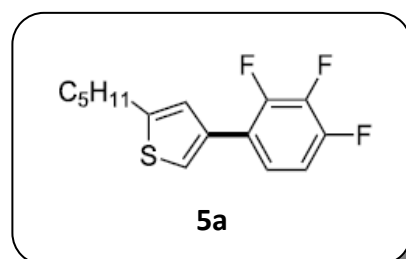
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158,9, 150,2 (dd, $J = 12,5$ et $248,5$ Hz), 149,4 (dd, $J = 12,5$ et $248,5$ Hz), 137,3, 134,1, 130,8 (dd, $J = 3,8$ et $4,9$ Hz), 130,2, 127,8, 125,9, 124,6 (dd, $J = 3,5$ et $5,5$ Hz), 117,3 (d, $J = 17,5$ Hz), 114,0, 109,2, 108,2, 55,4, 34,1.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$ (299,32): C 72,23, H 5,05; Trouvée : C 72,46, H 5,32.

III.7.3. Ligands hétérocycliques dérivés des thiophènes et des chlorures d'arylsulfonyl (1^{ère} Arylation)

❖ 2-pentyl-4-(2,3,4-trifluorophényl) thiophène (5a):

En suivant la procédure A, en utilisant le 2-pentylthiophène (605 μL , 3,75 mmol) et du chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl (352 μL , 2,5 mmol), le résidu a été purifié par flash Chromatographie sur gel de silice (pentane, 100) pour donner le composé souhaité **5a** de rendement (0,540 g, 76%). Sous forme d'une huile incolore.



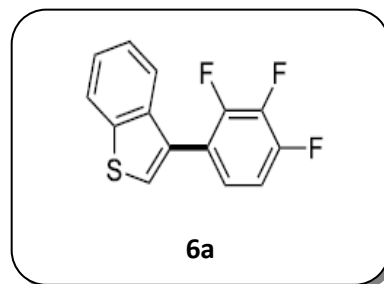
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,38 (s, 1H), 7,30 à 7,23 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (ddt, $J = 2,2$, 7,1 et $9,2$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,77 (quint, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,46 à 1,39 (m, 4H), 0,98 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149,9 (dd, J = 13,5 et 249,5 Hz), 148,7 (dd, J = 13,5 et 254,5 Hz), 146,5, 140,5 (td, J = 17,0 et 250,1 Hz), 133,3, 124,0 (d, J = 3,1 Hz), 122,4 (td, J = 4,1 et 7,7 Hz), 121,8 (dd, J = 3,8 et 10,1 Hz), 121,4 (d, J = 6,8 Hz), 111,9 (dd, J = 4,1 et 17,2 Hz), 31,3, 30,0, 22,4, 13,9.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₁₅H₁₅F₃S (284,34): C 63,36, H 5,32; trouvée: C 63,68, H 5,71.

❖ 3- (2,3,4-trifluorophényl) benzothiophène (6a):

En suivant la procédure A, en utilisant le benzothiophène (438 μ L, 3,75 mmol) et du chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl (352 μ L, 2,5 mmol), le résidu a été purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (pentane, 100) pour donner le composé souhaité **6a** (0,542 g, 82%). Sous forme d'un solide blanc avec point de fusion = 118-123°C.



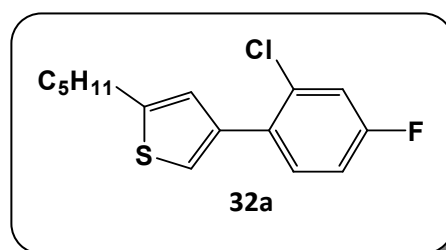
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,93 (dd, J = 3,2 et 6,1 Hz, 1H), 7,69 à 7,64 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 3,2 et 6,1 Hz, 2H), 7,25 à 7,20 (m, 1H), 7,13 à 7,05 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150,7 (ddd, J = 2,3, 9,1 et 249,7 Hz), 149,1 (ddd, J = 2,3, 9,1 et 249,7 Hz), 140,4 (td, J = 16,1 et 252,7 Hz), 140,0, 137,6, 129,2, 126,2, 124,7, 124,5, 123,7 (d, J = 8,8 Hz), 122,8, 122,5, 121,0 (dd, J = 3,8 et 12,6 Hz), 112,1 (dd, J = 4,2 et 17,1 Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₁₄H₇F₃S (264,27): C 63,63, H 2,67; Trouvée: C 63,89, H 2,94.

❖ 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-2-pentylthiophene (32a):

En suivant la procédure A, en utilisant le 2-pentylthiophène (605 μ L, 3,75 mmol) et de chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzènesulfonyl (365 μ L, 2,5 mmol). Le résidu est purifié par flash Chromatographie sur gel de silice avec mélange (pentane-Et₂O, 85:15) comme éluant pour donner le composé désiré **32a** avec un rendement de (0,551 g, 78%) et sous forme d'une huile incolore.



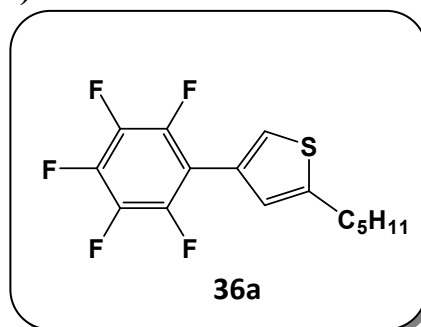
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,38 (dd, J = 6,2 et 8,6 Hz, 1H), 7,22 à 7,17 (m, 2H), 7,00 (dt, J = 2,6 et 8,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,85 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,78 à 1,69 (m, 2H), 1,44 à 1,35 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161,5 (d, J = 249,5 Hz), 145,5, 137,9, 133,1 (d, J = 10,3 Hz), 132,1 (d, J = 3,9 Hz), 131,9 (d, J = 8,9 Hz), 125,7, 121,6, 117,4 (d, J = 24,8 Hz), 114,0 (d, J = 20,6 Hz), 31,3, 30,1, 22,5, 14,1.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{15}H_{16}ClFS$ (282,80): C 63,71, H 5,70 ; Trouvé : C 63,95, H 6,04.

❖ **2-*n*-Pentyl-4-(perfluorophenyl)thiophene (36a):**

En suivant la procédure A, en utilisant le 2-*n*-pentylthiophene (242 μ L, 3,75 mmol) et de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl (147 μ L, 1 mmol). Le résidu est purifié par flash Chromatographie sur gel de silice avec l'éluant (pentane-Et₂O, 98:2) pour donner le composé recherché **36a** avec un rendement de (0,234 g, 73%) et sous forme d'une huile brune.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72 (quint., J = 7.5 Hz, 2H), 1.43-1.32 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

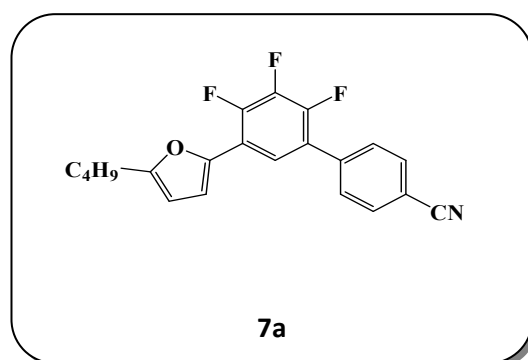
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.3, 144.2 (dm, J = 243.6 Hz), 139.7 (dm, J = 243.6 Hz), 137.8, 127.1, 125.0, 124.8 (t, J = 3.5 Hz), 124.4, 31.3, 31.2, 29.9, 22.3, 14.0.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{15}H_{13}F_5S$ (320,32): C 56,25, H 4,09; trouvée : C 56,35, H 3,87.

III.7.4. Ligands hétérocycliques dérivés des fluoro-phenyles-furanes et des bromures d'hétéroaryles (2^{ème} Arylation)

❖ **5'-(5-Butylfuran-2-yl)-2',3',4' trifluoro[1,1'-biphényl]-4-carbonitrile (7a):**

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl)furane (**1a**) (127 mg, 0,5 mmol) et de 4-bromobenzène (137 mg, 0,75 mmol), on purifie le résidu par flash Chromatographie sur gel de silice avec un mélange (pentane-Et₂O, 95: 5) pour donner le composé désiré **7a** avec un rendement (0,124 g, 70%) sous forme d'un solide orange de point de fusion (T.F= 82-88°C).



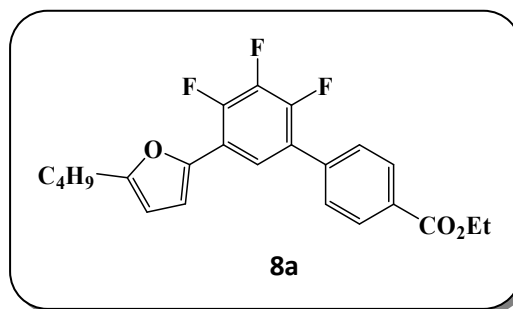
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (ddd, J = 2,3, 7,5 et 8,2 Hz, 1 H), 6,79 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,67 (quint, J = 7,8 Hz, 2H), 1,46 à 1,35 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157,5, 148,8 (td, $J = 17,7$ et $252,3$ Hz), 143,7, 140,6 (dd, $J = 17,3$ et $261,5$ Hz), 138,7, 132,4, 129,6, 124,4 (dd, $J = 3,6$ et $9,9$ Hz), 119,0, 118,5, 117,4 (dd, $J = 4,1$ et $9,3$ Hz), 112,1, 112,0, 111,9, 107,6, 30,2, 27,7, 22,3, 13,8.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$ (355,36): C 70,98, H 4,54; Trouvée: C 71,25, H 4,38.

❖ **Ethyl-5'-(5-butylfuran-2-yl)-2',3',4'-trifluoro[1,1'-biphényl]-4-carboxylate deméthyle (8a):**

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furane (**1a**) (127 mg, 0,5 mmol) et de 4-bromobenzoate d'éthyle (172 mg, 0,75 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'éluant (pentane-Et₂O, 85:15) pour donner le composé désiré **8a** à un rendement de (0,129 g, 64%). Il est Sous forme d'une huile incolore.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,59 (dt, $J = 2,2$ et $7,7$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,71- 1,57 (m, 4H), 1,42 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

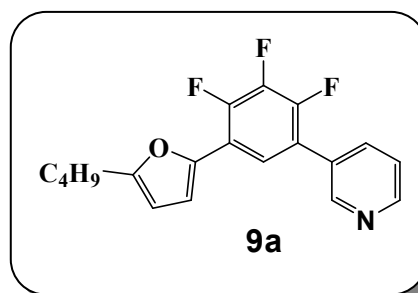
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166,2, 157,3, 146,8 (dd, $J = 19,3$ et $150,2$ Hz), 146,5 (dd, $J = 19,3$ et $150,2$ Hz), 144,1, 143,0 (dd, $J = 12,0$ et $241,3$ Hz), 138,6, 130,3, 129,9, 128,9, 125,4 (dd, $J = 3,8$ et $12,0$ Hz), 119,3, 117,1 (dd, $J = 3,4$ et $9,1$ Hz), 111,7 (d, $J = 11,3$ Hz), 107,5, 61,2, 30,1, 27,8, 22,3, 14,4, 14,8.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}$ (402,41): C 68,65, H 5,26; Trouvée : C 68,94, H 5,49.

❖ **3-(5-(5-Butylfuran-2-yl)-2,3,4-trifluorophényl)pyridine (9a) et de 3-(2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furan-3- yl) pyridine (9b):**

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furane (**1**) (127 mg, 0,5 mmol) et de la 3-bromopyridine (119 mg, 0,75 mmol), le résidu a été purifié par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'éluant (pentane-Et₂O, 70:30) pour donner le composé **9a** désiré (0,058 g, 35%) et **9b** (0,070 g, 42%). Les deux sont des huiles incolores.

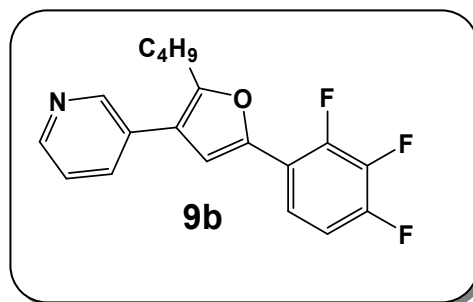
9a: **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,88 (s large, 1H), 8,72 (s large, 1H), 7,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,55 à 7,47 (m, 1H), 6,79 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H),



2,70 (t, $J = 7,43$ Hz, 2H), 1,67 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,41 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

9a: RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157,5, 149,4, 147,0 (dd, $J = 13,6$ et 255,4 Hz), 144,4 (td, $J = 13,6$ et 255,4 Hz), 143,9 (m), 139,2 (dd, $J = 13,6$ et 255,4 Hz), 136,5, 130,4 (m), 126,6 (m), 119,1, 117,4 (m), 114,7 (m), 111,9 (d, $J = 11,2$ Hz), 107,6, 30,2, 27,8, 22,3, 13,8.

9b: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,72 (s large, 1H), 8,58 (s large, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,56 à 7,49 (m, 1H), 7,39 (s large, 1H), 7,03 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 2,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,74 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,41 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

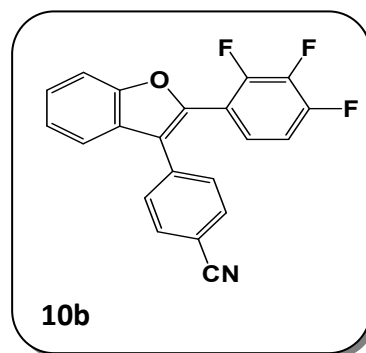


9b: RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153,2, 150,5 (dd, $J = 13,6$ et 255,4 Hz), 148,2 (m), 147,6 (dd, $J = 13,6$ et 255,4 Hz), 147,5, 144,7, 140,4 (td, $J = 13,6$ et 246,9 Hz), 135,4, 130,0, 123,8, 119,9, 119,0 (td, $J = 4,3$ et 7,4 Hz), 116,7 (dd, $J = 2,9$ et 9,4 Hz), 112,4 (dd, $J = 3,2$ et 16,7 Hz), 111,2 (d, $J = 10,1$ Hz), 30,7, 26,7, 22,5, 13,8.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₁₉H₁₆F₃NO (331,33): C 68,87, H 4,87; Trouvée : C 68,61, H 5,04.

❖ 4-(2-(2,3,4-trifluorophényl) benzofuran-3-yl) benzonitrile (10b):

En suivant le procédé B, du 2- (2,3,4-trifluorophényle) benzofuranne (**2a**) (248 mg, 1 mmol) avec du 4-bromobenzonitrile (273 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'éluant (pentane-Et₂O, 75:25) pour donner le composé souhaité **10b** avec un rendement de (0,203 g, 58%). Il est sous forme d'une substance solide jaune pâle de point de fusion (T.F = 132-136°C).



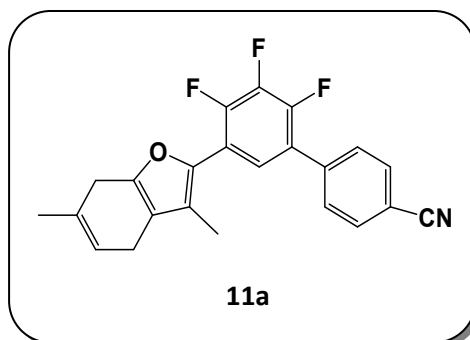
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,7$ et 9,7 Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J = 7,33$, 8,17 Hz, 1H), 7,37 à 7,29 (m, 2H), 7,06 (ddt, $J = 2,1$, 6,9, et 9,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154,8 (t, $J = 19,9$ Hz), 145,0, 137,3 (t, $J = 8,3$ Hz), 133,6 (d, $J = 6,5$ Hz), 129,0 (ddd, $J = 4,5$, 8,2 et 237,9 Hz), 128,5 (d, $J = 6,4$ Hz), 126,7 (d, $J = 7,9$ Hz), 126,6 (ddd, $J = 4,5$, 8,2 et 237,9 Hz), 125,1 (d, $J = 8,8$ Hz), 124,5 (d, 117,4 (td, $J = 5,2$ et 252,3 Hz), 123,8 (m), 123,0 (d, $J = 7,4$ Hz), 120,7 (d, $J = 9,2$ Hz), 119,1 (d, $J = 8,4$ Hz), 113,7 (dd, $J = 3,9$ et 17,8 Hz), 112,6 (d, $J = 7,8$ Hz), 112,0 (dd, $J = 4,5$ et 18,1 Hz), 111,5 (t, $J = 9,0$ Hz), 110,9 (d, $J = 9,5$ Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₂₁H₁₀F₃NO (349,30): C 72,21, H 2,89; Trouvée: C 72,56, H 3,17.

❖ **5'-(3,6-Diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)-2',3',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (11a):**

En suivant le procédé B, en utilisant le 3,6-diméthyl-2-(2,3,4-trifluorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (3a) (280 mg, 1 mmol) et du 4-bromobenzonitrile (273 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'éluant (pentane-Et₂O, 75:25) pour donner le composé souhaité **11a** (0,168 g, 44%) sous forme d'un solide jaune de point de fusion (T.F = 92-95 °C).



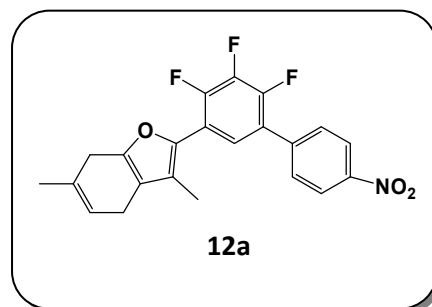
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (dt, J = 2,2 et 7,5 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 5,1 et 16,1 Hz, 1H), 2,48 à 2,36 (m, 2H), 2,28 à 2,16 (m, 1H), 2,02 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,00 à 1,92 (m, 1 H), 1,91 à 1,84 (m, 1H), 1,44 à 1,35 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151,7, 147,4 (d, J = 245,2 Hz), 139,6, 138,7, 133,4, 132,5, 129,6, 124,8 (m), 123,1, 120,0, 119,8, 118,5, 118,2 (dd, J = 3,1 et 12,3 Hz), 114,5, 112,1, 31,4, 31,1, 29,5, 21,4, 20,1, 9,3 (d, J = 7,6 Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₂₃H₁₈F₃NO (381,40): C 72,43, H 4,76; Trouvée : C 72,28 ; H 5,01.

❖ **3,6-diméthyl-2-(4,5,6-trifluoro-4'-nitro[1,1'-biphényl]-3-yl)-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (12a):**

En suivant la procédure B, en introduisant le 3,6-diméthyl-2-(2,3,4-trifluorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (3a) (280 mg, 1 mmol) et du 1-bromo-4-nitrobenzène (303 mg, 1,5 mmol), le résidu est purifié par Chromatographie sur colonne de silice avec un mélange (pentane-Et₂O, 65:35) pour donner le composé souhaité **12a** (0,213 g, 53%) sous forme d'un solide jaune foncé de pont de fusion (T.F = 100-105 °C).

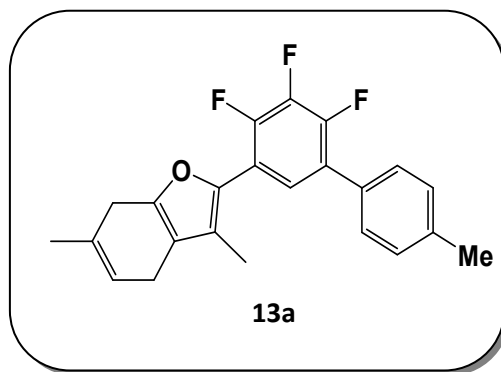


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (dt, J = 2,3 et 7,4 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 5,4 et 16,3 Hz, 1H), 2,47 à 2,35 (m, 2H), de 2,26 à 2,18 (m, 1H), 2,03 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,00 à 1,92 (m, 1 H), 1,91 à 1,84 (m, 1H), 1,46 à 1,35 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150,8, 146,6, 146,5 (dm, J = 264,1 Hz), 142,4 (dm, J = 264,1 Hz), 139,5, 138,5, 128,7, 123,0, 122,2, 119,1, 118,8, 117,3 (dd, J = 4,5 et 11,4 Hz), 30,4, 30,1, 28,6, 20,4, 19,0, 8,2 (d, J = 7,6 Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₂₂H₁₈F₃NO₃ (401,38): C 65,83, H 4,52; trouvée: C 66,03, H 4,31.

❖ **3,6-diméthyl-2-(4,5,6-trifluoro-4'-méthyl-[1,1'-biphényl]-3-yl)-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (13a):**

En utilisant la procédure B, le 3,6-diméthyl-2- (2 , 3, 4 - trifluorophényl) - 4 - 5,6,7-tétrahydro-benzofuranne (**3a**) (280 mg, 1 mmol) est utilisé avec le 4-bromotoluène (257 mg, 1,5 mmol), le résidu a été purifié par flash chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 65:35) pour donner le composé souhaité **13a** à un rendement de (0,129 g, 35%) et sous forme de solide jaune de point de fusion (T.F = 65-69°C).



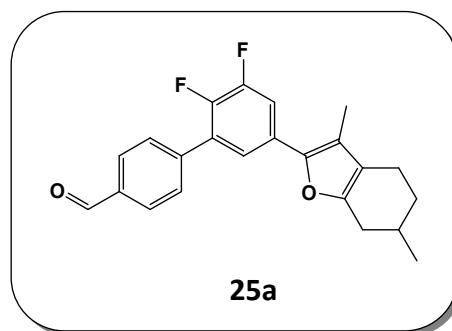
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 à 7,21 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 5,4 et 16,3 Hz, 1H), 2,41 à 2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 à 2,24 (m, 1H), de 2,20 à 2,11 (m, 1H), 1,94 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,92 à 1,85 (m, 1H), 1,83 à 1,77 (m, 1H), 1,37 à 1,28 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151,3, 144,9 (dm, J = 251,3 Hz), 140,2, 139,4, 138,2, 131,2, 131,0, 129,4, 128,7, 126,3 (dd, J = 3,8 et 10,9 Hz), 132,2, 119,6, 119,4, 117,4 (dd, J = 4,7 et 11,7 Hz), 31,4, 31,2, 30,9, 29,6, 21,5, 20,1, 9,3 (d, J = 7,6 Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₂₃H₂₁F₃O (370,42): C 74,58, H 5,71; Trouvée : C 74,82, H 5,89.

❖ **5'-(3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne-2-yl)-2',3'-difluoro-[1,1'-biphényl]-4-carbaldéhyde (25a):**

En appliquant la procédure B, en utilisant du 2-(3,4-difluorophényl)-3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (**23a**) (262 mg, 1 mmol) et de 4-bromobenzaldéhyde (278 mg, 1,5 mmol). Le résidu est purifié par Chromatographie sur gel de silice avec de (pentane-Et₂O, 60:40) comme éluant pour donner le composé désiré **25a** avec un rendement de (0,194 g, 53%) et sous forme d'une huile brune.



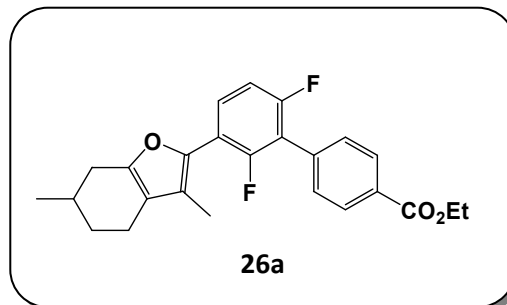
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10,07 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 à 7,37 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 5,4 et 16,5 Hz, 1H), 2,48 à 2,31 (m, 2H), de 2,28 à 2,18 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,00 à 1,91 (m, 1H), 1,91 à 1,82 (m, 1H), 1,45 à 1,34 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 191,7, 151,0 (dd, J = 12,9 et 247,9 Hz), 150,3, 146,0 (dd, J = 12,9 et 247,9 Hz), 144,4, 140,9, 135,8, 129,9, 129,7, 129,61 (d, J = 3,0 Hz), 129,3 (dd, J = 5,0 et 6,0 Hz), 121,1, 120,1, 117,3, 113,1 (d, J = 19,7 Hz), 31,3, 31,1, 29,6, 21,4, 19,9, 9,8.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{23}H_{20}F_2O_2$ (366,41) : C 75,39, H 5,50 ; Trouvée : C 75,17, H 5.89.

❖ **Ethyl 3'-(3,6-diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)-2',6'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (26a):**

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(2,4-difluorophényl)-3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (21a) (262 mg, 1 mmol) et de 4-bromobenzoate d'éthyle (344 mg, 1,5 mmol), on procède à la purification du résidu obtenu par Chromatographie sur gel de silice avec (pentane-Et₂O, 65:35) comme éluant pour donner le composé souhaité **26a** avec un rendement de (0,279 g, 68%) et sous forme d'une huile incolore.



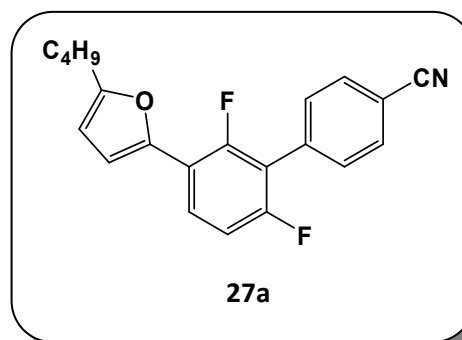
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (ddd, J = 6,4, 8,0 et 8,7 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,73 (dd, J = 5,1 et 16,3 Hz, 1H), 2,49 à 2,32 (m, 2H), 2,28 -2,20 (m, 1H), 1,99 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,98 à 1,92 (m, 1H), 1,91 à 1,83 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 à 1,34 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166,5, 191,1 (dd, J = 9,4 et 248,8 Hz), 155,9 (dd, J = 9,4 et 248,8 Hz), 151,1, 141,2, 130,6, 130,4, 129,8 (m), 129,6, 129,0, 119,6, 118,9, 118,2 (t, J = 19,3 Hz), 117,2 (dd, J = 3,0 et 16,7 Hz), 111,9 (dd, J = 3,0 et 23,1 Hz), 61,3, 31,6, 31,4, 29,8, 21,7, 20,3, 14,5, 9,4 (d, J = 6,4 Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{25}H_{24}F_2O_3$ (410,46): C 73,16, H 5,89 ; Trouvée : C 73,37, H 6.13.

❖ **3'-(5-Butylfuran-2-yl)-2',6'-difluoro-[1,1'-biphényl]-4-carbonitrile (27a):**

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-butyl-5-(2,4-difluorophényl) furane (19a) (236 mg, 1 mmol) et du 4-bromobenzonitrile (273 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 75:25) comme éluant pour donner le composé désiré **27a** (0,098 g, 29%) de rendement et sous forme d'une huile jaune.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,82 (dt, J = 6,1 et 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (dt, J = 1,5 et 8,9 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,7 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,69 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (sext, J = 7,5 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

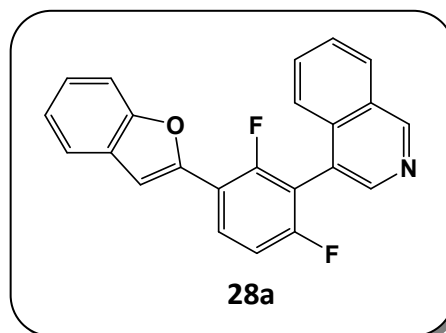
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158,0 (dd, J = 6,8 et 250,9 Hz), 156,8, 154,9 (dd, J = 6,8 et 250,9 Hz), 145,0, 134,2, 131,2, 126,1 (dd, J = 5,6 et 9,3 Hz), 118,6, 117,0 (m), 112,2,

112.0 (dd, $J = 4,0$ et $23,1$ Hz), 110.9, 110.8, 107.4, 105.2 (t, $J = 25,9$ Hz), 30.2, 27.8, 22.3, 13.8.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{21}H_{17}F_2NO$ (337,37) : C 74,76, H 5,08 ; Trouvée : C 74,95, H 5.31.

❖ 3-(3-(Benzofuran-2-yl)-2,6-difluorophenyl) quinoline (28a):

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(2, 4-difluorophényl)benzofurane (**20a**) (230 mg, 1 mmol) et 3-bromoquinoline (312 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec l'éluant (pentane- Et_2O , 75:25) pour donner le composé désiré **28a** avec un rendement de (0,200 g, 56%) et sous forme d'un solide jaune pâle de point de fusion (T.F = $130-135^{\circ}C$).



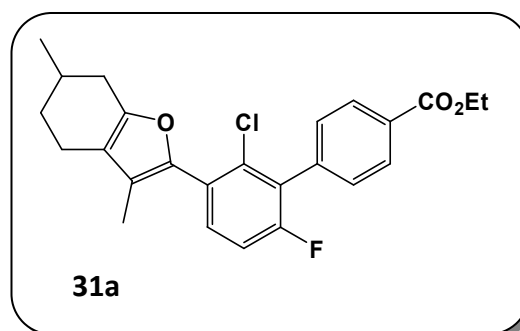
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,01 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,2 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,10 (dt, $J = 6,5$ et $8,7$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,65 à 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), de 7,28 à 7,17 (m, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159,7 (dd, $J = 6,1$ et $252,0$ Hz), 156,8 (dd, $J = 6,1$ et $252,0$ Hz), 154.2, 151.2, 148.8, 147.6, 137.7, 130.3, 129.4, 129.2, 128.1, 127.6, 127.4 (dd, $J = 5,2$ et $10,4$ Hz), 127.1, 125.0, 123.2, 122.4, 121.5, 116.1 (dd, $J = 5,1$ et $11,4$ Hz), 115.9 (t, $J = 19,2$ Hz), 112,3 (dd, $J = 4,4$ et $22,4$ Hz), 111,1, 106,5 (d, $J = 12,7$ Hz).

Analyse élémentaire : calculée (%) pour $C_{23}H_{13}F_2NO$ (357,36) : C 77,30, H 3,67 ; trouvée : C 77.91, H 4.02.

❖ Ethyl 2'-chloro-3'-(3,6-diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)-6'-fluoro - [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (31a):

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(2-chloro-4-fluorophényl)-3,6-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzofuranne (**30a**) (279 mg, 1 mmol) et du 4-éthyl 4-bromobenzoate (344 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie colonne sur gel de silice (pentane- Et_2O , 65:35) pour donner le composé souhaité **31a** (0,196 g, 46%) et sous forme d'huile incolore.



RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,3$ et $13,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 6,2$ et $9,0$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,41 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,72 (dd, $J = 5,1$ et $16,7$ Hz, 1 H), 2,48 à 2,33 (m, 2H), 2/28 à 2/18 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,91 à 1,84 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 166,3, 159,4 (d, $J = 251,3$ Hz), 150.5, 144.2, 137.7, 133.6, 132.0 (d, $J = 9,5$ Hz), 130.3, 130.1, 129.4, 128.9, 128,2 (d, $J = 3,2$ Hz), 127,1 (d, $J =$

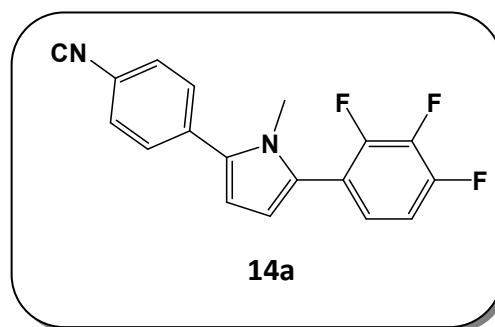
26,6 Hz), 118,5 (d, $J = 31,6$ Hz), 114,0 (d, $J = 23,9$ Hz), 61,1, 31,5, 31,3, 29,7, 21,6, 20,2, 14,4, 9,5.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{25}H_{24}ClFO_3$ (426,91): C 70,34, H 5,67; Trouvée : C 70,73, H 5,89.

III.7.5. Ligands hétérocycliques dérivés des fluoro-phényles-pyroles et des bromures d'hétéroaryles (2^{ème} Arylation)

❖ 4-(1-méthyl-5-(2,3,4-trifluorophényl)yl-2-pyrrol) de benzonitrile (14a):

En suivant le procédé B, en utilisant le 1-méthyl-2-(2,3,4-trifluorophényl) pyrrole (4a) (106 mg, 0,5 mmol) et du 4-bromobenzonitrile (100 mg, 0,55 mmol), on purifie le résidu par flash Chromatographie sur gel de silice (pentane-Et₂O, 90:10) pour donner le composé souhaité 14 (0,128 g, 82%) sous forme d'une huile incolore.



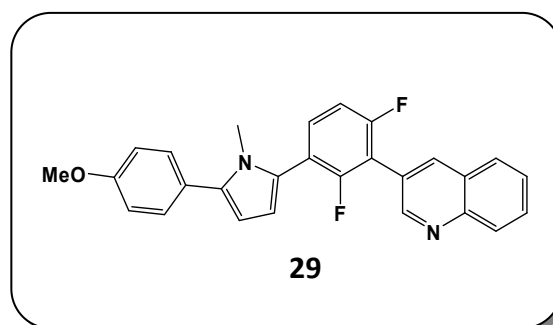
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,17 à 7,03 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151,0 (dd, $J = 10,9$ et 253,2 Hz), 149,0 (dd, $J = 10,9$ et 253,2 Hz), 140,4 (td, $J = 15,2$ et 251,0 Hz), 137,5, 135,4, 132,4, 130,3, 128,6, 125,4 (m), 118,9, 118,7 (dd, $J = 3,6$ et 12,3 Hz), 112,4 (dd, $J = 4,4$ et 16,9 Hz), 112,2, 110,8, 110,2, 33,9 (d, $J = 4,2$ Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $C_{18}H_{11}F_3N_2$ (312,30): C 69,23, H 3,55; Trouvée: C 69,51, H 3,87.

❖ 3 - (2, 6 –Difluoro -3- (5 - (4-methoxyphényl) -1-méthylpyrrol -2- yl) phenyl) quinoline (29):

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(2,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxy-phényl) -1-méthylpyrrole (22a) (299 mg, 1 mmol) et de 3-bromoquinoléine (312 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 65:45) comme éluant pour donner le composé désiré **29** (0,218 g, 51%) et sous forme d'un solide blanc de point de fusion (T.F= 124-128°C).



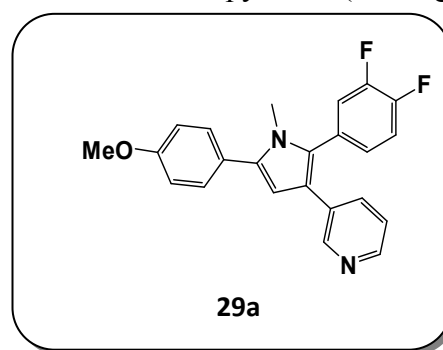
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9,07 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,0$ et 8,1 Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 6,4$ et 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,63$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,35 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159,6 (dd, J = 9,1 et 247,6 Hz), 158,9, 157,1 (dd, J = 9,1 et 247,6 Hz), 151,2, 147,2, 137,8, 136,9, 132,2 (dd, J = 5,9 et 8,8 Hz), 130,3, 130,2, 129,2, 128,4, 128,1, 127,7, 127,2, 125,9, 122,8, 118,7 (dd, J = 3,4 et 7,1 Hz), 115,4 (t, J = 19,0 Hz), 113,9, 112,0 (dd, J = 3,5 et 22,6 Hz), 110,2, 108,2, 55,4, 33,5 (d, J = 4,3 Hz).

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₂₇H₂₀F₂N₂O (426,47): C 76,04, H 4,73; trouvée : C 76,27, H 4,52.

❖ **3-(2-(3,4-difluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-méthyl-1-pyrrol-3-yl)pyridine(29a):**

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(3,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-pyrrole (**24a**) (299 mg, 1 mmol) et de chlorhydrate de 4-bromo-pyridine (292 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 55:45) comme éluant pour donner le composé désiré **30a** avec un rendement de (0,214 g, 57%) et sous forme d'un solide jaune de point de fusion (T.F = 72-76°C).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,38 (brs, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 à 7,17 (m, 2H), 7,14 à 7,05 (m, 3H), 7,0 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

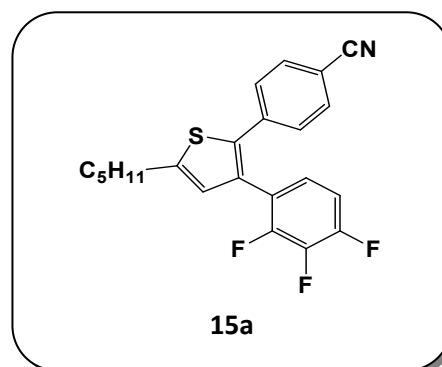
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159,4, 150,5 (dd, J = 14,2 et 249,3 Hz), 148,0, 146,6 (dd, J = 14,2 et 249,3 Hz), 136,7, 131,4, 130,3, 129,2 (m), 127,4 (m), 125,5, 124,7, 122,0, 119,9, 119,8, 118,2 (d, J = 16,9 Hz), 114,1, 107,8, 55,4, 33,4.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₂₃H₁₈F₂N₂O (376,41): C 73,39, H 4,82; Trouvée : C 73,64, H 5,05.

III.7.6. Ligands hétérocycliques dérivés des fluoro-phényl-thiophènes et des bromures d'hétéroaryles (2^{ème} Arylation)

❖ **4-(5-pentyl-3-(2,3,4-trifluorophényl)thiophén-2-yl)benzonitrile (15a):**

En suivant le procédé B, en utilisant du 2-pentyl-4-(2,3,4-trifluorophényl) thiophène (5a) (284 mg, 1 mmol) et du 4-bromobenzonitrile (273 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec de (pentane-Et₂O, 70:30) pour donner le composé souhaité **15a** à un rendement de (0,262 g, 68%). Il est sous forme d'un solide blanc, de point de fusion (T.F= 98-103 ° C).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 à 6,86 (m, 2H), 6,81 (s, 1 H), 2,85 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78 à 1,70 (m, 2H), 1,45 à 1,33 (m, 4H), 0,93 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150,8 (dd, $J = 12,2$ et $248,8$ Hz), 148,8 (dd, $J = 12,2$ et $248,8$ Hz), 147,1, 140,4 (td, $J = 12,2$ et $248,8$ Hz), 138,9, 136,3, 132,4, 130,6, 128,7, 128,0, 124,9 (m), 121,8 (dd, $J = 4,0$ et $11,7$ Hz), 118,6, 112,3 (dd, $J = 4,2$ et $16,9$ Hz), 110,8, 31,3, 31,1, 30,1, 22,4, 14,0.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NS}$ (385,45): C 68,55, H 4,71; Trouvée: C 68,24, H 5,07.

❖ **4-(5-pentyl-3-(4,5,6-trifluoro-4'-formyl-[1,1'-biphényl]-3-yl)thiophène-2-yl) benzonitrile (16a):**

Selon la procédure B, en utilisant l'acide 4-(5-pentyl-3-(2,3,4-trifluorophényl)thiophén-2-yl) benzonitrile (**15a**) (385 mg, 1 mmol) et de 4-bromobenzaldéhyde (278 mg, 1,5 mmol), le résidu a été purifié par flash chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane- Et_2O , 60:40) pour donner le composé souhaité **16a** avec un rendement de (0,296 g, 60%). Il est sous forme d'un solide jaune pâle de point de fusion (T.F = $104\text{-}108^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10,10 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,06 (dt, $J = 2,5$ et $7,3$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,79 à 1,69 (m, 2H), 1,43 à 1,35 (m 4H), 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

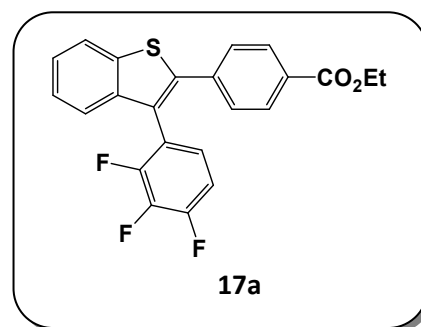
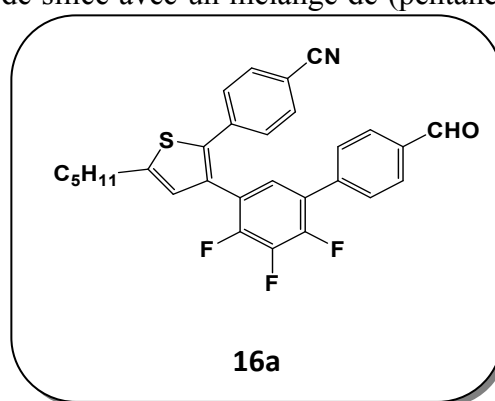
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 191,6, 148,3 (dd, $J = 12,2$ et $249,7$ Hz), 148,1 (dd, $J = 12,2$ et $249,7$ Hz), 147,3, 145,8 (dd, $J = 12,2$ et $249,7$ Hz), 139,5, 138,9, 136,6, 136,0, 134,1, 132,5, 130,2, 130,0, 129,4, 128,8, 125,4, 125,1 (d, $J = 11,6$ Hz), 121,8 (dd, $J = 4,0$ et $13,2$ Hz), 118,6, 111,0, 31,3, 31,2, 30,1, 22,5, 14,0.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NOS}$ (489,56 g/mol): C 71,15, H 4,53; Trouvée: C 71,32, H 4,31.

❖ **Ethyl 4-(3-(2,3,4-trifluorophényl) benzothiophen-2-yl)benzoate (17a):**

En suivant la procédure B, en utilisant du 3-(2,3,4-trifluorophényl)benzothiophène (**6a**) (264 mg, 1 mmol) et de 4-éthyl 4-bromobenzoate (344 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane- Et_2O , 65:35) pour donner le composé souhaité **17a** de rendement (0,301 g, 73%) et sous forme d'un solide blanc avec un point de fusion de (T.F = $140\text{-}145^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,07 à 6,97 (m, 2H), 4,39 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



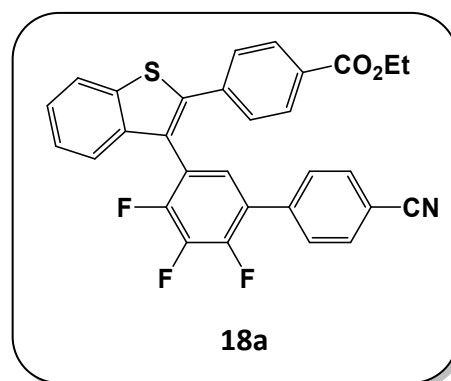
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166,0, 151,0 (DDD, $J = 2,6, 10,3$ et 252,0 Hz), 149,3 (DDD, $J = 2,6, 10,3$ et 252,0 Hz), 141,1, 140,5 (td, $J = 10,3$ et 252,0 Hz), 139,9, 138,9, 138,0, 130,1, 128,8, 128,8, 125,8 (m), 125,7, 125,2, 124,9, 122,9, 122,2, 120,4 (dd, $J = 4,5$ et 13,7 Hz), 112,5 (dd, $J = 3,9$ et 17,1 Hz), 61,1, 14,3.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ (412,43): C 66,98, H 3,67; Trouvée : C 70,22, H 3,89.

❖ **Ethyl 4- (3 - (4'-cyano-4,5,6-trifluoro - [1,1'-biphenyl]- 3-yl) benzo-thiophen-2-yl) benzoate (18a):**

En suivant le procédé B, en utilisant l'éthyle 4-(3-(2,3,4-trifluorophényl)benzothiophène-2-yl)benzoate de méthyle (**17a**) (412 mg, 1 mmol) et du 4-bromobenzonitrile (273 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice, mélange de (pentane- Et_2O , 55:45) est utilisé pour donner le composé souhaité **18a** avec un rendement de (0,272 g, 53%) et sous forme d'un solide blanc (point de fusion T.F= 172-177°C).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,55- 7,48 (m, 3H), 7,46 à 7,39 (m, 4H), 7,14 (ddd, $J = 2,4, 6,9$ et 7,7 Hz, 2H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).



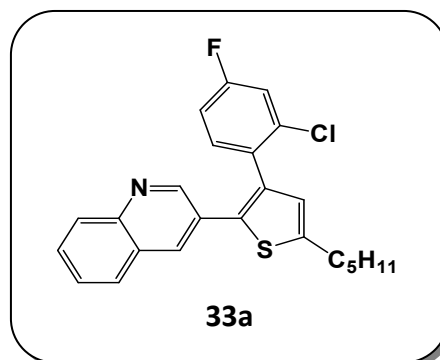
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167,0, 149,2 (dd, $J = 16,1$ et 252,3 Hz), 148,4 (dd, $J = 16,1$ et 252,3 Hz), 141,6, 141,1 (td, $J = 16,1$ et 252,3 Hz), 139,7, 139,0, 138,1, 138,0, 132,5, 130,3, 130,0, 129,5, 128,9, 126,5, 125,5, 125,2, 124,8 (dd, $J = 3,3$ et 10,5 Hz), 122,8, 122,5, 120,8 (dd, $J = 4,1$ et 13,3 Hz), 118,4, 112,4, 61,3, 14,4.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (513,53): C 70,17, H 3,53; Trouvée : C 66,87, H 5,68.

❖ **3-(3-(2-chloro-4-fluorophényl)-5-pentylthiophen-2-yl) quinoléine (33a):**

En suivant le procédé B, et en utilisant de l'acide 4-(2-chloro-4-fluorophényl)-2-pentylthiophene (**32a**) (283 mg, 1 mmol) et de la 3-bromoquinoline (312 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane- Et_2O , 60:40) pour donner le composé désiré **33a** avec un rendement de (0,299 g, 73 %) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,66 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 à 7,62 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 6,9$ et 8,0 Hz, 1H), de 7,20 à 7,16 (m, 2H), 6,90 (dt, $J = 2,6$ et 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,77 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,48 à 1,36 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).



RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162,0 (d, J = 247,8 Hz), 150,0, 146,6, 145,8, 135,3, 134,4 (d, J = 10,4 Hz), 134,2, 132,9 (d, J = 8,5 Hz), 131,8 (d, J = 3,6 Hz), 129,6, 129,1, 128,2, 127,9 127,8, 127,7, 127,1, 117,4 (d, J = 26,0 Hz), 144,4 (d, J = 21,4 Hz), 31.4, 31.2, 29.8, 22,5, 14,0.

Analyse élémentaire: calculée (%) pour C₂₄H₂₁ClFNS (409,95): C 70,32, H 5,16 ; Trouvée: C 70,53, H 4,87.

Conclusion :

En conclusion de ce chapitre, nous avons développé une nouvelle méthodologie de synthèse efficace de triades et tétrades d'oligomères fluorées à partir d'hétéroaryles par arylations directes itérative catalysées au palladium. Des Tri-, di- et mono-fluorophényles substitués par des hétéroarènes ont été synthétisés avec des rendements élevés et de hautes régiosélectivités par couplage directe désulfonylant utilisant des chlorures d'arylsulfonyles fluorés sur une grande variété de composés hétéroaromatiques comme les furanes, les thiophènes, et les pyrroles. Ensuite, une seconde arylation directe a été réalisée sur des unités (poly)fluorophényles en utilisant des bromures d'aryle en tant que partenaire de couplage. Dans certains cas spécifiques, nous avons démontré que la liaison C2-H du benzothiophène, la liaison C5-H de pyrroles, et la liaison C3-H du benzofurane sont plus réactives que les liaisons C-H de tri- et fluorobenzènes lors d'arylation directe catalysée au palladium. Enfin, cette stratégie permet la synthèse directe et simple de polyfluorobiphenyles hétéroarylés avec de bons rendements par l'intermédiaire de deux ou trois arylations directes itératives successives catalysées au palladium.

Chapitre -IV-

Choix, Synthèse, Analyse et Caractérisation de Cinq ligands Hétérocycliques

Introduction :

La recherche de nouvelles méthodes pour synthétiser de manière simple et efficace des molécules actives d'intérêt thérapeutique et biologique, est devenu un challenge en chimie organique.

Les oligomères π -conjugués fluorés constituent une classe de composés hétérocycliques présentant diverses applications dans différents domaines ; que ce soit en pharmacologie, en médecine, en électronique moléculaire organique, ou encore en industrie chimique. Ce qui a encouragé les chimistes organiciens non seulement à développer des synthèses efficaces de cibles connues, mais également à générer des analogues ou de nouvelles structures comme par exemple, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor au sein d'une molécule d'oligomères π -conjugués permettant de modifier ses propriétés physiques, chimiques, biologiques conduisant souvent à une amélioration de son profil thérapeutique. De plus, l'atome de fluor est quant à lui, quasiment inexistant dans les composés organiques naturels. Pour autant, grâce à ses propriétés uniques, cet élément est devenu incontournable dans le domaine pharmaceutique comme en témoigne le nombre de composés fluorés présents sur le marché. La synthèse de structures hétérocycliques comprenant un ou plusieurs atomes de fluor est de ce fait un domaine de recherche en plein essor.

Dans un autre côté, Les oligomères π -conjugués fluorés constituent une catégorie de ligands très importante en chimie de coordination car ils ont une grande capacité à complexer les ions métalliques. Leurs complexes présentent plusieurs centres d'intérêts, en raison de la diversité de leurs structures et de leurs propriétés électroniques. De plus, ils offrent une large gamme d'applications, notamment en biologie.

Cette partie de ce travail est consacrée à la synthèse de nouvelles molécules de ligands en triade et tétrade d'oligomères conjugués fluorés fonctionnalisés par un groupement coordinant tel que la pyridine, la quinoléine, ...etc. ; présentant ainsi une cavité riche en électrons pour accueillir des ions métalliques. Le choix de s'orienter vers ces molécules hétérocycles est basé sur la volonté de contrôler les propriétés structurales en exploitant leur réactivité vis-à-vis des métaux de transition. A cet effet nous avons choisis ces ligands pour étudier leur complexation vis-à-vis du Cuivre et du Nickel.

Nous présentons dans ce chapitre, la synthèse de ces ligands ainsi que les différentes techniques utilisées pour leur caractérisation. La figure 25 illustre les entités d'oligomères π -conjugués fluorés préparés dans le cadre de cette étude.

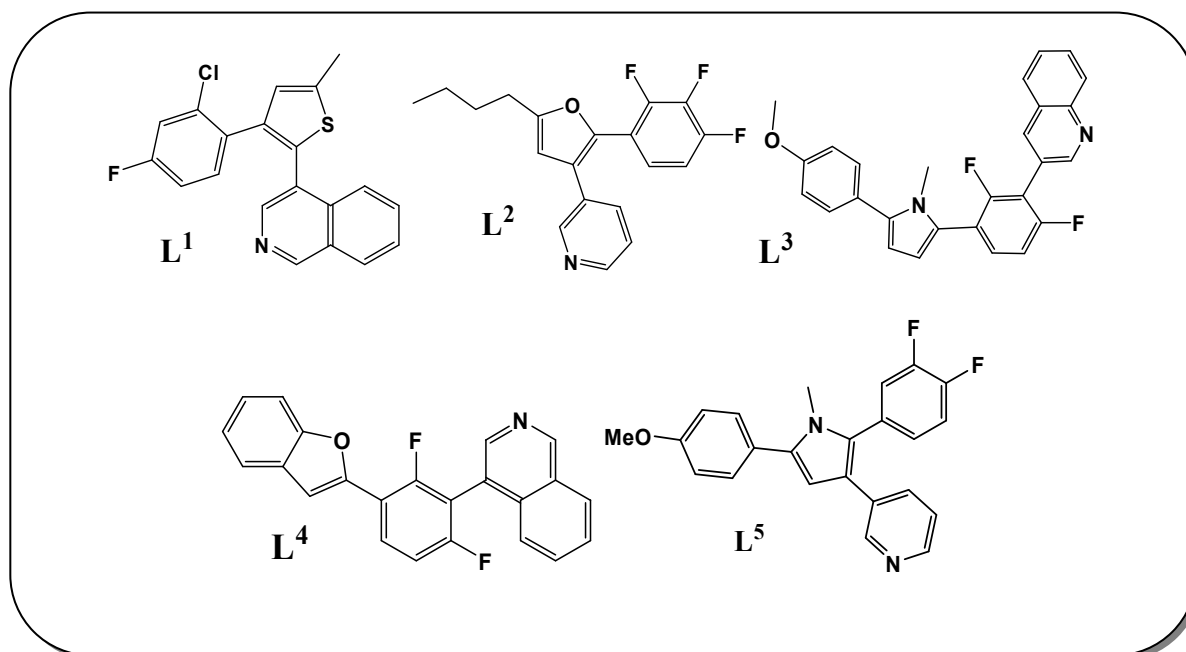


Figure 25 : Structures chimiques des ligands choisis pour l'étude.

IV.1. Synthèse des ligands :

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

**Procédure générale de synthèse :*

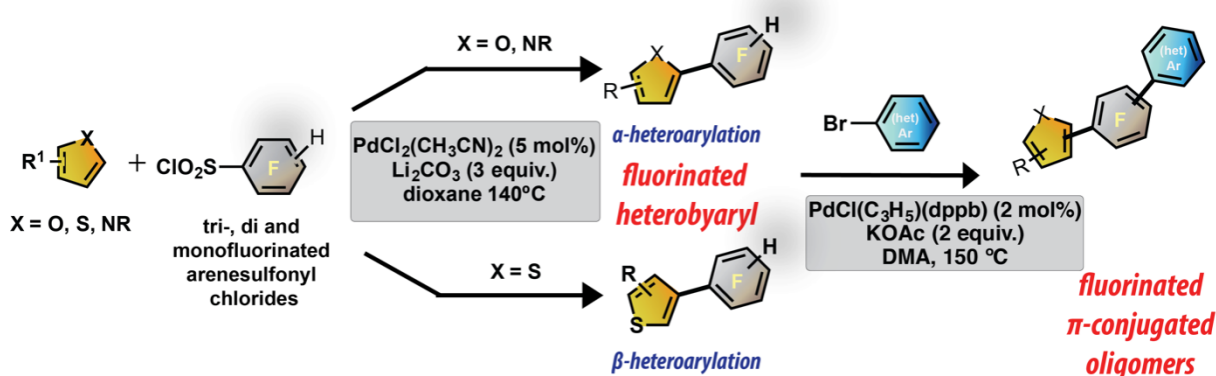
Les ligands ont été synthétisés en deux étapes :

❖ Procédure A (arylation directe de désulfonation):

Dans un tube de Schlenk de 5 mL séché au four, le chlorure d'arylsulfonyle (2,5 mmol), le dérivés d'hétéroarènes (3,75 mmol), du Li_2CO_3 (0,55 g, 7,5 mmol), du 1,4-dioxane (5 mL) et le bis(acétonitrile)dichloropalladium(II) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (32,3 mg, 0,125 mmol) ont été ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est sous atmosphère saturée d'argon et laissé sous agitation à 140°C (température de l'huile de bain) pendant 16-48 heures. Après refroidissement de la réaction à température ambiante, le solvant est évaporé afin de faire une analyse RMN- ^1H ; un suivi par chromatographie a été effectué pour connaître l'avancement de la réaction. Le mélange brut est purifié par Chromatographie sur colonne de silice pour donner les produits arylés désirés.

❖ **Procédure B (arylation directe avec seulement les bromures d'aryle):**

Dans un tube de Schlenk 5 mL séché au four au préalable, l'hétéroaryle fluoré (0,5 mmol), le bromure d'aryle (0,75 mmol, 1,5 équiv.), du KOAc (100 mg, 1 mmol), du DMA (2 mL) et $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (6 mg, 0,01 mmol, 2% en moles) ont été ajoutés successivement. Le mélange réactionnel est sous atmosphère saturée d'argon et maintenu sous agitation à 150°C (température de l'huile de bain) pendant 16-48 heures. Après refroidissement de la réaction à température ambiante, le mélange brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de silice pour donner les produits arylés souhaités.



Regioselective direct desulfinitative heteroarylations :
regioselective C3 arylation of thiophene & regioselective C2 arylation of benzofuran
Tolerate C-X bonds, Iterative process for fluorinated heteroaryl triad and tetrad syntheses

Figure 26 : Procédure générale de synthèse des oligomères π -conjugués fluorés.

1)-Synthèse de ligand L^1 : 3-(2-chloro-4-fluorophényl)-5-méthylthiophen-2-yl
quinoléine (cfmq) :

* 1^{ère} étape : En suivant la procédure A, en utilisant le 2-méthylthiophène (605 μL , 3,75 mmol) et du chlorure de 2-chloro-4-fluorobenzènesulfonyl (365 μL , 2,5 mmol). Le résidu est purifié par flash Chromatographie sur gel de silice avec de (pentane, 100) comme éluant pour donner le produit désiré : 4-(2-chloro-4-fluorophényl)-2-méthylthiophène (**I**) avec un rendement de (0,551 g, 88%) et sous forme d'une huile incolore.

* 2^{ème} étape : En suivant le procédé B, en utilisant le 4-(2-chloro-4-fluorophényl)-2-méthylthiophène (**I**) (226 mg, 1 mmol) et de la 3-bromoquinoline (312 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice (pentane-Et₂O, 60:40) pour donner le composé souhaité : 3-(2-chloro-4-fluorophényl)-5-méthylthiophen-2-yl quinoline :

ligand L^1 avec un rendement de (0,304 g, 78 %) et sous forme d'un solide jaune de point de fusion ($T.F = 150\text{ }^\circ\text{C}$).

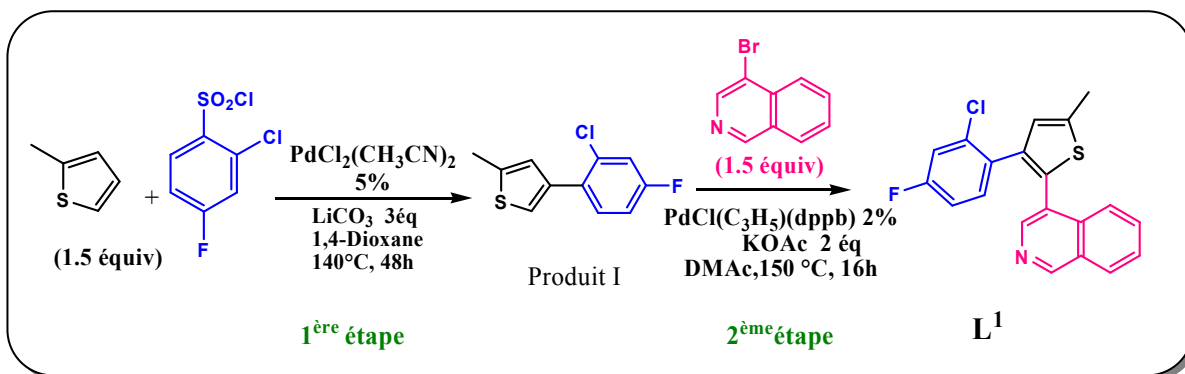


Schéma IV.1 : les étapes de synthèse du ligand L^1 .

2)- Synthèse du ligand L^2 : 3-(2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furan-3-yl) pyridine (9b):

* 1^{ère} étape : En suivant la procédure A, le 2-*n*-butylfuran (525 μl , 3,75 mmol) est utilisé avec du chlorure de 2,3,4-trifluorobenzènesulfonyl (352 μl , 2,5 mmol), les résidus obtenus sont purifiés par Chromatographie sur colonne de silice avec un éluant (Pentane, 100) pour donner le composé désiré : 2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furane (**1a**) avec un rendement de (0,547 g, 86%) sous forme d'une huile jaune pâle.

* 2^{ème} étape : En suivant le procédé B, en utilisant du 2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furane (**1a**) (127 mg, 0,5 mmol) et de la 3-bromopyridine (119 mg, 0,75 mmol), le résidu a été purifié par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'éluant (pentane-Et₂O, 70:30) pour donner 3-(2-butyl-5-(2,3,4-trifluorophényl) furan-3-yl) pyridine (**9b**):(ligand L^2) de (0,070 g, 42%) de rendement et sous forme d'une huile incolore.

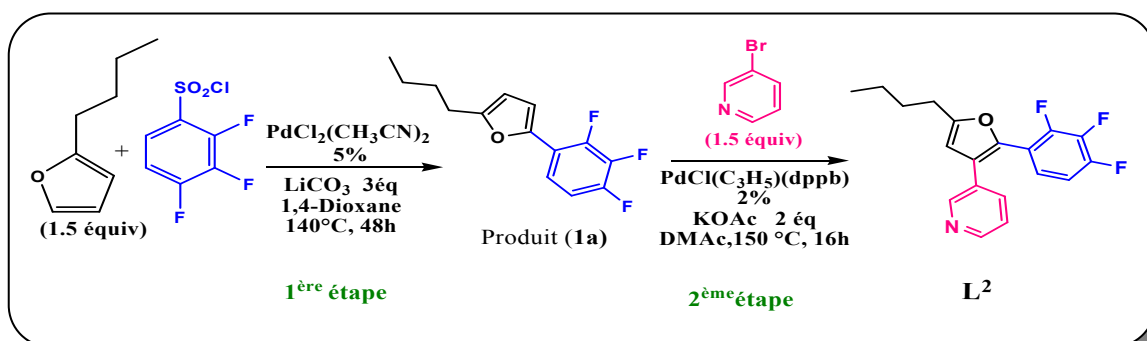


Schéma IV.2 : les étapes de synthèse du ligand L^2 .

3)- Synthèse du ligand L^3 : 3-(2,6-Difluoro-3-(5-(4-methoxyphenyl)-1-methylpyrrol-2-yl)phenyl)quinoline (29).

* 1^{ère} étape : En suivant la procédure A, en utilisant du 2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (387 μ l, 3,75 mmol) et du chlorure de 2,4-difluorobenzène-sulfonyl (335 μ l ; 2,5 mmol), on purifie le résidu par flash Chromatographie sur gel de silice avec du (pentane, 100) pour donner le composé souhaité : 2-(2,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (**22a**) avec (0,650 g, 87%) de rendement et sous forme d'un solide blanc de point de fusion (T.F= 138 °C).

* 2^{ème} étape : En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(2,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (**22a**) (299 mg, 1 mmol) et de la 3-bromoquinoline (312 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 65: 45) pour donner le composé désiré 3-(2,6-difluoro-3-(5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrol-2-yl)phenyl)quinoline (29) : ligand L^3 de (0,218 g, 51%) de rendement et sous forme d'un solide blanc de point de fusion (T.F= 126°C).

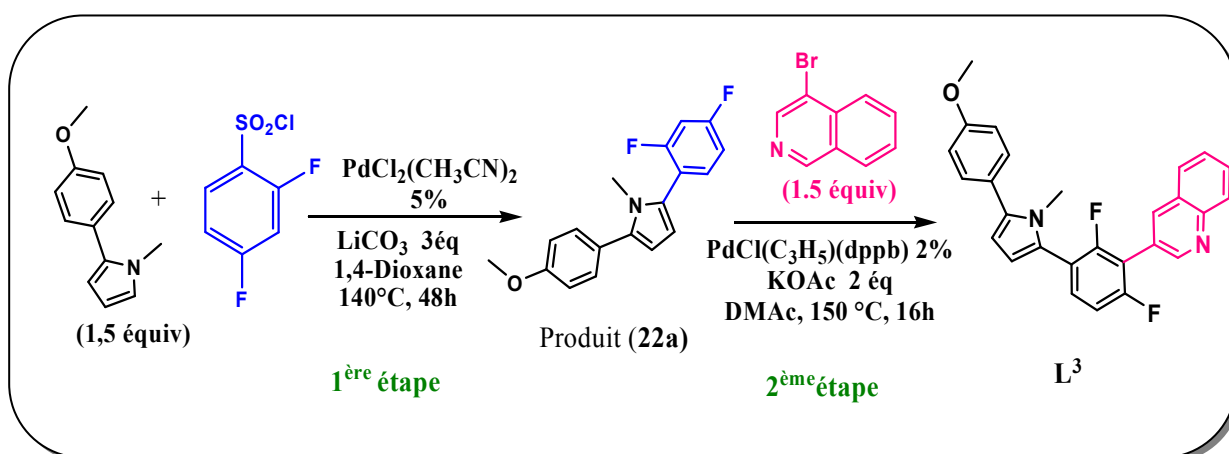


Schéma IV.3 : Les étapes de synthèse de ligand L^3 .

4)- Synthèse du ligand L^4 : 3-(3-(Benzofuran-2-yl)-2,6-difluorophényl) quinoline (28a):

* 1^{ère} étape : En suivant la procédure A, en utilisant du benzofurane (413 μ l, 3,75 mmol) et du chlorure de 2,4-difluorobenzènesulfonyl (335 μ l, 2,5 mmol), on purifie le résidu par une flash Chromatographie sur gel de silice avec du (pentane, 100) pour donner le composé désiré 2-(2,4-difluorophényl)benzofurane (**20a**): (0,368 g, 64%) de rendement et sous forme d'un solide blanc avec un point de fusion (T.F= 76 °C).

* 2^{ème} étape : En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(2,4-difluorophényl)benzofurane (**20a**) (230 mg, 1 mmol) et la 3-bromoquinoline (312 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par

Chromatographie sur gel de silice avec l'éluant (pentane-Et₂O, 75:25) pour donner le composé désiré 3-(3-(benzofuran-2-yl)-2,6-difluorophenyl)quinoline (**28a**):ligand **L⁴**, avec un rendement de (0,200 g, 56%) et sous forme d'un solide jaune pâle de point de fusion (T.F= 133°C).

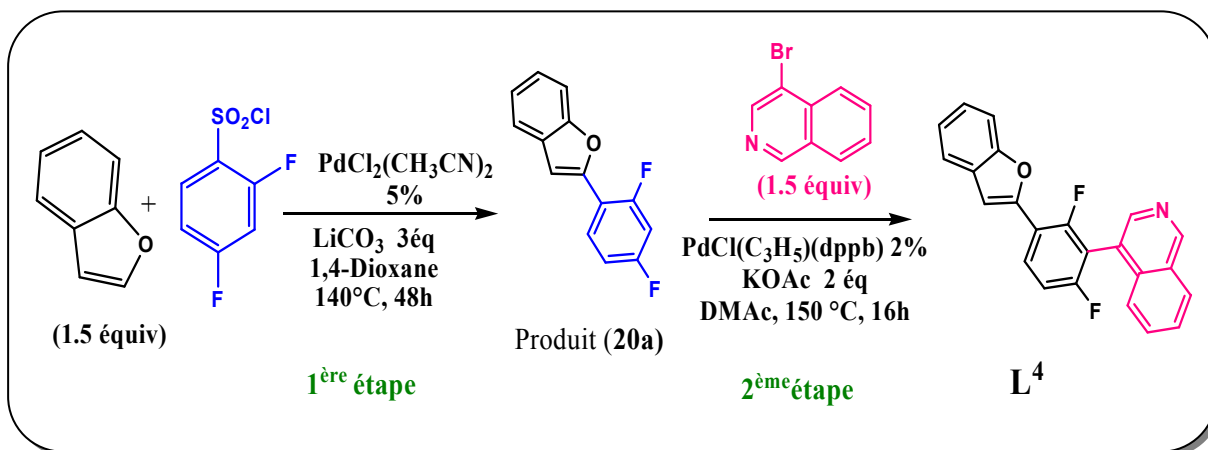
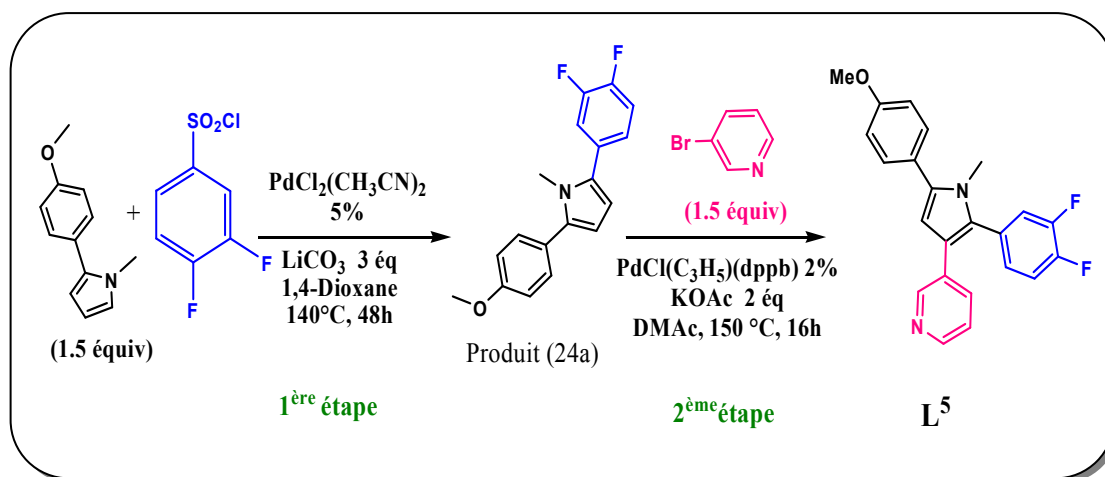


Schéma IV.4 : Les étapes de synthèse du ligand **L⁴**.

5)- Synthèse du ligand **L⁵**: 3-(2-(3,4-difluorophenyl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrol-3-yl) pyridine (**29a**) :

* 1^{ère} étape : En suivant la procédure A, en utilisant du 2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (387 µl, 3,75 mmol) et du chlorure de 3,4-difluorobenzènesulfonyl (336 µl, 2,5 mmol), le résidu est purifié par flash Chromatographie sur gel de silice avec de (pentane, 100) pour donner le composé souhaité 2-(3,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (**24a**) avec un rendement de (0,591 g, 79%) et sous forme d'un solide blanc de point de fusion (T.F = 124°C).

* 2^{ème} étape : En suivant le procédé B, en utilisant du 2-(3,4-difluorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrole (**24a**) (299 mg, 1 mmol) et de la 3-bromopyridine (292 mg, 1,5 mmol), on purifie le résidu par Chromatographie sur gel de silice avec un mélange de (pentane-Et₂O, 55:45) comme éluant pour donner le composé désiré **29a** avec un rendement de (0,214 g, 57%) et sous forme d'un solide jaune de point de fusion (T.F= 74°C).

Schéma IV.5 : Les étapes de synthèse du ligand L⁵.

IV.2. Caractérisation des ligands L¹⁻⁵ :

IV. 2. 1. Propriétés physiques et données analytiques :

Les ligands obtenus sont insolubles dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques polaires tel que : l'éthanol, le méthanol, le CHCl₃, le DMF et le DMSO.

Les résultats de l'analyse élémentaire donnés dans le tableau 9 ci-dessous montrent que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus.

Tableau 9 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des ligands L¹⁻⁵.

Ligands	Exp. (calcul)%				Couleur	Rdt%	Point de fusion (°C)
	C	H	N	F			
L¹ C ₂₀ H ₁₃ ClFNS	67.9 (67.89)	3.49 (3.70)	3,65 (3.96)	5,25 (5.37)	jaune	78	150
L² C ₁₉ H ₁₆ F ₃ NO	68,61 (68.87)	5.04 (4.87)	4,51 (4.23)	17, 61 (17.20)	L'huile incolore	42	-
L³ C ₂₇ H ₂₀ F ₂ N ₂ O	76.27 (76.04)	4.52 (4.73)	6.68 (6.57)	8.74 (8.91)	blanc	51	126
L⁴ C ₂₃ H ₁₃ F ₂ NO	77.91 (77.30)	4.02 (3.67)	3.58 (3.92)	9.96 (10.63)	Jaune pâle	56	133
L⁵ C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₂	73.64 (73.39)	5.05 (4.82)	7.23 (7.44)	9.81 (10.09)	jaune	57	74

IV.2.2. Chromatographie en phase gaz (CPG) :

La CPG donne une idée sur l'avancement de la réaction, la pureté de produit et le rendement finale obtenu. La réaction de synthèse des ligands L^{1-5} a été suivie par la CPG dans les deux cas à l'état brut et après purification. L'estimation de la conversion par GC des ligands L^{1-5} est de 84 %, 68%, 75%, 78%, et 73% respectivement. Le rendement isolé est de 78 %, 42%, 51%, 56 et 57% respectivement après purification successive des ligands L^1 à L^5 . Les chromatogrammes des ligands à l'état brut et après purification sont représentés par les (Figures 27 à 31).

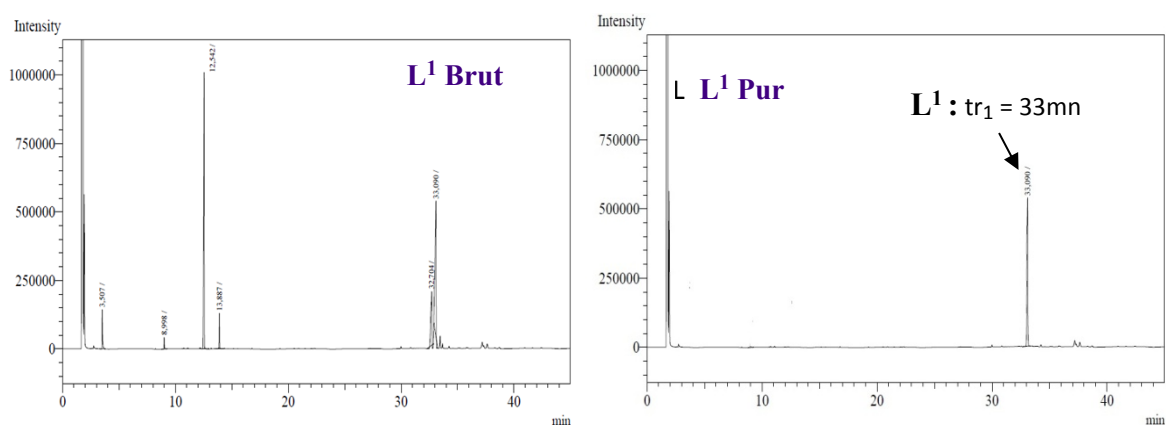


Figure 27: Chromatogrammes GC du ligand L^1 brut et Pur.

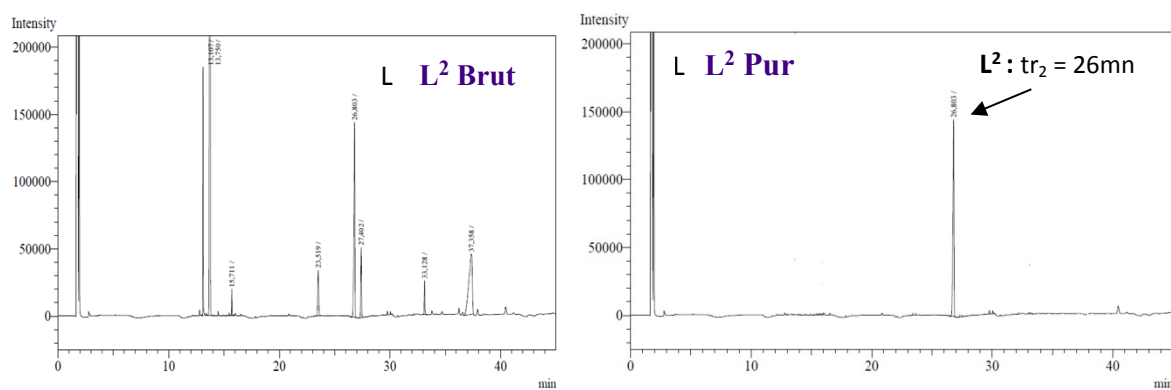


Figure 28 : Chromatogrammes GC du ligand L^2 brut et Pur.

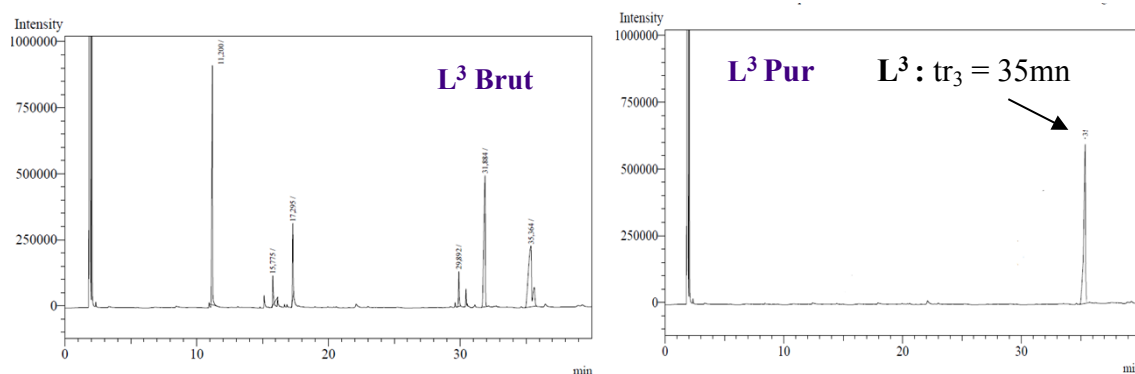


Figure 29 : Chromatogrammes GC du ligand L^3 brut et Pur.

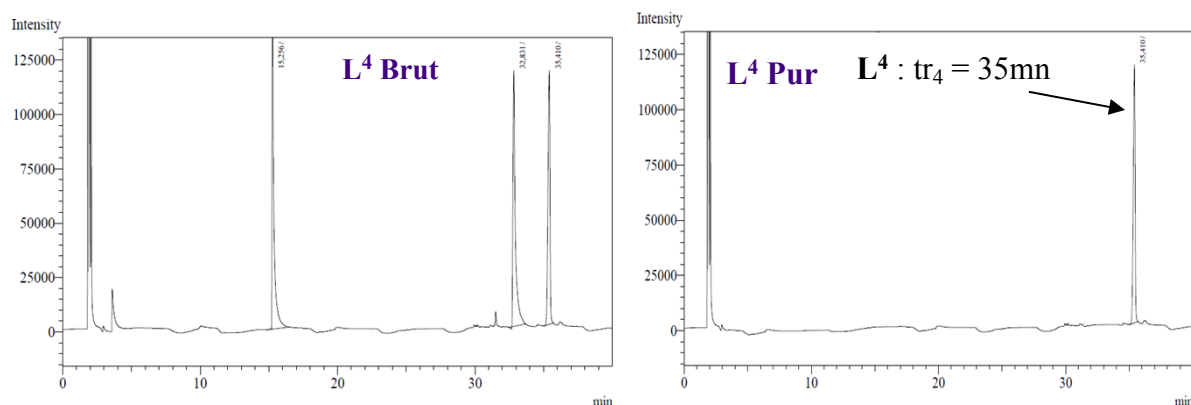


Figure 30 : Chromatogrammes GC du ligand L^4 brut et Pur.

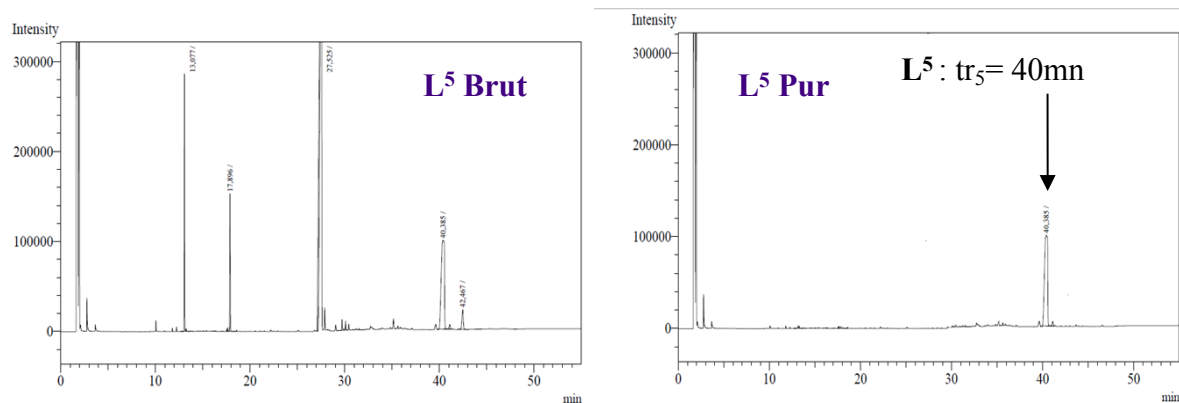
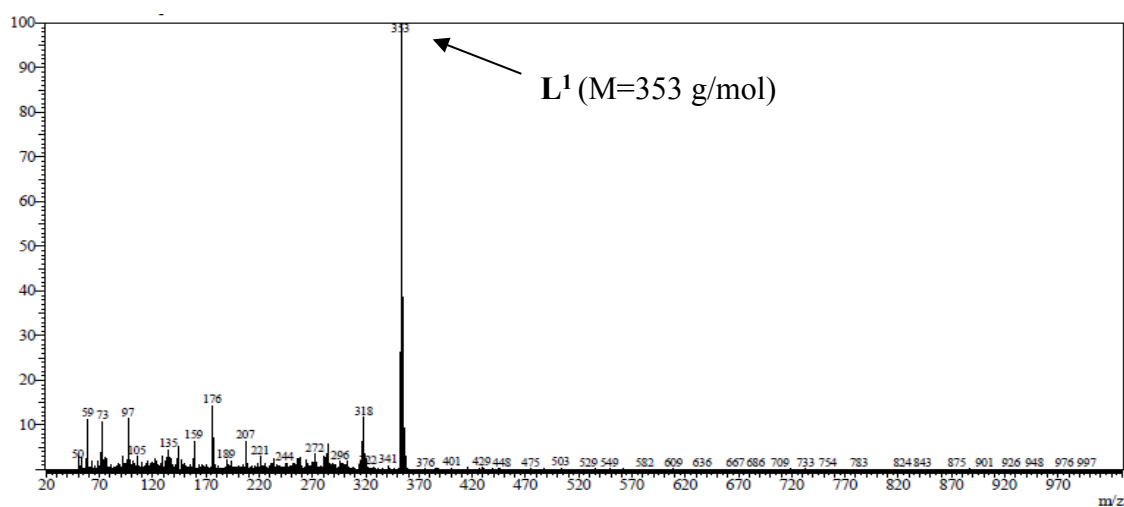


Figure 31 : Chromatogrammes GC du ligand L^5 brut et Pur.

IV. 2. 3. Chromatographie GC /Masse :

Les masses molaires expérimentales des ligands L^{1-5} ont été mesurées à l'aide d'un chromatographe GC/ Masse, les valeurs sont en accord avec les masses molaires calculées. Les masses molaires mesurées ainsi que celles calculées sont regroupées dans le **tableau 10**. Les chromatogrammes sont représentés par la **figure 32** ci-dessous :



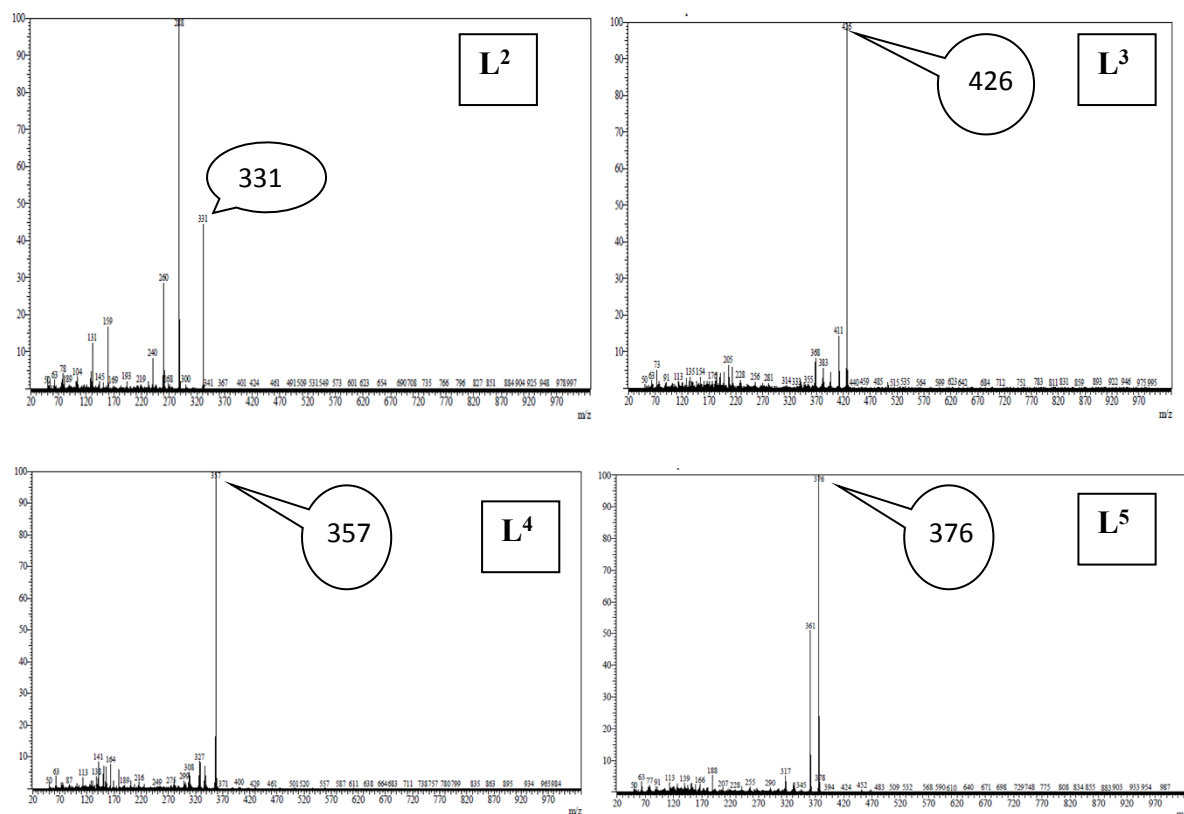


Figure 32: L'ensemble des chromatogrammes GC-Masse des Ligands L^1 à L^5 .

Tableau 10 : GC/Masse des ligands L^1 à L^5 .

Ligands	Formule	Masse molaire calculée (g)	Masse molaire trouvée (g)/m/Z
L^1	$C_{20}H_{13}ClFNS$	353.04	353
L^2	$C_{19}H_{16}F_3NO$	331.12	331
L^3	$C_{27}H_{20}F_2N_2O$	426.47	426
L^4	$C_{23}H_{13}F_2NO$	357.36	357
L^5	$C_{23}H_{18}F_2N_2$	376.41	376

IV. 2.4. Analyse par spectrométrie infrarouge :

L'analyse des spectres IR des ligands L^1 à L^5 (Figures 33, 34, 35, 38, 39) montre :

Des bandes de vibrations dans le domaine allant de 1600 à 1400 cm^{-1} et qui sont attribuées aux vibrations d'élongations des liaisons $C=N$ et $C=C$ du cycle benzénique [216]. Les bandes observées dans l'intervalle $1300\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ sont dues aux vibrations d'élongation des liaisons $C-N$, $C-O$, $C-F$ ainsi qu'aux vibrations d'hydrogènes dans le plan pour un cycle aromatique [217,218]. Des hydrogènes hors du plan sont localisés entre $770\text{-}735\text{ cm}^{-1}$.

Des bandes de faibles intensités localisées entre 3200 et 2700 cm^{-1} sont assignées aux vibrations d'élongations de la liaison C-H dans le cycle benzénique et groupement CH_3 .

Des bandes intenses situées dans la région 735-850 cm^{-1} sont dues aux vibrations de déformation hors du plan des liaisons C-H de cycle benzénique.

Les principales bandes de vibration sont regroupées dans le **Tableau 11** suivant :

Tableau 11 : Principales bandes IR des ligands L^{1-5} (en cm^{-1}).

Ligands Attributions	L^1	L^2	L^3	L^4	L^5
$\sqrt{\text{C}=\text{C}}$	1525(i)	1470(i)	1483(i)	1476(i)	1515(i)
$\sqrt{\text{C}=\text{N}}$	1636(i)	1610(i)	1617(m)	1630(i)	1604(m)
$\sqrt{\text{C}-\text{N}}$	1218(i)	1190(i)	1252(i)	1265(i)	1246(i)
$\sqrt{\text{C}-\text{O}}$	-	1034(i)	1122(m)	1002(i)	1175(i)

* Intensité de Vibration : (i) : intense, (m) : moyenne, (f) : faible.

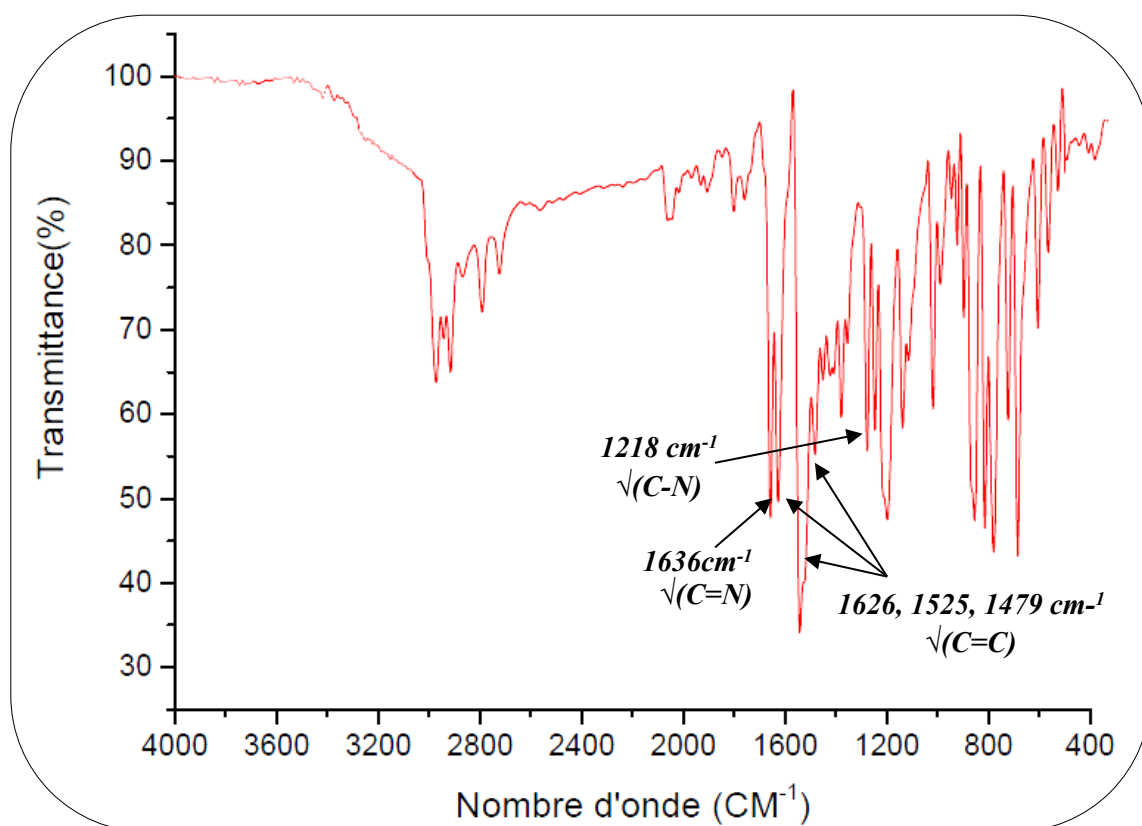


Figure 33: Spectre IR du ligand L^1 .

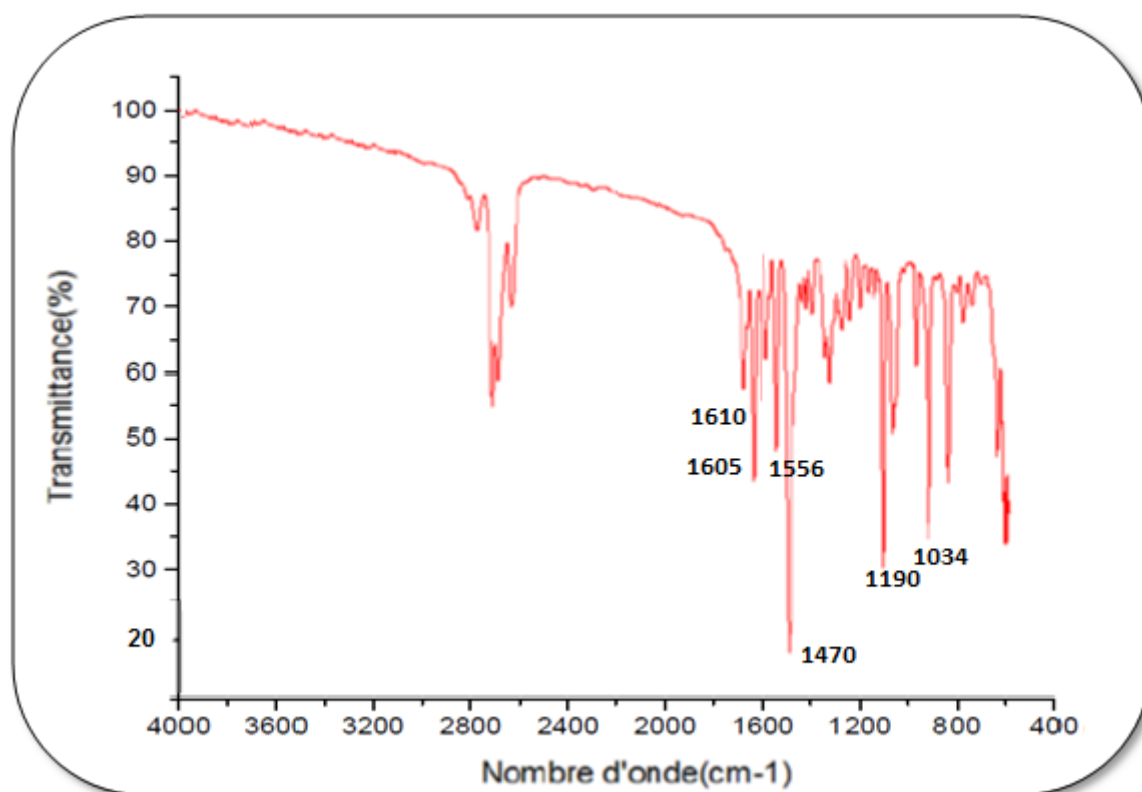


Figure 34 : Spectre IR du ligand L².

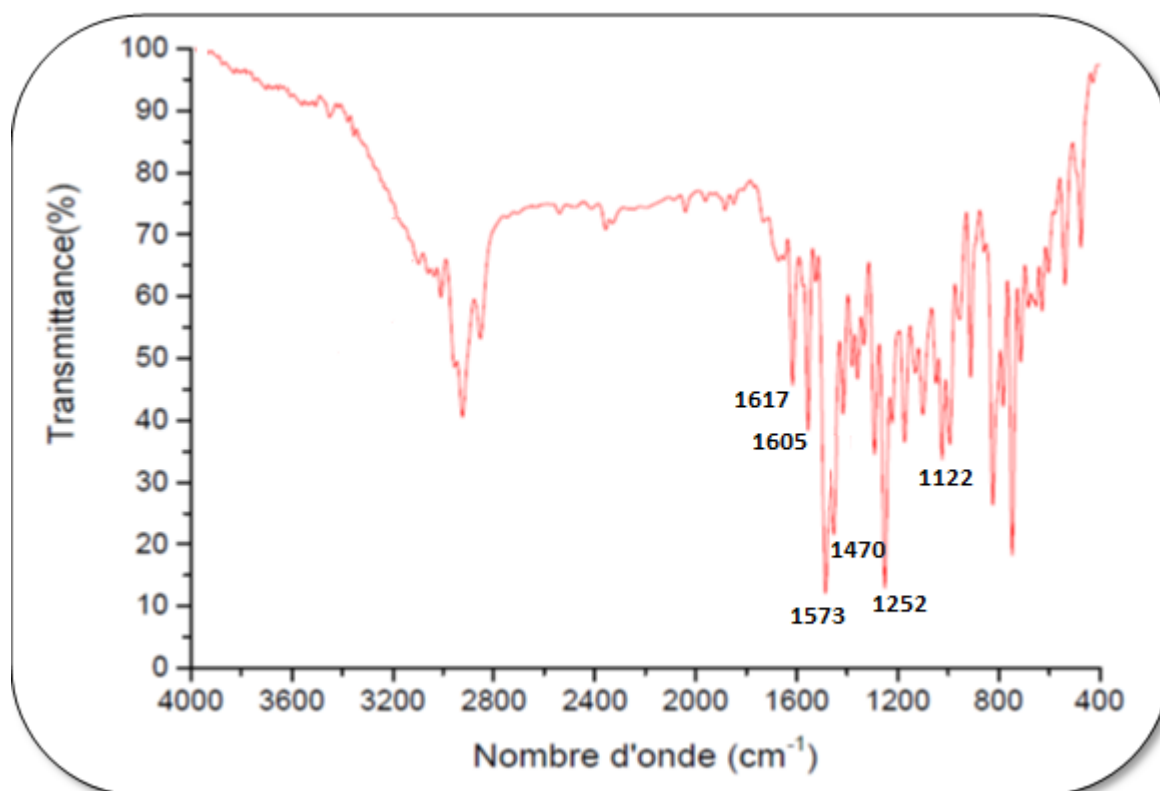


Figure 35 : Spectre IR du ligand L³.

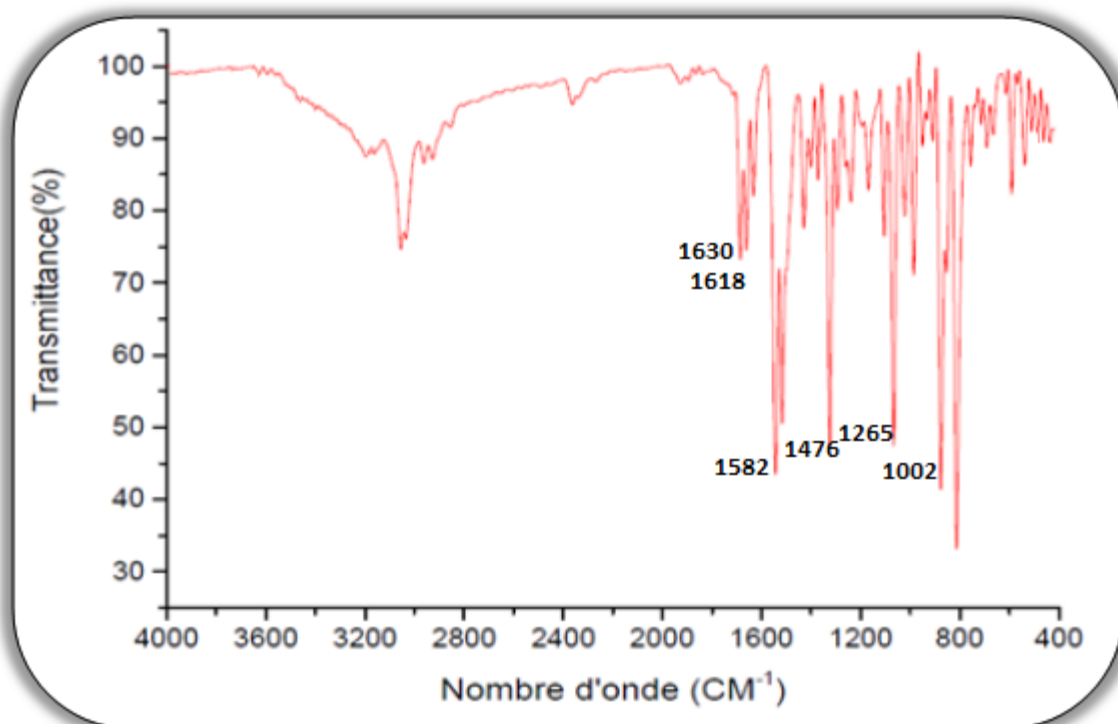


Figure 36 : Spectre IR du ligand L⁴.

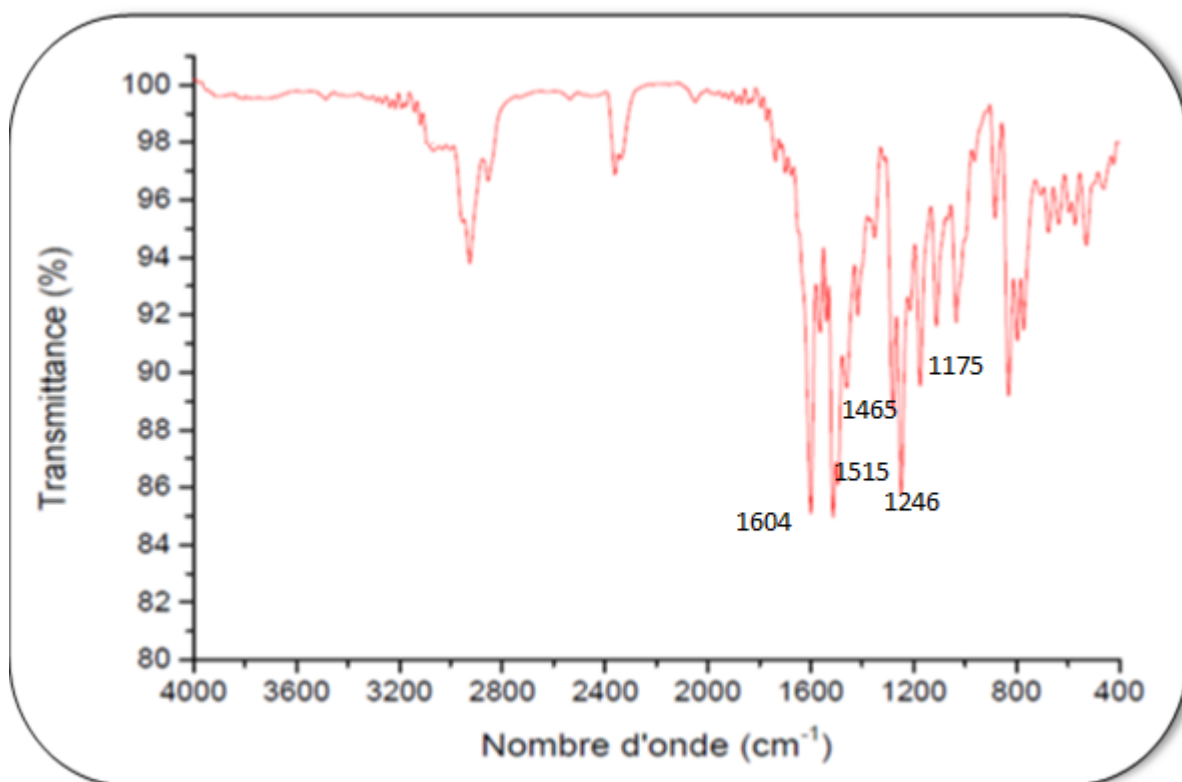


Figure 37 : Spectre IR du ligand L⁵.

IV. 2. 5. Analyse par spectrométrie RMN :

L'identification des constituants des molécules des ligands est réalisée par l'étude des déplacements chimiques (δ en ppm) des différents types de protons et carbones donnés par les spectres RMN- ^1H et du ^{13}C dans le CDCl_3 .

a) Spectrométrie RMN- ^1H :

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

- Un singulet net qui apparait à 2,57 ppm relatif aux protons du groupement CH_3 du thiophène de L^1 [181].
- Un triplet (0,93 ppm) ; un sextuplet (1,41 ppm) ; un quintuplet (1,74 ppm) et un dernier triplet (2,84 ppm) pour le groupement 2n-butyl du furane de L^2 .
- Deux singulets nets qui apparaissent à 3,52 ; 3,85 ppm relatifs aux protons du groupement CH_3 du pyrole et du groupement CH_3 du méthoxyphényle respectivement du ligand L^3 .
- Deux singulets nets sont également observés 3,41 ; 3,87 ppm caractéristiques des protons du groupement CH_3 du pyrole et CH_3 de méthoxyphényle respectivement du ligand L^5 .
- Des singulets à : 6,81 ; 6,92 ; 6,47 ppm sont assignés respectivement aux : proton du thiophène de L^1 , proton du furane de L^2 et au proton du pyrole de L^5 .
- Deux doublets aux alentours de 6,29 et 6,35 ppm qui correspondent aux protons de pyrole du ligand L^3 .
- Des singulets sont observés à : 8,65 ; 9,07 ; 9,01 ppm correspondant respectivement au proton de la quinoléine de L^1 ; au proton de la quinoléine de L^3 et ; au proton de la quinoléine de L^4 .
- Des singulets qui apparaissent à : 8,71 ; 8,56 ppm et à : 8,38 ppm correspondant respectivement aux protons du groupement aromatique de la pyridine de ligand L^2 et L^5 .
- Des signaux des hydrogènes des groupements aromatiques qui apparaissent sous forme de massif entre 6,97 et 8,20 ppm pour chaque ligand [182].

Les spectres RMN- ^1H des ligands L^{1-5} sont représentés par les **figures (38 à 42)** et leurs déplacements chimiques sont regroupés dans le **tableau 12** ci-dessous :

Tableau 12 : Déplacements chimiques des différents protons dans les molécules de ligands L^{1-5} .

δ (ppm) L ¹⁻⁵ Type de Proton	L ¹	L ²	L ³	L ⁴	L ⁵
R	2.57	0,93- 2,85	3,52 ; 3,85	-	3,41 ; 3,87
Massif aromatique	6,92 - 7,95	7,03 - 7,76	6,97 - 8,20	7,17 - 8,20	7,00 - 7,39
Quinoléine	8,03 ; 8,65	-	8,36 ; 9,07	8,35 ; 9,01	-
Thiophène	6,81	-	-	-	-
Furane	-	6,92	-	-	-
Pyridine	-	8,58 ; 8,72	-	-	8,38
Pyrrole	-	-	6,29 ; 6,35	-	6,47

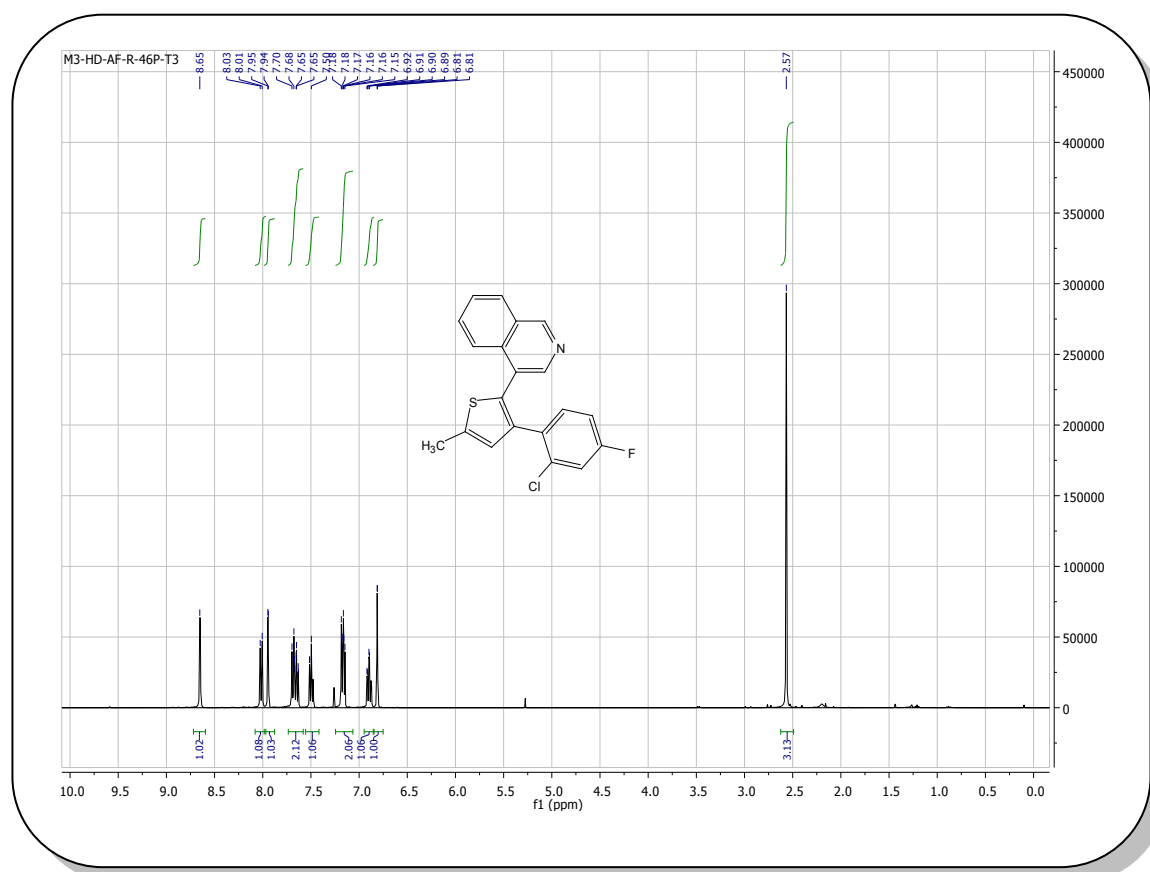


Figure 38 : Spectre RMN-¹H du Ligand L¹ en solution dans CDCl₃.



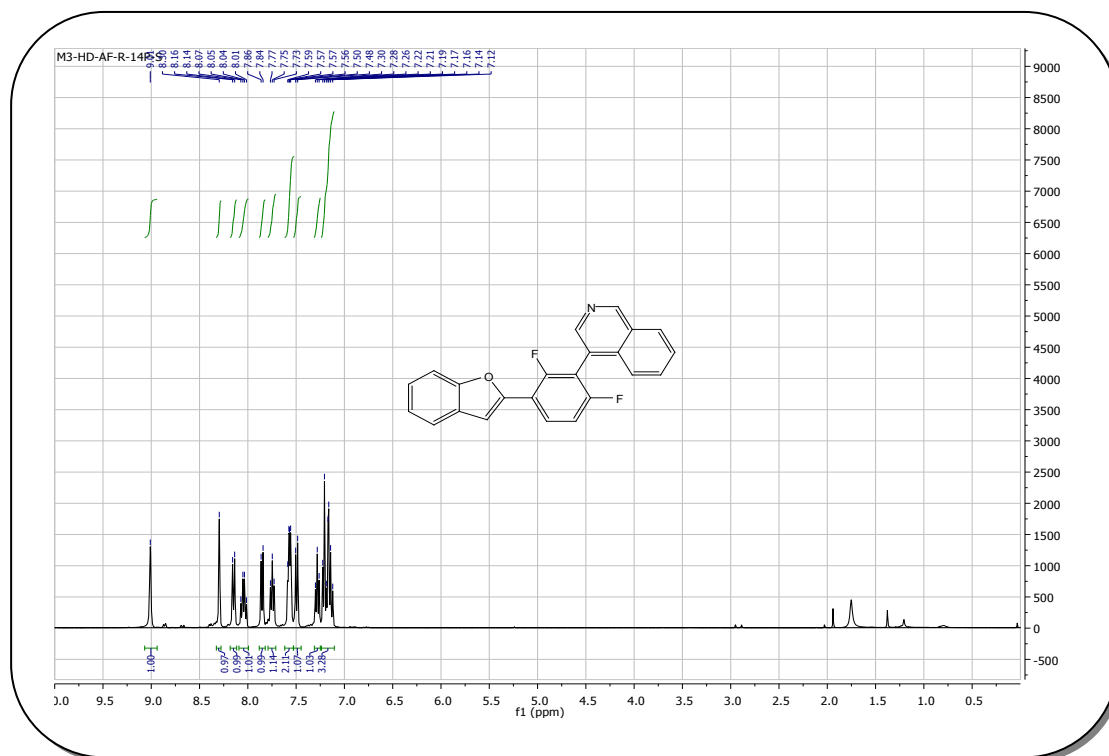


Figure 41: Spectre RMN- ^1H du Ligand L^4 en solution dans CDCl_3 .

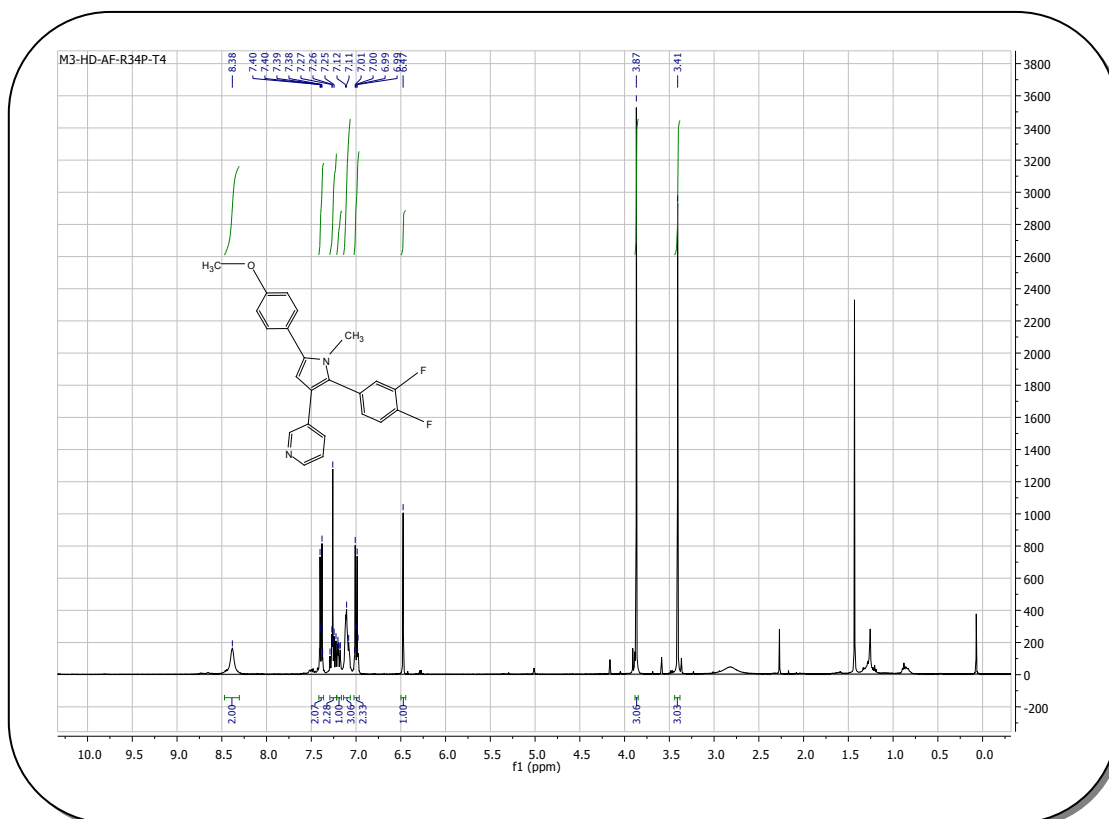


Figure 42 : Spectre RMN- ^1H du Ligand L^5 en solution dans CDCl_3 .

a) Spectrométrie RMN- ^{13}C :

Les spectres RMN- ^{13}C des ligands L^{1-5} dans le CDCl_3 montrent :

- Un signal qui apparaît à 15,51 ppm qui est attribué au carbone du groupement méthyle de thiophène de L^1 . Des signaux qui apparaissent à 13,8 ; 22,5 ; 26,7 et 30,7 ppm qui sont attribués aux carbones de groupement 2n-butyle du furane du ligand L^2 .
- Deux signaux qui apparaissent à 33,5 et 55,5 ppm qui sont assignés au carbone du groupement méthyle du pyrrole et le groupement méthyle de méthoxyphényle respectivement des ligands L^3 et L^5 .
- Des signaux qui apparaissent à 107,8 ; 111,2 ; 114,35 ppm qui sont attribués respectivement aux carbones : numéro quatre du pyrrole de ligand L^5 , carbone numéro quatre du furane de ligand L^2 , et au carbone numéro trois de thiophène de ligand L^1 .
- Deux signaux de carbones numéro trois et quatre du pyrrole du le ligand L^3 qui apparaissent à 108,2 et 110,2 respectivement.
- Des signaux qui apparaissent au alentour de 146 et 148 ppm qui correspondent au carbone de la pyridine du ligand L^2 et L^5 .
- Des signaux qui apparaissent au alentour de 147 et 151 ppm qui correspondent au carbone de la quinoléine du ligand L^1 , L^3 et L^4 .
- Des signaux qui apparaissent entre 106 et 155 ppm attribués aux carbones des groupements aromatiques des ligands L^{1-5} .

Les spectres RMN- ^{13}C de ces ligands sont représentés sur les **figures (43 à 47)** et leurs déplacements chimiques sont regroupés dans le **tableau 13** ci-dessous :

Tableau 13: Déplacement chimique δ (en ppm) des carbones dans les molécules de ligands L^{1-5} .

δ (ppm) L^{1-5} Type de Carbone	L^1	L^2	L^3	L^4	L^5
R	15,51	13,8 - 30,7	33,5 ; 55,5	-	33,5 ; 55,4
Massif aromatique	114,56 – 150,15	112,4 – 148,2	112,0 – 151,2	106,5 – 154,2	114,1 – 148,0
Quinoléine	146,82 ; 150,15	-	147,2 ; 151,2	147,6 ; 151,1	-
Thiophène	114,35	-	-	-	-
Furane	-	111,2	-	-	-
Pyridine	-	147,6 ; 148,2	-	-	146,6 ; 148,0
Pyrrole	-	-	108,2 ; 110,2	-	107,8

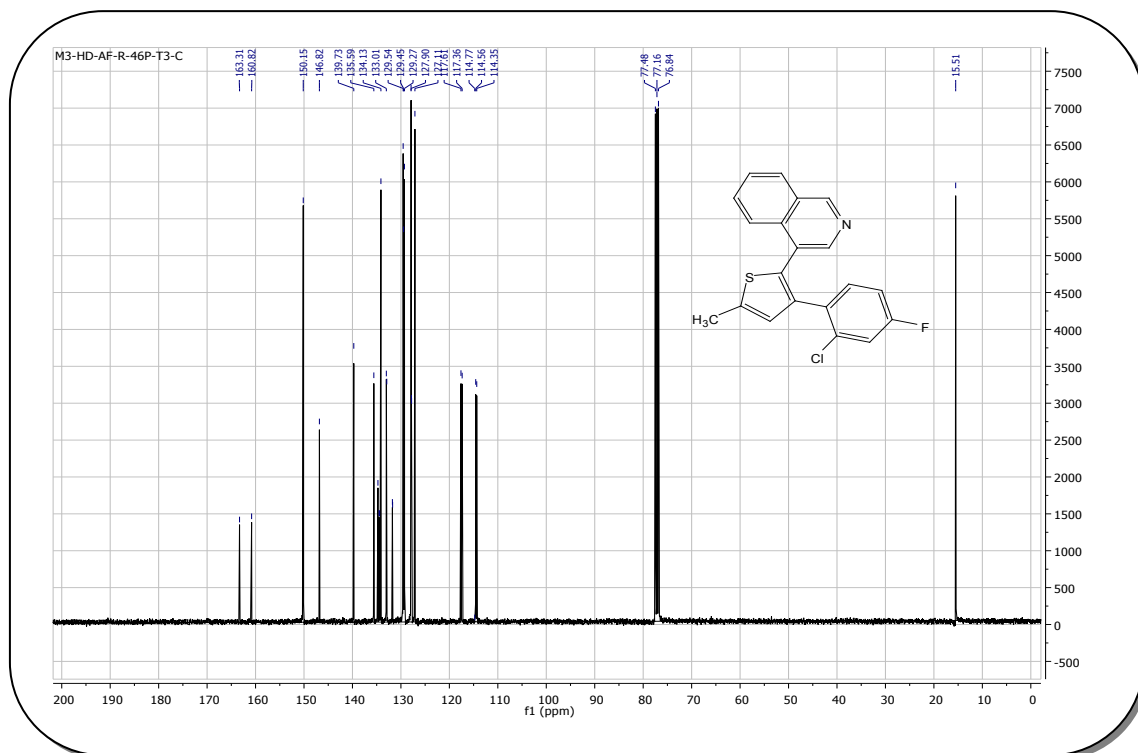


Figure 43 : Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^1 en solution dans CDCl_3 .

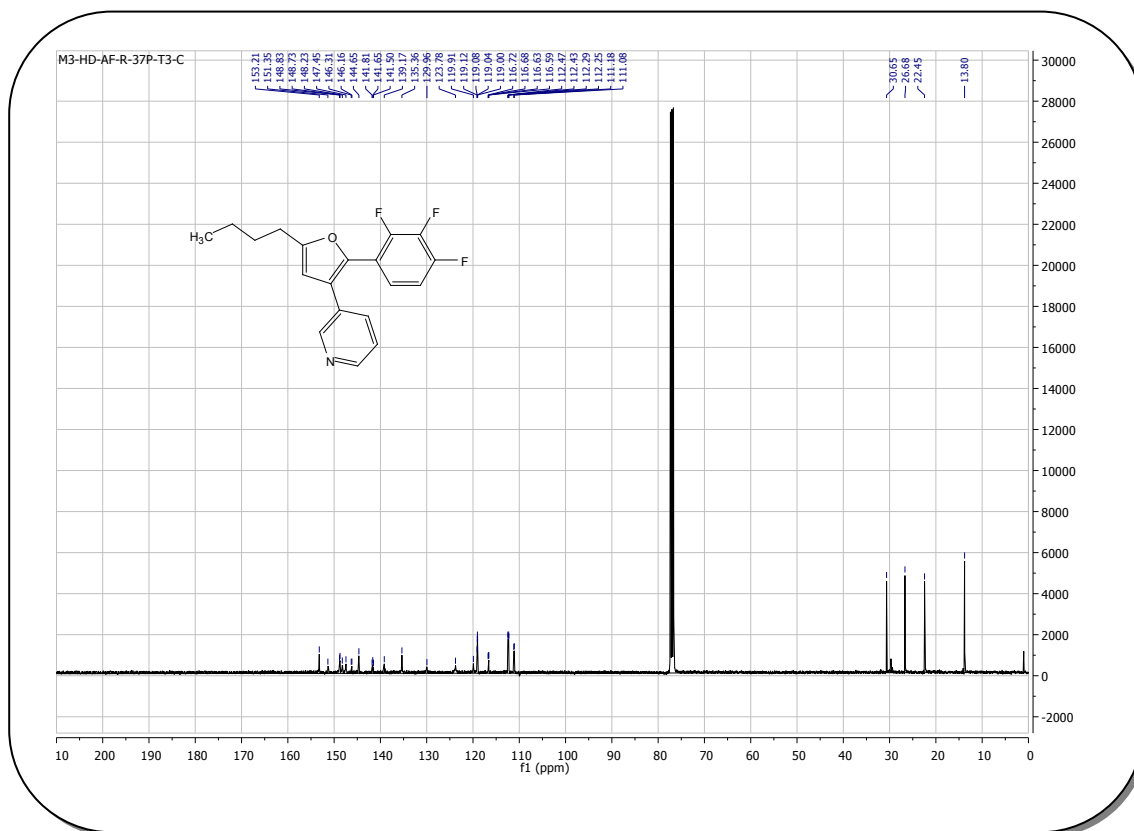


Figure 44: Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^2 en solution dans CDCl_3 .

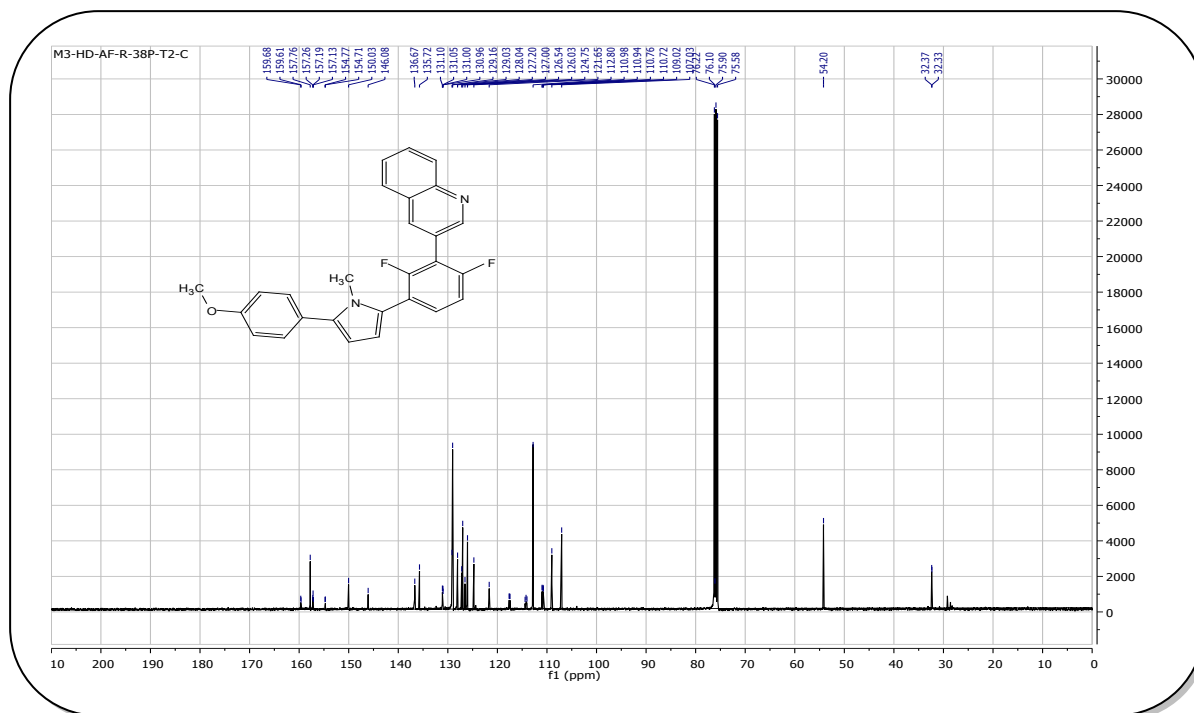


Figure 45: Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^3 en solution dans CDCl_3 .

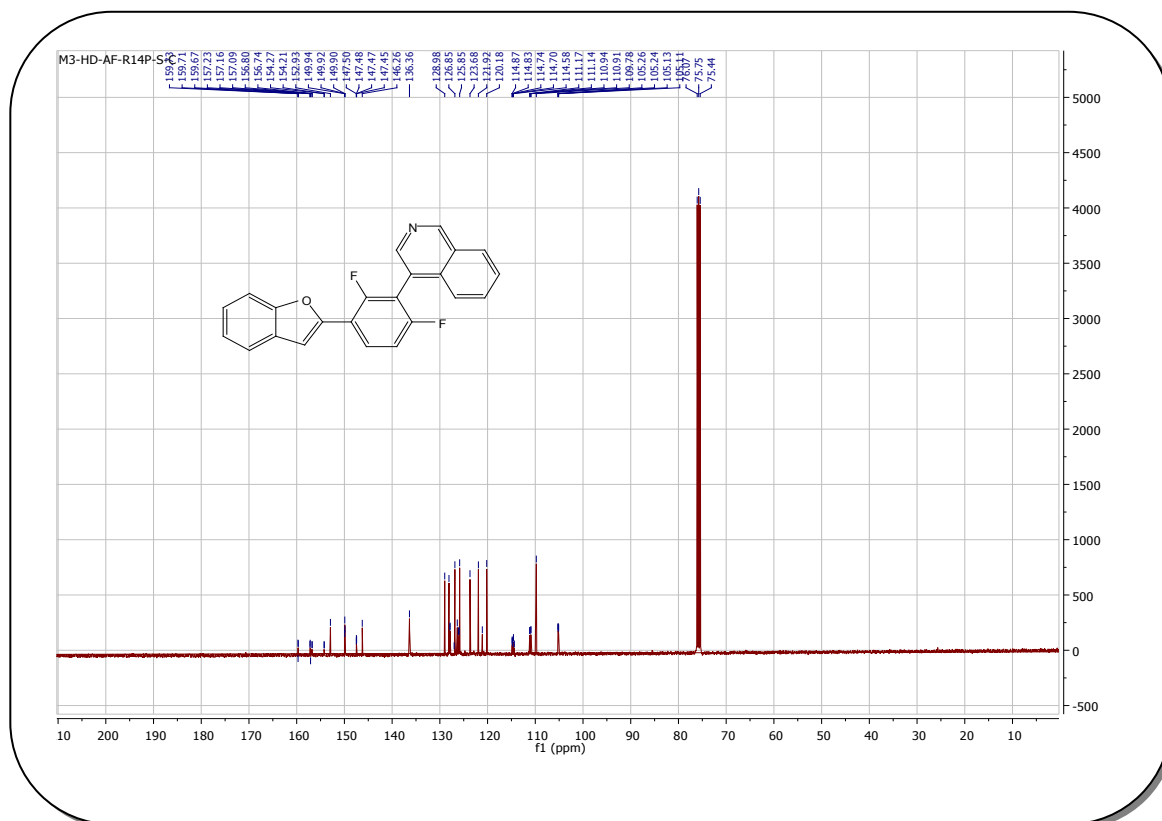


Figure 46 : Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^4 en solution dans CDCl_3 .

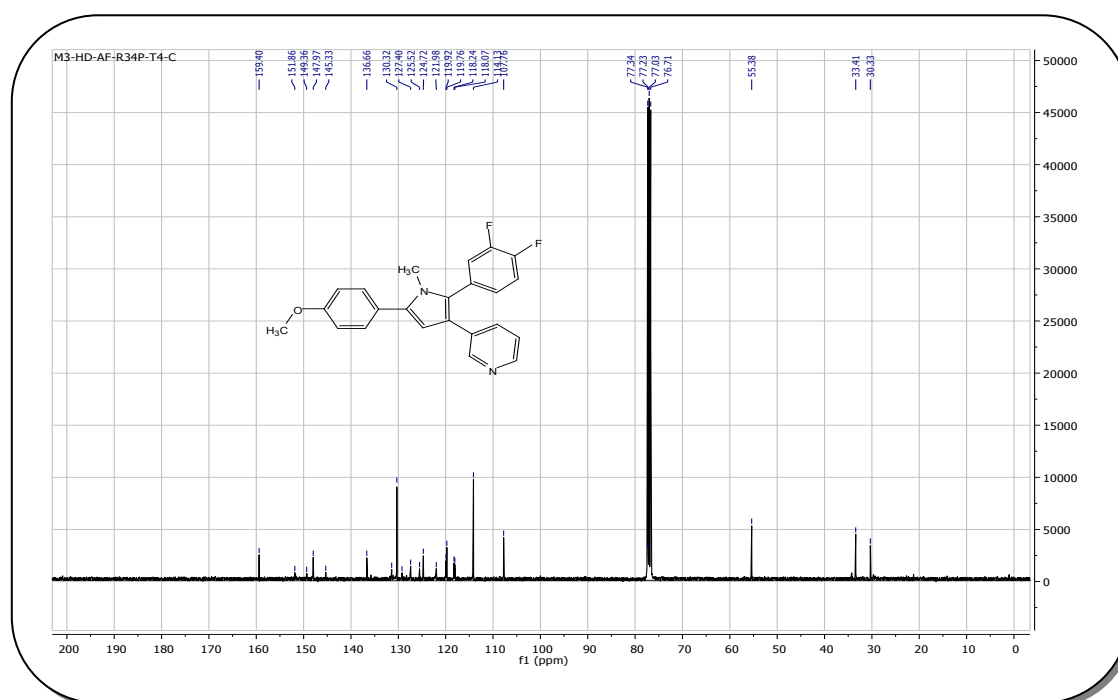


Figure 47: Spectre RMN- ^{13}C du Ligand L^5 en solution dans CDCl_3 .

IV.2.6. Spectrophotométrie d'absorption électronique (UV-visible) :

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

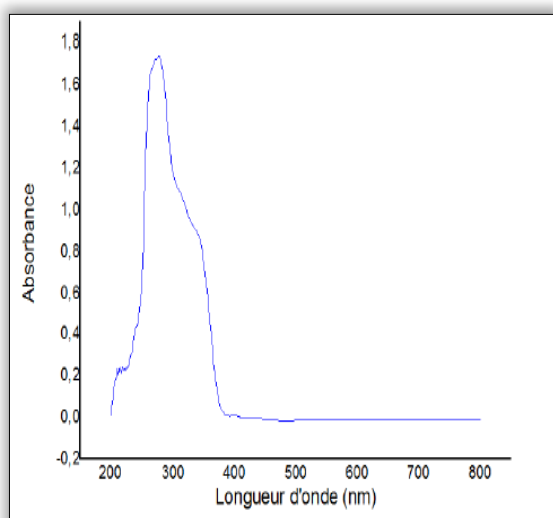
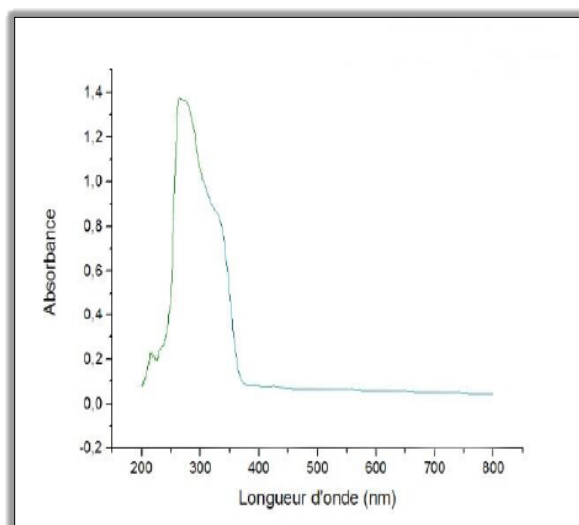
L'étude du spectre électronique des premiers ligands L^1 et L^2 montre deux bandes d'absorption à 265 nm (37735 cm^{-1}) et 260 nm (38461 cm^{-1}) respectivement qui sont attribuées à des transitions intra-ligand $\pi \rightarrow \pi^*$ et deux épaulements autour de 341 nm (29325 cm^{-1}) et 342 nm (29239 cm^{-1}) respectivement, qui sont dues probablement à des transitions $n \rightarrow \pi^*$ (Tableau 14).

Les spectres électroniques des ligands L^3 , L^4 et L^5 montrent quant à eux, des bandes intenses dans le domaine de l'UV entre 202 nm (49505 cm^{-1}) et 299 nm (33445 cm^{-1}) qui sont attribuées à des transitions intra-ligand $\pi \rightarrow \pi^*$ et des épaulements autour de 300 nm (33333 cm^{-1}) et 314 nm (31847 cm^{-1}) qui sont également dues probablement à des transitions $n \rightarrow \pi^*$ (Tableau 14).

Les spectres UV-Visible des ligands L^{1-5} enregistrés en solution dans le DMSO, sont représentés dans la **figure n° 48**. Les caractéristiques de ces bandes sont regroupées dans le **tableau 14**.

Tableau 14 : Spectre électronique d'absorption des ligands L¹⁻⁵.

Ligands	λ nm(cm^{-1})	ϵ ($\text{mole}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Type de transition
L¹	265 (37735)	17362	$\pi \rightarrow \pi^*$
	341 (29325)	7826	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
L²	260 (38461)	13759	$\pi \rightarrow \pi^*$
	342 (29239)	7596	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
L³	203 (49261)	11608	$\pi \rightarrow \pi^*$
	230 (43478)	7950	$\pi \rightarrow \pi^*$
	245 (40816)	7012	$\pi \rightarrow \pi^*$
	292(34246)	4053	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
	314(31746)	2863	$n \rightarrow \pi^*$
L⁴	202 (49505)	7970	$\pi \rightarrow \pi^*$
	261 (38314)	13743	$\pi \rightarrow \pi^*$
	278 (35912)	10547	$\pi \rightarrow \pi^*$
	299 (33445)	4786	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
	314 (31847)	4577	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
L⁵	269 (37172)	8762	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
	300 (33333)	13152	$\pi \rightarrow \pi^*$

L¹**L²**

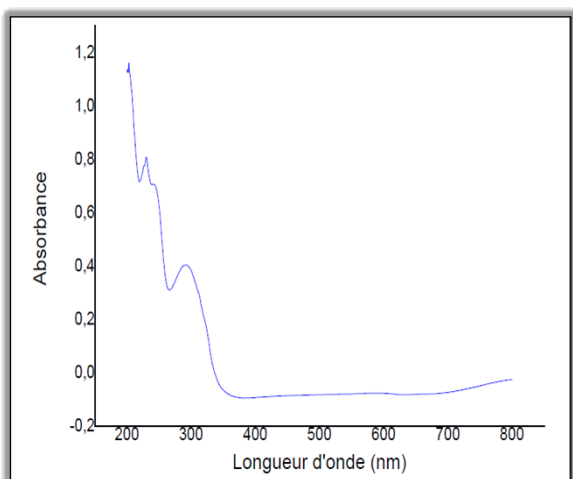
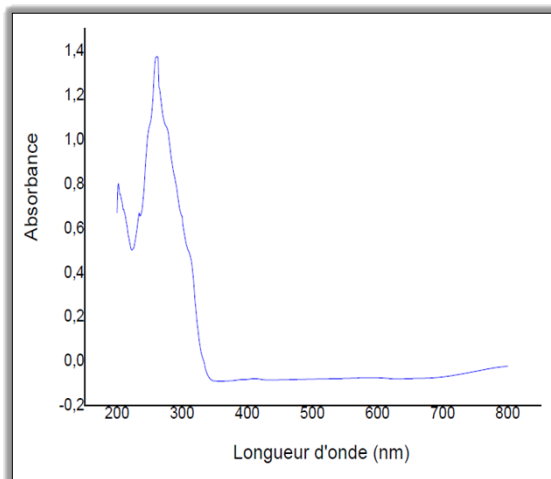
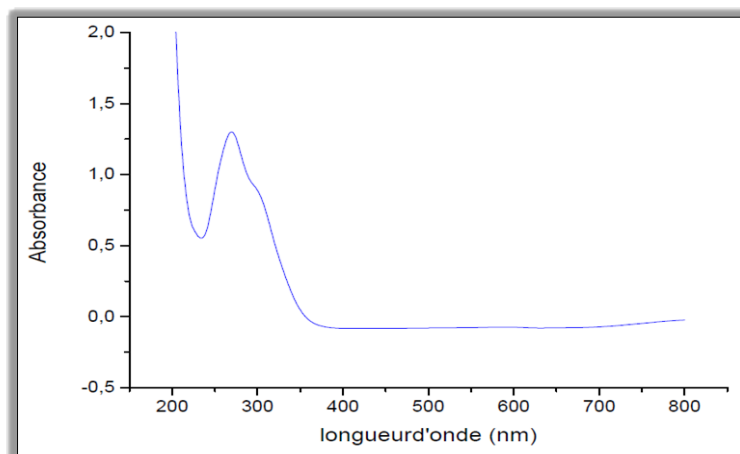
L³**L⁴****L⁵**

Figure n°48 : L'ensemble des spectres UV-Visible des ligands L¹, L², L³, L⁴ et L⁵ en solution dans le DMSO à la concentration 10⁻⁴ M.

IV.2.7. Caractérisation par CCM :

La pureté des ligands (L¹ à L⁵) obtenus a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM) : en préparant un éluant de 70% à 50% de pentane et de diéthyl-éther. Les composés ont été révélés sous lumière ultraviolette. Une tâche de couleur rose concentrée relative est observée pour chaque ligand avec un facteur de rétention allant de 0.35 à 0,60.

IV.3. Conclusion

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

La caractérisation de ces ligands oligomères π -conjugués fluorés a été effectuée par les méthodes analytiques et spectrométriques.

L'analyse élémentaire a montré que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus, la GC et la GC/masse ont confirmés ces résultats.

Les bandes de vibrations de la liaison (C=N) apparaissent vers les faibles nombres d'ondes en suivant l'ordre de liaison suivant : $L^1 > L^4 > L^3 > L^2 > L^5$.

Les spectres IR des ligands ont permis de caractériser les ligands en identifiant les principales liaisons existantes dans les composés. Ces résultats ont permis aussi d'établir l'ordre de stabilité de (C=N) dans les ligands comme suit : $L^5 < L^2 < L^3 < L^4 < L^1$.

Les spectres RMN- ^1H et ^{13}C en solution dans le CDCl_3 , ont permis d'identifier clairement les ligands L^{1-5} et confirmé ainsi les résultats de la spectroscopie IR.

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

Chapitre -V-

Synthèse et Caractérisation

Des Complexes de Cuivre(II) et de Nickel(II).

Introduction :

La chimie des complexes a fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces dernières années. Parmi elles, certaines concernent la complexation des ions métalliques par des molécules organiques, hétérocycles aromatiques. Ces ligands, peuvent se présenter sous forme de différents types telles que les oligomères π -conjugués fluorés ayant des sites de coordination variés, et ceux possédant un atome d'azote forment un groupe de composés de très grande importance. De plus, les complexes métalliques des ligands de sites donneurs comme l'azote ont attiré une attention considérable en raison de leurs propriétés physico-chimiques et leurs activités biologiques intéressantes. Il est bien connu que l'atome d'azote joue un rôle primordial dans la coordination des métaux aux sites actifs de nombreux composés hétérocycliques.

En effet, divers hétérocycles aromatiques et particulièrement les oligomères π -conjugués fluorés ont montré une activité biologique encore plus puissante, due à la présence d'un hétérocycle à 5 atomes, condensé avec des noyaux benzéniques portant des substitutions de molécules de fluor et à une délocalisation des électrons π pouvant s'étendre sur la molécule entière [183]. Ainsi, de nombreuses recherches sont concentrées vers ces complexes avec des métaux de transition [184]. Ils ont non seulement des propriétés spectrales et magnétiques intéressantes, mais possèdent également un large spectre d'activités biologiques et pharmacologique [185-186].

A cet effet, nous nous sommes intéressés dans notre travail à l'étude de la formation des complexes de métaux de transition avec cinq ligands hétérocycliques « oligomères π -conjugués fluorés (L^{1-5}) choisis sur la base de leurs structures.

Notre étude a été entreprise sur le nickel(II) et le cuivre(II), qui sont considérés comme essentiels pour la plupart des formes de vie. Ces ions métalliques sont parmi les éléments essentiels présents dans beaucoup d'espèces, en l'occurrence les protéines [158]. Malgré la présence des ions métalliques à l'état de traces dans le corps humain, ces derniers ont fait l'objet de discussions dans de nombreux travaux sur les systèmes biologiques [187-189]. Ces travaux ont montré que la majeure partie des fonctions biologiques de ces ions s'exercent par l'intermédiaire des complexes formés avec des ligands présents dans le milieu étudié [188-189].

V.1- Complexes de cuivre

V.1-1. Introduction :

La chimie de coordination des complexes de cuivre(II) avec des ligands mono, di et multidentés, en particulier avec les ligands hétérocycliques, a toujours été un sujet d'une attention considérable dû à ses applications diverses. Des complexes du cuivre(II) avec de tels ligands ont été préparés et caractérisés ces dernières années en raison de l'importance de leurs propriétés catalytiques, magnétiques, ainsi qu'en biologie ou ils présentent des modèles intéressants pour les métalloenzymes.

Dans cette partie, nous présentons la synthèse et la caractérisation des complexes de cuivre avec les ligands hétérocycliques oligomères π -conjugués fluorés L^{1-5} .

V.1-2. Synthèse, analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes :

Les complexes de cuivre Cu(II) ont été synthétisés sous reflux, sous agitation à 60°C en mélangeant deux millimoles de ligand (L^{1-5}) dissoutes dans 20 ml d'éthanol avec une millimole de sel métallique : le chlorure de cuivre dihydraté ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) pour les ligands (L^1 et L^2) ; l'acétate de cuivre monohydraté $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ pour les ligands (L^3 , L^4 et L^5) dissoute dans 10 ml d'éthanol. Quelques gouttes de NaOH ont été ajoutées pour ajuster le pH à 8, un précipité de couleur verte apparaît instantanément. Le mélange est maintenu sous reflux pendant 6h. Après refroidissement le précipité est lavé successivement avec un mélange eau-éthanol et finalement séché sous vide.

Les complexes ont été isolés à l'état de poudre, et sont stables à l'air libre et à température ambiante. Leur couleur est généralement verte. Ils sont paramagnétiques et insolubles dans l'eau, moyennement solubles dans l'éthanol, le méthanol et le chloroforme, et très solubles dans le DMSO et la DMF. Leur température de fusion est supérieure à 200°C. Les valeurs assez faibles de la conductivité molaire montrent que ces complexes sont des non électrolytes [190], ce qui suggère que les anions chlorures et acétates existent à l'intérieur de la sphère de coordination.

Les valeurs expérimentales de l'analyse élémentaire des complexes sont en bon accord avec les valeurs théoriques. Ceci confirme la formule théorique proposée pour ces composés.

Les résultats ont permis d'attribuer pour les deux premiers complexes la formule brute suivante : $[Cu(L^{1-2})_2 Cl_2] \cdot H_2O$, avec : L^{1-2} ; et pour les trois autres complexes la formule brute : $[Cu(L^{3-5})_2(OAc)_2] \cdot H_2O$ avec : L^{3-5} .

Les résultats de l'analyse élémentaire et les propriétés physiques de ces complexes sont regroupés dans le **tableau 15** ci-dessous :

Tableau 15 : Analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes de cuivre.

complexes de Cu :	Exp. (calcul)%						M (g/mole)	Point de fusion (°C)	Couleur	Rendement (%)	Λ ($\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$)	μ_{eff} (B.M)
	C	H	N	F	Cu	Cl						
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	55,42 (55,85)	3,63 (3,28)	3,15 (3,26)	4,27 (4,42)	7,68 (7,32)	16,22 (16,49)	857	240	Vert foncée	64	15.2	1.98
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	57,75 (57,99)	4,54 (4,20)	3,32 (3,44)	13,50 (13,98)	8,28 (7,80)	16,36 (16,49)	813	220	Vert	66	12.3	1.77
$[\text{Cu}(\text{L}^3)_2 (\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	66,36 (66,18)	4,58 (4,60)	5,24 (5,32)	7,14 (7,22)	6,10 (6,04)		1051	235	Vert Claire	68	31.6	1.79
$[\text{Cu}(\text{L}^4)_2 (\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	65,89 (65,68)	3,62 (3,75)	3,09 (3,06)	8,23 (8,31)	7,08 (6,95)		913	260	Vert turquoise	72	22.5	1.84
$[\text{Cu}(\text{L}^5)_2 (\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	63,04 (63,05)	4,56 (4,66)	6,08 (5,88)	8,05 (7,98)	6,80 (6,67)		951	230	Vert Jaunâtre	58	27.2	1.96

V. 1-3. Caractérisation par CCM :

La pureté des complexes, comme celles des ligands a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM). En utilisant des plaques en gel de silice, l'éluant étant un mélange de pentane et diéthyl-éther allant de 70% à 50 % respectivement. La révélation a été effectuée sous atmosphère saturée en vapeurs d'Iode, une tâche marron concentrée relative est observée pour chaque complexe avec un facteur de rétention allant de 0,35 à 0,6.

V. 1-4. Mesures magnétiques :

Les moments magnétiques des complexes de cuivre (II) mesurés à température ambiante sont compris dans le domaine 1,77 - 1.98 M.B (tableau 22).

Ces valeurs sont essentiellement dues au moment du spin ($S = 1/2$) et sont caractéristiques d'une symétrie carrée plane ou octaédrique déformée autour du cuivre (II) [191-193]. Ces valeurs sont caractéristiques d'un état fondamental non dégénéré du cuivre(II) et indiquent que les complexes sont de nature monomériques [181,194-195].

V.1-5. Caractérisation des complexes :**V.1-5. 1. Caractérisation des complexes par spectrométrie de masse :**

Une analyse par spectrométrie de masse a été effectuée pour tous les complexes afin de confirmer la structure des complexes de cuivre (II) isolés à l'état de poudre. Les **Figures 49 à 53** représentent les spectres de masse obtenus pour chaque complexe.

Les spectres de masse des complexes de Cu(II) montrent un pic de base correspondant à une valeur de m/z égale respectivement à : 839,1 ; 795,1 ; 1033,1 ; 895,1 ; 933,1 (100%). Chaque valeur correspond à un ion de Cu(II) lié à deux molécules de ligands et deux molécules de chlore pour les deux premiers complexes : $[Cu(L^{1-2})_2 Cl_2]$ et deux molécules d'acétates dans les trois autres complexes : $[Cu(L^{3-5})_2(OAc)_2]$.

Ces valeurs diffèrent de la valeur de la masse moléculaire théorique des complexes (857, 813, 1051, 913, 951g/mole) de 18,1 ; ce qui correspond à une molécule d'eau. Il y a donc départ d'une molécule d'eau d'hydratation du fait de l'importante élévation de la température utilisée pour la mesure. La présence d'une molécule d'eau d'hydratation est suggérée par les résultats expérimentaux tels que l'analyse élémentaire, et se voit confirmée par les résultats ultérieurs de la spectroscopie infrarouge.

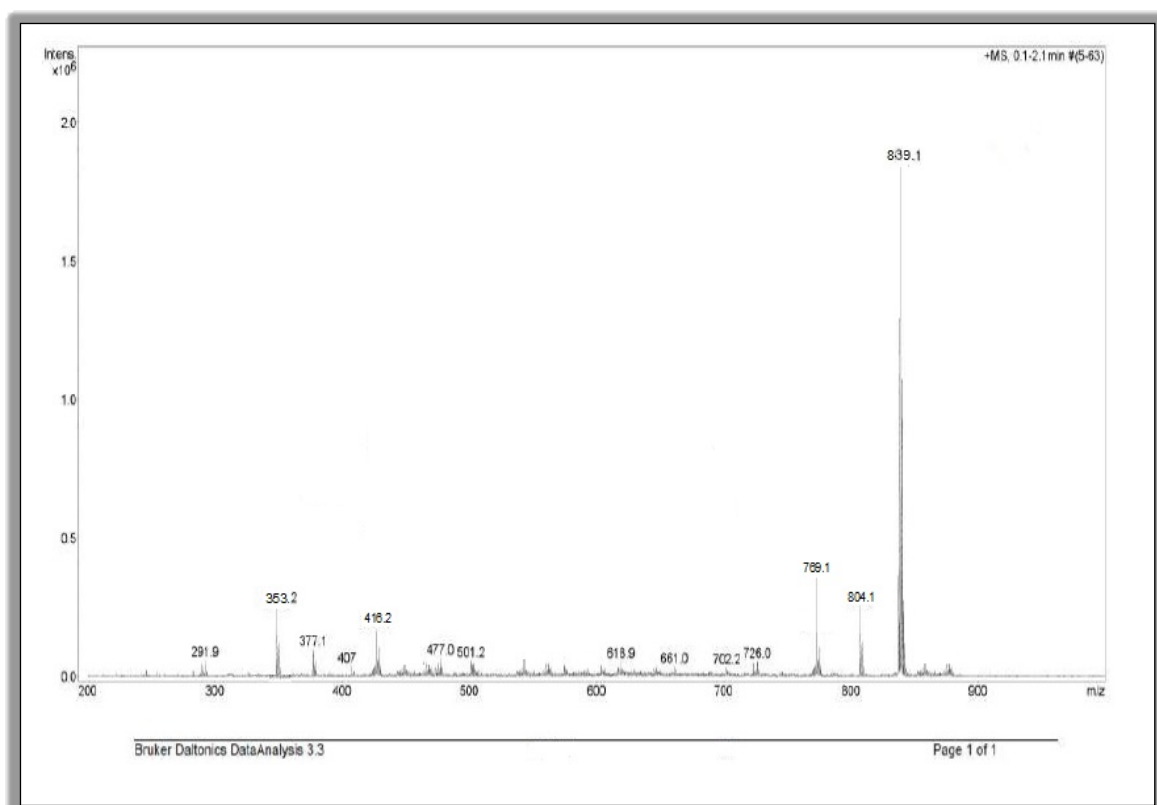


Figure 49 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2 \text{Cl}_2] \text{H}_2\text{O}$.

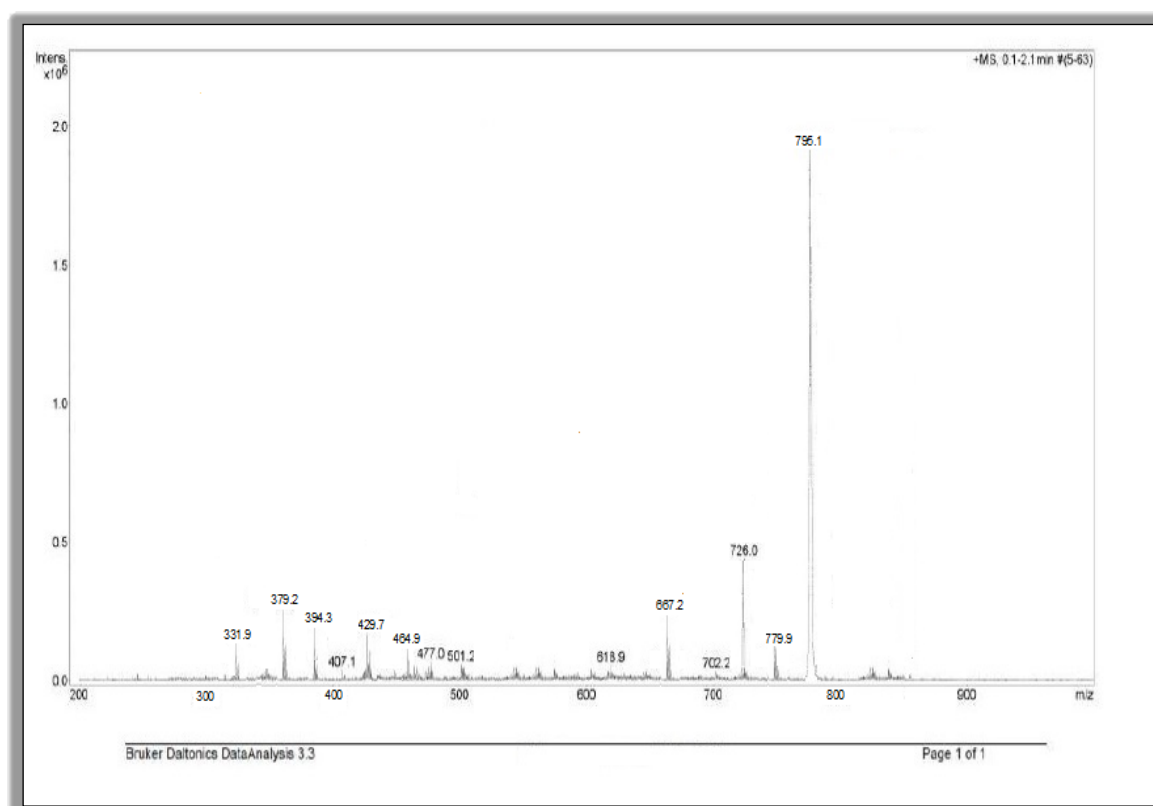


Figure 50 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2 \text{Cl}_2] \text{H}_2\text{O}$.

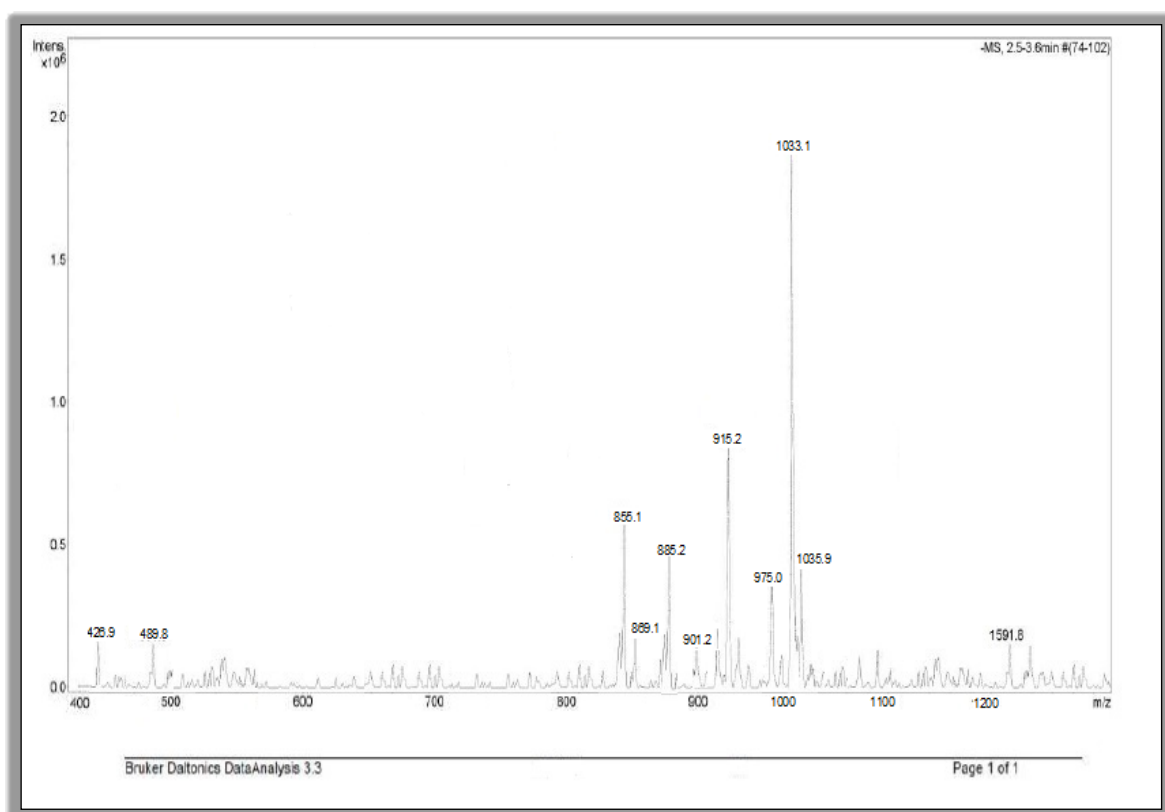


Figure 51 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \text{H}_2\text{O}$.

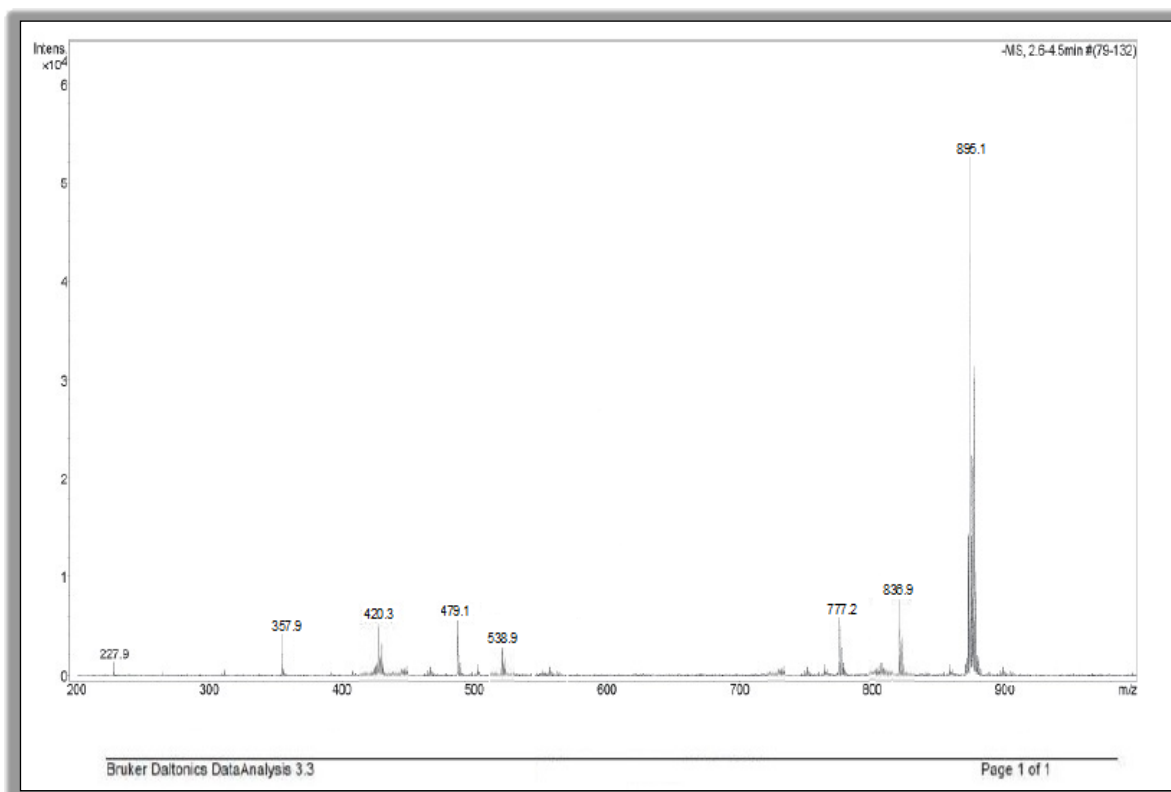


Figure 52 : Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \text{H}_2\text{O}$.

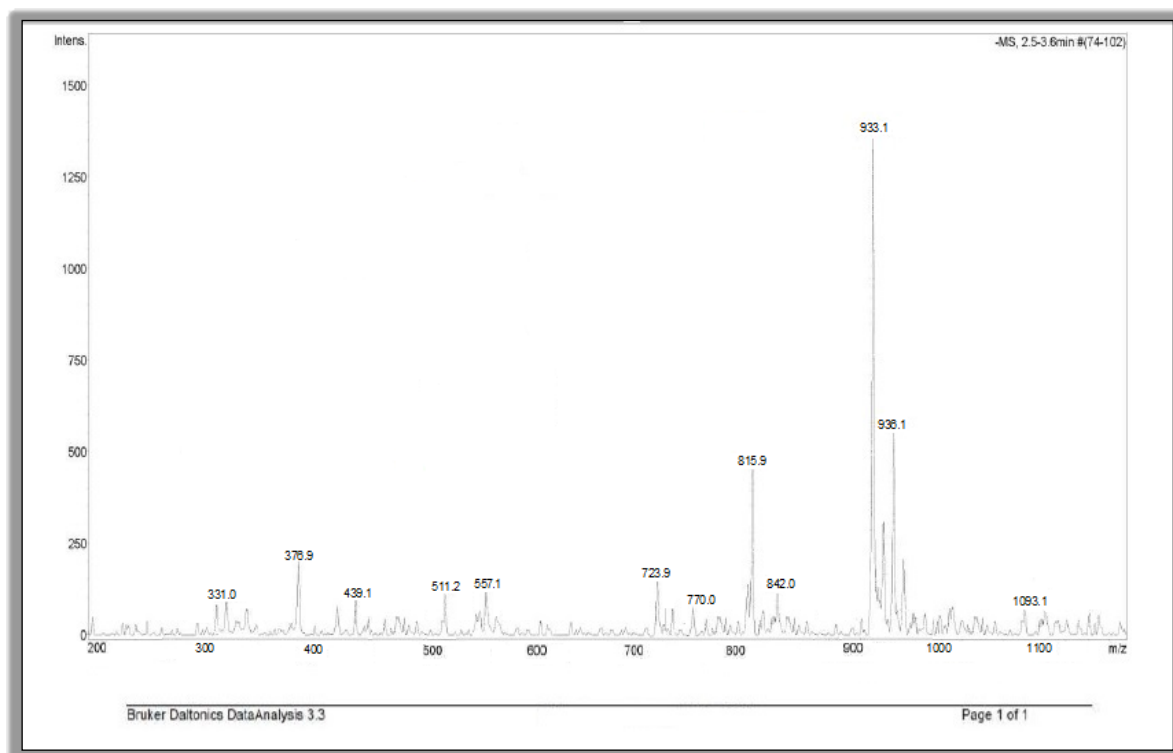


Figure 53: Spectre de masse du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

IV.1-5. 2. Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR) :

L'analyse des spectres IR a été effectuée par comparaison des spectres des complexes avec ceux des ligands correspondants, afin de déterminer les changements qui ont eu lieu après complexation et identifier les atomes donneurs impliqués dans la coordination. Les principales bandes IR sont regroupées dans le **tableau 16**. Les spectres IR des cinq complexes de cuivre sont représentés sur **les figures (54-58)**.

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

L'étude des spectres infrarouges des cinq complexes de Cu(II) et comparativement aux spectres des ligands L^{1-5} seul non coordonnés, montre que la bande de vibration $\text{C}=\text{N}$ dans les complexes, s'est vu affaiblie et a subi un déplacement de 10 à 30 cm^{-1} , ce qui montre la coordination du ligand à l'ion métallique par l'atome d'azote [196].

L'examen des figures des complexes permet également de constater que les vibrations d'élongation $\text{C}-\text{N}$, subissent un déplacement vers les grandes fréquences, ce qui est en faveur des interactions Métal-Ligand à travers les atomes d'azotes [197-198]. En effet les bandes de

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

Dans les spectres des complexes, de nouvelles bandes de faibles intensités sont apparues entre 600 cm^{-1} et 400 cm^{-1} prouvant ainsi la coordination des ligands aux métaux centraux. Les atomes d'azote des ligands sont engagés dans la liaison avec le métal central et ceci est confirmé par l'apparition de nouvelles vibrations vers les faibles énergies dans le domaine 600 et 400 cm^{-1} dues à la formation de liaison métal-ligand [199-200].

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

La présence de molécules d'eau d'hydratation dans les complexes formés avec les ligands L^{1-5} est confirmée par l'apparition d'une bande située successivement à 3440, 3340, 3440, 3438 et 3439 cm^{-1} .

La vibration de la liaison C=N se trouve déplacée après complexation vers les faibles nombres d'ondes selon l'ordre suivants : $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$; et de $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Le même effet a été observé pour la liaison Cu-N qui se voit vibrer aussi vers les faibles énergies et dans le même sens de grandeur que C=N.

Dans les trois complexes des ligands L^{3-5} de cuivre (II), dérivés de l'acétate de cuivre, il ya la présence de l'acétate. Les données IR de ces complexes sont données dans le **tableau 16**.

En théorie selon les différents auteurs [201-203], la position des bandes d'élongation symétrique et asymétrique des groupes carboxylates de l'acétate, peut permettre d'établir le type de structure du complexe métallique qui se forme : monodentate (si le cuivre est lié à un seul oxygène), bidentate (s'il est complexé par les deux oxygènes) ; et d'après Nakamoto et Hu, les vibrations d'élongation asymétrique et symétrique du groupement carboxyle (COO^-) des ions acétate libre sont observées respectivement à 1560 et 1461 cm^{-1} . Pour l'ion acétate de coordination, les vibrations d'élongation asymétrique $\bar{\nu}_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$ se produit dans la plage 1650-1500 cm^{-1} et les vibrations d'élongation symétrique $\bar{\nu}_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$ est vu au-dessus de

1400 cm^{-1} [204]. Dans le cas d'une coordination monodentée de l'acétate, la séparation entre les deux vibrations est plus grande par rapport aux ions libres, en fait $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$ est plus élevé que $\bar{\nu}_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$ et $\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})$ est inférieur à $\bar{\nu}_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$ et l'énergie de séparation entre $\bar{\nu}_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$ et $\bar{\nu}_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$ est habituellement supérieure à 144 cm^{-1} . La tendance inverse est observée dans le cas d'une coordination bidentée de l'acétate, la séparation entre les deux $\bar{\nu}(\text{C}-\text{O})$ est inférieure à celle de l'ion libre car les deux bandes sont plus proches.

Cependant, dans nos présents complexes de L^{3-5} de cuivre (II) montrent l'apparition de deux bandes de nombre d'onde d'absorption infrarouge (figures n°56 à 58) correspondant aux vibrations de valence $\bar{\nu}_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$ et $\bar{\nu}_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$ des ions acétate à 1553-1568 et 1457-1466 cm^{-1} , respectivement. Comme la séparation est inférieure à 144 cm^{-1} , les deux bandes sont très proches, les deux groupes acétate peuvent agir comme ligand bidenté. Ces observations montrent que nous avons un acétate bidenté chélatant, en accord avec les résultats de l'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse.

Tableau 16 : Principales bandes IR des ligands et des complexes de cuivre (cm⁻¹).

Bandes : Ligands et Complexes	$\overline{\nu}$ (OH) ^a	$\overline{\nu}$ (C=C)	$\overline{\nu}$ (C=N)	$\overline{\nu}$ (C-N)	$\overline{\nu}$ (C-O)	$\overline{\nu}$ (COO ⁻) _{asy}	$\overline{\nu}$ (COO ⁻) _{sy}	$\overline{\nu}$ (Cu-N)	$\overline{\nu}$ (Cu-O)
L¹	-	1500(i)	1636(i)	1218(i)	-	-	-	-	-
[Cu(L¹)₂Cl₂].H₂O	3440(i)	1422(i)	1610(i)	1250(m)	-	-	-	426 (f)	-
L²		1470(i)	1621(i)	1190(i)	1034(i)	-	-	-	-
[Cu(L²)₂Cl₂].H₂O	3340 (i)	1498(i)	1611(i)	1270(m)	-	-	-	450(f)	-
L³	-	1483(i)	1617(i)	1252(i)	1122(m)	-	-	-	-
[Cu(L³)₂(OAc)₂].H₂O	3440(i)	1495(i)	1610(i)	1290(m)	1028(m)	1553(i)	1457(m)	427(f)	536(f)
L⁴	-	1476(i)	1630(m)	1265(i)	1002(i)	-	-	-	-
[Cu(L⁴)₂(OAc)₂].H₂O	3439(i)	1487(i)	1612(i)	1325(i)	1037(i)	1568(i)	1466(m)	435(f)	520 (f)
L⁵	-	1515(i)	1604(i)	1246(i)	1175(i)	-	-	-	-
[Cu(L⁵)₂(OAc)₂].H₂O	3438(i)	1565(i)	1600(i)	1278(i)	1169(i)	1557(i)	1459(m)	422(f)	529(f)

*Intensité de Vibration : (i) : intense, (m) : moyenne, (f) : faible ; a : H₂O ; (COO⁻)_{asy} : liaison de valence asymétrique du groupement acétate. (COO⁻)_{sy}: liaison de valence symétrique du groupement acétate.

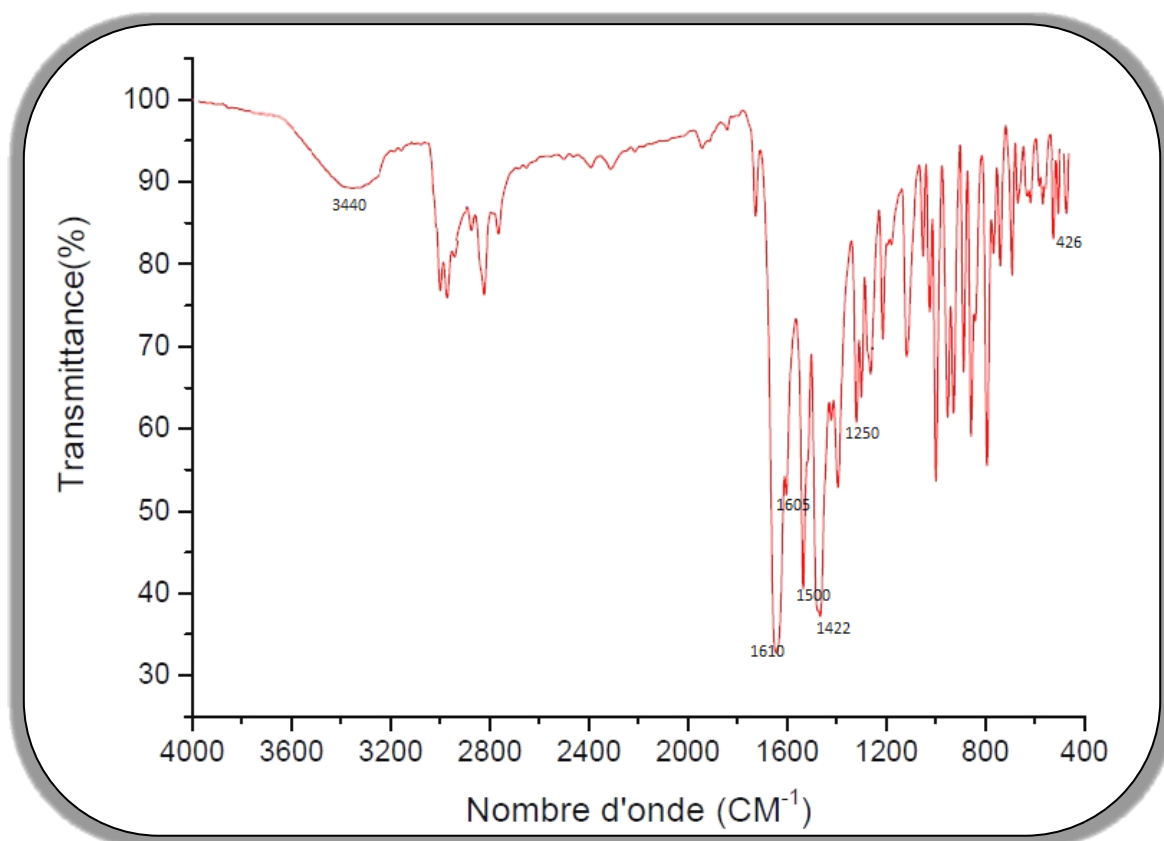


Figure 54 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

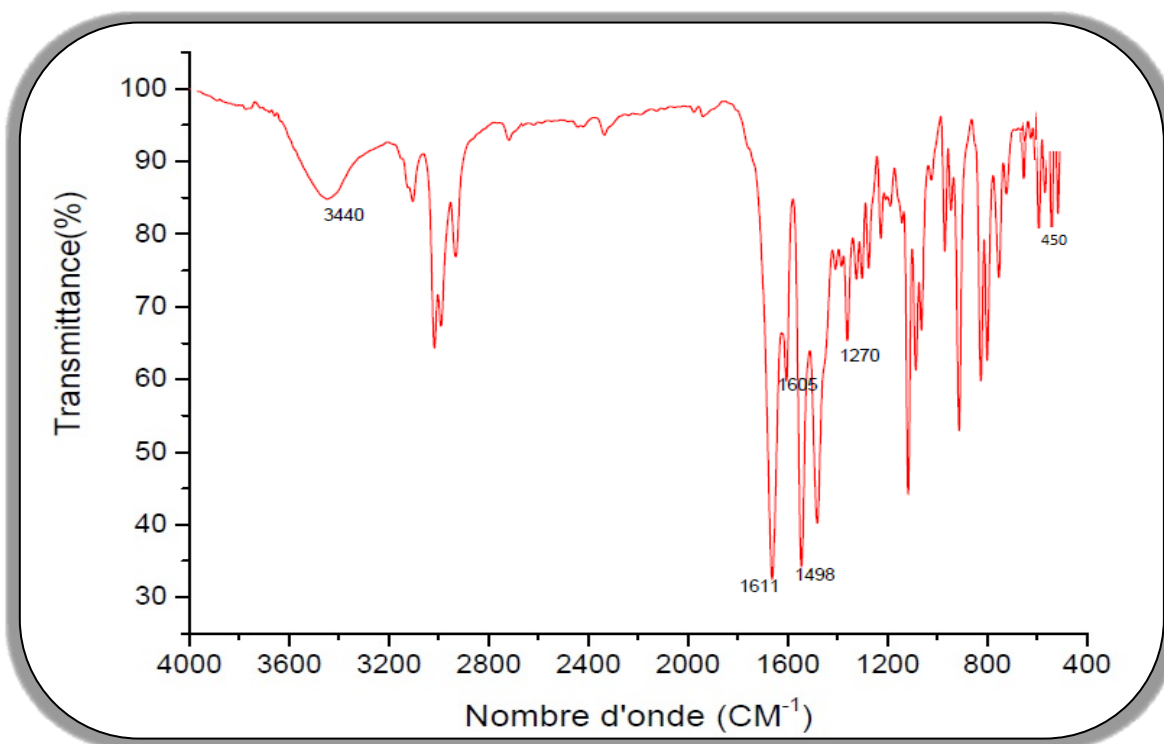


Figure 55 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

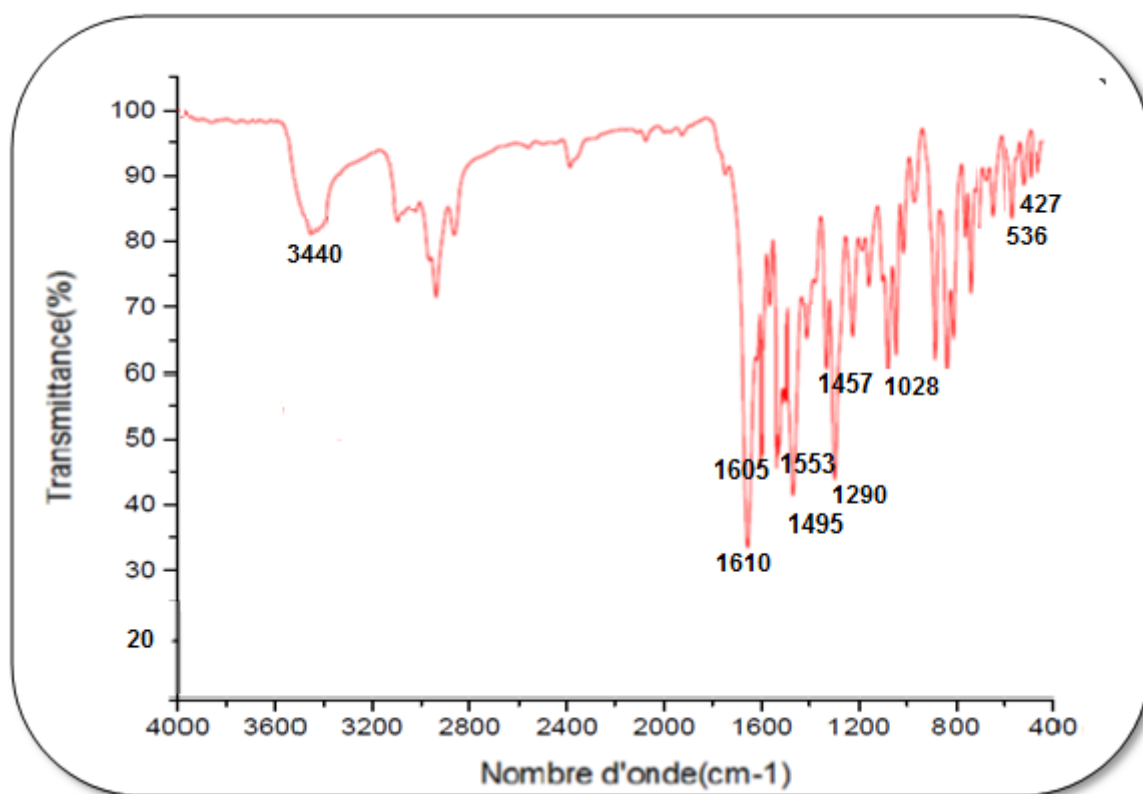


Figure 56 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

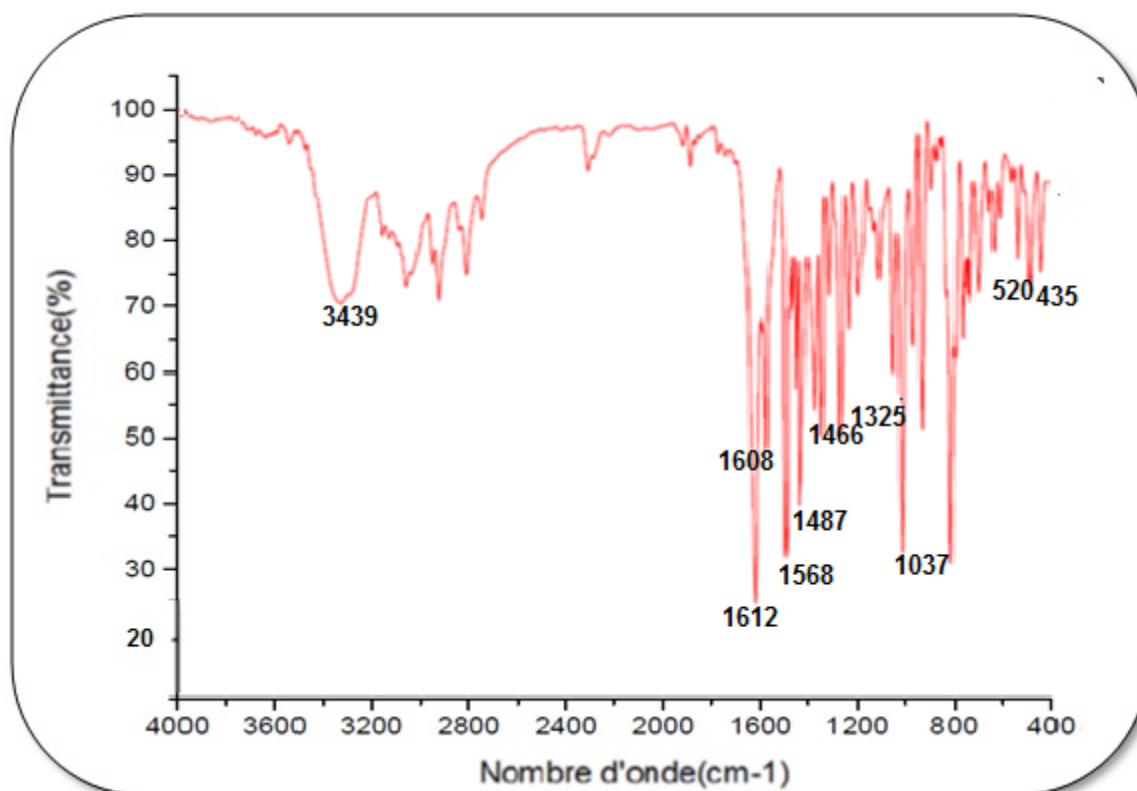


Figure 57 : Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

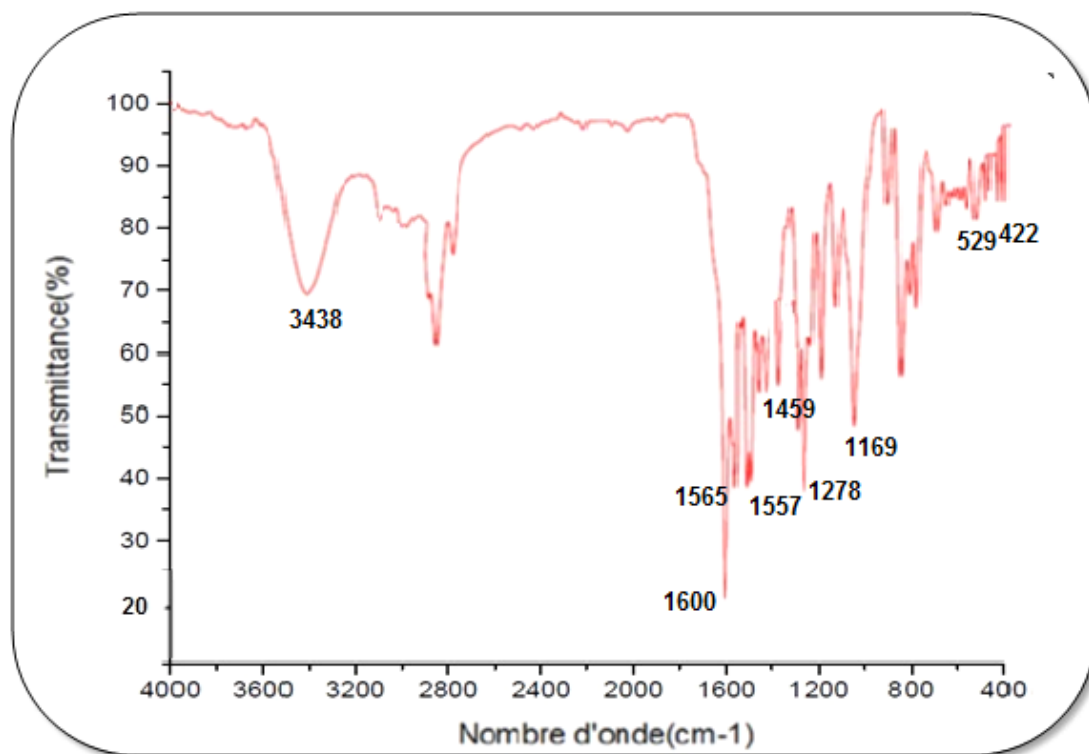


Figure 58: Spectre IR du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \text{H}_2\text{O}$.

V.1-5. 3. Analyse par spectrométrie électronique d'absorption (UV-Visible) :

La spectroscopie UV-Visible nous renseigne sur l'environnement de l'ion $\text{Cu}(\text{II})$ dans les chélates.

Les bandes d'absorption UV-Visible affectées aux ligands et observées dans les spectres des complexes de cuivre correspondants se sont déplacées de 2 à 10 nm vers les grandes longueurs d'ondes pour les cinq complexes de ligands L^{1-5} . Ceci montre l'engagement du ligand dans la formation des complexes.

La bande caractéristique de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ est signalée dans l'ultraviolet à 265 nm dans le ligand L^1 , or dans le spectre du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, elle se trouve déplacée vers les plus hautes longueurs d'onde, et cela de 15 nm. Cela confirme la présence du ligand dans le complexe [209].

Les spectres de transition électronique des complexes formés avec du $\text{Cu}(\text{II})$ et les ligands L^{1-5} montrent l'apparition de transition électronique intra-ligand dans le domaine de l'UV entre 200 et 350 nm qui se trouve un peu déplacée vers les fortes longueurs d'onde par rapport à celle des ligands non complexés, ceci confirme la complexation des ligands au métal centrale [198].

Une autre transition de transfert de charge ligand-métal apparaît dans le domaine de visible entre 350-500 nm qui est attribuée probablement à une transition de transfert de charge

du ligand vers le métal pour les deux complexes $[\text{Cu}(\text{L}^{3\text{et } 4})_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, prouvant la liaison du ligand au métal central [210].

Le complexe $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ présente un spectre avec une bande à 280 nm correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ ainsi qu'un épaulement à 354 nm dû à la transition $n \rightarrow \pi^*$. Le spectre électronique du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ présente un pic aigu caractéristique de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ dans le domaine de l'ultraviolet aperçu à 278 nm, ainsi qu'un épaulement à 354 nm dû à la transition $n \rightarrow \pi^*$. Les spectres électroniques des complexes $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ présentent des pics aigus caractéristiques de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ dans le domaine de l'ultraviolet aperçu entre 203-270 nm, ainsi qu'un épaulement au alentour de 330-370 nm dû aux transition $n \rightarrow \pi^*$.

Dans le domaine du visible, Les spectres des complexes $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ font apparaitre chacun un épaulement autour de 17000 cm^{-1} attribué à la transition ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$, et un autre épaulement, situé autour de 22000 cm^{-1} dû à la transition ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ caractérisant une géométrie plan-carrée autour de l'ion Cu(II) [211].

Par contre, les spectres des complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, et $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ présentent une bande large entre $13755\text{-}14815 \text{ cm}^{-1}$ et un épaulement dans la région $19048\text{-}21276 \text{ cm}^{-1}$. Ils sont attribués respectivement, aux transitions électroniques ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$ et ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ suggérant ainsi une géométrie octaédrique pour les trois complexes de cuivre [212].

Les spectres électroniques des complexes de Cu (II) ont été enregistrés dans le DMSO (Figures 59-63) et les résultats sont regroupés dans le **Tableau 17** ci-dessous :

Tableau 17 : Spectre électronique d'absorption des complexes Cu(II).

Complexes :	$\lambda \text{ nm}(\text{cm}^{-1})$	$\epsilon (\text{mole}^{-1} \cdot \text{l. cm}^{-1})$	Type de transition
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	280(35714)	24030	$\pi \rightarrow \pi^*$
	354(28248)	12782	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
	469(22900)	330	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	580(17241)	140	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	278(35970)	16073	$\pi \rightarrow \pi^*$
	354(28248)	10714	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
	467(21410)	300	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$
	570(17541)	150	${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{B}_{2g}$
$[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	216 (46296)	14160	$\pi \rightarrow \pi^*$
	256 (39062)	11542	$\pi \rightarrow \pi^*$
	330 (30303)	6921	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
	358 (27932)	5919	Transfert de charge

	482 (20746) 675 (14815)	207 107	Ligand - Métal $^2B_{1g} \rightarrow ^2E_g$ $^2B_{1g} \rightarrow ^2B_{2g}$
$[Cu(L^4)_2(OAc)_2] \cdot H_2O$	203 (49261) 238(42016) 251 (39840) 370 (27027) 476 (21008) 525(19048) 727(13755)	3992 10156 10131 5340 2376 734 418	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*, \pi \rightarrow \pi^*$ Transfert de charge Ligand - Métal $^2B_{1g} \rightarrow ^2E_g$ $^2B_{1g} \rightarrow ^2B_{2g}$
$[Cu(L^5)_2(OAc)_2] \cdot H_2O$	203 (49261) 270 (37037) 305 (32787) 470 (21276) 695 (14388)	16030 10080 6927 123 101	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*, \pi \rightarrow \pi^*$ $^2B_{1g} \rightarrow ^2E_g$ $^2B_{1g} \rightarrow ^2B_{2g}$

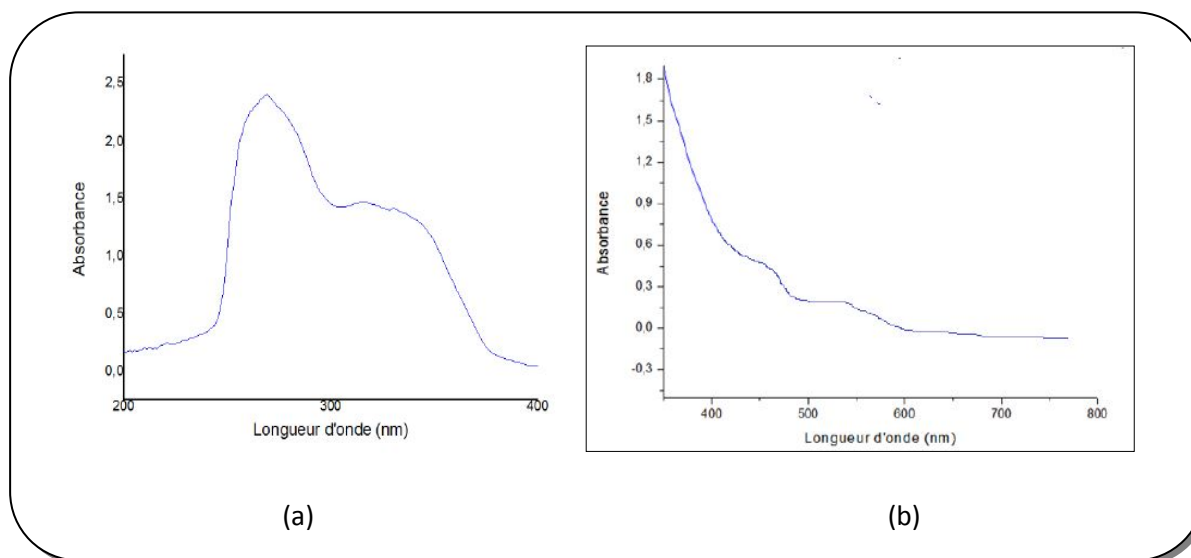


Figure 59: Spectres électroniques du complexe $[Cu(L^1)_2Cl_2] \cdot H_2O$,
(a): $C = 10^{-4} M$, (b): $C = 10^{-3} M$, dans le DMSO.

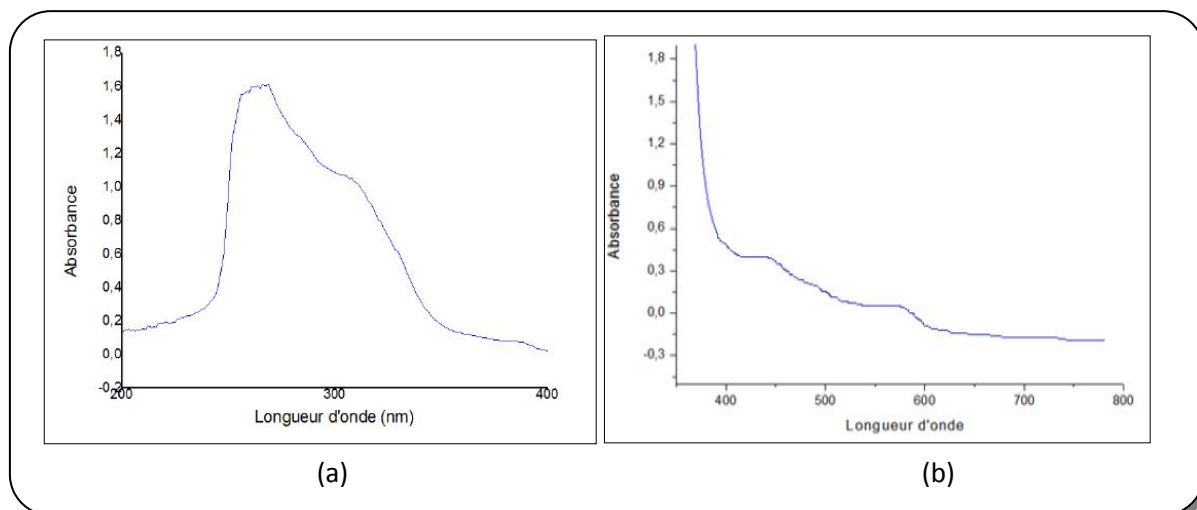


Figure 60: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$,
(a): $C = 10^{-4}\text{M}$, (b): $C = 10^{-3}\text{M}$, dans le DMSO.

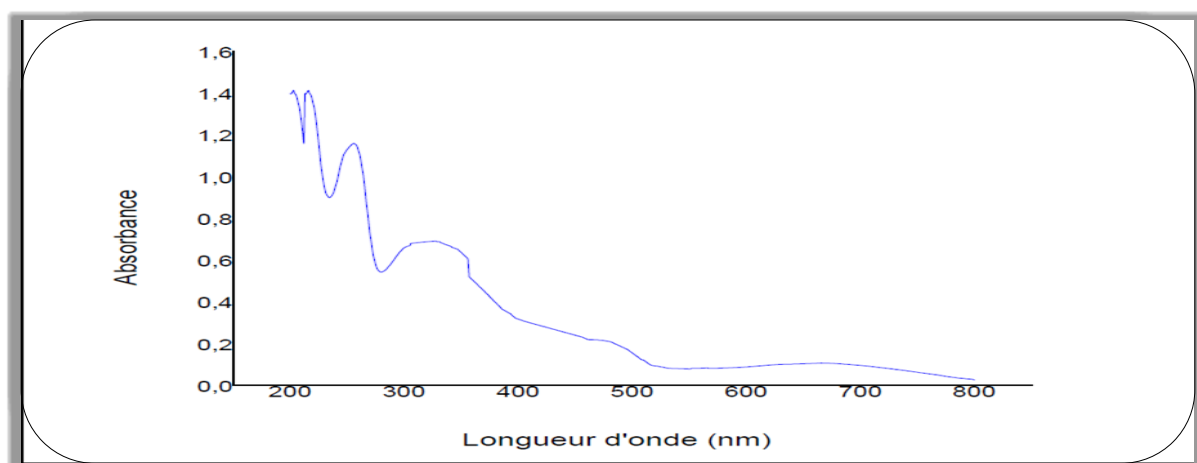


Figure 61: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO
à $C = 10^{-4}\text{M}$.

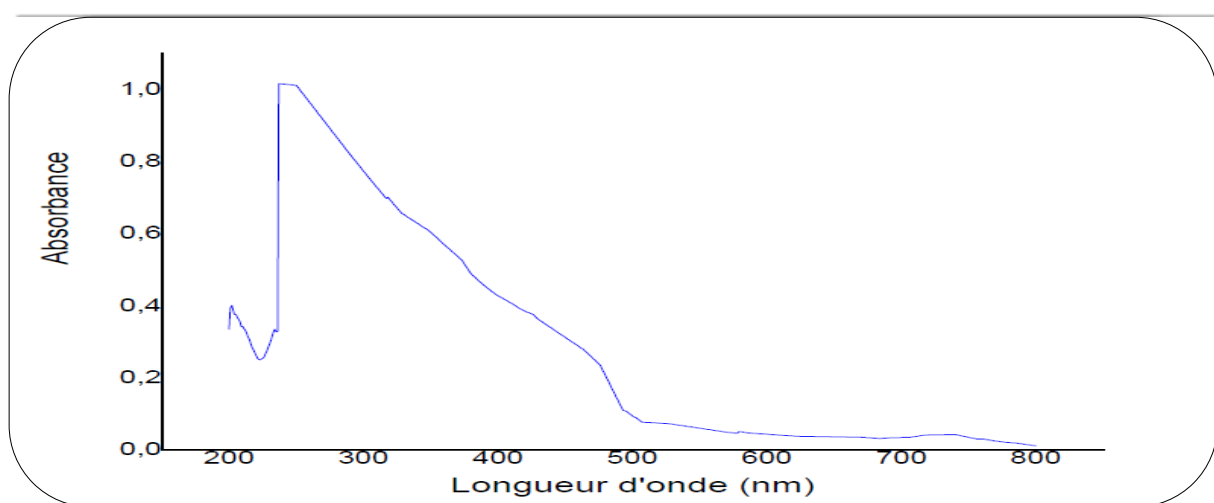


Figure 62: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO à
 $C = 10^{-4}\text{M}$.

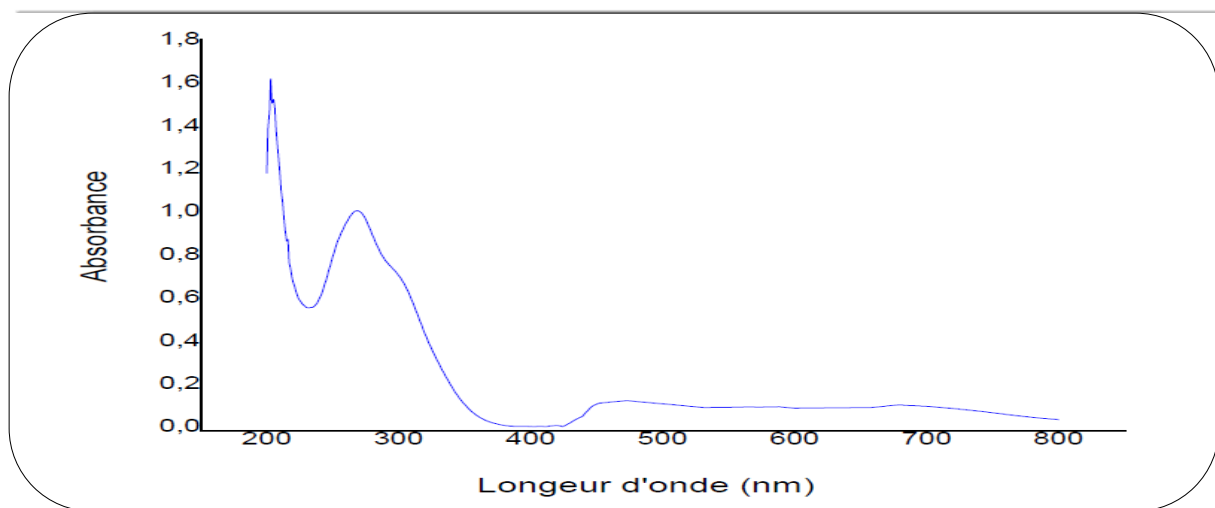


Figure 63: Spectres électroniques du complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO à $C = 10^{-4}\text{M}$.

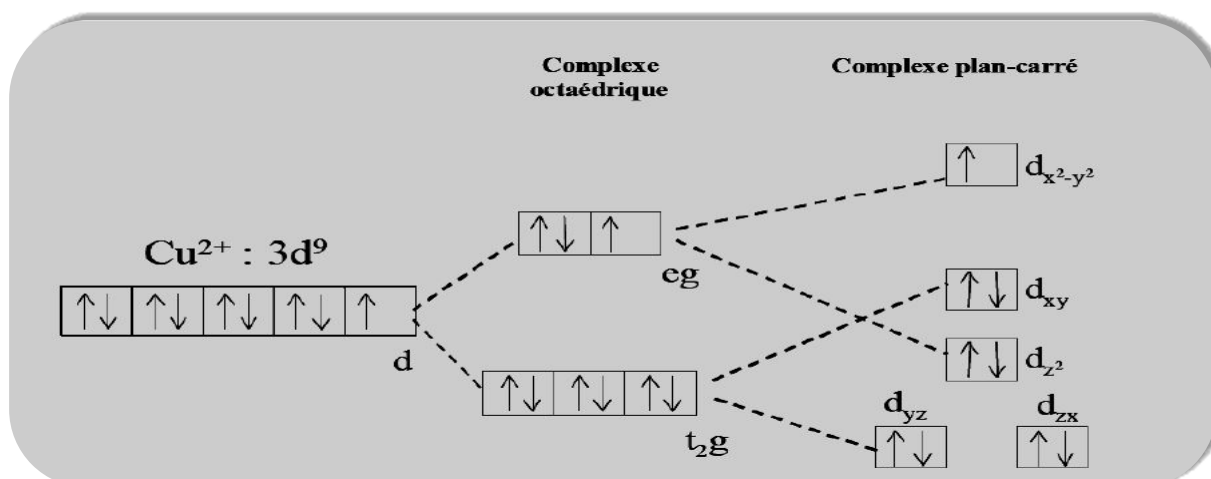


Figure 64: Structure électronique du Cu(II) dans un champ cristallin de symétrie O_h et $4h$.

IV.1-5. 4. Résonance paramagnétique électronique (RPE) :

Les spectres RPE des complexes de cuivre ont été enregistrés en bande X avec une fréquence de 9.5GHz à 173 K en solution congelée de DMSO. Ils sont caractéristiques d'espèces mononucléaires de symétrie axiale. Les paramètres $g_{//}$, $g_{\perp}$, $A_{//}$ déterminés à partir des spectres expérimentaux sont regroupés dans le **tableau 18**.

La structure hyperfine est bien résolue pour les cinq complexes (**figure 65 et 66**). Elle est constituée de 4 raies hyperfines attribuées à l'interaction de l'électron célibataire du Cu(II) et le spin nucléaire $I_{\text{Cu}} = 3/2$.

Les valeurs obtenues pour tous les paramètres montrent que les spectres des cinq complexes présentent une symétrie axiale avec : $g_{//} > g_{\perp} > 2,0023$, cet ordre est typique de complexes monomériques de Cu (II) et il indique que l'électron célibataire est localisé sur

l'orbitale dx^2-y^2 de l'ion Cu (II) [194,213-215]. Ceci suggère une distorsion des complexes de cuivre de la symétrie Oh à la symétrie D4h. La valeur de $g_{\parallel} = 2.24-2.39$ est en conformité avec la présence de liaisons cuivre-azote et cuivre-oxygène dans ces chélates [213].

Le paramètre géométrique G, qui est une mesure de l'interaction d'échange (couplage) avec le centre métallique du cuivre est calculé pour les cinq complexes (**tableau 18**) en utilisant l'équation: $G = (g_{\parallel} - 2,0023)/(g_{\perp} - 2,0023)$ [214-216]. Pour $G > 4$, l'interaction d'échange est négligeable, et si $G < 4$, une interaction d'échange considérable est indiquée. Il existe des échanges considérables dans les complexes $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ et légèrement négligeable pour les autres complexes.

Il a été rapporté que le niveau de déformation de la géométrie (plan-carré ou octaédrique) autour de l'ion Cu(II) croît avec l'augmentation de $g_{\parallel}$ et la diminution de $A_{\parallel}$ [194-213-214-215]. La valeur du rapport $g_{\parallel}/A_{\parallel}$ est une bonne estimation de ce niveau de déformation et il peut être utilisé pour prédire la géométrie adoptée par les Complexes de cuivre et sa valeur est de 120, 121cm respectivement pour $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ indique une géométrie plan carrée autour du cuivre car dans les complexes plans carrés, ce paramètre est dans la plage de 105-135 cm ; alors que la valeur est comprise entre 135 et 258 cm pour les complexes octaédriques ou tétraédriques distordus [215]. Par contre, pour les complexes $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, les valeurs du rapport $g_{\parallel}/A_{\parallel}$ ainsi trouvées sont de :195, 202 et 181 cm, respectivement. Ces valeurs sont caractéristiques d'une légère déformation de la géométrie octaédrique [194,213-214-215-217].

Les valeurs moyennes de g ont été calculées selon l'équation $g_{\text{av}} = (1/3) [g_{\parallel} + 2g_{\perp}]$ et les résultats sont donnés dans le **tableau 18**. Kivelson et Neiman [218] ont rapporté que $g_{\text{av}} < 2,3$ et $g_{\text{av}} > 2,3$ est Caractéristique pour les caractères covalents et ioniques, respectivement. En appliquant ce critère, les complexes étudiés ont principalement liaison métal-ligand covalente.

Cependant, pour avoir une meilleure compréhension de la nature de la liaison métal-ligand dans les complexes, deux paramètres variables α^2 et β^2 , qui représentent respectivement les coefficients des liaisons σ et π dans le plan, ont été calculés en utilisant les relations suivantes:

$$\alpha^2 = \frac{A_{\parallel}}{0.036} + (g_{\parallel} - 2.0023) + \frac{3}{7} (g_{\perp} - 2.0023) + 0.04$$

$$\beta^2 = - (g_{\parallel} - 2.0023) \frac{\Delta E_{xy}}{8\lambda_0 \alpha}$$

$$\alpha^2 \beta^2 = \frac{[(g_{//} - 2.0023)\Delta_{//}]}{8\lambda_0}$$

$$\alpha^2 \gamma^2 = \frac{[(g_{\perp} - 2.0023)\Delta_{\perp}]}{2\lambda_0}$$

- La valeur de λ_0 , qui représente le couplage spin-orbite d'un électron pour l'ion libre, est prise égale à -828 cm^{-1} .
- $\Delta_{\perp}$ et $\Delta_{//}$ sont les énergies de transition $^2B1g \rightarrow ^2Eg$ et $^2B1g \rightarrow ^2B2g$ respectivement.
- α^2 et β^2 représentent respectivement les paramètres de liaison métal-ligand σ et π dans le plan et γ^2 représente la liaison π hors du plan. Les valeurs des produits $\alpha^2\beta^2$ et $\alpha^2\gamma^2$ mesurent la covalence des liaisons σ et π combinées. Elles sont comprises entre 1,0 et 0,25. La première valeur correspond à un caractère 100% ionique et la seconde à un caractère 100 % covalent [214-219].

En examinant la variation des coefficients α^2 et β^2 nous pouvons conclure que les valeurs obtenues pour nos complexes (**tableau 18**) montrent un caractère covalent plus important pour les liaisons métal-ligand dans le plan tandis qu'il est faible en dehors du plan. Il a été noté également que le caractère $\alpha^2\beta^2$ covalent augmente dans l'ordre suivant : $[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Tableau 18: Paramètres RPE et paramètres de liaisons pour les complexes de cuivre (II).

Complexes :	$g_{//}$	$g_{\perp}$	$A_{//}$ (10^{-4}) cm^{-1}	$g_{//}/A_{//}$	g_{av}	G	$\alpha^2\beta^2$	$\alpha^2\gamma^2$
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,243	2,055	187	120	2,117	4,567	0,592	0,753
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,240	2,070	185	121	2,126	3,059	0,584	0,968
$[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,345	2,075	120	195	2,165	4,71	0,747	0,813
$[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,393	2,082	118	202	2,185	4,90	0,786	0,831
$[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,325	2,066	128	181	2,152	2,59	0,735	0,811

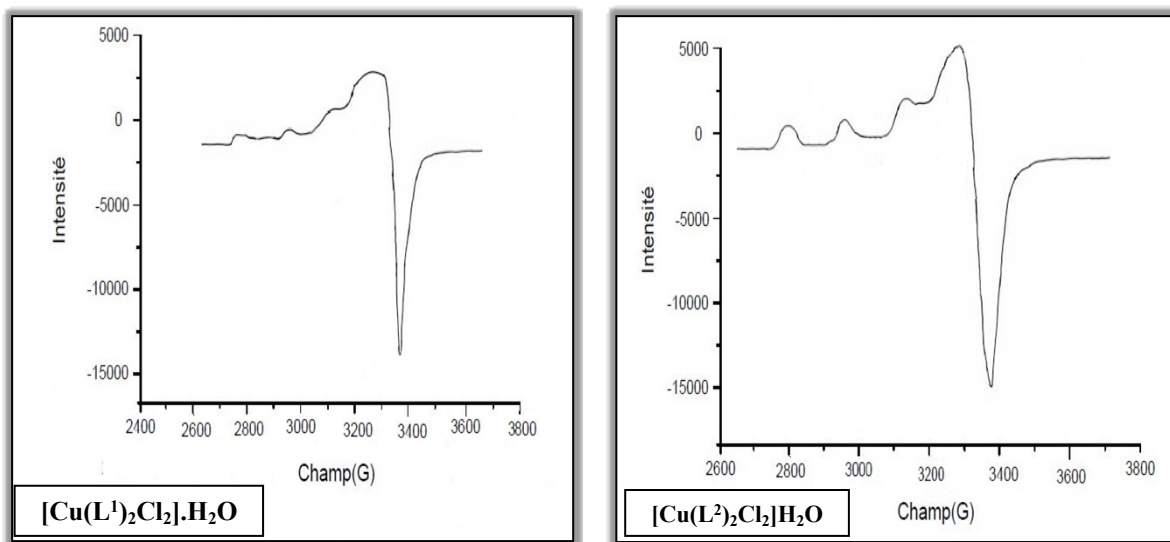


Figure 65 : Spectres RPE des complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ en solution dans le DMSO à $T = 173\text{K}$.

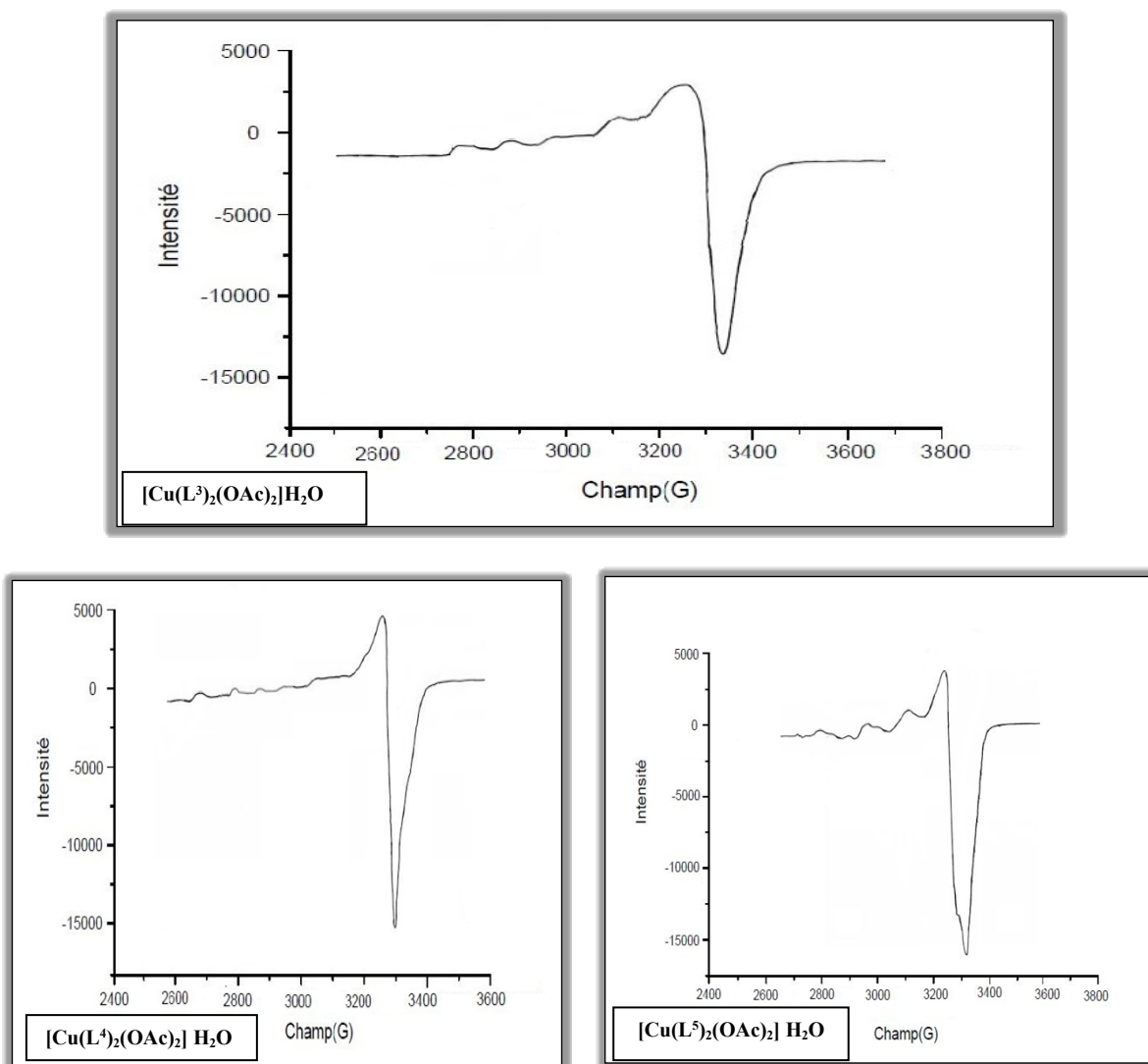


Figure 66: L'ensemble des spectres RPE des complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ en solution dans le DMSO à $T = 173\text{K}$.

V.1-5. Schémas structuraux proposés

L'ensemble des données analytiques et les résultats spectrométriques révèlent que les deux premiers complexes de Cuivre (II) synthétisés $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ont une géométrie plan-carré dans les deux cas ou le rapport métal/ligand égal à 1/2. Les ligands se sont liés de manière monodentate à travers l'atome d'azote. La sphère de coordination est complétée par deux atomes de chlore.

Cependant, il apparaît pour les trois autres complexes monomères $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, le cuivre est hexa-coordiné, ceci a été confirmé par les spectres électroniques obtenus. Les trois ligands se sont liés d'une manière monodentate à travers l'atome d'azote. La sphère de coordination est complétée par deux molécules d'acétate chélatants liés d'une façon bidentée à l'atome de cuivre.

Les paramètres RPE ont montré que la géométrie autour du cuivre pour les complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ est plan-carré alors que pour les complexes $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ est de géométrie octaédrique, ce qui est confirmé par leurs spectres UV-Visible. Les schémas présentés sur les **figures 67 et 68** sont proposés pour ces complexes.

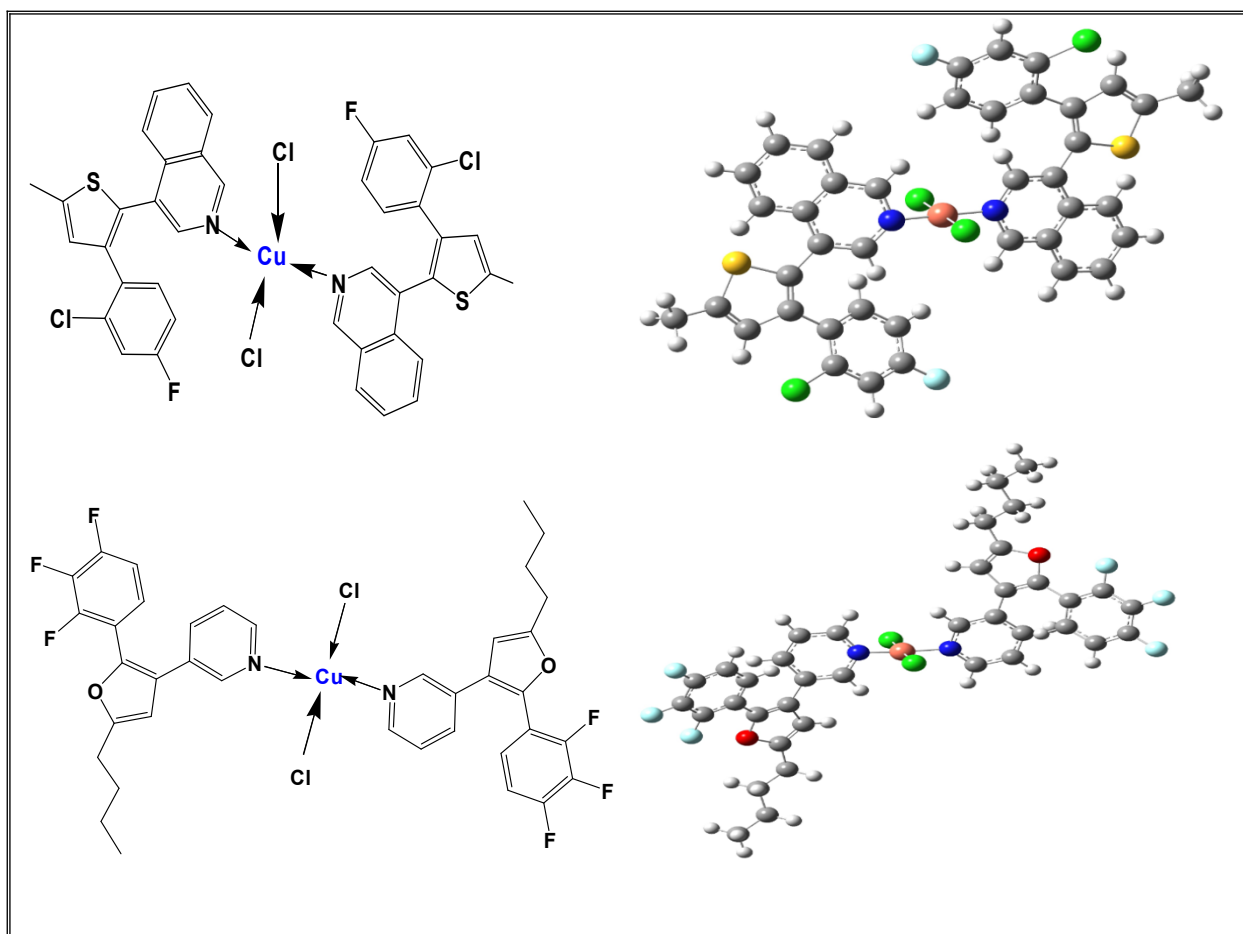


Figure 67: Schémas structuraux proposés pour les deux complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

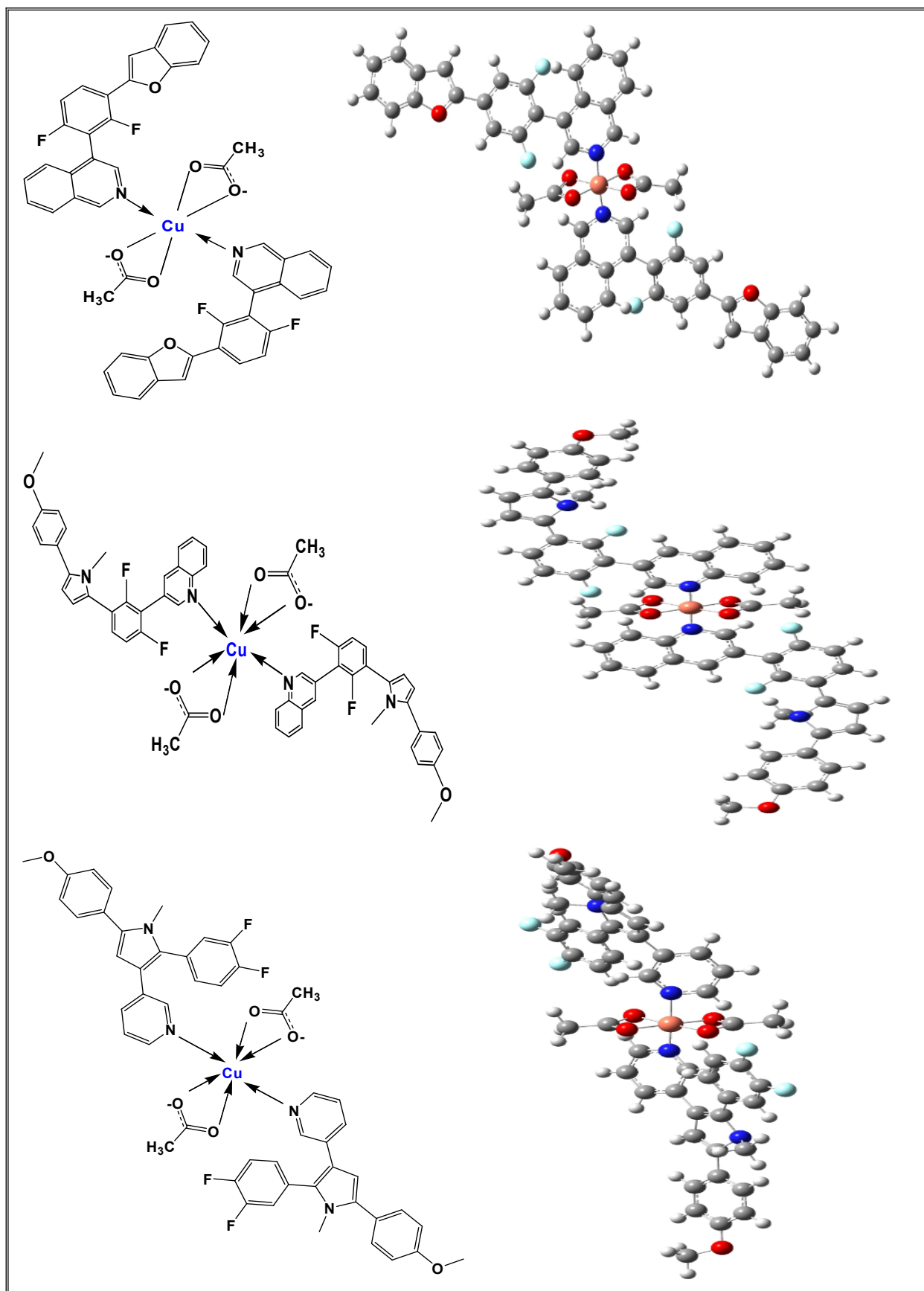


Figure 68 : Schémas structuraux proposés pour les trois complexes de $[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

V.1-6. Conclusion :

Les complexes de Cuivre(II) avec les cinq ligands oligomères π -conjugués fluorés L^{1-5} ont été synthétisés à l'état solide par les réactions de précipitation, caractérisés par les méthodes d'analyse (analyse élémentaire et conductimétrie) et par les techniques telles que spectrométrie IR et UV-Visible la spectrométrie de masse, la RPE et par mesures magnétiques.

Les deux complexes $[Cu(L^{1-2})_2Cl_2].H_2O$ formés sont de coordination quatre, leur géométrie est carrée plan, les trois autres complexes $[Cu(L^{3-5})_2(OAc)_2].H_2O$ sont de coordination six et de géométrie octaédrique, elles ont été mise en évidence par l'analyse élémentaire, UV/Visible, paramètres RPE et l'ensemble des techniques de caractérisation.

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

$[Cu(L^1)_2Cl_2].H_2O > [Cu(L^2)_2Cl_2].H_2O$ et : $[Cu(L^5)_2(OAc)_2].H_2O > [Cu(L^3)_2(OAc)_2].H_2O > [Cu(L^4)_2(OAc)_2].H_2O$.

La spectrophotométrie électronique d'absorption a confirmé l'existence du ligand autour du métal central en interprétant les bandes d'absorption attribuées aux différentes transitions électroniques intra ligand.

La nature covalente des liaisons métal-ligand des complexes de cuivre a été déterminée grâce aux paramètres g et A des spectres RPE. L'étude des spectres RPE a permis aussi de déterminer le mode de coordination des ligands grâce à l'observation de la structure hyperfine.

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

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

V.2- Complexes de Nickel

V.2-1. Introduction :

Le nickel fait partie des complexes de métaux de transition avec des molécules organiques hétérocycliques avec un intérêt considérable en chimie de coordination en raison de leurs vastes applications dans divers domaines tels que les analyses biologiques, analytiques et thérapeutiques. En outre, les complexes de nickel ont été largement étudiés dans le but d'obtenir de nouvelles molécules biologiques à propriétés antifongiques, antibactériennes, antioxydantes analgésiques, sédatives, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

De ce fait, nous présentons dans cette partie, la synthèse et la caractérisation des complexes de nickel (II) avec les ligands hétérocycliques oligomères π -conjugués fluorés L¹⁻⁵.

V.2-2. Synthèse, analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes :

Les complexes de Nickel Ni(II) ont été synthétisés sous reflux, sous agitation à 60°C en mélangeant deux millimoles de ligand (L¹⁻⁵) dissoutes dans 10 ml d'éthanol avec une millimole de sel de chlorure de Nickel di hydraté (NiCl₂.2H₂O) dissoute dans 5 ml d'éthanol, Quelques gouttes de NaOH ont été ajoutées pour ajuster le pH à 8. Le mélange est maintenu sous reflux pendant 6h. Au cours de cette période les complexes ont précipité sous forme de poudre jaune-verte. Après refroidissement le précipité est lavé successivement avec un mélange eau-éthanol à 50% ; et finalement séché sous rota vapeur et sous vide.

Les composés obtenus sont à l'état de poudre, stables à l'air libre et à température ambiante. Ils sont insolubles dans l'eau et très solubles dans les solvants organiques tels que le DMSO et la DMF. Leur température de fusion est supérieure à 220°C, cela indique une forte liaison de covalence entre le nickel(II) et les différents ligands.

Les valeurs assez faibles de la conductivité molaire montrent que ces complexes sont des non électrolytes [190], ce qui suggère que les anions chlorures existent à l'intérieur de la sphère de coordination.

Les résultats de l'analyse élémentaire ont permis d'attribuer pour les deux premiers complexes la formule brute suivante : [Ni (L¹⁻²)₂ Cl₂].H₂O, avec : L¹⁻² ; et pour les trois autres complexes la formule brute : [Ni (L³⁻⁵)₂ Cl₂ (H₂O)₂].H₂O avec : L³⁻⁵.

Les résultats de l'analyse élémentaire et les propriétés physiques de ces complexes sont regroupés dans le **tableau 19** ci-dessous :

Tableau 19: Analyse élémentaire et propriétés physiques des complexes de Nickel (II).

Complexes de Ni:	Exp. (calcul)%						M (g/mole)	Point de fusion (°C)	Couleur	Rende ment (%)	Λ ($\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$)	μ_{eff} (B.M)
	C	H	N	F	Ni	Cl						
[Ni (L¹)₂ Cl₂].H₂O	56.41 (56,17)	3.43 (3,30)	3.15 (3,28)	4.37 (4,44)	6.92 (6,86)	16.60 (16,58)	852	225	Jaune	68	15.3	0
[Ni(L²)₂ Cl₂].H₂O	56,28 (56,33)	4,35 (4,23)	3,28 (3,46)	14,17 (14,07)	7,12 (7,24)	8,71 (8,75)	808	240	Beige	63	18.7	0
[Ni(L³)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O	62,54 (62,57)	4,43 (4,47)	5,36 (5,41)	7,37 (7,33)	5,76 (5,66)	6,79 (6,84)	1034	260	Jaune foncée	72	26,9	2,85
[Ni(L⁴)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O	61,94 (61,50)	3,32 (3,59)	3,25 (3,12)	8,52 (8,46)	6,44 (6,53)	7,85 (7,89)	896	255	Jaune Claire	76	25,4	3,30
[Ni(L⁵)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O	59,04 (59,00)	4,39 (4,52)	6,03 (5,98)	8,02 (7,57)	6,40 (6,27)	7,60 (7,57)	934	250	Verte	60	23,7	2,79

V. 2-3. Caractérisation par CCM :

La pureté des complexes et ligands obtenus a été vérifiée par chromatographie sur couche mince, En utilisant des plaques en gel de silice, l'éluant étant un mélange de pentane et diétyl-éther allant de 70% à 50 %. La révélation a été effectuée sous lumière ultraviolette, une tâche marron concentrée relative est observée pour chaque composé avec un facteur de rétention allant de 0,3 à 0,60.

V. 2-4. Mesures magnétiques :

Les moments magnétiques des complexes de Nickel (II) mesurés à température ambiante (**tableau 19**) : pour les complexes $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ sont nuls, ils sont, donc, diamagnétiques. Ces observations, sont en accord avec une géométrie plan-carrée autour de l'ion Ni(II) [211-220]. Par contre, les valeurs des moments magnétiques des complexes $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, et $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ sont de : 2,85 ; 3,30 ; 2,79 M.B respectivement. Ces valeurs sont en accord avec celles rapportées pour les complexes de nickel (II) octaédriques. Elles montrent aussi que les complexes étudiés sont monomères [181,213, 217].

V.2-5. Caractérisation des complexes:

V.2-5. 1. La spectrométrie de masse :

La masse moléculaire des complexes est donnée par les spectres de masse (**Figures 69 à 73**). L'étude des spectres de masse des complexes de Ni(II) indique un pic de base correspondant à une valeur de m/z égale respectivement à : 834,1 ; 790,1 ; 980,1 ; 842,1 ; 880,1 (100%). Chaque valeur correspond à un ion de Ni(II) lié à deux molécules de ligands et deux molécules de chlore. Ces valeurs diffèrent de la valeur de la masse moléculaire théorique des complexes (852, 808, 1034, 896, 934 g/mole) de 18,1 pour les complexes $[\text{Ni}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$; ce qui correspond donc à une molécule d'eau d'hydratation. Par contre, dans le cas des trois autres complexes $[\text{Ni}(\text{L}^{3-5})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, le pic de base montre une valeur m/z correspondant à un fragment du complexe sans les deux molécules d'eau coordonnées et sans la molécules d'eau d'hydratation. Il y a donc libération des molécules d'eau (désolvatation) du fait de l'importante élévation de la température utilisée lors de l'analyse.

Ces résultats obtenus ont servi dans la confirmation de la formule obtenue par l'analyse élémentaire, et se voit confirmée aussi par les résultats ultérieurs de l'Infrarouge et RMN.

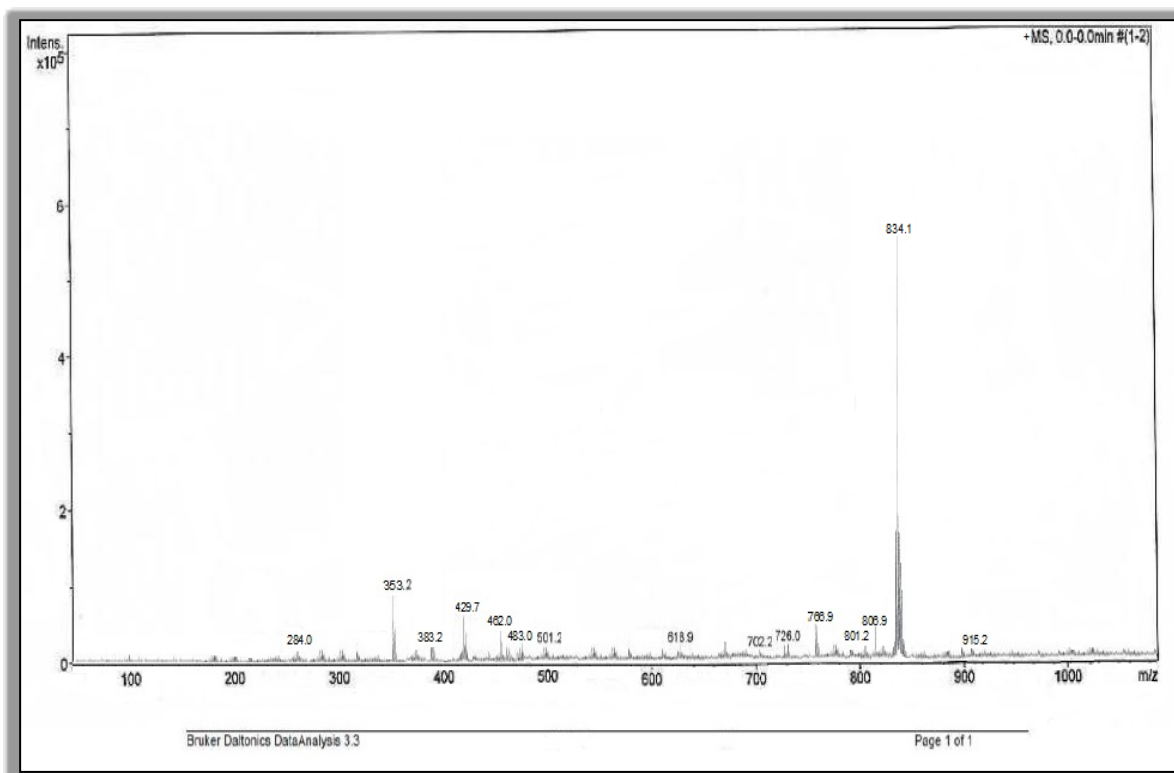


Figure 69 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni} (\text{L}^1)_2 \text{Cl}_2] \text{H}_2\text{O}$.

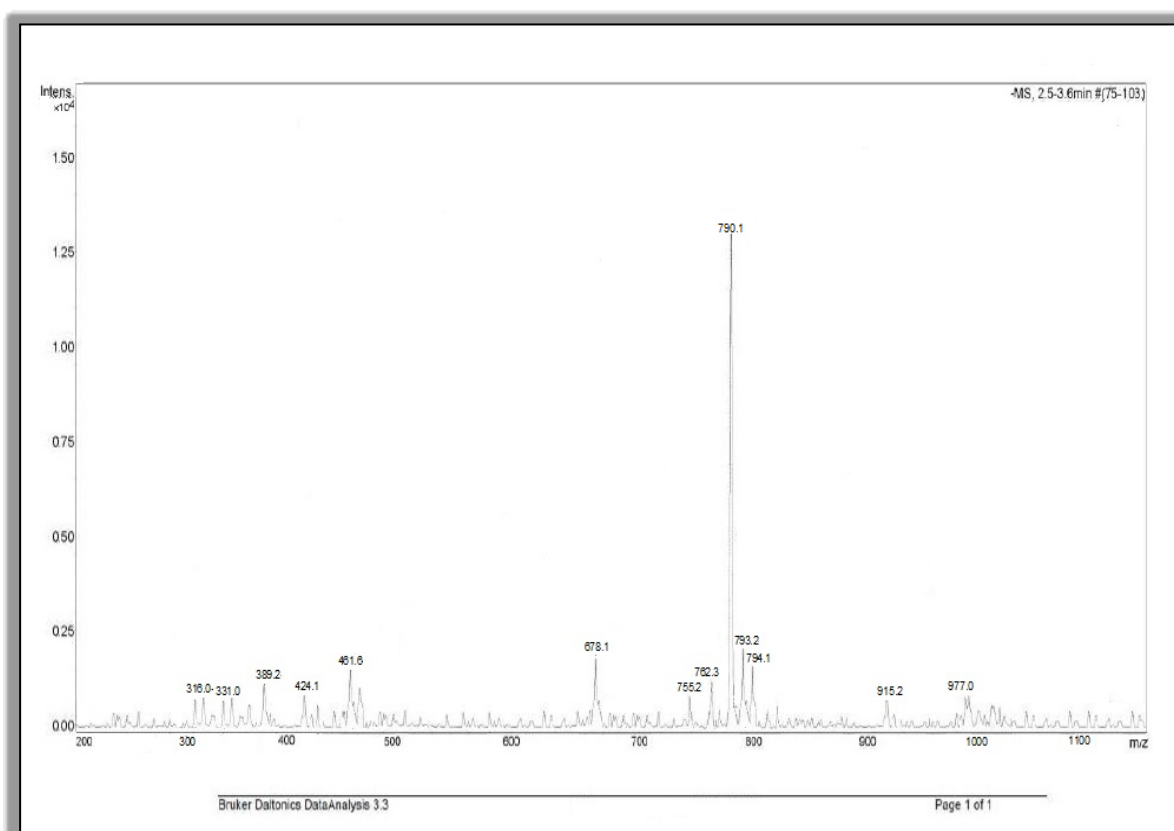


Figure 70 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni} (\text{L}^2)_2 \text{Cl}_2] \text{H}_2\text{O}$.

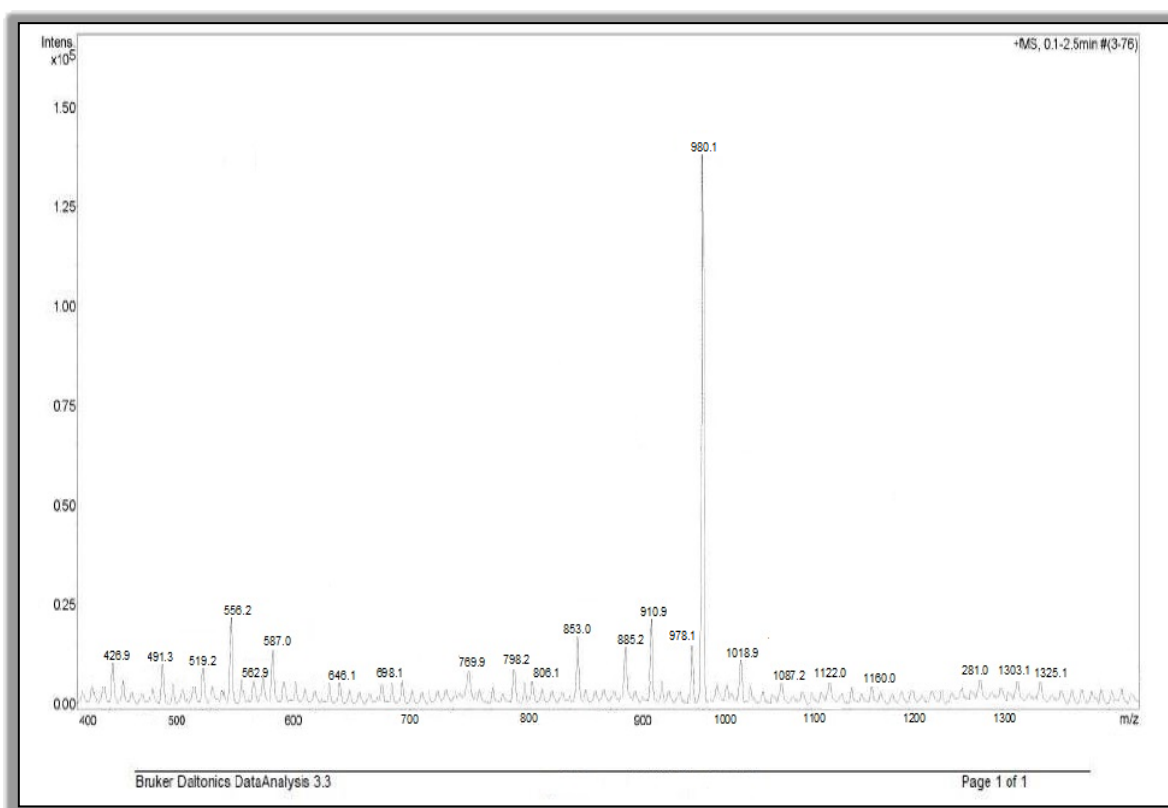


Figure 71 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

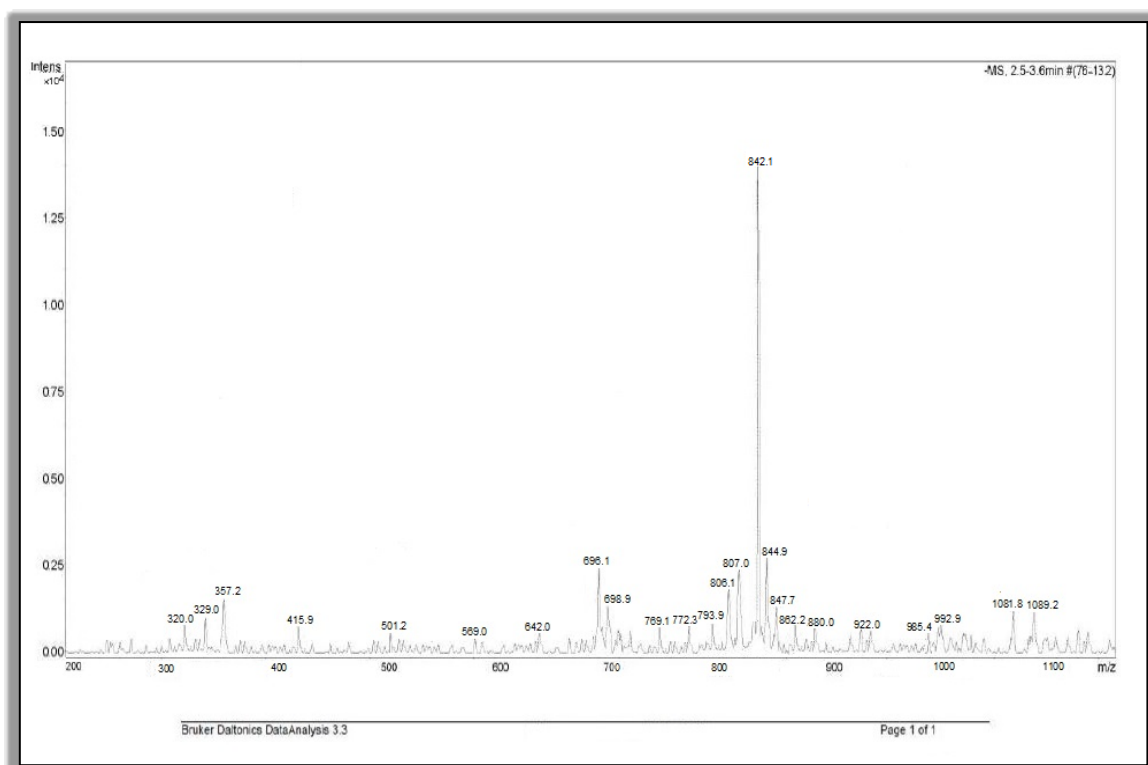


Figure 72 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

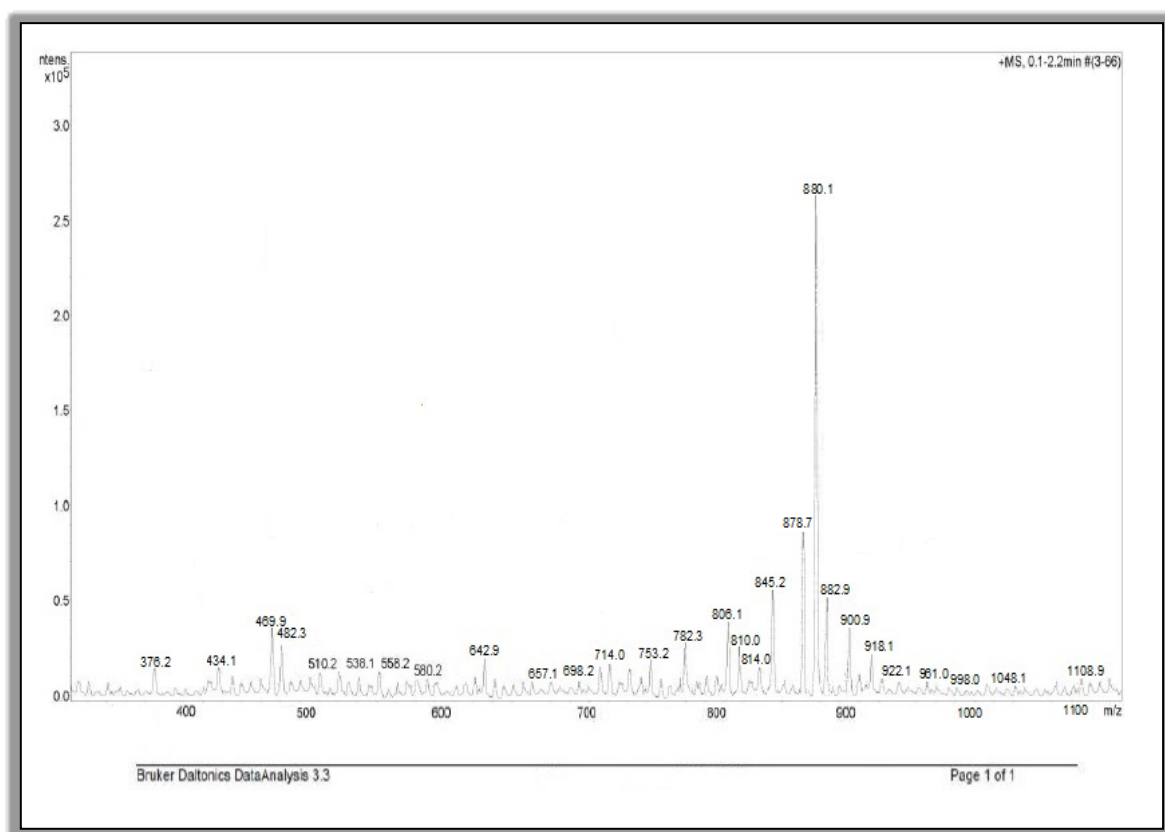


Figure 73 : Spectre de masse du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

V.2-5. 2. Analyse par spectrométrie Infrarouge (IR) :

L'examen des spectres IR des composés en comparaison avec ceux des ligands correspondant a permis de relever les points suivants :

L'étude des spectres infrarouges des cinq complexes de Ni(II) et comparativement aux spectres des ligands L^{1-5} seul non coordonnés, montre que la bande de vibration $\text{C}=\text{N}$ dans les complexes, s'est vu affaiblie et a subi un déplacement de 10 à 40 cm^{-1} , ce qui montre la coordination du ligand à l'ion métallique par l'atome d'azote [196].

L'examen des figures des complexes permet également de constater que les vibrations d'élongation $\text{C}-\text{N}$, subissent un déplacement vers les grandes fréquences, ce qui est en faveur des interactions Métal-Ligand à travers les atomes d'azotes [197-198].

En effet les bandes de vibration d'élongation attribuée à $\text{C}-\text{N}$ sont observées à 1180-1200 cm^{-1} dans les spectres IR des ligands subissent un déplacement allant de 10 à 20 cm^{-1} vers les grandes énergies après la coordination.

Les bandes de fortes intensités observées dans la région de 3420-3450 cm^{-1} sur les spectres des complexes des ligands L^{3-5} sont attribuées à la vibration d'élongation $\bar{\nu}(\text{OH})$ de l'eau de coordination.

Dans les spectres des complexes, de nouvelles bandes de faibles intensités sont apparues dans la région 510-570 cm^{-1} et 420-450 cm^{-1} dues aux vibrations de liaisons $\bar{\nu}(\text{Ni-O})$ et $\bar{\nu}(\text{Ni-N})$ respectivement, prouvant ainsi la coordination des ligands aux métaux centraux [199-200].

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

La présence de molécules d'eau d'hydratation dans les complexes formés avec les ligands L^{1-5} est confirmée par l'apparition d'une bande située dans l'intervalle de 3420 à 3430 cm^{-1} .

La vibration de la liaison $\text{C}=\text{N}$ se trouve déplacée après complexation vers les faibles nombres d'ondes selon l'ordre suivants : $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ et de $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O} > [\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Le même effet a été observé pour la liaison Ni-N qui se voit vibrer aussi vers les faibles énergies et dans le même sens de grandeur que $\text{C}=\text{N}$.

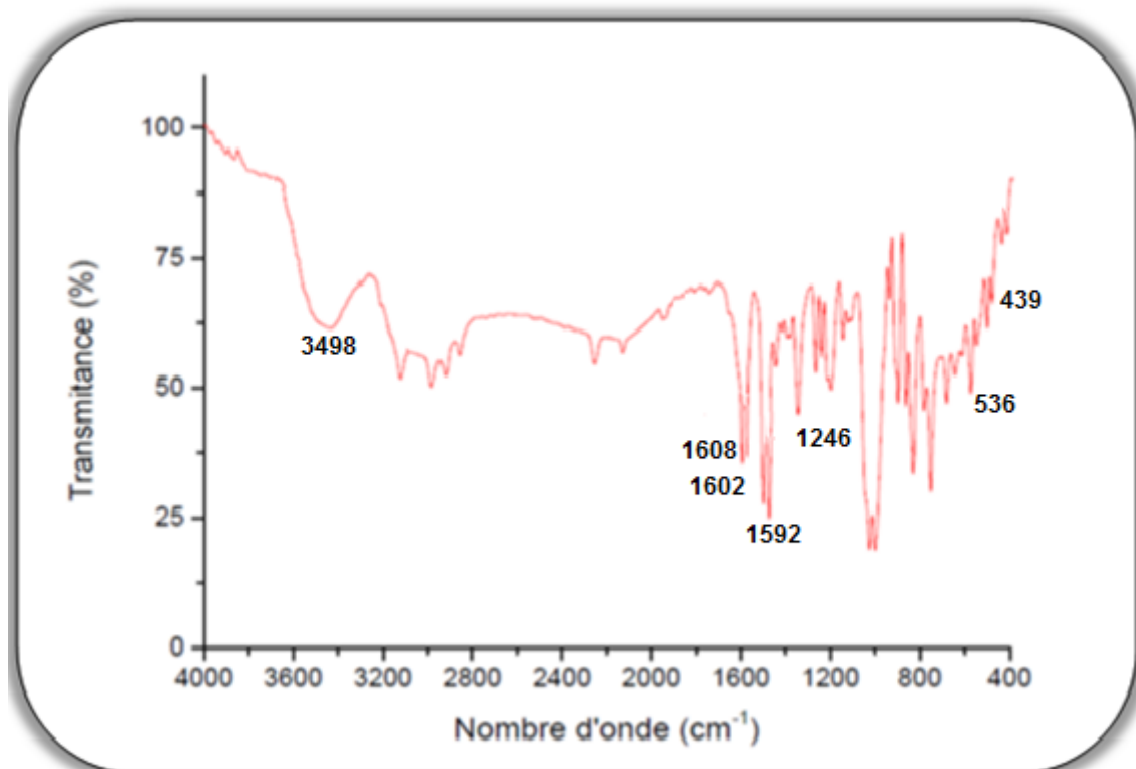
Les résultats obtenus par la spectrométrie IR ont montré que les ligands L^{1-5} se lient au métal par l'atome d'azote du groupement imidazole et cela d'une façon monodentate.

Les principales bandes IR sont regroupées dans le **tableau 20**. Les spectres IR des cinq complexes de nickel sont représentés sur **les figures (74-78)**.

Tableau 20: Principales bandes IR des ligands et des complexes de Nickel (cm^{-1}).

Bande : Ligands et Complexes	$\overline{\nu}$ (OH) ^a	$\overline{\nu}$ (C=C)	$\overline{\nu}$ (C=N)	$\overline{\nu}$ (C-N)	$\overline{\nu}$ (C-O)	$\overline{\nu}$ (Ni-N)	$\overline{\nu}$ (Ni-O)
L¹	-	1500(i)	1636(i)	1218(i)	-	-	-
[Ni(L¹)₂Cl₂].H₂O	3498(i)	1592(i)	1608(i)	1246(m)	-	439 (f)	536(f)
L²	-	1470(i)	1610(i)	1190(i)	1034(i)	-	-
[Ni(L²)₂Cl₂].H₂O	3399(i)	1553(i)	1598(i)	1290(i)	1022(i)	421(f)	548(f)
L³	-	1483(i)	1617(i)	1252(i)	1122(m)	-	-
[Ni(L³)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O	3440(i)	1505(i)	1610(i)	1278(m)	1105(m)	435(f)	568(f)
L⁴	-	1476(i)	1630(m)	1265(i)	1002(i)	-	-
[Ni(L⁴)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O	3421(i)	1489(i)	1623(i)	1271(m)	952(i)	445(f)	516(f)
L⁵	-	1515(i)	1604(i)	1246(i)	1175(i)	-	-
[Ni(L⁵)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O	3421(i)	1559(i)	1598(i)	1278(i)	1117(i)	433(f)	542(f)

* Intensité de Vibration : (i) : intense, (m) : moyenne, (f) : faible ; **a** : liaison O-H de coordination H₂O avec le Nickel et O-H d'hydratation.

**Figure 74 :** Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

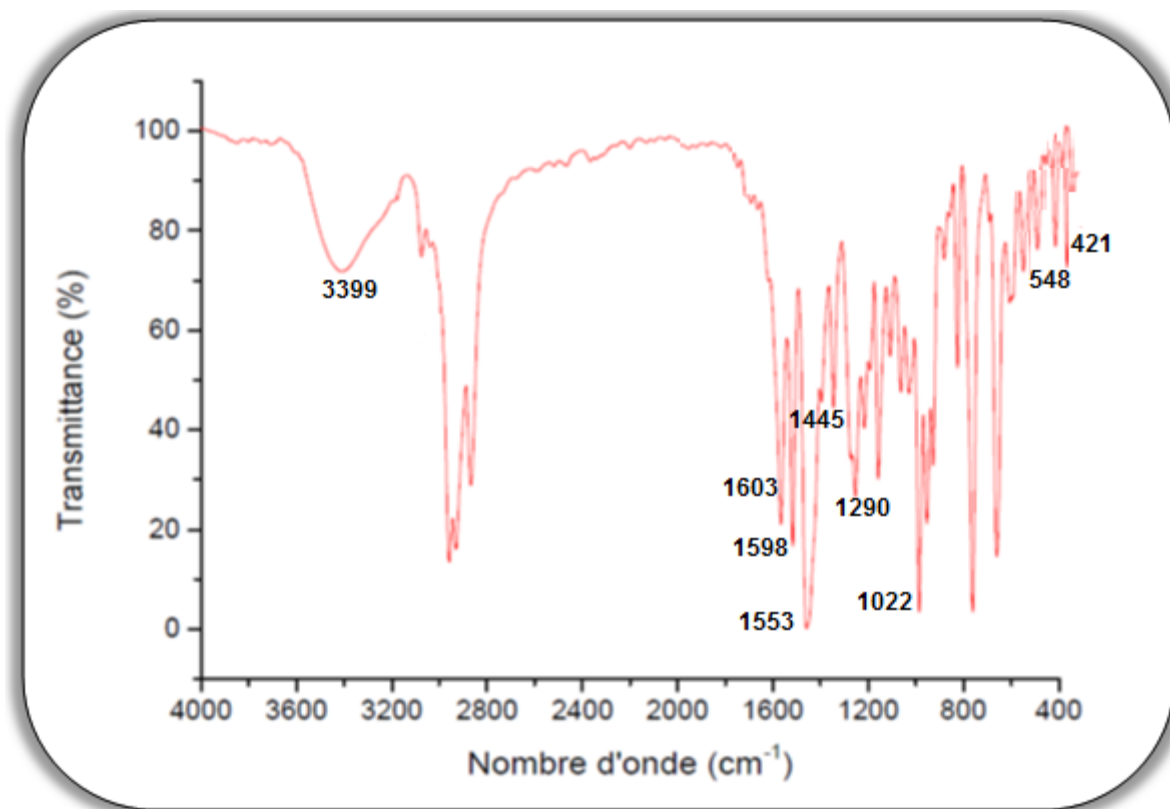


Figure 75 : Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

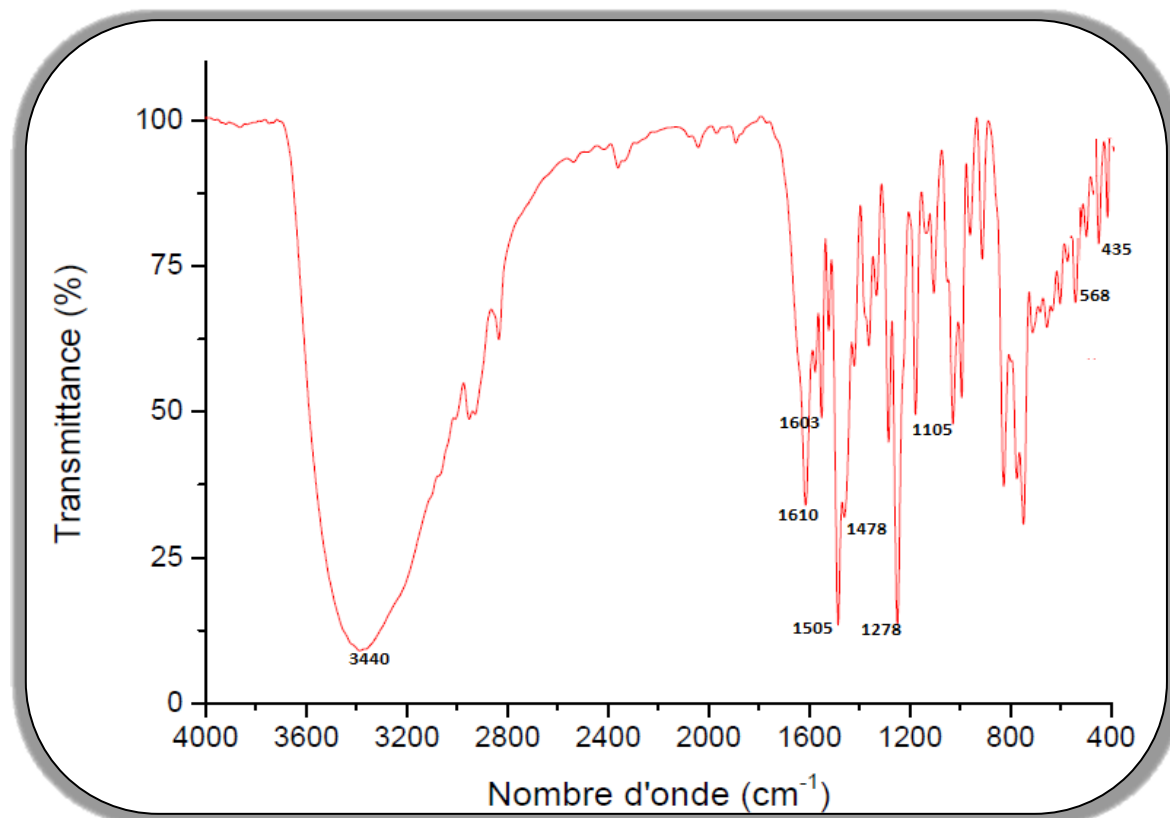


Figure 76 : Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

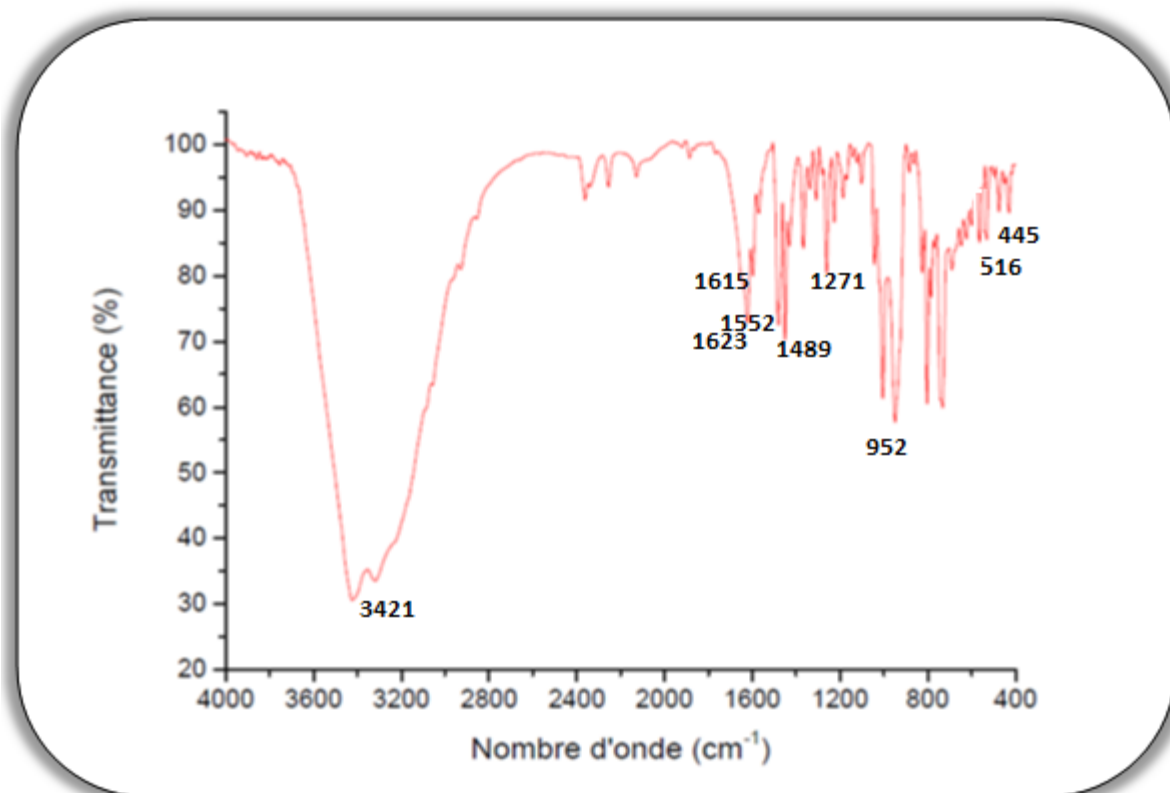


Figure 77: Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

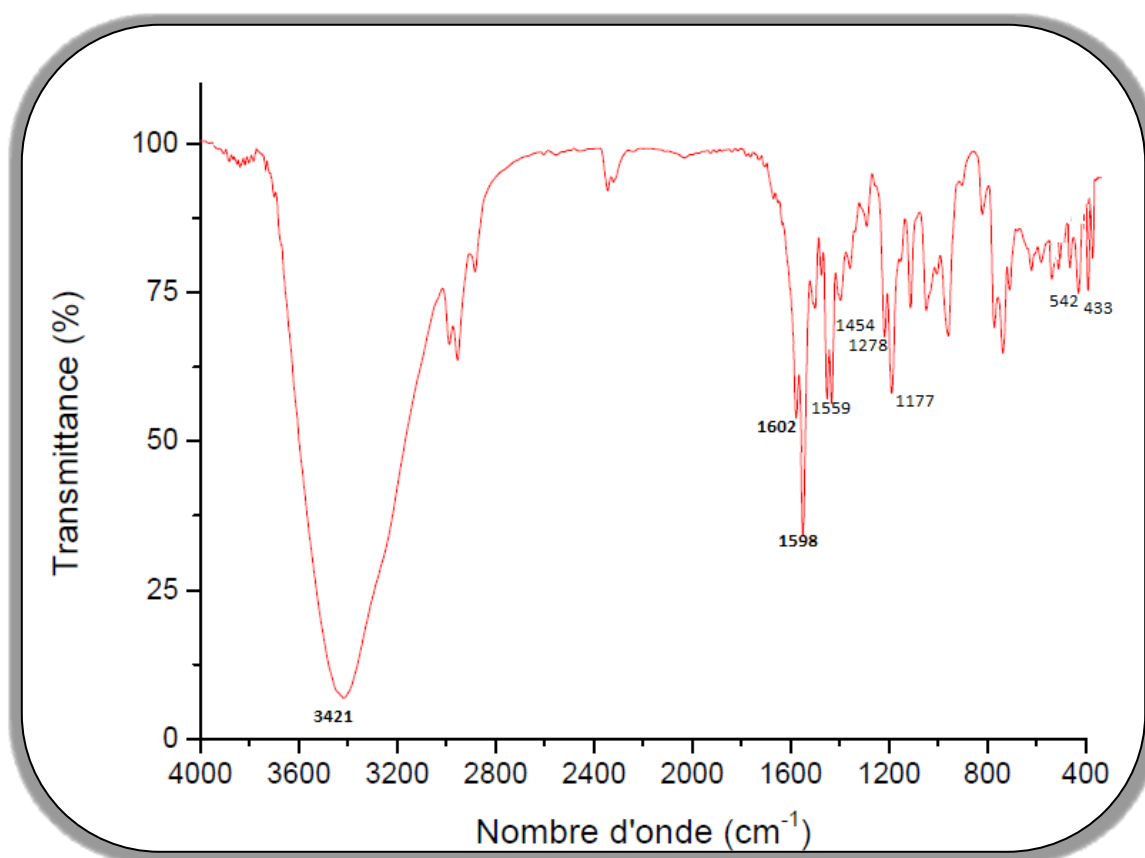


Figure 78: Spectre IR du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

V.2-5. 3. Analyse par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) :**a) Spectrométrie RMN-¹H :**

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

Les spectres de résonance magnétique nucléaire des protons des complexes de Ni(II) avec les ligands en solution dans le DMSO déterré, ont permis l'identification de ces ligands L¹⁻⁵ dans les complexes. Les ligands L¹⁻⁵ sont clairement identifiés par l'apparition des mêmes pics avec des déplacements chimiques significatifs vers les champs faibles ce qui confirme la coordination des ligands au métal [205-206].

Le signal caractéristique des protons du groupement CH₃ du thiophène est apparu dans le spectre du complexe [Ni(L¹)₂Cl₂].H₂O (**figure 79**) avec un léger déplacement chimique, ce qui révèle un changement dans la structure du ligand lors de la complexation [207].

Pour chaque complexe, les massifs dus aux résonances des noyaux aromatiques se sont déplacés également légèrement vers les champs faibles. Ceci confirme la coordination du ligand au métal.

Un signal qui apparaît aux environs de 2,5 ppm dans l'ensemble des spectres des complexes, est assigné au solvant solubilisant.

Un autre signal localisé au environ de 4,5 ppm est attribué à la résonance du proton de la molécule d'eau d'hydratation et de coordination [208]. Ce résultat confirme ce qui a été déduit par spectrométrie infrarouge.

Les signaux caractéristiques des protons des groupements alkyles du furane, de CH₃ de méthoxyphényle et CH₃ de pyrole dans les complexes ont subi des déplacements chimiques par rapport au spectre du ligand seul. Ceci est probablement le résultat de la complexation.

Les spectres RMN-¹H des complexes de cuivre sont représentés sur les **figures (79 à 83)** et leurs déplacements chimiques sont regroupés dans le **tableau 21** ci-dessous :

Tableau 21 : Déplacements chimiques des différents protons dans les molécules de Complexes de Ni(II).

δ (ppm) Type de Proton	[Ni (L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O	[Ni (L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O	[Ni(L ³) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O	[Ni(L ⁴) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O	[Ni(L ⁵) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O
R	3,32	0,97 – 2,88	3,68 ; 3,87	-	3,48 ; 3,92
Massif aromatique	7,15 - 7,94	6,97 - 7,73	6,98 - 8,00	7,26 - 8,88	7,00 - 7,42
Quinoléine	8,01 ; 8,69	-	8,26 ; 9,50	8,12 - 9,47	-
Thiophène	6,99	-	-	-	-
Furane	-	6,94	-	-	-
Pyridine	-	8,66 ; 8,77	-	-	8,72
Pyrrole	-	-	6,35 ; 6,40	-	6,57

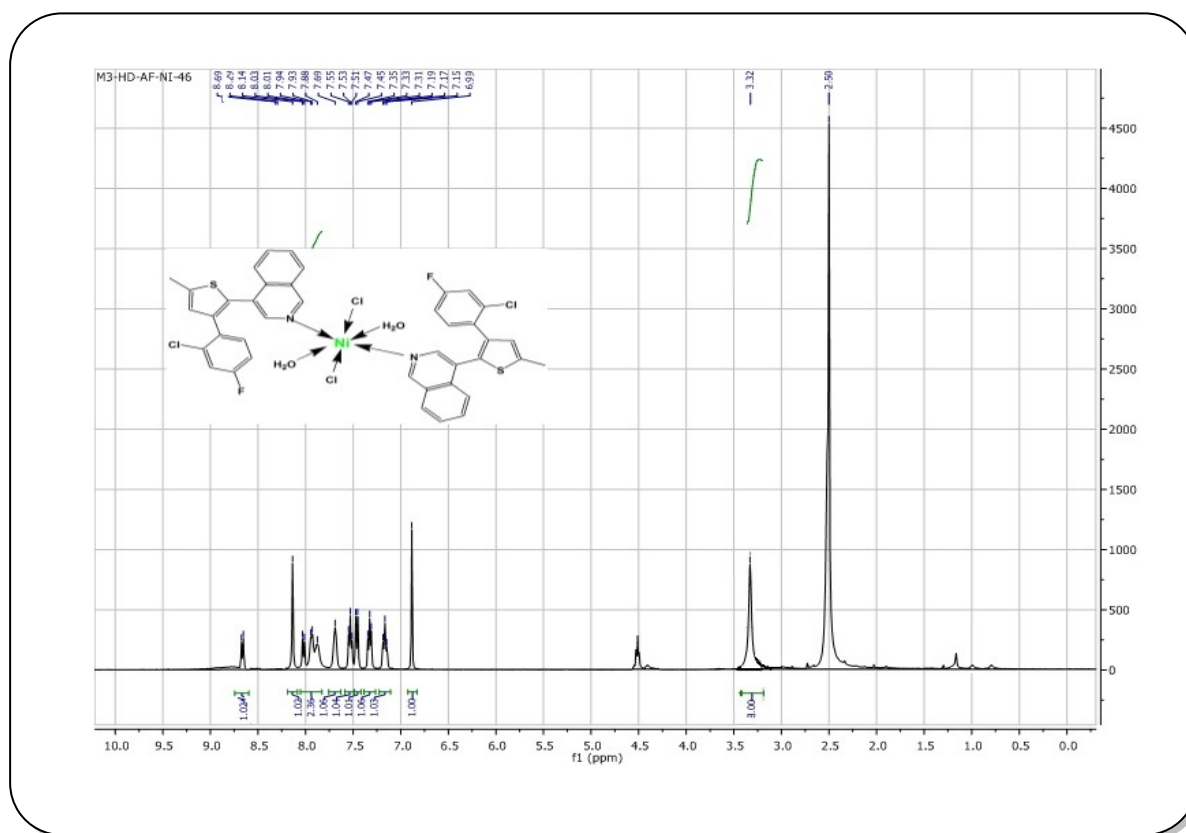


Figure 79: Spectre RMN- ^1H du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

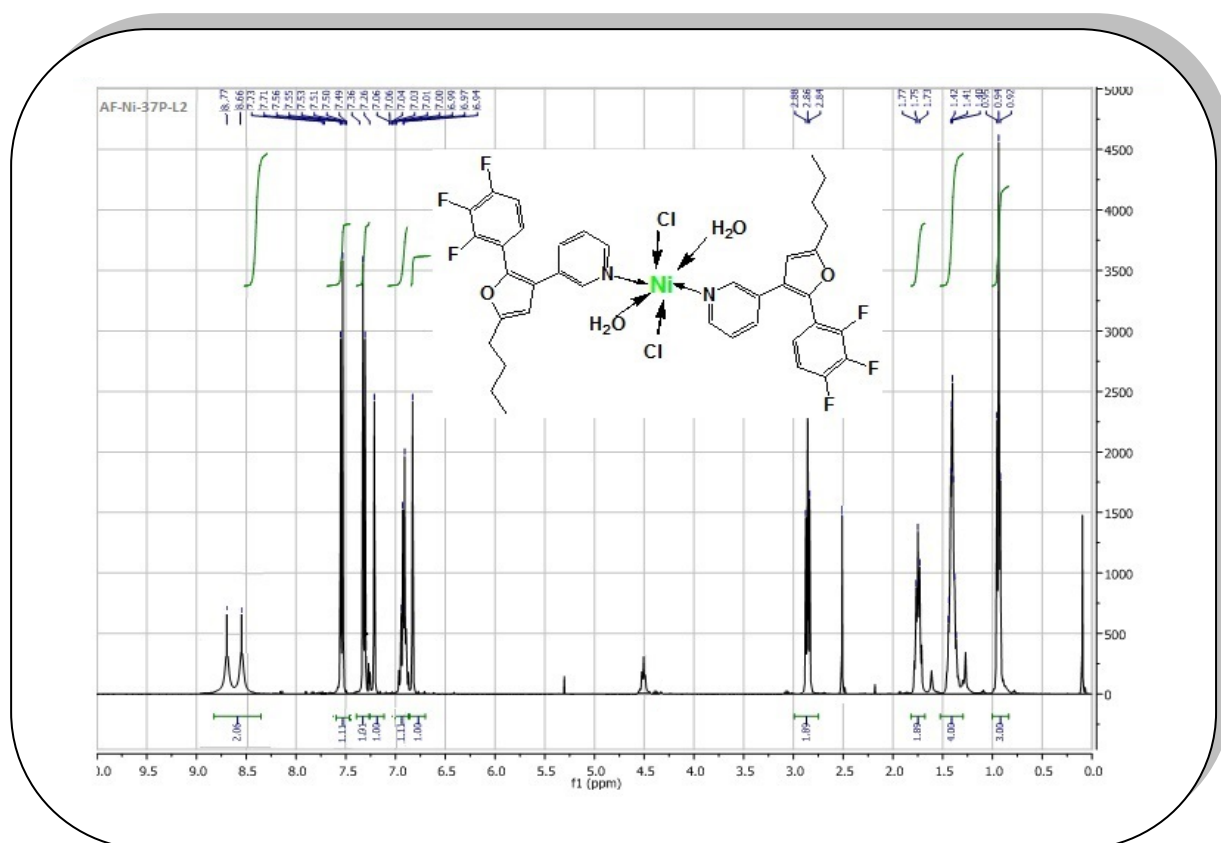


Figure 80 : Spectre RMN- ^1H du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

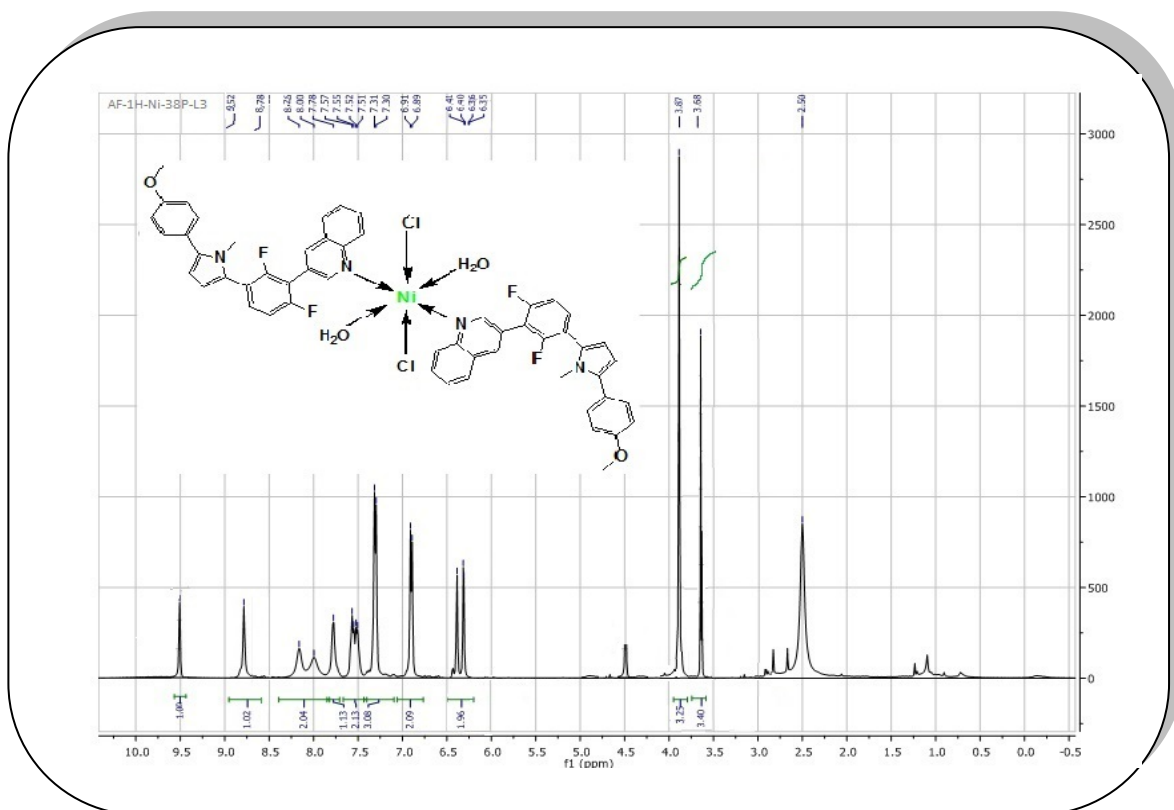


Figure 81: Spectre RMN- ^1H du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

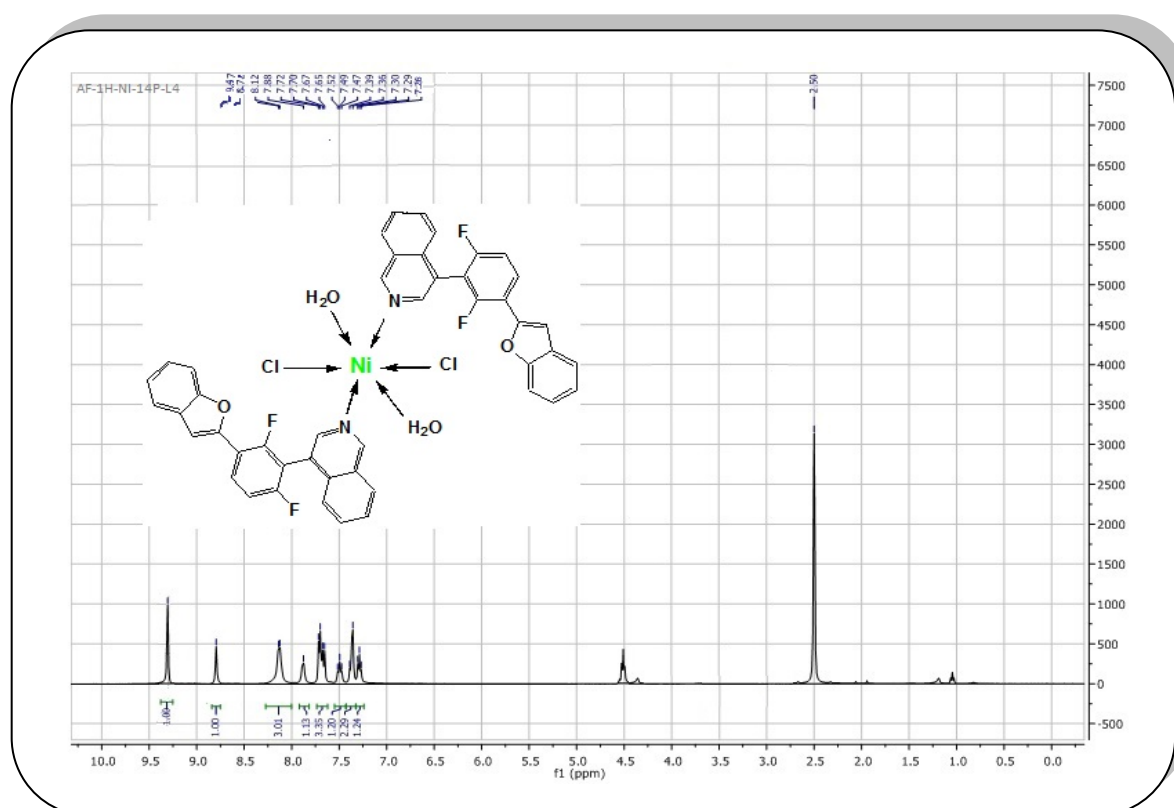


Figure 82 : Spectre RMN- ^1H du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

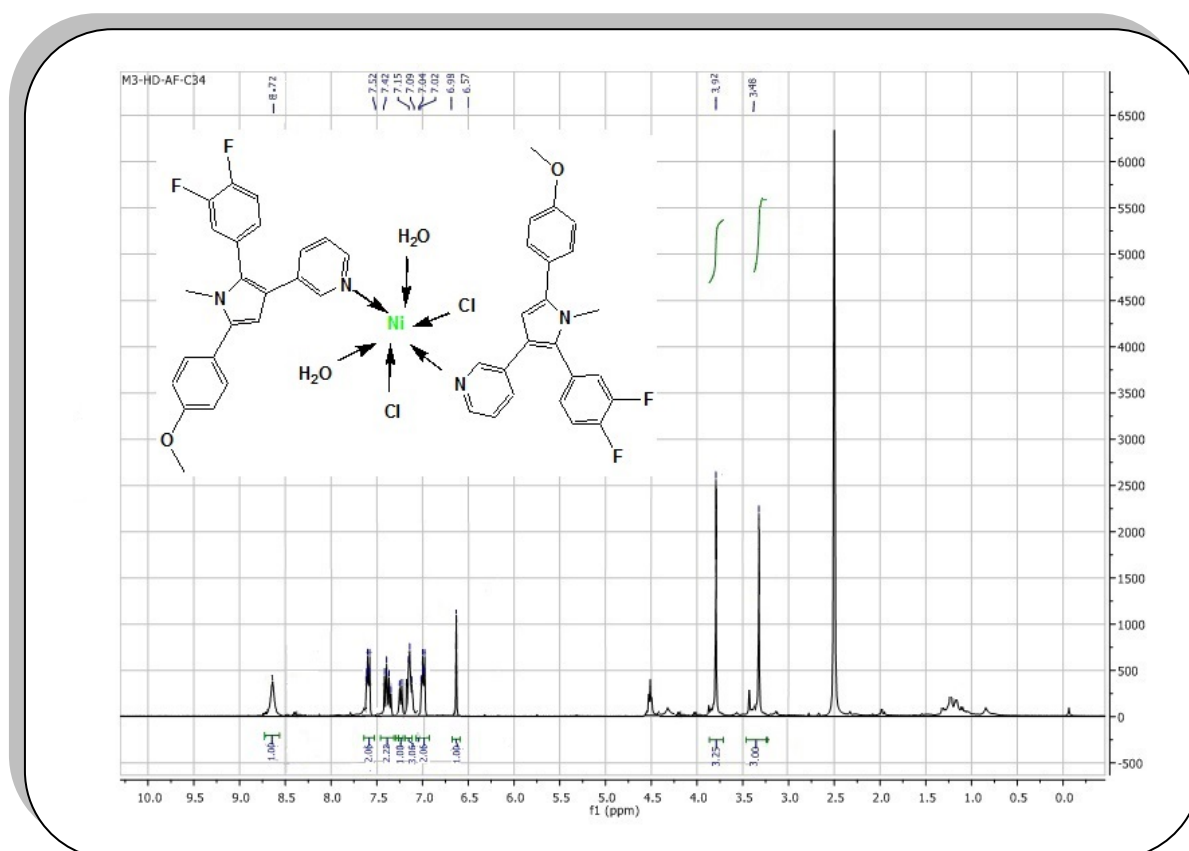


Figure 83 : Spectre RMN- ^1H du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

b) Spectrométrie RMN-¹³C :

Les spectres RMN-¹³C des complexes de Nickel (II) formés avec les ligands L¹⁻⁵ enregistrés dans le DMSO déterré montrent des signaux correspondant à la résonance magnétique des différents carbones existants dans la molécule du complexe.

Le pic du signal attribué au carbone de CH₃ de thiophène de L¹, les pics des carbones de groupement 2n-butyle du furanne du ligand L², les signaux des carbones du groupement méthyle du pyrrole et le groupement méthyle de méthoxyphényle respectivement des ligands L³ et L⁵ se trouvent légèrement déplacés vers les champs faibles.

La résonance magnétique des carbones des complexes proches des atomes d'azotes donne des pics déplacés légèrement vers les champs faibles par rapport au spectre du ligand seul. Ces légers déplacements sont probablement le résultat de la coordination des ligands au métal central.

Les spectres RMN-¹³C de ces complexes sont représentés par les **figures 84-88**, et leurs déplacements chimiques sont regroupés dans le **tableau 22** ci-dessous :

Tableau 22 : Déplacement chimique δ (ppm) des différents carbones dans les cinq Complexes de Nickel (II).

δ (ppm) Type de carbone	[Ni (L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O	[Ni (L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O	[Ni(L ³) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂]. H ₂ O	[Ni(L ⁴) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂]. H ₂ O	[Ni(L ⁵) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂]. H ₂ O
R	15,74	14,09 – 31,43	34,16 ; 55,97	-	33,56 ; 55,47
Massif aromatique	115,68 - 148,88	112,42 -149,59	112,77 - 154,71	108,83–153,15	114,43 – 149,36
Quinoléine	158,91 ; 163,71	-	154,77 ; 163,71	157,76 –159,96	-
Thiophène	114,67	-	-	-	-
Furane	-	111,90	-	-	-
Pyridine	-	149,66 ; 160,02	-	-	151,86 -159,68
Pyrrole	-	-	108,57 ; 109,85	-	108,76

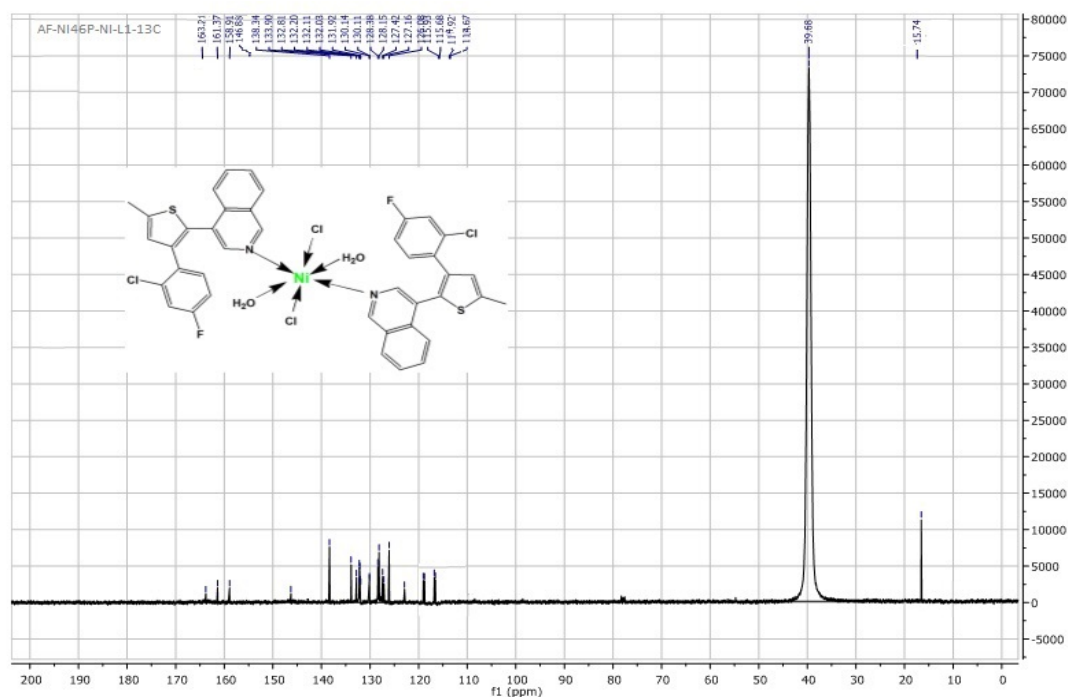


Figure 84 : Spectre RMN- ^{13}C du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

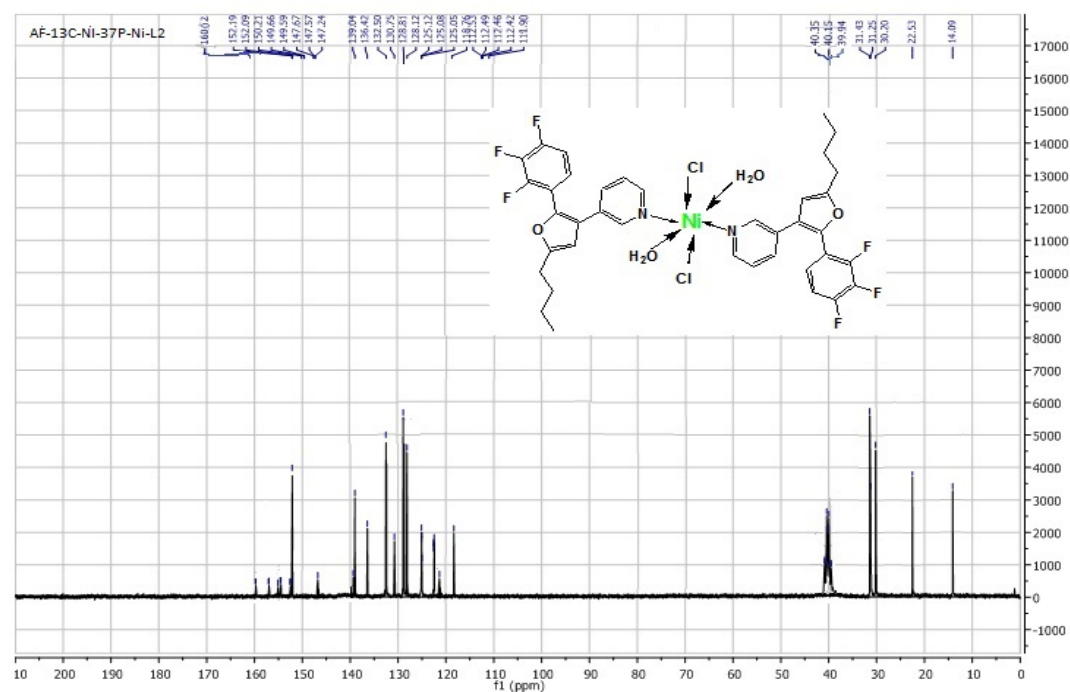


Figure 85 : Spectre RMN- ^{13}C du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

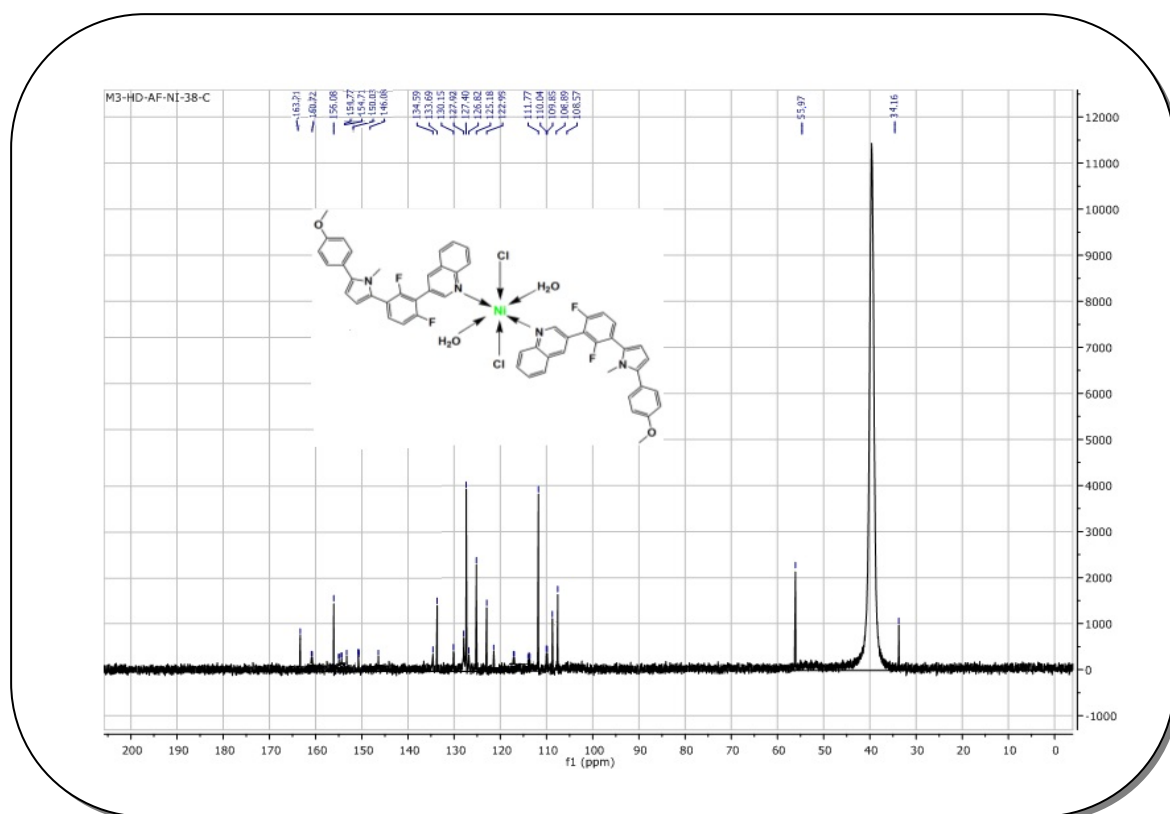


Figure 86: Spectre RMN- ^{13}C du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

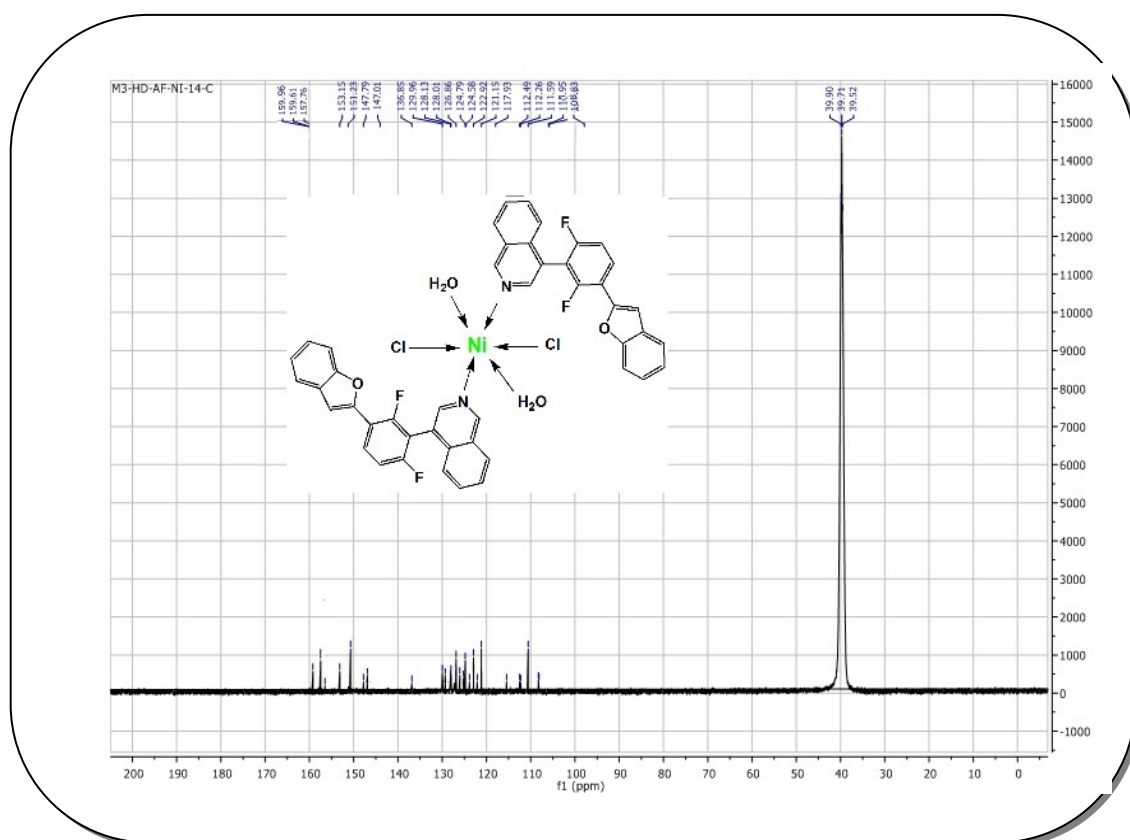


Figure 87 : Spectre RMN- ^{13}C du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

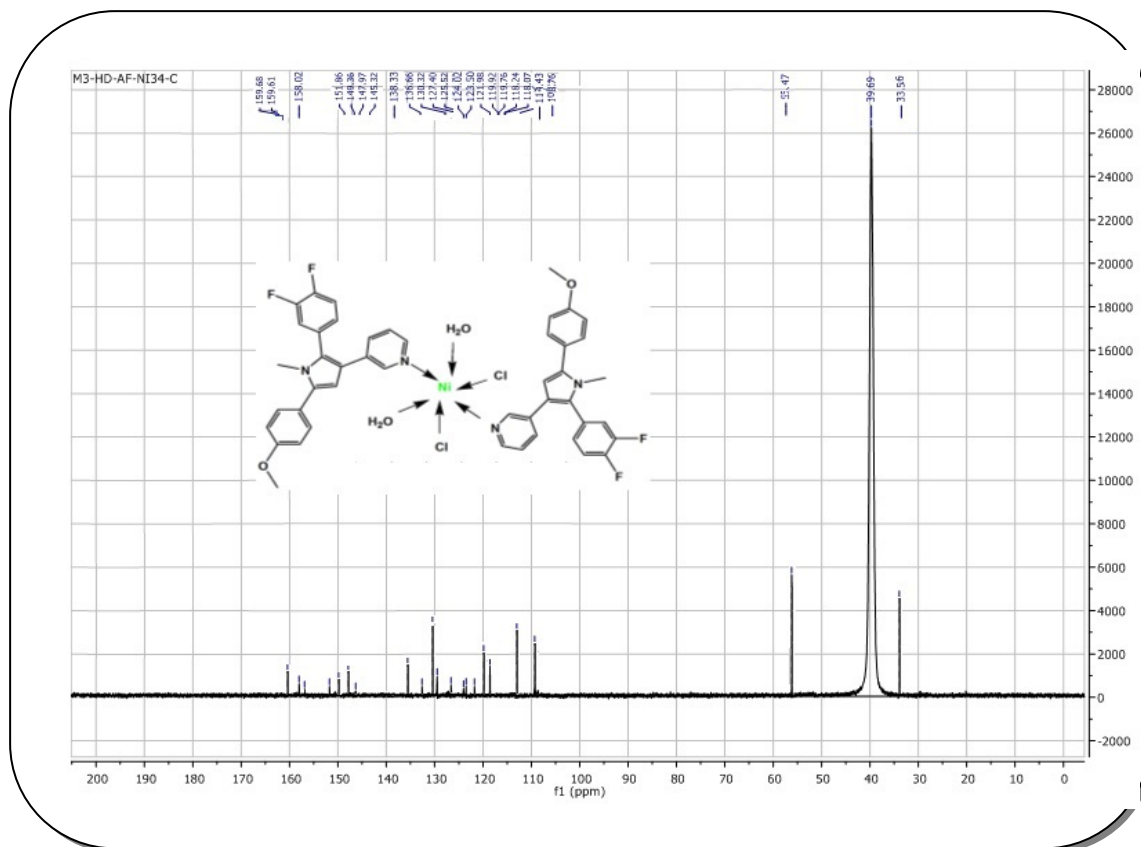


Figure 88 : Spectre RMN- ^{13}C du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans le DMSO.

V.2.5. 4. Analyse par spectrométrie électronique d'absorption (UV-Visible) :

Les spectres électroniques des cinq complexes font apparaître des bandes intenses dans le domaine de l'ultra-violet $29498 - 49505 \text{ cm}^{-1}$ dues à des transitions intra-ligand : $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$; ce qui prouve que le ligand entoure le centre métallique.

Dans le domaine du visible, le spectre visible du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ présente deux bandes à 712 et 540 nm attribuées, respectivement, aux transitions $^1\text{A}_{1g} \rightarrow ^1\text{A}_{2g}$ et $^1\text{A}_{1g} \rightarrow ^1\text{B}_{1g}$. Les mêmes transitions apparaissent à 750 et 553 nm pour le complexe $[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**figures 89 et 90**). De plus, le moment magnétique pour les deux complexes est nul, ils sont, donc, diamagnétiques. Ces observations, sont en accord avec une géométrie plan-carrée autour de l'ion Ni(II) [218-221-222].

Une autre transition de transfert de charge ligand-métal apparaît dans le domaine de visible entre 350-500 nm qui est attribuée probablement à une transition de transfert de charge du ligand vers le métal pour les deux complexes $[\text{Ni}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, prouvant la liaison du ligand au métal central [210].

Par contre dans les spectres visibles des trois autres complexes $[\text{Ni}(\text{L}^{3-5})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ laissent apparaître trois bandes dues à des transitions d-d (**figures 92-94**) caractéristiques des

complexes du nickel (II) se trouvant dans une géométrie octaédrique, elles sont attribuées aux transitions: $^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{1g}(P)$, $^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{1g}(F)$ et $^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{2g}(F)$. Dans notre cas la première transition apparaît dans le proche infrarouge vers $(10683-9469) \text{ cm}^{-1}$, et les deux dernières apparaissent dans le visible vers $(13966 - 15083) \text{ cm}^{-1}$ et $(19646 - 22422) \text{ cm}^{-1}$, respectivement [158-217].

Les spectres électroniques des complexes de Ni(II) ont été enregistrés dans le DMSO (Figures 89-90 et 92-94) et les résultats sont regroupés dans le **Tableau 23** ci-dessous :

Tableau 23 : Spectre électronique d'absorption des complexes Ni(II).

Complexes :	$\lambda \text{ nm}(\text{cm}^{-1})$	$\epsilon \text{ (mole}^{-1} \cdot \text{l. cm}^{-1} \text{)}$	Type de transition
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	203 (49261)	12260	$\pi \rightarrow \pi^*$
	206 (48543)	12155	$\pi \rightarrow \pi^*$
	223 (44843)	10421	$\pi \rightarrow \pi^*$
	275 (36363)	4933	$\pi \rightarrow \pi^*$
	312 (32051)	3384	$n \rightarrow \pi^*$
	339 (29498)	3185	$n \rightarrow \pi^*$
	439 (22779)	1326	Transfert de charge
	540 (18518)	87	$^1A_{1g} \rightarrow ^1B_{1g}$
	712 (14045)	59	$^1A_{1g} \rightarrow ^1A_{2g}$
$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	202 (49505)	5926	$n \rightarrow \pi^*, \pi \rightarrow \pi^*$
	227 (44053)	15234	$\pi \rightarrow \pi^*$
	260 (38462)	15882	$\pi \rightarrow \pi^*$
	393 (25445)	4136	Transfert de charge
	553 (18083)	422	$^1A_{1g} \rightarrow ^1B_{1g}$
	750 (13333)	316	$^1A_{1g} \rightarrow ^1A_{2g}$
$[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	205 (48780)	9186	$\pi \rightarrow \pi^*$
	242 (41322)	7863	$\pi \rightarrow \pi^*$
	296 (33784)	4542	$\pi \rightarrow \pi^*$
	472 (21186)	120	$^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{1g}(P)$
	681 (14684)	77	$^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{1g}(F)$
	1009 (99911)	43	$^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{2g}(F)$
$[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	202 (49505)	7967	$\pi \rightarrow \pi^*$
	261 (38314)	13740	$\pi \rightarrow \pi^*$
	278 (35971)	10421	$\pi \rightarrow \pi^*$
	328 (30488)	3709	$\pi \rightarrow \pi^*$
	509 (19646)	193	$^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{1g}(P)$
	716 (13966)	158	$^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{1g}(F)$
	1056 (99469)	178	$^3A_{2g}(F) \rightarrow ^3T_{2g}(F)$

[Ni(L⁵)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O	248 (40322)	8402	$\pi \rightarrow \pi^*$
	264 (37878)	9232	$\pi \rightarrow \pi^*$
	281 (35587)	9266	$\pi \rightarrow \pi^*$
	326 (30675)	5118	$\pi \rightarrow \pi^*$
	446 (22422)	248	${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$
	663(15083)	150	${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$
	936 (10683)	162	${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{2g}(F)$

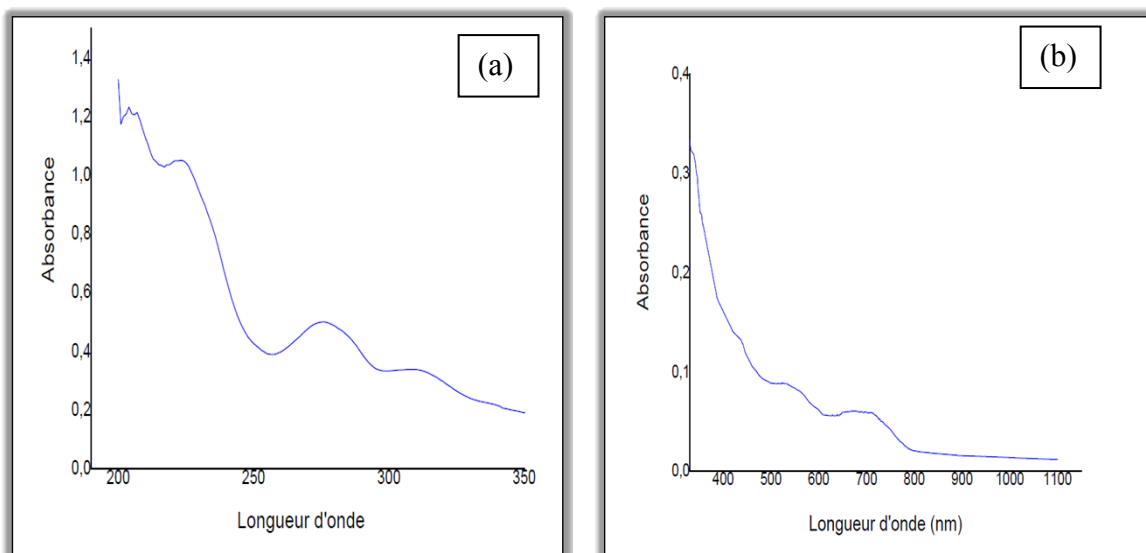


Figure 89 : Spectres électroniques du complexe [Ni(L¹)₂Cl₂].H₂O,
(a): C = 10⁻⁴M, (b): C = 10⁻³M, dans le DMSO.

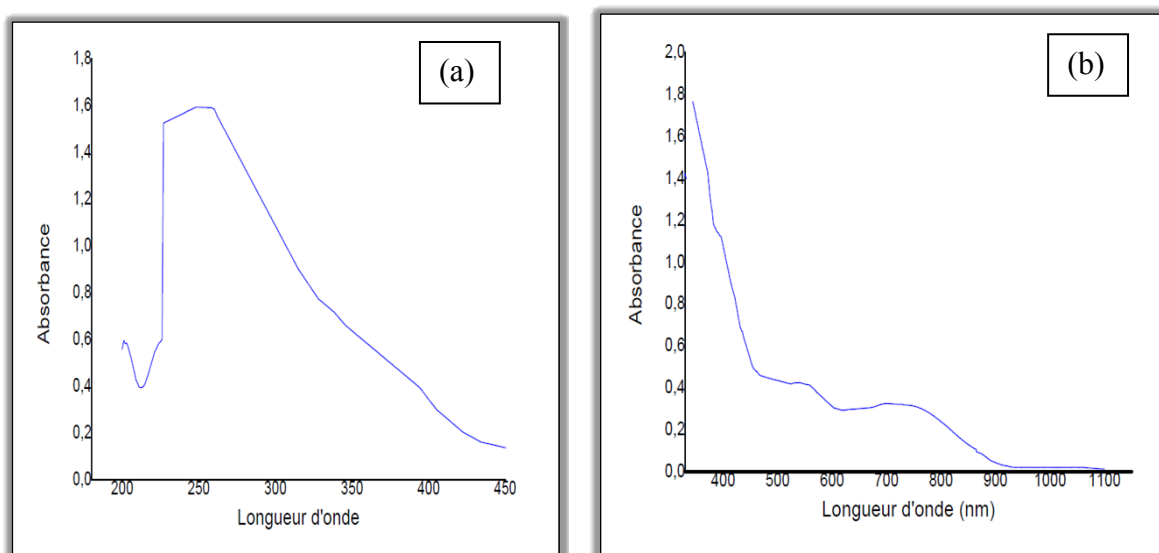


Figure 90 : Spectres électroniques du complexe [Ni(L²)₂Cl₂].H₂O,
(a): C = 10⁻⁴M, (b): C = 10⁻³M, dans le DMSO.

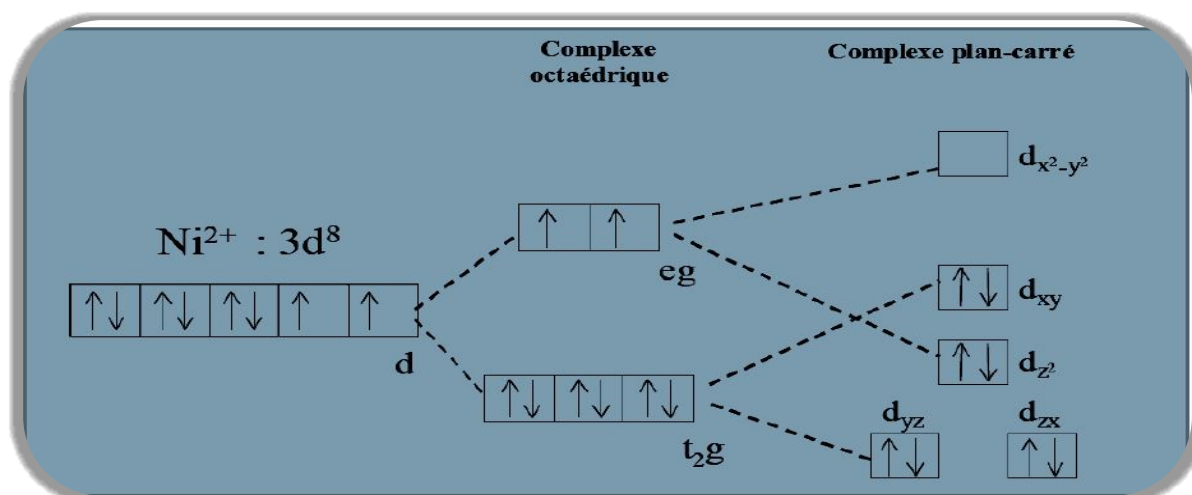


Figure 91 : Structure électronique du Ni(II) dans un champ cristallin de symétrie O_h et D_{4h} .

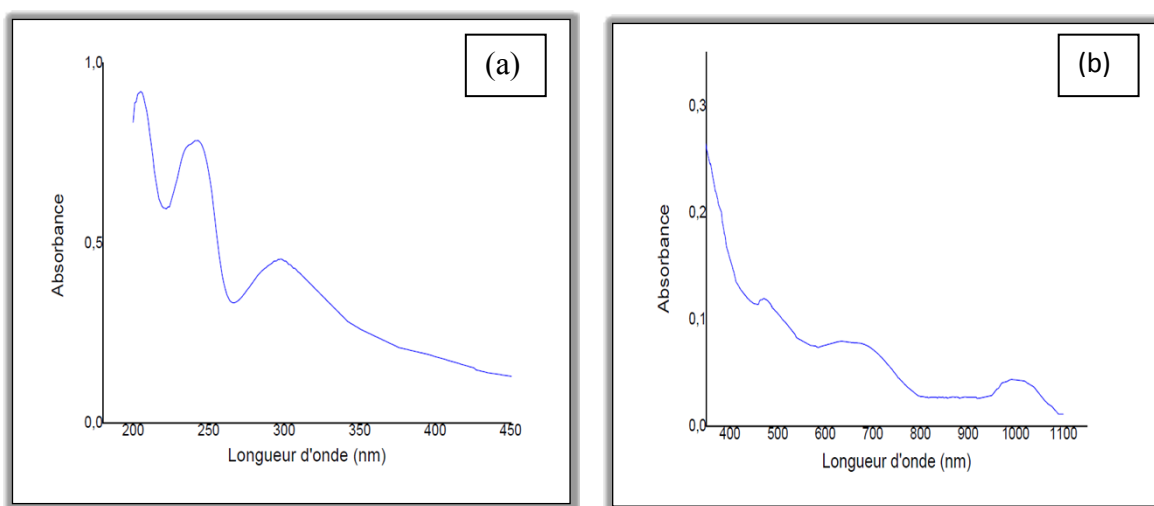


Figure 92 : Spectres électroniques du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$, (a): $C = 10^{-4}\text{M}$, (b): $C = 10^{-3}\text{M}$, dans le DMSO.

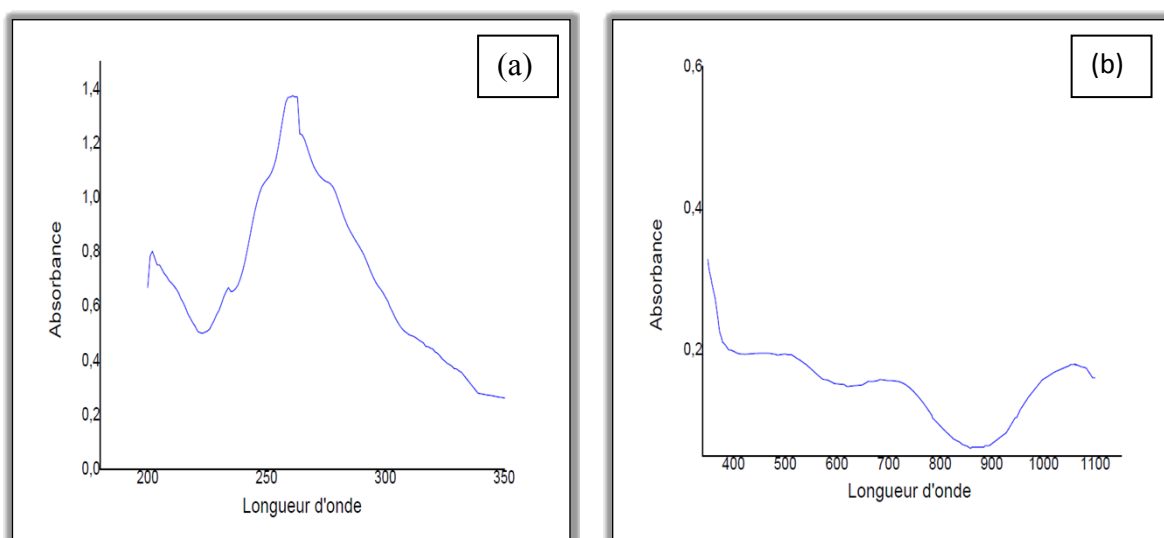


Figure 93 : Spectres électroniques du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$, (a): $C = 10^{-4}\text{M}$, (b): $C = 10^{-3}\text{M}$, dans le DMSO.

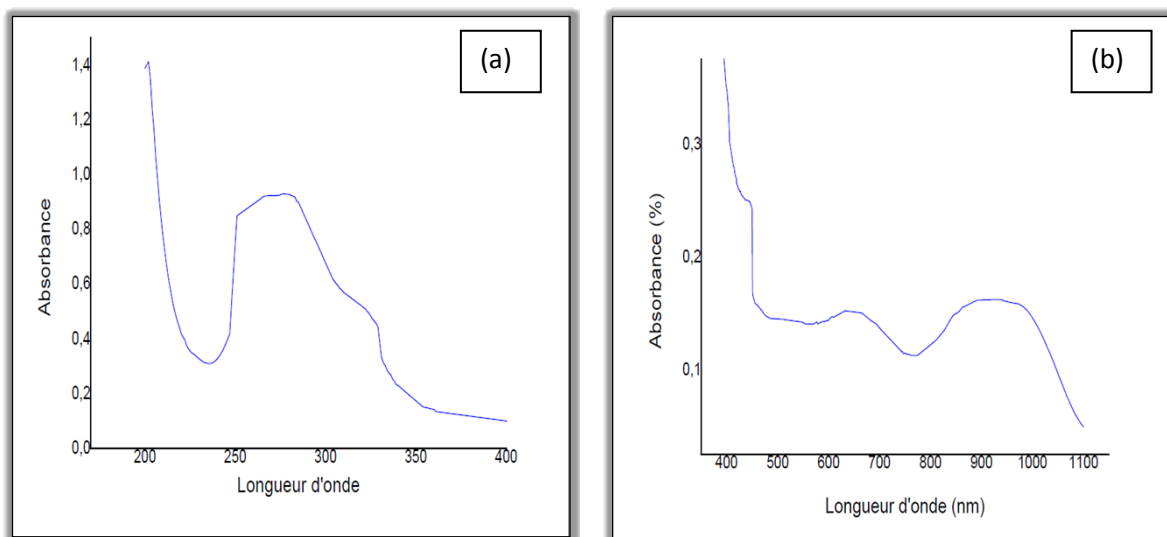


Figure 94: Spectres électroniques du complexe $[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$,

(a): $C = 10^{-4}\text{M}$, (b): $C = 10^{-3}\text{M}$, dans le DMSO.

V. 2. 6. Schémas structuraux proposés :

Les résultats de l'analyse élémentaire, de spectre de masse et de l'infrarouge ont permis d'attribuer une coordination quatre et six pour ces complexes de nickel, ce qui a été confirmé par les spectres électroniques obtenus.

Les valeurs de leurs moments magnétiques ont permis de déduire que la géométrie est plan carré pour les complexes $[\text{Ni}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\text{H}_2\text{O}$ et octaédrique pour les autres complexes $[\text{Ni}(\text{L}^{3-5})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$.

Sur la base de ces résultats, nous avons attribué le schéma structural suivant pour ces cinq complexes (**figures 95 -96**) :

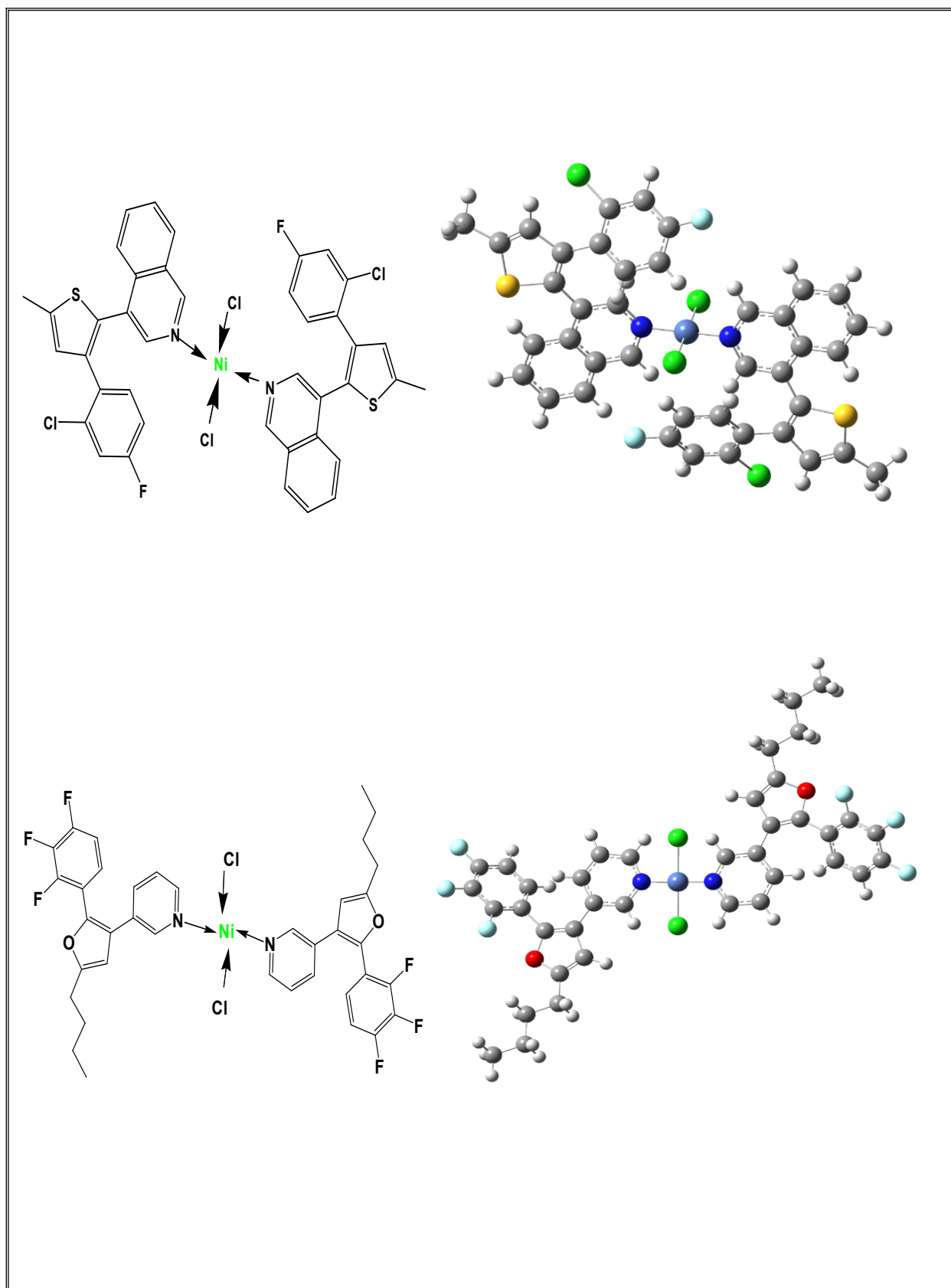


Figure 95: Schémas structuraux proposés pour les deux complexes de $[\text{Ni}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

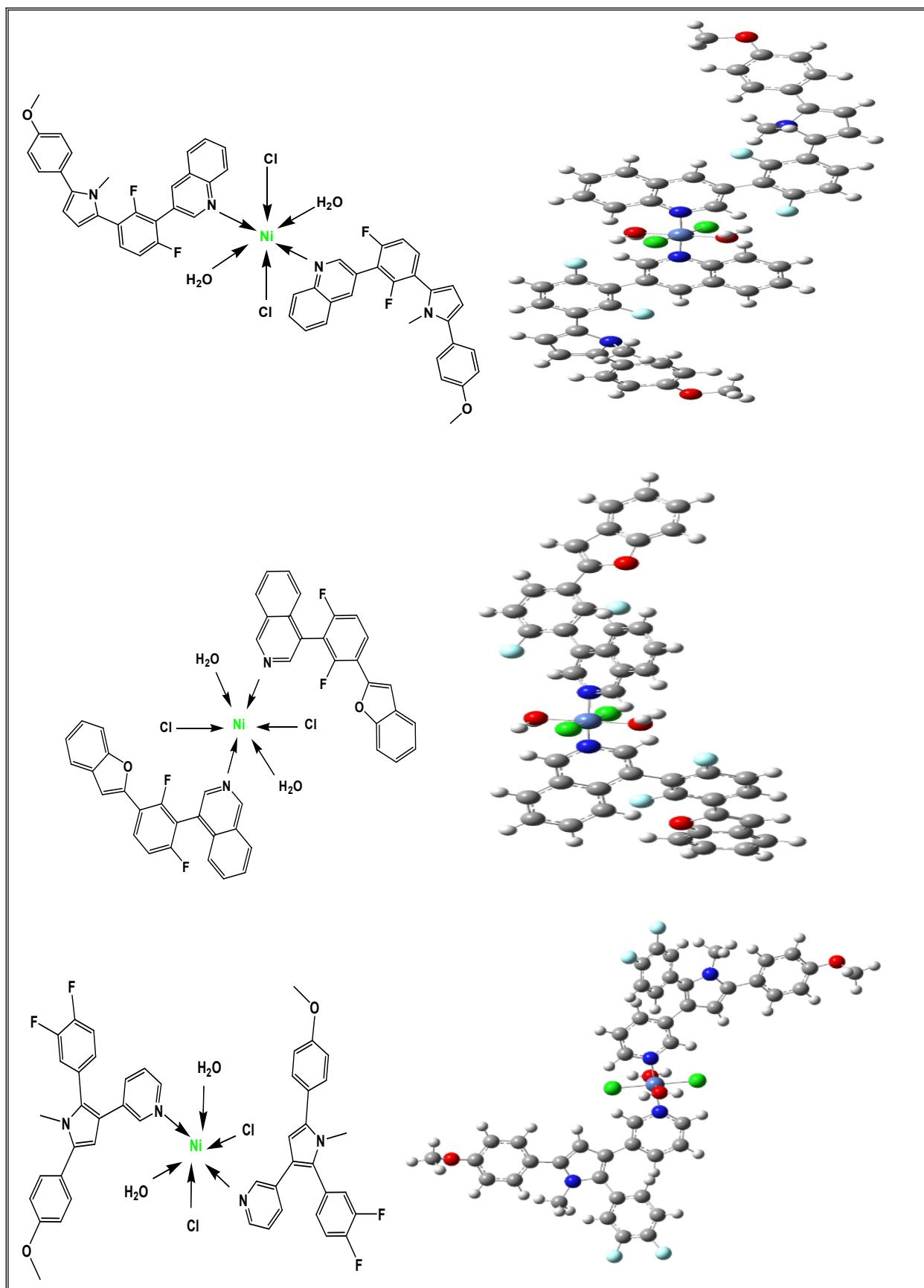


Figure 96: Schémas structuraux proposés pour les trois complexes de $[\text{Ni}(\text{L}^{3-5})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$.

V. 2. 7. Conclusion :

Les complexes de Nickel(II) avec les cinq ligands oligomères π -conjugués fluorés L¹⁻⁵ ont été synthétisés à l'état solide par les réactions de précipitation, caractérisés par les méthodes d'analyse (analyse élémentaire et conductimétrie) et par les techniques spectroscopiques telles que UV-Visible, l'IR, l'RMN-¹H, RMN-¹³C, la spectrométrie de masse, et par les mesures magnétiques.

Les deux complexes [Ni(L¹⁻²)₂Cl₂].H₂O formés sont de coordination quatre, leur géométrie est carré plan, les trois autres complexes [Ni(L³⁻⁵)₂Cl₂(H₂O)₂].H₂O sont de coordination six et de géométrie octaédrique, elles ont été mise en évidence par l'analyse élémentaires et mesures magnétiques et l'ensemble des techniques de caractérisation.

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

La spectrophotométrie électronique d'absorption a confirmé l'existence du ligand autour du métal central en interprétant les bandes d'absorption attribuées aux différentes transitions électroniques intra ligand.

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

L'ensemble des résultats obtenus montre que les cinq ligands hétérocycliques ayant une fonction imine cyclique donnent des complexes stables et peuvent être utilisées comme molécules pour une activité biologique.

Chapitre -VI-

Application biologique : « Activité antibactérienne »

VI.1. Introduction :

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires classés parmi les procaryotes, car ils ne possèdent pas de membrane nucléaire. Ce caractère les distingue des autres organismes unicellulaires classés parmi les eucaryotes (champignons, algues, protozoaires).

Les bactéries sont partout au sol, dans les eaux et chez l'homme. Leur rôle pour l'environnement et nous-mêmes est multiple, leurs actions pouvant être positives ou négatives. Une bactérie est une cellule indépendante ayant le centième de taille d'une cellule humaine. Les bactéries sont des êtres hétérotrophes : elles se nourrissent de matières organiques prélevées dans leur environnement.

Il y a beaucoup de types de bactéries qui sont toutes séparées dans différents groupes, chaque groupe ayant des propriétés spécifiques uniques. L'ensemble des bactéries forme le règne des eubactéries (*Eubacteria*).

Comme toute cellule, les bactéries sont constituées (figure 97) d'une membrane cellulaire, d'un cytoplasme qui contient de nombreux ribosomes et un chromosome fait d'ADN à double brin, en général unique, circulaire, c'est le patrimoine génétique de la cellule, des protéiques et éventuellement des plasmides, d'une paroi, ou membrane, lui donnant sa forme, sa rigidité et ses antigènes. Certaines bactéries sont mobiles grâce à des cils vibratiles.

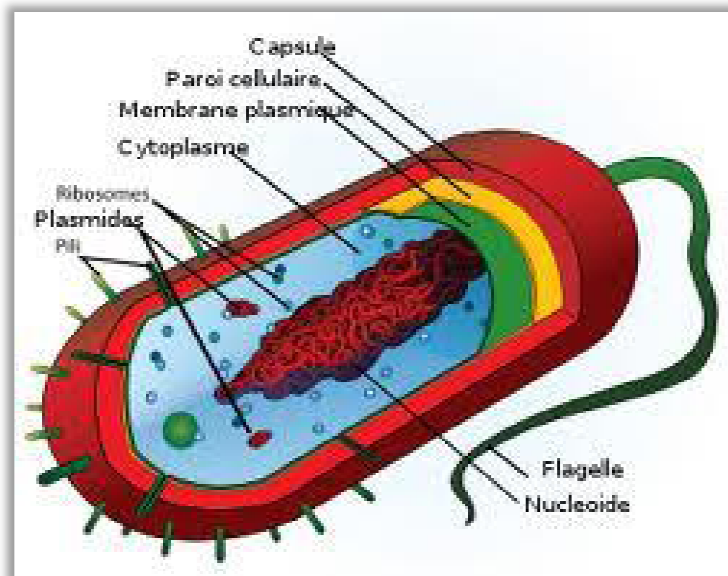


Figure 97 : Cellule bactérienne.

Les bactéries sont les plus petits organismes vivants connus capables de se reproduire seuls. Elles se reproduisent selon deux modes :

- la division simple ou scissiparité ;
- la sporulation, la spore représentant la forme de résistance et de dissémination du germe.

Les bactéries peuvent être classées selon leur forme, caractéristique visible au microscope optique. Il y a :

- les bactéries sphériques : les coques et les bactéries regroupées en amas comme les Staphylocoques de 1 à 2 μm de diamètre.
- Les bactéries sous forme de bâtonnets, les bacilles de 1 à 10 μm .
- Les bactéries à axe incurvé, en forme de virgule : les vibrions.
- Les bactéries en forme de fuseau nommées fusiformes.
- les bactéries spirilles en forme de spirale : les spirochètes.

Une autre caractéristique morphologique importante et très utilisée pour différencier les bactéries, est le type de paroi cellulaire Gram+, Gram-. La paroi de certaines bactéries Gram- est riche en lipides. On utilise cette propriété pour pouvoir différencier ces bactéries, c'est le principe de la coloration de Gram [223-224].

On peut ranger les bactéries dans trois catégories principales pour le mode respiratoire :

- aérobie stricte ; besoin d'oxygène.
- anaérobie stricte ; ne supporte pas l'oxygène.
- aérobie facultative ; supporte aussi bien la présence ou l'absence d'oxygène [223-224].

Bien que les bactéries soient microscopiques, elles présentent des formes et des tailles différentes. Elles ont généralement un diamètre inférieur à 1mm. Les bactéries qui causent des maladies sont appelées bactéries pathogènes. Elles sont responsables de beaucoup de maladies telles que la peste, la syphilis, le cholera et la typhoïde. Elles sont mêmes parfois mortelles. Elles peuvent causer la maladie chez l'homme, les animaux et les plantes. On peut être infecté par les aliments ou les boissons que l'on consomme. Des bactéries entériques (bactéries qui agissent dans votre intestin) vous rendent malades une fois que vous les avez avalées. En plus de la bactérie *E. Coli* ; voici quelques exemples de bactéries pathogènes : *Salmonelle*, *Campylobacter*, *Legionella*.

Le traitement des infections bactériennes se fait par des antibiotiques : ce sont des molécules qui inhibent sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries, sans exercer habituellement d'effets toxiques pour les organismes supérieurs. Cette propriété les distingue des antiseptiques. Les antibiotiques, au sens strict, sont des produits élaborés par des micro-organismes, mais on inclut généralement parmi eux les dérivés semi-synthétiques et les produits entièrement synthétiques.

L'activité des antibiotiques *in vitro* peut être mesurée en déterminant leur capacité d'inhiber la croissance bactérienne (concentration minimale inhibitrice ou CMI) ou leur capacité de tuer les bactéries (bactéricide). L'action des antibiotiques est influencée par de

nombreux facteurs : concentration bactérienne, milieu, interaction avec un autre antibiotique, etc. en outre l'activité *in vivo* est influencée par des données pharmacologiques, de conditions locales particulières [225].

Avec la découverte fortuite de la Pénicilline en 1929 par Fleming, puis d'autres antibiotiques, tels que la Streptomycine, le Chloramphénicol, l'Erythromycine par Waksman en 1949, le progrès dans le développement d'antimicrobiens a connu un grand essor [226].

Les produits de synthèse se virent ainsi d'être d'excellents agents antimicrobiens. Le mécanisme pour lequel ces antimicrobiens agissent, a été établi, et a permis de les classer suivant leurs sites d'action. Ceux agissant sur la paroi, ceux agissant sur la membrane, ceux agissant sur la synthèse d'acides nucléiques, ceux agissant sur la fonction des ribosomes et ceux agissant sur les métabolites [227].

Toutes fois, la lutte contre les bactéries nuisibles pour l'homme, les animaux, les végétaux et les nombreuses substances alimentaires, pouvant être détruites ou altérées sous l'effet de leurs multiplications, constitue une nécessité pour protéger l'état de santé de l'humanité.

La maîtrise des infections bactériennes devient complexe du fait que de nombreuses bactéries ont développé une résistance à la plupart des antibiotiques ce qui constitue un problème de santé majeur à l'échelle mondiale.

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

C'est dans cette perspective d'innovation et de recherche, nous avons effectué un test sur les ligands hétérocycliques oligomères conjuguées fluorées L^{1-5} et leurs complexes respectifs afin de déterminer leur pouvoir antibactérien sur des souches pathogènes de référence appartenant à deux familles différentes de bactéries.

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

Entre autres, les dérivés de la quinoléine (se trouvant dans nos ligands) ont été utilisés comme substances antimalariques [228, 229] au début puis comme agents antibactériens [230].

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

VI.2. Techniques d'études *in-vitro* du pouvoir antimicrobien :

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

- Selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, soit liquide ou solide [231].
- Selon la nature du contact avec le germe, contact direct (diffusion sur disque), micro-atmosphère [232].

VI.2.1. Technique d'étude en vapeur

C'est la technique des micro-atmosphères rapportée par Beylier-Maurelen [233]. Elle est employée spécialement pour mettre en évidence l'activité des produits chargés de composants volatiles comme les huiles essentielles. Dans cette méthode, les disques imprégnés par l'huile essentielle sont déposés au centre du couvercle de la boîte de Pétri, renversée pendant la durée de l'expérience (couvercle en bas), le disque n'est donc plus en contact avec le milieu gélosé. Il se produit une évaporation des substances volatiles et on lit après incubation, la croissance des germes ou l'inhibition de leur croissance [234].

VI.2.2. Technique d'étude sur milieu solide

Cette technique utilisée en bactériologie médicale, appelée antibiogramme ou encore méthode des disques. Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés [235].

Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé à l'agar réalisée dans une boîte de Pétri (**figure 98**).

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

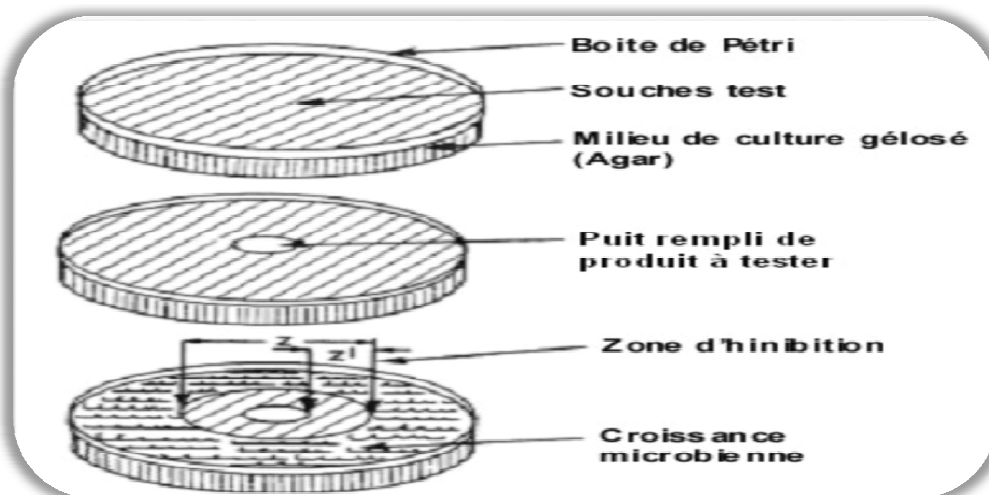


Figure 98 : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte Pétri [236].

Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonie, appelée zone d'inhibition. Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus la bactérie est résistante [235].

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

VI.3. Bactéries utilisées pour l'activité antimicrobienne :

VI.3.1. Bactéries à Gram positif :

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

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

Les bactéries à Gram+ ont une structure uni-membranée, qui est constituée :

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

La couche des bactéries à Gram positif est très épaisse contrairement à celle des bactéries à Gram négatif. Elles sont mises en évidence par une technique de coloration appelée coloration de Gram. Celle-ci, mise au point par Hans Christian Gram est une technique qui met en évidence les propriétés de la paroi bactérienne qui sera un critère de classement pour les bactéries. La composition de la paroi n'étant pas la même d'un groupe de bactéries à l'autre. On peut donc distinguer les bactéries à gram positif, dotées d'une simple paroi, des bactéries à gram négatif [223-224].

❖ **Les Staphylocoques :**

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

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

VI.3.2. Bactéries à Gram négatif :

Les bactéries à Gram négatif représentent un groupe bactérien hétérogène qui comprend les Entérobactéries et d'autres genres comme *Pseudomonas*. Les infections dues aux bacilles à Gram négatif sont devenues de plus en plus fréquentes surtout en milieu hospitalier. Certaines bactéries peuvent devenir très résistantes aux antibiotiques d'où la nécessité de connaître leur sensibilité à ces antibiotiques.

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

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

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

❖ ***Escherichia coli* :**

C'est une bactérie intestinale à Gram(-), appelée également colibacille. Elle compose 80% de la flore intestinale chez l'homme. Elle a été découverte en 1885 par Theodor Escherich.

La plupart des souches d'*E. Coli* sont inoffensives, certaines sont pathogènes. La bactérie *Escherichia coli* est souvent responsable d'intoxications alimentaires collectives, ainsi que d'infections urinaires.

C'est une bactérie en forme de bâtonnets, elle se réplique très rapidement à 37°C, toutes les 20 minutes, ce qui lui permet de multiplier facilement de l'ADN ou de synthétiser des protéines d'intérêt. Certaines souches sont résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Cette propriété peut être attribuable à la présence d'un ou de plusieurs plasmides [224].

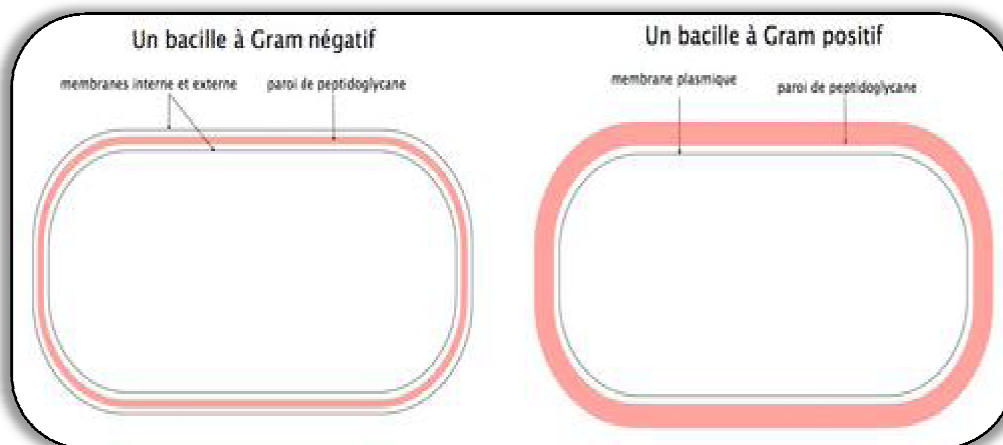
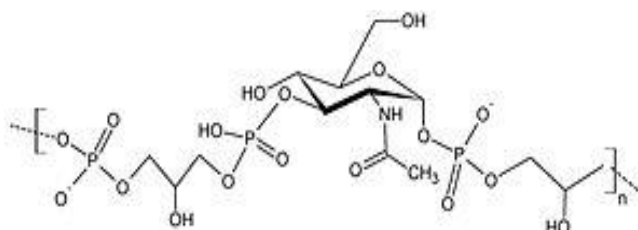


Figure 99 : Parois de cellule bactérienne de bactérie à Gram- et bactérie à Gram+.

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

Acide teichoïque :



VI.4. Evaluation de l'activité antibactérienne (*in-vitro*) des ligands et leurs complexes de Cu(II) et de Ni(II) correspondant :

L'activité antimicrobienne est évaluée par la sensibilité des bactéries cibles envers les différents composés et cela en fonction du diamètre (mm ou cm) des zones d'inhibition de la croissance microbienne. L'estimation de cette activité est basée sur une échelle de mesure où

les composés sont classés selon les diamètres des zones d'inhibition de la croissance microbienne [237], en quatre classes :

- Les antibiotiques fortement inhibiteur lorsque le diamètre de la zone d'inhibition >20 mm : les bactéries sont extrêmement sensibles.
- Modérément inhibiteur lorsque le diamètre de la zone varie entre 15 et 19 mm : les bactéries sont très sensibles.
- Légèrement inhibiteur lorsque le diamètre de la zone varie entre 9 et 14 mm : bactéries sensibles.
- Non inhibiteur lorsque le diamètre d'inhibition est inférieur à 8 mm [238] : bactéries non sensibles.

L'activité antibactérienne a été évaluée pour les ligands L¹⁻⁵ et leurs complexes de Cuivre et de Nickel ainsi que pour les sels métalliques et le solvant seul. Cette activité antimicrobienne a été comparée à celle d'un antibiotique de référence qui est le l'Oxytétracycline (large spectre d'action contre les bactéries gram (-) et gram (+), utilisé comme témoin positif. Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau 24** ci-dessous :

Tableau 24: Diamètres (mm) des zones d'inhibition des molécules des ligands et leurs complexes de cuivre et de nickel.

Molécules testées	Concentrations (mg/ml)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia. Coli</i>
L ¹	5	6	7
	10	8	8
	20	10	11
L ²	5	9	9
	10	10	12
	20	12	13
L ³	5	7	9
	10	9	9
	20	10	11
L ⁴	5	6	6
	10	9	8
	20	10	10
L ⁵	5	9	9
	10	10	11
	20	11	12
[Cu(L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O	5	9	9
	10	10	11
	20	11	15

$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	9	13
	10	9	14
	20	10	16
$[\text{Cu}(\text{L}^3)_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	9	6
	10	9	9
	20	11	11
$[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	8	7
	10	9	9
	20	11	10
$[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	10	9
	10	13	11
	20	16	13
$[\text{Ni}(\text{L}^1)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	6	6
	10	8	7
	20	9	9
$[\text{Ni}(\text{L}^2)_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	8	6
	10	9	8
	20	11	10
$[\text{Ni}(\text{L}^3)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	6	6
	10	6	8
	20	9	9
$[\text{Ni}(\text{L}^4)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	6	6
	10	8	8
	20	9	8
$[\text{Ni}(\text{L}^5)_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	5	8	6
	10	9	8
	20	11	10
DMSO	-	6	6
Oxytétracycline	30mg/disque	24	25

VI.5. Résultats et discussion :

La méthode de diffusion des disques nous a permis de mettre en évidence le pouvoir antibactérien des molécules des ligands et leurs complexes respectifs de cuivre et de nickel. Les zones d'inhibition sont indiquées dans le **tableau 24**.

D'après ces résultats, les molécules testées ont montré une activité inhibitrice non négligeable à partir d'une dose de 5 μl . Les zones d'inhibition, variant entre 6 et 16mm, indiquent que toutes les souches testées sont sensibles.

Les résultats de cette activité ont montré qu'aucune zone d'inhibition n'a été observée pour le DMSO (**figure 100**). Ce qui laisse supposer qu'il n'est pas impliqué dans l'activité antibactérienne des ligands, ni celle des complexes. En effet, le DMSO est considéré comme étant un solvant stérile, ne favorisant pas la prolifération bactérienne (témoin négatif).



Figure 100 : Test de DMSO et l'antibiotique comme témoins négatif et positif sur la sensibilité in vitro de la souche *S. aureus* (à gauche) et *E. coli* (à droite).

Les bactéries *E. Coli* à Gram négatif montrent des zones d'inhibitions supérieures à celles observés chez les bactéries *S. aureus* à Gram positif. La bactérie *E. Coli* prouve donc une plus grande sensibilité contrairement à *S. aureus* qui présente une certaine résistance compte tenu de sa structure.

L'ensemble des ligands oligomères π -conjugués fluorés L^{1-5} présentent des effets inhibiteurs légers voir faible sur la croissance des microorganismes testés. Cette sensibilité des bactéries est due probablement à la présence de substituants fluorés et de groupes azométhines qui ont des propriétés chélatrices. Ces propriétés peuvent être utilisées dans le transport de métaux sur les membranes bactériennes ou pour se fixer aux cellules bactériennes à un site spécifique à partir duquel elles peuvent interférer leur croissance. Les diamètres d'inhibition obtenus pour les ligands avec ces souches varient entre 8 et 14 mm.

Le ligand L^2 exhibe un plus grand effet antibactérien en comparaison avec les autres ligands, ceci est dû probablement à la présence des substituants fluorés [217, 239] sur le benzène et du groupement butyle substitué sur le furane (**figure 101**).

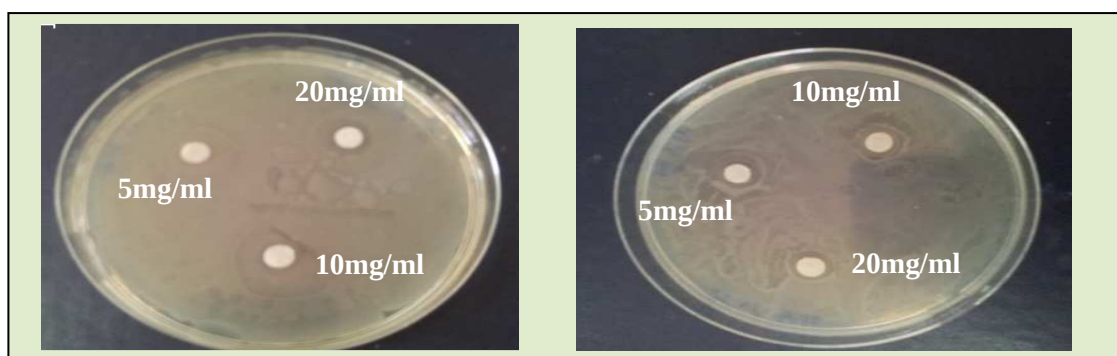


Figure 101 : Sensibilité in vitro de la souche *S. aureus* (à gauche) et *E. coli* (à droite) vis à vis du ligand L^2 .

Le ligand L^1 , de par sa complexation avec le $CuCl_2$, montre un effet supérieur car ce dernier fait sensiblement accroître l'action antibactérienne du ligand. Cet effet est entre autres expliqué par la présence des substituants chlorés sur le complexe, qui augmente sa perméabilité. Cela est observé sur les deux types de bactéries (**figure 102**).

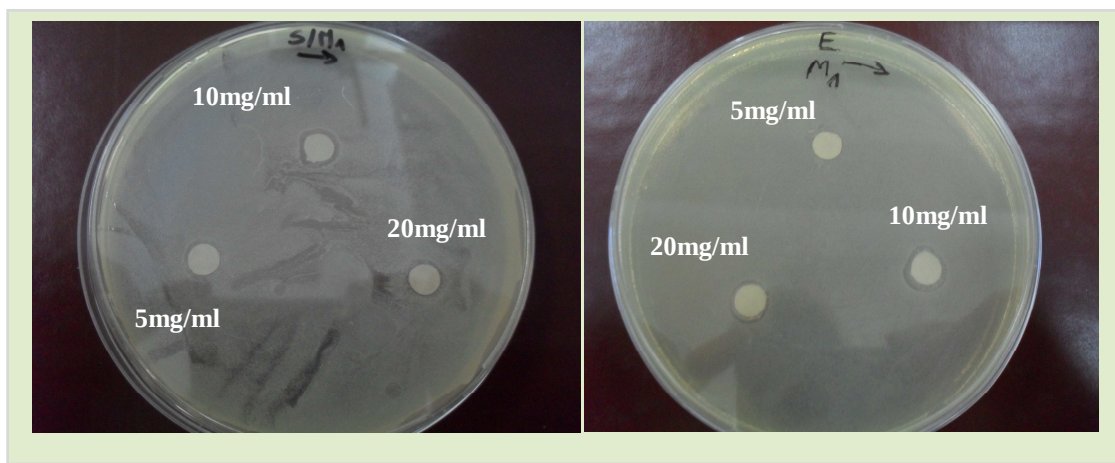


Figure 102 : Sensibilité in vitro de la souche *S. aureus* (à gauche) et *E. coli* (à droite) vis à vis du complexe : $[Cu(L^1)_2Cl_2].H_2O$.

Le même phénomène est observé pour le ligand L^2 , or ceci est uniquement visible pour l'*E. Coli*. Un effet antagonique est observé sur la bactérie *S. aureus*. En effet, la complexation avec le $CuCl_2$ a amoindri l'effet du ligand L^2 passant de 12 à 10 mm (**figure 103**).

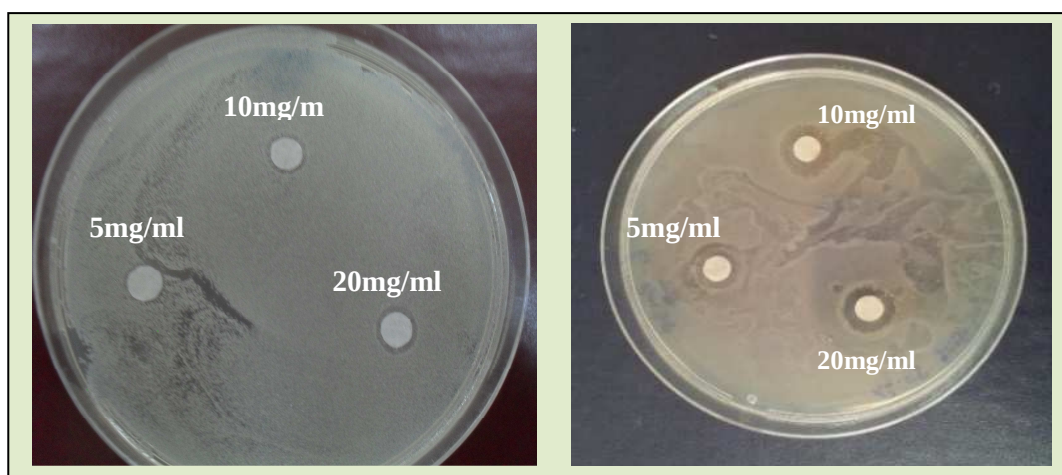


Figure 103 : Sensibilité in vitro de la souche *S. aureus* (à gauche) et *E. coli* (à droite) vis à vis du complexe : $[Cu(L^2)_2Cl_2].H_2O$.

Dans les trois complexes des ligands L^{3-5} de cuivre (II), dérivés de l'acétate de cuivre, il ya la présence de l'acétate. On note une activité remarquable contre les deux bactéries testées, en particulier sur la souche *Staphylococcus aureus* (**figure 104**) avec un diamètre d'inhibition allant de 10 à 16mm. Les ligands sont impliqués dans l'activité, et comme le cas des complexes

chlorés des ligands (L^{1-2}) précédents, l'activité antimicrobienne est renforcée par la complexation, cela peut être dû à la présence de deux molécules chélates d'acétate.

Le complexe du ligand L^5 présente une activité antibactérienne supérieure aux autres molécules, et cela contre les deux souches de bactéries (**figure 104**). Ceci peut être expliqué par la présence des substituants fluorés [217, 239] sur le benzène ainsi que le groupement methoxyphényle avec les deux molécules d'acétate, qui exhibe une bonne répartition de charge car la charge positive du métal est partiellement partagée avec les atomes donneurs présents dans les ligands et il y a une délocalisation de l'électron π sur tout le squelette chélaté. Ceci, à son tour, augmente le caractère lipophile du complexe métallique et favorise sa perméabilité à travers les couches lipidiques des membranes des microorganismes. En outre, d'autres facteurs tels que la solubilité, la conductivité et le moment dipolaire (influencés par la présence d'ion métallique) peuvent également être des raisons possibles de cette activité [240].

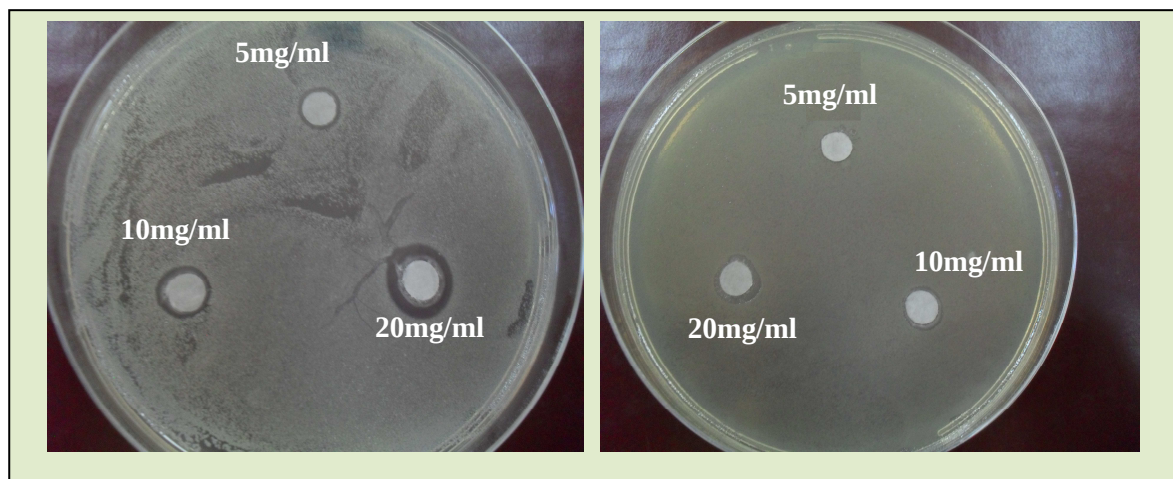


Figure 104 : Sensibilité in vitro de la souche *S. aureus* (à gauche) et *E.coli* (à droite) vis à vis du complexe : $[Cu(L^5)_2(OAc)_2].H_2O$.

De plus, les bactéries *S. aureus* à Gram positif sont les plus sensibles aux effets de ces complexes contrairement à *E. Coli* (Gram négatif) qui présente une certaine résistance. Cela est attribué à la présence d'une membrane externe imperméable aux composés lipophiles. L'absence de cette barrière chez les bactéries à Gram positif permet le contact direct des constituants hydrophobes avec la bicouche phospholipidique de la membrane cellulaire bactérienne, entraînant une augmentation de la perméabilité aux ions et la fuite des constituants intracellulaires vitaux ou l'altération des systèmes enzymatiques bactériens [238, 241]. En général, il est suggéré que le complexe chélate désactive divers enzymes cellulaires qui jouent un rôle vital dans différentes voies métaboliques de ces micro-organismes.

Au final, nous pourrions dire que l'activité antibactérienne des complexes du cuivre est plus grande que ceux des ligands libres, cela indique que la complexation du métal augmente l'activité du ligand. Cela pourrait suggérer que la complexation facilite la capacité du complexe à traverser une membrane cellulaire et pourrait être expliqué sur la base de la théorie de la chélation [242]. La coordination réduit considérablement la polarité de l'ion métallique en raison de la charge positive du métal qui est partiellement partagée entre atomes donneurs présents dans le ligand. De plus, la chélation a pour effet de favoriser la délocalisation des électrons π sur l'ensemble du complexe [243, 244].

Cependant, d'après le **tableau 24**, nous constatons facilement que nos molécules de complexes de nickel testées n'ont pas une bonne activité comparées à l'antibiotique de contrôle (Oxytétracycline). Une activité faible a été observée sur les deux souches avec des diamètres d'inhibitions allant entre 6 et 11mm.

Malgré l'existence des zones d'inhibition, relativement faibles, nos résultats prouvent l'existence d'activité antibactérienne contre les souches testées, qui sont des microbes pathogènes. Donc, il est intéressant d'estimer leurs CMI.

o Détermination des CMI :

Avant d'utiliser une molécule antibactérienne comme conservateur dans un aliment ou comme antibiotique, la concentration minimale inhibitrice (CMI) doit être estimée et déterminée. Il est intolérable quand les doses antibactériennes efficaces dépassent les niveaux acceptables organoleptiques car selon l'effet recherché et les bactéries ciblées, la concentration ne sera pas la même. Chaque espèce microbienne réagit de façon particulière aux différents agents actifs, et certaines molécules ont des effets inhibiteurs spécifiques d'une bactérie. Par conséquent, ces concentrations sont mesurées dans le but de définir les frontières de l'acceptabilité sensorielle et l'efficacité antibactérienne de nos molécules.

L'OMS définit la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) comme la plus faible concentration d'un agent antimicrobien capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée (généralement après 24 heures d'incubation à 37°C).

Les résultats des CMI de l'activité antimicrobienne des ligands et leurs complexes de cuivre et de nickel sont représentés dans le **tableau 25** ci-dessous :

Tableau 25 : Les concentrations minimales inhibitrices (mg/ml) des ligands et leurs complexes contre les deux bactéries pathogènes.

Composé :	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
L ¹	20	20
L ²	10	10
L ³	20	20
L ⁴	20	20
L ⁵	10	10
[Cu(L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O	10	10
[Cu(L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O	20	5
[Cu(L ³) ₂ (OAc) ₂].H ₂ O	20	20
[Cu(L ⁴) ₂ (OAc) ₂].H ₂ O	20	20
[Cu(L ⁵) ₂ (OAc) ₂].H ₂ O	5	10
[Ni(L ¹) ₂ Cl ₂].H ₂ O	>20	>20
[Ni(L ²) ₂ Cl ₂].H ₂ O	20	20
[Ni (L ³) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O	>20	>20
[Ni (L ⁴) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O	>20	>20
[Ni (L ⁵) ₂ Cl ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O	20	20

Il ressort de nos résultats obtenus dans le **tableau 25** que les molécules testées montrent une susceptibilité antibactérienne intéressante contre les deux souches bactériennes à des CMI peu élevées et différentes. Elles sont comprises entre 5 et 20 mg/ml. Par contre les faibles concentrations testées de 0,31 à 2,5 mg/ml n'inhibent pas la prolifération bactérienne ; toutes les souches ont résisté.

De plus, Les complexes de cuivre testés sont plus performants par rapport à leurs ligands en termes de valeurs de CMI.

Les ligands L² et L⁵ présente une activité inhibitrice meilleure en comparaison aux autres ligands avec une CMI de 10mg/ml.

Le complexe [Cu(L²)₂Cl₂].H₂O présente une activité remarquable contre les bactéries *E. coli* (gram-) à partir d'une CMI de 5 mg/ml par apport aux autres molécules testées. Par contre Le complexe [Cu(L⁵)₂(OAc)₂].H₂O est plus actif contre les bactéries *S. aureus* (gram+) avec une CMI de 5mg/ml.

Par contre, nos résultats ont montré que les complexes de nickel présentent une activité semblable ou inférieure à celles des ligands seuls contre ces bactéries avec des CMI supérieur ou égale à 20mg/ml. Ils sont donc peu efficaces contre les deux souches testées, ce comportement est similaire à celui trouvé pour les complexes de nickel rapportés dans la littérature [217, 226, 245, 246].

VI.6. Conclusion :

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

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

Une activité intéressante a été observée contre les bactéries à Gram (-) *E. Coli*, pour les complexes de cuivre et spécialement avec le complexe $[\text{Cu} (\text{L}^2)_2 \text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, qui donne la meilleure inhibition avec une CMI de 5 mg/ml. Par contre, le complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ est actif sur les deux souches testés mais il présente une forte activité contre les bactéries gram(+) *S. aureus* à une CMI intéressante de 5mg/ml.

Les complexes du cuivre inhibent de façon remarquable la croissance bactérienne. Par contre les complexes de nickels testés n'ont pas une bonne activité comparée à l'antibiotique de contrôle (Oxytétracycline). De plus, ils présentent une activité semblable ou inférieure à celles des ligands seuls.

La faible activité de certains composés lors de nos tests est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à l'existence probable d'une résistance bactérienne de ces souches. De plus, ces micro-organismes sont mobiles, il est probablement possible à ces bactéries d'être déplacées profondément dans l'agar Muller-Hinton, et par conséquent d'échapper ainsi à l'action des substances contenues dans les disques [247].

Conclusion Générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé une série de ligands hétérocycliques, de type oligomères π -conjugués fluorés qui constituent une classe de composés hétérocycliques présentant diverses applications dans différents domaines; que ce soit en pharmacologie, en médecine, en électronique, ou encore en industrie chimique.

Nous avons développé une nouvelle méthodologie de synthèse efficace des triades et tétrades d'oligomères fluorés à partir des hétéroaryles complexes par arylation directe catalysée au palladium.

Des Tri-, di- et monofluorophenyles substitués par des hétéroarènes ont été synthétisés avec des rendements élevés et de hautes régiosélectivités par couplage direct désulfitant en utilisant des chlorures d'arylsulfonyles fluorés sur une grande variété de composés hétéroaromatiques comme les furanes, les thiophènes, et les pyrroles.

Ensuite, une seconde arylation directe a été réalisée sur ces unités (poly)fluorophényles en utilisant des bromures d'aryle en tant que partenaire de couplage.

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

La caractérisation de ces ligands oligomères π -conjugués fluorés a été effectuée par les méthodes analytiques et spectrométriques.

L'analyse élémentaire a montré que les formules obtenues correspondent bien aux produits attendus, la GC et la GC/masse ont confirmés ces résultats.

Les spectres IR des ligands ont permis de caractériser les ligands en identifiant les principales liaisons existantes dans les composés. Les bandes de vibrations de la liaison (C=N) apparaissent vers les faibles nombres d'ondes en suivant l'ordre de liaison suivant :

$L1 > L4 > L3 > L2 > L5$. Ces résultats ont permis aussi d'établir l'ordre de stabilité de (C=N) dans les ligands comme suit : $L5 < L2 < L3 < L4 < L1$.

Les spectres RMN- ^1H et ^{13}C en solution dans le CDCl_3 , ont permis d'identifier clairement les ligands L^{1-5} et ont confirmé ainsi les résultats de la spectroscopie IR.

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

Des complexes de Cuivre(II) et de Nickel(II) avec les cinq ligands oligomères π -conjugués fluorés L^{1-5} ont été synthétisés à l'état solide par les réactions de précipitation, et caractérisés par les méthodes d'analyse (analyse élémentaire et conductimétrie) et par les techniques spectroscopiques telles que spectrométrie de masse, l'IR, l'RMN- 1H , RMN- ^{13}C , la spectrophotométrie UV-Visible, RPE et par mesures magnétiques.

Les deux complexes de formule $[M(L^{1-2})_2Cl_2].H_2O$ formés à partir du cuivre ou du nickel sont de coordination quatre, leur géométrie est carré plan, les trois autres complexes $[Cu(L^{3-5})_2(OAc)_2].H_2O$ et $[Ni(L^{3-5})_2(H_2O)_2].H_2O$ sont de coordination six et de géométrie octaédrique, elles ont été mise en évidence par l'analyse élémentaires et paramètres RPE et l'ensemble des techniques de caractérisation.

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

$[Cu(L^1)_2Cl_2].H_2O > [Cu(L^2)_2Cl_2].H_2O$ et : $[Cu(L^5)_2(OAc)_2].H_2O > [Cu(L^3)_2(OAc)_2].H_2O > [Cu(L^4)_2(OAc)_2].H_2O$.

La résonance magnétique nucléaire du proton et de carbone nous a conduit à l'identification des sites de coordination dans les complexes et à confirmer les résultats de la spectrophotométrie IR.

Les mesures magnétiques ont permis de confirmer la nature monomérique des complexes formés et de déterminer l'état d'oxydation des ions métalliques, pour ainsi attribuer correctement les transitions électroniques.

La géométrie autour de l'ion central a été déterminée par UV-Visible, et confirmé par RPE.

La nature covalente des liaisons métal-ligand des complexes de cuivre a été déterminée grâce aux paramètres g et A des spectres RPE. L'étude des spectres RPE a permis aussi de déterminer le mode de coordination des ligands grâce à l'observation de la structure hyperfine.

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

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

L'étude (*in-vitro*) effectuée sur deux souches pathogènes appartenant à des espèces différentes de bactéries (*E. coli*, et *S. aureus*), a montré que les ligands hétérocycliques et leurs complexes de cuivre inhibent de façon remarquable la croissance des bactéries contrairement à ceux de nickel qui présentent une activité négligeable.

Les bactéries à Gram (-) montrent des zones d'inhibitions supérieures à celles observées chez les bactéries à Gram (+). Le complexe $[\text{CuL}_2^2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ montre une bonne inhibition de la souche *E. Coli* avec une CMI de 5 mg/ml. Par contre, le complexe $[\text{Cu}(\text{L}^5)_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ est actif sur les deux souches testés mais il présente une forte activité contre les bactéries gram(+) *S. aureus* à une CMI intéressante de 5mg/ml.

L'ensemble des résultats obtenus montrent que les ligands hétérocycliques, ayant une fonction imine cyclique, donnent des complexes stables et peuvent servir par exemple comme alternative aux agents antimicrobiens dans les agro-industries. Par conséquent, il est important de les tester dans les aliments pour empêcher ou retarder leur détérioration.

Enfin il serait intéressant de synthétiser de nouveaux complexes avec d'autres éléments métalliques comme le manganèse et le fer pour tester leurs effets biologiques.

Bibliographie

- [1] F. Derridj, A. L. Gottumukkala, S. Djebbar, H. Doucet. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, 2550.
- [2] Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* 2014, 114, 2432-2506.
- [3] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science*. 2007, 317, 1881-1886.
- [4] F. Abdelmalek, F. Derridj, S. Djebbar, J-F Soulé, H. Doucet. *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, 11, 2012-2020.
- [5] Emmanuelle Devillers ; *Incorporation de L'α-Trifluorométhylalanine au sein de chaines peptidiques. Conséquences sur l'hydrophobie, les interactions peptides –protéines, et la stabilité protéolytique*. Laboratoire de Chimie Biologique (LCB). Thèse Chimie Organique. L'Université de Cergy-Pontoise, 2014, France.
- [6] Pierre Salomon ; *Application de la chimie radicalaire des xanthates pour la synthèse des molécules organofluorées*. Chemical Sciences. Ecole polytechnique, 2014. French.
- [7] Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A; Buchwald, S. L. *Science* 2010, 328, 1689.
- [8] Hewitt C.D., Silvester M.J., *Aldrichimica Acta* 1988, 21, 3. b) Silvester M.J., *Aldrichimica Acta* 1995, 28, 45.
- [9] Heidelberger C., Chaudhuri N. K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R. J., Plevan E., Scheiner J., *Nature*, 1957, 179 (4561), 663 - 666.
- [10] Purser, S.; Moore, P. R. ; Swallow, S.; Gouverneur, V.; *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 320-330.
- [11] Benoît Metayer. *Activation acide ou superacide : synthèse de nouveaux composés azotés fluorés et polycycliques*. Thèse Chimie organique, minérale, industrielle. Université de Poitiers, 2014, France.
- [12] Ebner K., Singewald N., *Amino Acids*, 2006, 31, 251 - 272.
- [13] Jiang J., Bunda J. L., Doss G. A., Chicchi G. G., Kurtz M. M., Tsao K.-L. C., Tong X., Zheng S., Upthagrove A., Samuel K., Tschirret-Guth R., Kumar S., Wheeldon A., Carlson E. J., Hargreaves R., Burns D., Hamill T., Ryan C., Krause S. M., Eng W.S., De Vita R. J., Mills S. G., *J. Med. Chem.*, 2009, 52 (9), 3039 - 3046.
- [14] Jacobs R. T., Bernstein P. R., Cronk L. A., Vacek E. P., Newcomb L. F., Abarony D., Buckner C. K., Kusner E. J., *J. Med. Chem.*, 1994, 37 (9), 1282 - 1297.
- [15] M. B. van Niel, I. Collins, M. S. Beer, H. B. Broughton, S. K. F. Cheng, S. C. Goodacre, A. Heald, K. L. Locker, A. M. MacLeod, D. Morrison, C. R. Moyes, D. O'Connor, A. Pike, M. Rowley, M. G. N. Russell, B. Sohal, J. A. Stanton, S. Thomas, H. Verrier, A. P. Watt, J. L. Castro, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2087-2104.
- [16] Böhm, H.-J., Banner D., Bendels S., Kansy M., Kuhn B., Müller K., Obst-Sander U., Stahl M., *ChemBioChem*, 2004, 5 (5), 637 - 643.
- [17] Barker A. J., Gibson K. H., Grundy W., Godfrey A. A., Barlow J. J., Healy M. P., Woodburn J. R., Ashton S. E., Curry B. J., Scarlett L., Henthorn L., Richards L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11 (14), 1911 - 1914.

- [18] Yun C.-H., Boggon T. J., Li Y., Woo M. S., Greulich H., Meyerson M., Eck M. J., *Cancer Cell*, 2007, 11 (3), 217 - 227.
- [19] Ballard P., Bradbury R. H., Harris C. S., Hennequin L. F. A., Hickinson M., Kettle J. G., Kendrew J., Klinowska T., Ogilvie D. J., Pearson S. E., Williams E. J., Wilson I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16 (18), 4908 - 4912.
- [20] Patani G. A., La Voie E. J., *Chem. Rev.*, 1996, 96 (8), 3147 - 3176.
- [21] I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 2009, Edition John Wiley and Sons; New York, 257-290.
- [22] Osada S., Sano S., Ueyama M., Chuman Y., Kodama H., Sakaguchi K., *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, 18 (2), 605 - 611.
- [23] Edmondson S. D., Wei L., Xu J., Shang J., Xu S., Pang J., Chaudhary A., Dean D. C., He H., Leiting B., Lyons K. A., Patel R. A., Patel S. B., Scapin G., Wu J. K., Beconi M. G., Thornberry N. A., Weber A. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18 (7), 2409 - 2413.
- [24] Couve-Bonnaire S., Cahard D., Pannecoucke X., *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5 (8), 1151 - 1157.
- [25] Source Wikipédia : Tomographie par émission de positons.
- [26] Charline Denneval. *Design, synthèse et évaluation de contrastophores bimodaux pour l'imagerie par absorption à deux photons et par tomographie par émission de positons*. Ph.D. thesis. Other. INSA de Rouen, 2014. French.
- [27] Walker, J.; Warren, L.; Witucki, E. *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.* 1988, 26, 1285.
- [28] Machida, S.; Miyata, S.; Techagumpuch, A. *Synth. Metal.* 1989, 31, 311.
- [29] Chao, T. H.; March, J. *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.* 1988, 26, 743.
- [30] Kang, E.; Neoh, K.; Tan, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 1989, 173, 141.
- [31] Mermilliod-thevenin, N.; Bidan, G. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 1985, 118, 227.
- [32] J. Roncali, Conjugated poly(thiophenes) : Synthesis, functionalization, and applications", *Chem. Rev.*, vol. 92, no. 4, p. 711, 738, (1992).
- [33] Jérôme KIEFFER, *Synthèse et caractérisation de métallopolymères et de polymétallorotaxanes : vers le stockage moléculaire de l'information*, thèse de chimie et d'électronique Moléculaire, Université Joseph Fourier, Grenoble 1, 2004, France.
- [34] S. Guillerez et G. Bidan, "New convenient synthesis of highly regioregular poly(3-octylthiophene) based on the Suzuki coupling reaction", *Synth. Met.*, vol. 93, no. 2, p. 123-126, (1998).
- [35] L. Trouillet, A. D. Nicola et S. Guillerez, Synthesis of polymers alternating 3-alkylthiophene oligomers and 2,2'-bipyridine", *Synth. Met.*, vol. 102, no. 1-3, p. 1474-1475, (1999).
- [36] R. D. McCullough, R. D. Lowe, M. Jayaraman et D. L. Anderson, "Design, synthesis, and control of conducting polymer architectures : structurally homogeneous poly-(3-alkylthiophenes)", *J. Org. Chem.*, vol. 58, no. 4, p. 904-912, (1993).
- [37] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4374.

- [38] Corriu, K. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 144.
- [39] Tamao, K.; Sumitano, K.; Kiso, Y.; Zemayashi, M.; Fujioka, A.; Komada, S.-I.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Soc. Chim. Jap.* 1976, 49, 1958.
- [40] R. Miyakoshi, K. Shimono, A. Yokoyama, T. Yokozawa, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128:16012.
- [41] R. D. McCullough, R. D. Lowe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1992, 70.
- [42] Philippe Berrouard, *Synthèse et Caractérisation de Polymères Semi-conducteurs à base de 5-Alkyl[3,4-C]Thienopyrrole-4,6-Dione*, Thèse de chimie, Université Laval, 2015, Québec, Canada.
- [43] Negishi, E. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1821.
- [44] Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6729.
- [45] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 9047.
- [46] T.-A. Chen, X. Wu, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 233.
- [47] D. R. Greve, J. J. Apperloo, R. A. J. Janssen, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3437.
- [48] P. Coppo, D. C. Cupertino, S. G. Yeates, M. L. Turner, *Macromolecules* 2003, 36, 2705.
- [49] T. Chen, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10087.
- [50] Stille, J. K.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3636.
- [51] Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508.
- [52] Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J., *The Stille Reaction. John Wiley & Sons Inc.: New-York*, 1998; p 1.
- [53] Crouch, D. J.; Skabara, P. J.; Lohr, J. E.; McDouall, J. J. W.; Heeney, M.; McCulloch, I.; Sparrowe, D.; Shkunov, M.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *Chem. Mater.* 2005, 17, 6567–6578. doi:10.1021/cm051563i.
- [54] Bao, Z.; Waikin, C.; Yu, L. *Chem. Mater.* 1993, 5, 2.
- [55] Saadeh, H.; Goodson, T.; Yu, L. *Macromolecules* 1997, 30, 4608.
- [56] Berlin, A.; Zotti, G.; Zecchin, S.; Schiavon, G.; Vercelli, B.; Zanelli, A. *Chem. Mater.* 2004, 16, 3667.
- [57] R. F. Heck, *Org. React.* 1982, 27, 345.
- [58] (a) M. T. Reetz, J. G. De. Vries, *Chem. Commun.* 2004, 1559. (b) A. V. Gaikwad, A. Holuigue, M. B. Thathagar, J. E. Ten Elshof, G. Rothenberg, *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 6908.
- [59] N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457.
- [60] Bidan, G.; De Nicola, A.; Enée, V.; Guillerez, S. *Chem. Mater* 1998, 10, 1052.
- [61] Ranger, M.; Rondeau, D.; Leclerc, M. *Macromolecules* 1997, 30, 7686-7691.
- [62] Liu, B.; Yu, W.-L.; Lai, Y.-H.; Huang, W. *Macromolecules* 2000, 33, 8945.
- [63] Ranger, M.; Leclerc, M. *Can. J. Chem.* 1998.
- [64] Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* 2008, 12, 774–790.
- [65] Yuan, K.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *ACS Catal.* 2015, 5, 978–991.

- [66] Berrouard, P.; Najari, A.; Pron, A.; Gendron, D.; Morin, P.-O.; Pouliot, J.-R.; Veilleux, J.; Leclerc, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 2068.
- [67] Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128*, 8754–8756.
- [68] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 1128–1129.
- [69] Miao, T.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* 2014, *356*, 429–436.
- [70] Matsubara, Y.; Kimura, A.; Yamaguchi, Y.; Yoshida, Z.-i. *Org. Lett.* 2008, *10*, 5541 – 5544.
- [71] Lai, Y.-Y.; Tung, T.-C.; Liang, W.-W.; Cheng, Y.-J. *Macromolecules*, 2015, *48*, 2978 – 2988.
- [72] Zhang, X.; Fan, S.; He, C.-Y.; Wan, X.; Min, Q.-Q.; Yang, J.; Jiang, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 4506–4507.
- [73] Chen, F.; Min, Q.-Q.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* 2012, *77*, 2992–2998.
- [74] Yan, T.; Chen, L.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* 2013, *78*, 4177–4183.
- [75] Zhao, X.; Dimitrijević, E.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 3466–3467.
- [76] Hfaiedh, A.; Yuan, K.; Ben Ammar, H.; Ben Hassine, B.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *ChemSusChem* 2015, *8*, 1794–1804.
- [77] K. Garves, *J. Org. Chem.*, 1970, *35*, 3273.
- [78] M. Miura, H. Hashimoto, K. Itoh, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, 1989, *30*, 975.
- [79] a) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, *125*, 15292, b) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Org. Lett.*, 2004, *6*, 95, c) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.*, 2006, *47*, 3345, d) C.M. Rao Volla, S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Tetrahedron*, 2009, *65*, 504.
- [80] X. Zhou, J. Luo, J. Liu, S. Peng, G.-J. Deng, *Org. Lett.*, 2011, *13*, 1432.
- [81] A. Myers, D. Tanaka, M.R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, *124*, 11250.
- [82] R. Chen, S. Liu, X. Liu, L. Yang, G. J. Deng, *Org. Biomol. Chem.* 2011, *9*, 7675.
- [83] a) B. Liu, Q. Guo, Y. Cheng, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.*, 2011, *17*, 13415, b) M. Wang, D. Li, W. Zhou, L. Wang, *Tetrahedron*, 2012, *68*, 1926.
- [84] M. Wang, D. Li, W. Zhou, L. Wang, *Tetrahedron*. 2012, *68*, 1926.
- [85] K. Sato, T. Okoshi, *EP 0405389 A1*, 1990.
- [86] M. Zhang, S. Zhang, M. Liu, J. Cheng, *Chem. Commun.* 2011, *47*, 11522.
- [87] C. Zhou, Q. Liu, R. Zhang, X. Fu, C. Duan, *J. Org. Chem.*, 2012, *77*, 10468.
- [88] (a) S. Sévigny, P. Forgione, *Chem. Eur. J.*, 2013, *19*, 2256 ; (b) S. Sévigny, P. Forgione, *New. J. Chem.*, 2013, *37*, 589.
- [89] D.H. Ortgies, A. Barthelme, S. Aly, B. Desharnais, S. Rioux, P. Forgione, *Synthesis*, 2013, *45*, 694.
- [90] (a) J. T. Welch, *Tetrahedron*. 1987, *43*, 3123. (b) Smart, B. E. *Chem. Rev.* 1996, *96*, 1555. (c) J. A. Ma, D. J. Cahard, *Fluorine. Chem.* 2007, *128*, 975. (d) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature*, 2011, *473*, 470.

- [91] N. Kamigata, T. Fukushima, M. Yoshida, *Chem. Lett.* 1990, 19, 649.
- [92] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron. Lett.* 1991, 32, 7525.
- [93] N. Kamigata, M. Yoshikawa, Shimizu. T. J. *Fluorine Chem.* 1998, 87, 91.
- [94] X. Zhao, E. Dimitrijević, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3466.
- [95] F. Jafarpour, M. B. A. Olia, H. Hazrati, *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355, 3407.
- [96] N. Kamigata, T. Ohtsuka, M. Yoshida, Shimizu. T. *Synth. Commun.* 1994, 24, 2049.
- [97] M. Wu, J. Luo, F. Xiao, S. Zhang, G.-J. Deng, H.-A. Luo, *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 335.
- [98] R. Jin, K. Yuan, E. Chatelain, J. F. Soulé, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* (2014), 356, 3831.
- [99] K. Yuan, H. Doucet, *Chem. Sci.* 2014, 5, 392–396.
- [100] N. Kamigata, T. Ohtsuka, Shimizu, T. Phosphorus, *Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1994, 95.
- [101] A. Beladhria, K. Yuan, H. Ben Ammar, J. F. Soulé, R. Ben Salem, H. Doucet, *Synthesis*. 2014, 46, 2515.
- [102] Loukotova, L.; Yuan, K.; Doucet, H. *ChemCatChem* 2014, 6, 1303–1309.
- [103] Skhiri, A.; Beladhria, A.; Yuan, K.; Soulé, J.-F.; Ben Salem, R.; Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 4428–4436.
- [104] Cédric Brule. *Dithioacétals de perfluorocétènes ; Applications à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhylés*. Thèse de Chimie Organique : Université de Reims Champagne –Ardenne, 2004.
- [105] Wakselman. C, Séances commémorative, *Les composés organofluorés : synthèses et applications biologiques, 1999, Eddition Masson, Paris, Ann Pharm Fr ; 57 :108-115*.
- [106] Laurent Pouchain. *Synthèse et caractérisation de systèmes conjugués dérivés de l'indeno[1,2-b]thiophène pour l'électronique organique*. Chemical Sciences. Université d'Angers, 2011. French.
- [107] Zhao LI, Jianfu Ding, Jianping Lu, Ye Tao, *Fluorinated monomers, oligomers and polymers for use in organic electronic devices*, WO 2011060526 A1, 2011. "National Research Council Of Canada".
- [108] H. H. Steinbach, J. Ackerman, DE 3.821.528 (1989).
- [109] J. Funahashi, J. Watanabe, JP 60.195.148 ; *C.A.*, 109, 38554p (1988).
- [110] T. Enokida, S. Kumamoto, JP 01.40.678 (1989), *C.A.*, 111, 176800w (1989).
- [111] S. Shintani, Y. Furukawa, JP 04.96.004 (1992), *C.A.*, 117, 91911w (1992).
- [112] H. Miyake, S. Shintani, JP 64.125 (1989), *C.A.*, 111, 78889b (1989).
- [113] R. Hidaka, H. Murata, JP 04.89.877 (1992), *C.A.*, 117, 133020m (1992).
- [114] K. Izumitani, T. Goto, JP 62.225.581 (1987), *C.A.*, 107, 238332n (1987).
- [115] Burroughess, J. H.; Bradley, D. D. C.; Brown, A. R.; Marks, R. N.; Mackay, K.; Friend, R. H.; Burns P. L.; Holmes, A. B.; *Nature*, 1990, 347, 539.
- [116] Ho, P.K. H.; Kim, J.-S.; Burroughes, J. H.; Becker, H.; Li, S. F. Y.; Brown, T. M.; Cacialli, F.; Friend, R.H.; *Nature*, 2000, 404, 481.
- [117] Bao, Z. *Adv. Mater.*, 2000, 12, 227.

- [118] Zaumseil, J.; Sirringhaus, H.; *Chem. Rev.*, 2007, 107, (4), 1296.
- [119] Wang, J. & Jiang, M. Toward Genoelectronics: Nucleic Acid Doped Conducting Polymers. *Langmuir*, 2000, 16, 2269–2274.
- [120] G. Bereket, E. Huer, Y. Sahin. *Prog. In org. coat.* 2005, 54(1) 63.
- [121] J. Gao, G. Yu, A. J. Heeger. *Adv. Mater.* 1998, 10, 692.
- [122] Fanny Richard, *conception synthèse caractérisations des copolymères à bloc « bâtonnet –pelote » en vue d'applications photovoltaïques : de la macromolécule au dispositif*, Thèse chimie physique, de l'université Louis Pasteur Strasbourg 1, 2008, France.
- [123] A. Ramanavicius, A. Ramanaviciene, A. Malnauskas. *Electrochem. Acta*, 2006, 51, 6025.
- [124] H. Peng, C. Soeller, M. B. Canell, G. A. Bowmaker, R. P. Cooney, T. Travas-Sejdic. *Biosensors & Bioelectronics*, 2006, 21 (9), 1727.
- [125] P. Pawlowiski, A. Michalska, K. Maksymiuk. *Electroanalysis*, 2006, 18, 1339.
- [126] Z. Ousavi, J. Bobacka, A. Lewenstam, A. Ivaska, *J. Electroanal. Chem.* 2006, 593, 219.
- [127] S. H. Liang, C. –C. Liu, C. –H. Tsai. *J. Electrochem. Soc.* 2006, 153, H138.
- [128] L. L. Miller, J. S. Bankers, A. J. Schmidt, D. C. Boyd. *J. Phy. Org. Chem.* 2000, 13, 808.
- [129] A. Srivastava, V. Singh, C. Dhand, M. Kaur, T. Singh, K. Witte, U. W. Scherer. *Sensors*, 2006, 6, 262.
- [130] P. Malkaj, E. Dalas, E. Vitoratos, S. Sakkopoulos. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2006, 101, 1853.
- [131] Ho, H.-A.; Béra-Abérem, M.; Leclerc, M. *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 1718.
- [132] Plante, M.-P.; Bérubé, È.; Bissonnette, L.; Bergeron, M. G.; Leclerc, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2013, 5, 4544.
- [133] Kim, S. ; Ohulchanskyy, T. Y. ; Pudavar, H. E. ; Pandey, R. K. ; Prasad, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2669–2675.
- [134] Sirringhaus, H., Brown, P. J., Friend, R. H., Nielsen, M. M., Bechgaard, K., Langeveld-Voss, B. M. W., Spiering, A. J. H., Janssen, R. A. J., Meijer, E. W., Herwig, P., and de Leeuw, D. M. Two-dimensional charge transport in self-organized, high mobility conjugated polymers. *Nature* 401, 685_688 (1999).
- [135] R. Venugopal, K. Ramasamy, P. Mallayan, S.E. Helen, P.V. Subbarayan, A.M. Abdulkader, S.B. Suresh, K. Hanumanthappa, *Inorg. Chem.* 46 (2007) 8208- 8221.
- [136] Kaim, W. A. rall, J., Anew. *Chem. Int. Ed. Engl.* 35(1996)43-60.
- [137] R.Osterberg; *Coord. Chem.Rev.* 82 (1982)385-426.
- [138] R.J.P. Williams, *Bioinorganic Chemistry Trace Element*, Springer-Verlag: New York.(1998).
- [139] W. C. Vosburg, G. R. Cooper, *J.Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 437.
- [140] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the*

- Chemistry of Life. An Introduction and Guide*, John Wiley (1994).
- [141] J.J. FrastodaSilva, R.J.P. Williams, The biological Chemistry of the Elements. *The Inorganic Chemistry of Life*, Clarendon Press: Oxford (1993).
- [142] T. Pandiyan, M.A.R. Enriquez, S. Bernès and C.D.d. Bazua, *Polyhedron*.18 (1999)3383-3390.
- [143] A. Sigel, H. Sigel, R. K. O. Sigel. *The Alkali Metal Ions: Their Role for Life. Volume 2*, Springer, Heidelberg (2016).
- [144] H. Sigel, A. Sigel, *Metal Ions in Biological Systems: Volume 23: Nickel and its Role in Biology*. Marcel Dekker, New York (1988).
- [145] L. F. Wu. *Res. Microbiol.*143(1992) 347-351.
- [146] Ragsdale. *J.Biol.Chem.* 284 (2009) 18571-18575.
- [147] I.N. Zelko, T.J.Mariani, R.J. Floz, *Free Radicl Biol. Med.* 33(2002) 337-349.
- [148] P. O'brien, H. J. Salacinski., *Arch. Toxicol.*70 (1996) 787-800.
- [149] P. J. Thornalley,*BiochemSoc. Trans.*31 (2003) 1343.
- [150] He, M., Clugston, S. Honek, B. Matthews, *Biochem.*39 (2000) 8719-8727.
- [151] J. Trepreau, Thèse de Doctorat, 2011, Université JOSEPH FOURIER, Grenoble.
- [152] C. MacDougall, Ron E. Polk, *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2005)638-656.
- [153] M.E. Wolff (Ed.), *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Wiley, Laguna Beach, 2 (1996) 528–576.
- [154] S.P. Fricker. *Metal Compounds in Cancer Therapy*. Springer, Dordrecht (1994).
- [155] Karipides, A. ; Miller, C. J. *Am. Chem. Soc* 1984, 106, 1494-1495.
- [156] Plenio, H., *ChemBioChem*, 2004, 5, 650-655.
- [157] Nicolas Chopin. *Conception de ligands de type énamine trifluorométhylée pour l'élaboration de complexes aux propriétés multiples*. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. France.
- [158] Bouchoucha. A, *Contribution de la complexation à l'activité biologique d'une série de ligands hétérocycliques d'intérêt pharmaceutique*. Thèse de doctorat, Chimie et Physique des Matériaux Inorganiques, 2015 ; l'USTHB, Alger.
- [159] Pépé Marcel HABA, *Synthèse de Complexes de Lanthanides et de Métaux de Transition à partir de Nouveaux Ligands Polydentates ; Etudes des Structures par Spectroscopie IR, UV-Vis et RMN, Mesures Magnétiques et Diffraction des Rayons X*. Thèse de Chimie Moléculaires ; Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2005 ; Sénégal.
- [160] J.M.Bobbitt, A.E.Soh Warting, R.J.Grityter, *Introduction à la chromatographie*, Gauthier-villar ; Editeur 1972.
- [161] C.S. Ho, C.W.K Lam, M.H. M. Chan, R.C.K. Cheung, L.K.Law, L.C.W. Lit, K.F. Ng, M.W.M. Suen, H.L. Tai. *Clin. Biochem. Rev.* 24 (2003) 3–12.
- [162] G.Burgot. J.L Burgot. *Methodes instrumentales d'analyse et d'applications*. Ed. Médicales internationales, 2002.

- [163] Gachkar L., Yadegari D., Rezaei M.B., Taghizadeh M., Astaneh S.A. and Rasooli I., *Chemical and biological characteristics of Cuminum cyminum and Rosmarinus officinalis essential oils*. *Food Chem.* 2007, 102: pp.898-904.
- [164] Mayachiew P. & Devahastin S., *Antimicrobial and antioxidant activities of Indian gooseberry and galangal extracts*. *Food Science and Technology* 41; 2008, pp. 1153-1159.
- [165] Hussain A.I., Anwar F., Chatha S.A.S., Jabbar A., Mahboob S. and Nigam P.S., *Rosmarinus officinalis* essential oil: antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities. *Brazilian Journal of Microbiology* 41; 2010: pp.1070-1078.
- [166] Mohammadi Z., *Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et des flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen*. Thèse de magistère, Université Abou Bakr Belkaïd Tlemcen, 2006 ; 155p.
- [167] Rožman T. and Jeršek B., Antimicrobial activity of rosemary extracts (*Rosmarinus officinalis* L.) against different species of *Listeria*. *Acta agriculturae Slovenica*, 2009. Vol. 93; N° 1, pp.51-58.
- [168] This unique regioselectivity was attributed to a mechanism involving electrophilic palladation through a Pd(II)/Pd(IV) catalytic cycle (see ref. [99]).
- [169] (a) Zhao, L.; Yan, T.; Bruneau, C.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* 2014, 4, 352–360.
(b) Cantat, T.; Génin, E.; Giroud, C.; Meyer, G.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* 2003, 687, 365-376.
- [170] Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350, 2183–2188.
- [171] Ionita, M.; Roger, J.; Doucet, H. *ChemSus Chem* 2010, 3, 367–376.
- [172] (a) He, C.-Y.; Fan, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 12850–12852.
- [173] (b) Carrër, A.; Brinet, D.; Florent, J.-C.; Rousselle, P.; Bertounesque, E. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 1316–1327.
- [174] Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8754–8756.
- [175] Yan, T.; Zhao, L.; He, M.; Soulé, J.-F.; Bruneau, C.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* 2014, 356, 1586–1596.
- [176] Hfaiedh, A.; Yuan, K.; Ben Ammar, H.; Ben Hassine, B.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *ChemSusChem* 2015, 8, 1794-1804.
- [177] Yan, T.; Zhao, L.; He, M.; Soulé, J.-F.; Bruneau, C.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* 2014, 356, 1586-1596.
- [178] K. H. Reddy, G. Krishnaiah and Y. Srenivasulu, *Polyhedron*, 1991.10, 2790.
- [179] K. K. Narang and M. K. Singh, *Inorganica Chimica Acta*, 1987,131, 243.
- [180] J. Csaszar, *Acta Chimica Hungarica*, 1991, 128, 255.
- [181] S.Djebbar, Thèse de Doctorat d'état, USTHB, Alger(1997).
- [182] Y. Mederbel - Bouzaghti, A. Mesli et J. P. Montheard, *J. Soc. Alg. Chim*, 13, 15,(2003).
- [183] Hamman, A.M., Ibrahim, S.A., Abo Elwafa, M.H., El-Gahami, M.A. et Thabet, W. (1992) *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 22(9), 1401-16.

- [184] Yusman, T.A., Kochin, S.G., Lukov, V.V., Zaletov, V.G. et Garnovskii, A.D. (1993) Zhurnal Neorg. Khimii ; 38(5), 863-5.
- [185] Y. L. Angelique and J. M. Thomas. Metal complexes as enzyme inhibitors. Chem. Rev. 1999, 99:9, 2711 -2734.
- [186] H. Shargi and M. A. Nasser. Schiff-base metal(II) complexes as new catalysts in the efficient, mild and regioselective conversion of 1,2- epoxyethans to 2-hydroxy-ethyl thiocyanates with ammonium thiocyanate. Bull. Chem. Soc. (Jpn), 2003,76, 137-142.
- [187] P. M. Harrison, R. J. Hoare, Mertalnin, Biochem. (1980).
- [188] H. Siegel, *Metal Ions in Biological Systems*, 1(1973).
- [189] D. R. Williams(Ed), *An Introduction to bio-organic chemistry* C. C. Thomas Springfield. 11(1976).
- [190] W. J. Geary, Coord. Chem. Rev. 7 (1971) 81-122.
- [191] A. B. P. Lever, «*Inorganic Electronic Spectroscopy* » Elsevier, 2nd Edition. 33 (1984).
- [192] Z. Derikvand, N. Dorosti, F. Hassanzadeh, A. Shokrollahi, Z. Mohammadpour, A. Azadbakht, Polyhedron 43 (2012) 140-152.
- [193] B.S. Creaven, B. Duff, D.A. Egan, K. Kavanagh, G. Rosair, V.R. Thangella, M. Walsh, Inorg. Chim.Acta 363 (2010) 4048-4058.
- [194] S. Djebbar-Sid, O. Benali-Baitich, J. P. Deloume, Polyhedron.16(13)(1997)2175-2182.
- [195] N.Tidjani.-Rahmouni, S.Djebbar-Sid, N.Chenah and O. Benali-Baitich, Synth.React. Inorg. Met. Org. Chem., 29 (1999)979-994.
- [196] B. S. Garg, Deo Nandan Kumar, Spectrochimica Acta Part A, 2003, 59, 229-234.
- [197] M. Tanaka, M. Kitaoka, H. Okawa, S. Kida, Bull. Chem. Soc. Jpn, 1976., 49, 2469.
- [198] K. Nakamoto, "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds", Wiley, New York, (1970).
- [199] G. C. Percy, D. A. Thornton, J. Inorg. Nucl. Chem. 1972, 34, 3357.
- [200] N. S. Biradar, M. D. Patil, T. R. Goudar, J. Inorg. Nucl. Chem.1975, 37, 1437.
- [201] V. Zelenák, Z. Vargová1, K. Györyová1, E. Vecerníková2 and V. Balek ; Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 82 (2005) 747–754.
- [202] Cartechini L., Miliani C., Brunetti B.G., Sgamellotti A., Altavilla C., Ciliberto E., D'Acapito F., 2008, X-ray absorption investigations of copper resinate blackening in a XV century Italian painting, *Applied Physics A*, 92, 1, 243-250.
- [203] Hu Z.S., Hsu S. M., Wang P. S., 1992, Tribochemical and thermochemical reactions of stearic acid on copper surfaces studied by infrared microspectroscopy , *Tribology Transactions* (1992), 35(1), 189-93.
- [204] K. Nakamoto, *Coordination Compounds. In Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, (1986).
- [205] M. Hirohaka, F. Kai and P. Long He, J. Coord. Chem. 1994, 31, 240.
- [206] D. E. Fenton and B. P. Murphy, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1987, 2545.
- [207] K. K. Narang and M. K. Singh, Inorganica Chimica Acta, 1987,131, 243.

- [208] C. Aït Ramdane, Terbouche Thèse de Magister, USTHB, 2010.
- [209] A.Marcu, A.Stanila, O.Coazar, L.David et 830-833, Journal of optoelectronics and materials ; 2008, 10.
- [210] H. Wittmann, V. Raad, A. Scharm, J. Palackmeyer, J. Sundermeyer, Eur. J. Inorg. Chem, 1939, (2001).
- [211] A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier, Amsterdam. (1968).
- [212] P.V. Anantha Lakshni, P. Saritha Reddy; *Spectrochim. Acta Part A* 74 (2009) 52.
- [213] (a) A. Onder, M. Turkyilmaz, Y. Baran, Inorg.Chim.Acta 391 (2012) 28-35.
(b) O. B. Chanu, A. Kumar, A. Ahmed, R.A. Lal; *J. Mol. Struct.* 1007 (2012) 257-274.
- [214] (a) L. Mitu, N. Raman, A. Kriza, N. Stanica, M. Dianu, J. Serb. Chem. Soc. 74 (10) (2009) 1075-1084. (b) O. Cozar, I. Bratu, L. Szabó, I.B. Cozar, V. Chiş, L. David. J. Mol. Struct., 993, 397 (2011). (c) Şeyda Çiğdem Özkan, Aydan Yilmaz, Emine Arslan, Leyla Açıık, Ülkü Sayın & Elif Gülbahçe Mutlu (2015), *Supramolecular Chemistry*, 27:4, 255-267.
- [215] (a) A.R. Nicolás, C.S. Karina, Â.B.C.M. Maria, S.M. Antonio, C.P.M. Elene. J. Braz. Chem. Soc., 17, 497 (2006). (b) E. Bozkurt, İ. Ucar, I. Kartal, B. Karabulut, Y. Bekdemir. Z. Kristallogr., 224, 163 (2009). (c) AYŞE ERÇAĞ, M.ŞAHİN, A.KOCA and E.BOZKURT, *Journal of Coordination Chemistry* (2013), volume 66.
- [216] (a) B.J. Hathaway, D.E. Billing, *Coord. Chem. Rev.* 6 (1970) 143.
(b) B.J. Hathaway, in: J.N. Bradly, R.D. Gillard (Eds.), *Essays in Chemistry*.
- [217] A. Bouchoucha, A. Terbouche, A. Bourouina and S. Djebbar, *Inorg. Chim. Acta* 418 (2014)187-197.
- [218] (a)D. Kivelson, R.R. Neiman, *J. Chem. Phys.* 35 (1961) 149.
(b) B. Singh, B.P. Yadav, R.C. Aggarwal, *Ind. J. Chem.* 23A (1984) 441.
(c) B. Balasubramanian, C.N. Krishnan, *Polyhedron* 5 (1986) 669. Academic Press, New York, 1971, p. 61.
- [219] R.R. Zaky, T.A. Yousef, *J. Mol. Struct.* 1002 (2011) 76-85.
- [220] T.M.A. Ismail, A.A. Saleh, M.A. El Ghamry, *Spectrochim.Acta, Part A* 86 (2012) 276-288.
- [221] L. Sacconi, *Coord. Chem. Revs.*, 1(1-2), 192 (1966).
- [222] F.A. Cotton and G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry, A comprehensive Text Book*, 3rd Edition, Interscience, New York, p.863 (1972).
- [223] M. T. Madigan, J. M. Martinko, *Brock Biology of Microorganisms*, 11th Ed. Pearson Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, (2005).
- [224] Perry J., Staley J., Lory S. *Microbiologie*. ÉditionsDunod, (2004).
- [225] Nauciel, C., 2000, *Bactériologie médicale*, Ed. Masson, p.5-11, 17, 21, 35, 45, 55, 65.
- [226] M. T. H. Tarader, K. Teng. Jin, A. Crousse, A. M. Ali, B. M. Yamin, H. K. Fund, *Polyhedron*, 21, 2250 (2002).
- [227] H. C. Neu, *Med. Clin. N. Am.*, 72, 555 (1988).
- [228] Tour, J.M. et Acc. Chem. Res., 2000, 33, 791.
- [229] Petty, M.C., Flor, M.R. Bryce and. D. et *Introduction to molecular. Electronic*, 1995.

- [230] M.D. Ward. Chem. Soc. Rev., 1995, 24,121.
- [231] M. D. Smith, P. L. Navilliat, J. Microbiol. Meth., 28, 21 (1997).
- [232] M. Lahlou, Phytotherap. Research, 18, 435 (2004).
- [233] M. F. Beylier-Maurel, RivistaItalia, 58, 283 (2000).
- [234] Baser K.H.C and Buchbauer G, 2010. Handbook of essential oils: Science, Technology, and Applications. Ed. *Taylor and Francis Group, LLC*. United States of America. 994p.
- [235] J.L. Fauchère, J.-L. Avril, "Bactériologie générale et médicale", Ellipses, (2002).
- [236] R. Bouhfid, *Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine et de l'oxindole et évaluation de leurs propriétés biologiques*, thèse de doctorat en chimie, Université mohammed V-AGDAL, 147 (2007).
- [237] K. Kezzal, *Les antibiotiques*(1993) 4-15.
- [238] Ponce AG, Fritz R, del Valle C et Roura SI. Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. *LW u.-Technol. Vol. 36.* (2003). pp. 679-684.
- [239] B.S. Creaven, B. Duff, D.A. Egan, K. Kavanagh, G. Rosair, V.R. Thangella, M. Walsh, *Inorg. Chim.Acta* 363 (2010) 4048-4058.
- [240] Mokhles M. Abd-Elzاهر, Mohamad M. E. Shakhdoفا, Hanan A. Mousa, Samia A. Moustafa ; *Sop transactions on applied chemistry*, volume 1, number 1, 2014.
- [241] D.Djenane, J.Yanguela, F.Derriche, L.Bouarab, P.Roncales : *Utilisation des composés de feuilles d'olivier comme agents antimicrobiens; application pour la conservation de la viande fraîche de dinde*, Revue « Nature & Technologie » ; n° 07/Juin 2012. Pages 53 à 61.
- [242] A.H. Fairlamb, G.B. Henderson, A. Cerami et. *Proc. Natl. Acad. Sci* 19892607–2611. A 86.
- [243] A. Rohaya, A. Abdul Manaf, A. Dand et 1953-1964., *Life Sci.* 2005, 76.
- [244] M. Tümer, D. Ekinçi, F. Tümer; *Spectrochim. Acta Part A* 67. 2007. 916-929.
- [245] M. Mondelli, V. Brune, G. Borthagaray, J. Ellena, O.R. Nascimento, C.Q. Leite, A.A. Batista, M.H. Torre, *J. Inorg Biochem.* 102 (2008) 285-292.
- [246] A. Bouchoucha, A. Terbouche, M. Zaouani, F. Derridj, S. Djebbar, J. *Trace Elem. Med Biol.* 27 (2013) 191-202.
- [247] Ghedadba N., Bousselsela H., Hambaba L., Benbia S., Moulou Y. 2014. *Évaluation de l'activité antioxydante et antimicrobienne des feuilles et des sommités fleuries de Marrubium vulgare L.* *Pharmacognosie* 12:15-24.

Annexes

I.1. Propriétés physico-chimiques du fluor :

- **Electronégativité et taille de l'atome de fluor** :

L'électronégativité du fluor, d'une valeur de 4 selon Pauling, est la plus élevée de tous les éléments du tableau périodique. Cette propriété lui confère un pouvoir inductif attracteur très important au sein des composés organiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Propriétés de l'atome de fluor et de certains éléments communs.

Elément X	Electronégativité (Pauling)	Longueur de liaison CH ₃ -X (Å)	Rayon de Van der Waals (Å)	Energie de liaison CH ₃ -X (kJ.mol ⁻¹)
H	2,1	1,09	1,20	414
F	4,0	1,39	1,35	485
Cl	3,0	1,77	1,80	339
Br	2,8	1,93	1,95	285
O(OH)	3,5	1,43	1,40	360

Le rayon de van der Waals du fluor est proche de ceux de l'hydrogène et de l'oxygène. Il en est de même pour la longueur de la liaison carbone-fluor avec les liaisons carbone-hydrogène et carbone-oxygène. La substitution de l'atome d'hydrogène ou d'oxygène par le fluor est donc souvent utilisée en chimie organique et médicinale sans que les paramètres stériques de la molécule ne soient fortement modifiés.

- **Energie de liaison** :

La liaison C-F est la plus forte liaison qui existe entre le carbone et un autre atome, force de la liaison C-F : 485 kJ.mol⁻¹ (contre 414 kJ.mol⁻¹ pour la liaison C-H) (Tableau 1). Les liaisons carbone-fluor sont beaucoup plus stables que les liaisons carbone-hydrogène, carbone-oxygène, ou autres liaisons carbone-halogène. La force de ces liaisons rend les composés organofluorés plus stables, augmentant leurs champs d'utilisations. Les liaisons carbone-fluor sont fortement polarisées, entraînant des variations importantes des propriétés physiques par rapport aux composés analogues non fluorés.

I.2. Propriétés du fluor sur la réactivité des composés organiques

L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule organique induit de nombreuses modifications sur les paramètres physico-chimiques des molécules organiques.

I.2. a. Lipophilie :

La balance hydrophile / lipophile est un facteur important à prendre en compte lors de la conception d'un composé biologiquement actif. En effet, ces molécules doivent être

suffisamment hydrophiles pour être transportées par les liquides biologiques, mais également suffisamment lipophiles pour passer les barrières cellulaires. Le fluor peut être utilisé pour trouver ce juste compromis.

En règle générale, l'introduction d'un atome de fluor sur un composé aromatique (ou lorsque le fluor est proche d'un système π) augmente la lipophilie. A l'inverse, l'introduction d'un atome de fluor sur un composé organique aliphatique décroît la lipophilie mais augmente l'hydrophobie. Cette propriété a pour conséquence, pour les produits fortement fluorés, la formation d'une troisième « phase fluorée » avec les solvants organiques et l'eau.

Le logarithme du coefficient de partage P d'une substance entre l'octanol et l'eau permet de comparer la lipophilie des molécules entre elles. Ainsi, plus le Log P d'un composé sera élevé, plus le composé sera lipophile et plus sa capacité à traverser les barrières biologiques devrait être importante. Le tableau suivant montre l'évolution de la lipophilie (Log P) en fonction de la fluoration des molécules (Tableau 2).

Tableau 2 : Coefficients de partition Octanol-Eau.

	Log P		Log P		Log P
CH₄	1,09				
		CH₃-CH₃	1,81	CH₂=CH₂	1,13
CH₃F	0,51				
		CH₃-CF₃	0,75	CH₂=CF₂	1,24
CH₂F₂	0,20				

I.2.b. Polarité :

Les composés organiques fluorés sont généralement moins polaires que leurs analogues non fluorés. Ainsi, les molécules perfluorées sont les moins polaires des composés organiques selon les indices de Middleton (Ps). En revanche, les alcools fluorés sont les plus polaires. Dans le tableau suivant, les indices de Middleton de solvants fluorés sont comparés à leurs analogues non fluorés (Tableau 3).

Tableau 3 : Indices de Middleton de solvants fluorés et de leurs analogues non fluorés.

	P _s		P _s
n-C₆F₁₄	0,00	n-C₆H₁₄	2,56
(C₄F₉)₃N	0,68	(C₄H₉)₃N	3,93
C₆F₆	4,53	C₆H₆	6,95
CF₃CH₂OH	10,20	CH₃CH₂OH	8,05

I.2.c. Liaisons hydrogène :

La question de l'existence de liaisons hydrogène avec le fluor a longtemps été controversée. Pourtant, la présence de ses trois doublets d'électrons non liants et la forte

polarisation de la liaison C-F devrait en faire un bon accepteur de liaisons hydrogène, définie par une longueur de liaison hétéroatome-hydrogène inférieure à 2,5 Å. La plupart des liaisons hydrogène rapportées dans la littérature concernent les interactions intramoléculaires.

C'est le cas par exemple du composé **I** qui possède une très courte distance C-F...H-N de 1,86 Å (Figure 2).

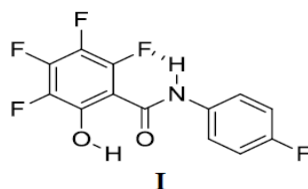


Figure 2 : liaisons hydrogènes intramoléculaires dans le composé I.

Récemment, l'existence de telles interactions fluor-hydrogène a été démontrée par modélisation moléculaire sur différents systèmes, notamment organofluorés-eau, ou bien encore composés organiques-HF (Figure 3).

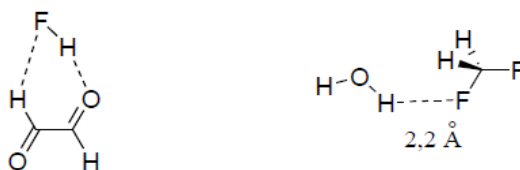


Figure 3 : Modélisation moléculaire de systèmes glyoxal-HF et difluorométhane-eau.

Des liaisons hydrogène ont également été mises en évidence par cristallographie et par spectroscopie de dichroïsme circulaire d'analogues de ribonucléosides fluorés (Figure 4).

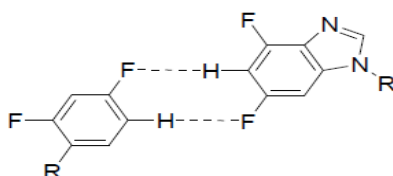


Figure 4 : Interactions inter-ribonucléosides.

Par ailleurs, lorsque le fluor se situe à proximité d'une fonction donneur d'hydrogène, son puissant effet inductif attracteur accroît l'acidité du proton augmentant ainsi l'aptitude de la fonction à former une liaison hydrogène. Ce même effet diminue néanmoins la capacité des fonctions possédant des doublets libres, à former des liaisons hydrogène.

I.2.d. Point d'ébullition :

Bien que leur masse molaire soit supérieure, et à l'inverse de ce qui est observé avec les autres halogènes, le point d'ébullition des composés aliphatiques fluorés est généralement inférieur à celui des analogues non fluorés (Tableau 4).

Tableau 4 : Points d'ébullition de composés fluorés et de leurs analogues non fluorés.

T _{eb} (°C)		T _{eb} (°C)	
n-C ₆ H ₁₄	69	C ₃ H ₇ OC ₃ H ₇	90
n-C ₃ H ₇ -C ₃ F ₇	64	C ₃ F ₇ OC ₃ F ₇	56
n-C ₆ F ₁₄	57		

I.2.e. Acidité et basicité :

La forte électronégativité du fluor engendre des modifications importantes des pK_a des fonctions voisines. C'est le cas notamment des fonctions acides, hydroxyles ou encore d'ammoniums. Elle augmente fortement l'acidité des groupements acides carboxyliques, acides sulfoniques et alcools. Cette caractéristique induit également une forte diminution de la basicité des amines. Quelques valeurs de pK_a de composés fluorés et de leurs analogues non fluorés sont reportées dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

Tableau 5 : Effet du fluor sur le pK_a des fonctions acides et bases voisines [14].

acide	pK _a	amine	pK _a
CH ₃ CO ₂ H	4.76	CH ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	10.7
CH ₂ FCO ₂ H	2.66	CH ₂ FCH ₂ NH ₃ ⁺	9.0
CHF ₂ CO ₂ H	1.24	CHF ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	7.3
CF ₃ CO ₂ H	0.23	CF ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	5.7

I.2.f. Conformation des molécules fluorées :

La présence d'un atome de fluor peut modifier les conformations préférentielles au sein d'une molécule. Ainsi, différentes propriétés propres au fluor peuvent être impliquées dans ces effets conformationnels.

➤ Effet gauche :

L'effet *gauche* est particulièrement bien illustré dans le cas du 1,2-difluoroéthane. En effet, la conformation *gauche* est plus stable que la conformation *anti* ($\Delta E = 1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) qui est pourtant a priori favorisée d'un point de vue stérique (Figure n°5). Cet effet s'explique par le recouvrement de l'orbitale $\sigma^*_{\text{C-F}}$ antiliante de la liaison C-F de faible énergie avec

l'orbitale σ_{C-H} liante de la liaison C-H adjacente. C'est donc une stabilisation par hyperconjugaison qui favorise la conformation *gauche*.

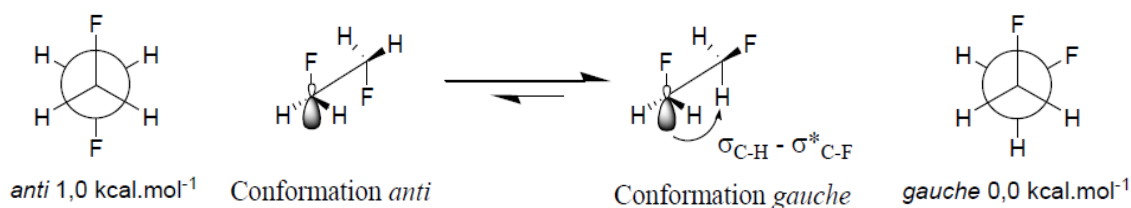


Figure 5 : Effet d'hyperconjugaison sur le 1,2-difluoroéthane.

➤ Interaction dipôle-dipôle :

La forte électronégativité de l'atome de fluor et le caractère ionique de la liaison C-F induit un moment dipolaire très important au sein d'une molécule fluorée. Cette propriété se traduit par des interactions électrostatiques faibles, intra- ou inter-moléculaires, qui influencent la géométrie des molécules. Ainsi, le dipôle créé par la liaison $C\delta^+-F\delta^-$ peut jouer un rôle déterminant dans la conformation d'une molécule. Ces interactions peuvent par exemple être observées lorsqu'un composé fluoré bioactif se lie à son récepteur (Figure 6).

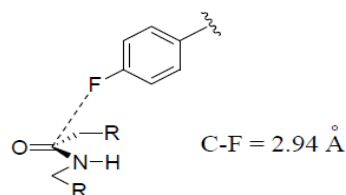


Figure 6 : Interaction drogue fluorée / protéine mise en évidence par cristallographie.

➤ Interaction charge-dipôle :

D'autres interactions électrostatiques peuvent influencer la conformation des molécules organofluorées. Lorsqu'un composé fluoré possède une charge positive sur un carbone voisin, une stabilisation est possible par interaction entre le dipôle C-F et cette charge. C'est le cas dans la molécule de 2-fluoroéthylammonium : une stabilisation est observée par interaction fluor-ammonium, cette interaction, confirmée par calculs DFT et par analyse aux rayons X, étant plus stabilisante qu'un simple effet *gauche* (Figure 7).

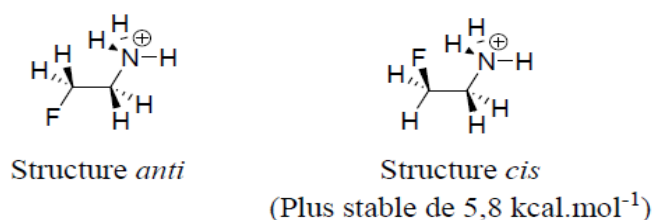


Figure 7 : Interaction dipôle-charge dans le 2-fluoroéthylammonium.

Des interactions similaires peuvent être observées dans le cas de la 3-fluoropipéridine protonée : malgré l'encombrement stérique, le fluor se met préférentiellement en position axiale. Ce conformère est le seul observé en RMN 2D, la structure ayant été confirmée par calculs DFT et par analyse aux rayons X (Figure 8).

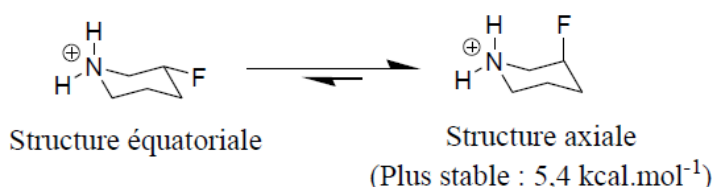


Figure 8: Interaction dipôle-charge dans la 3-fluoropipéridine.

Ces effets conformationnels induits par la présence de fluor sont notamment exploités en organocatalyse pour la mise au point de méthodologies de synthèse stéréosélectives.

I.3. Effets du fluor sur la stabilité des intermédiaires réactionnels :

I.3.1- Dans les systèmes saturés :

De part la forte électronégativité du fluor, la liaison C-F est très polarisée par effet inductif ($-I_\sigma$), donnant au carbone un caractère électrophile. La force de cet effet inductif a pour conséquence de polariser aussi, mais dans une moindre mesure, les liaisons carbone-carbone adjacentes.

I.3.2- Dans les systèmes insaturés :

Lorsqu'un atome de fluor est lié à un carbone sp^2 , un effet inductif ($-I_\sigma$) intervient à travers la liaison σ . Dès lors, les oléfines fluorées sont moins sensibles aux attaques électrophiles que leurs analogues hydrogénées, mais sont plus susceptibles de subir une attaque nucléophile. Mais également un autre effet contradictoire, de répulsion entre les paires électroniques libres du fluor et les électrons π de l'insaturation, entre en jeu. Ce dernier repousse les électrons π sur le carbone β (effet $+I_\pi$), inversant ainsi la polarisation de la double liaison et orientant ainsi une attaque nucléophile sur le carbone α porteur du fluor (figure 9). Ces effets se retrouvent dans les systèmes aromatiques où les fluors aryliques peuvent en effet être aisément substitués par des nucléophiles.

En outre, comme les autres halogènes, le fluor est donneur par effet mésomère et peut entrer en résonance avec les électrons du système π (effet $+R$), augmentant de ce fait la densité électronique sur le carbone β d'une oléfine ou sur les positions *ortho/para* d'un aromatique.

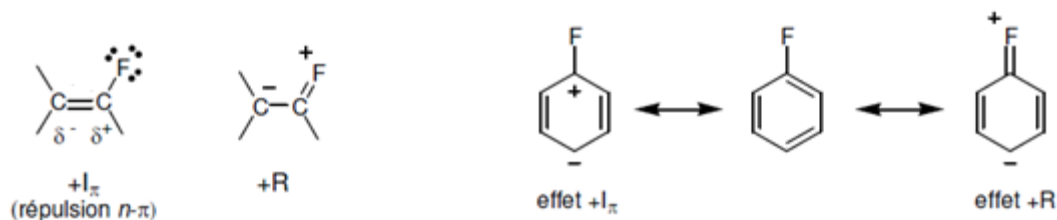


Figure 9 : Effet d'un fluor dans les systèmes insaturés.

I.3.3- Effets sur les carbocations :

Le fluor a des effets totalement différents sur la stabilisation des carbocations selon que ces derniers se trouvent en position α ou en position β du fluor.

Dans le cas d'un fluor directement lié au carbone portant la charge, malgré la très forte électronégativité de l'atome de fluor (-I), l'effet mésomère donneur (+M) stabilise le carbocation. Comme avec les autres halogènes, cette stabilisation est possible par l'interaction d'un doublet non liant du fluor avec l'orbitale p vacante du cation. La stabilisation par le fluor reste néanmoins plus faible que celle induite par un groupement alkyle. Ce phénomène est illustré par les travaux de Beauchamp, qui a modélisé des carbocations fluorés en phase gaz (Figure 10).

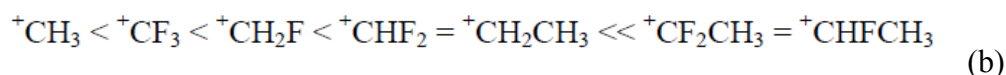
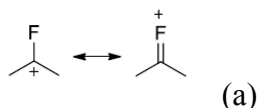


Figure 10 : (a) Stabilisation du carbocation par effet mésomère donneur du fluor.

(b) Ordre de stabilité des carbocations fluorés modélisés en phase gaz.

En revanche, dans le cas d'un carbocation β -fluoré, l'effet inductif électroattracteur (-I) du fluor diminue la densité électronique autour de la charge et la déstabilise. Ces carbocations sont donc très difficiles à générer. Ils ont néanmoins pu être observés par Olah grâce à l'utilisation de milieux superacides.

I.3.4- Effets sur les carbanions :

Dans le cas d'un fluor directement lié au carbone portant la charge négative, malgré la forte électronégativité stabilisante du fluor, l'interaction entre les doublets non liants du fluor

et l'orbitale p du carbanion déstabilise ce dernier. Cet effet se traduit par la forme pyramidale de l'anion, diminuant ainsi les répulsions électroniques.

En revanche, dans le cas d'un carbanion β -fluoré, la charge est stabilisée à la fois par l'effet inductif (-I) électroattracteur du fluor et hyperconjugaison. Cependant, cette hyperconjugaison négative peut conduire au départ d'un ion fluorure par une réaction de β -élimination (Figure n°11). A cause de la β -élimination les anions fluorés ont souvent une durée de vie très courte.

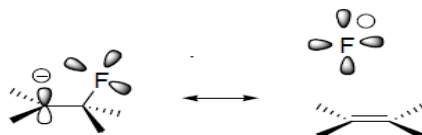


Figure n°11 : Elimination dans un carbanion β -fluoré.

I.4.5- Effets sur les radicaux :

L'effet inductif attracteur (- I) du fluor déstabilise les radicaux. Dans le cas d'un fluor directement lié au carbone portant le radical, les radicaux prennent une forme pyramidale, liée à la stabilisation par résonance ; c'est le cas pour les radicaux $\bullet\text{CH}_2\text{F}$, $\bullet\text{CHF}_2$ et $\bullet\text{CF}_3$ comparés au radical $\bullet\text{CH}_3$. L'énergie de dissociation de la liaison C-H de divers fluorométhanés illustre cette stabilisation des radicaux formés (Tableau 6).

Tableau 6 : Energie de dissociation de la liaison C-H des fluorométhanés.

	H-CH ₃	H-CH ₂ F	H-CHF ₂	H-CF ₃
$E_{\text{C-H}}$ (kcal.mol ⁻¹)	104,8	101,2	103,2	106,7

Dans le cas d'un radical β -fluoré, le fluor a toujours un effet déstabilisant. L'énergie de dissociation de la liaison C-H de différents fluoroéthanés, déterminée par calculs DFT, montre cette déstabilisation (Tableau 7).

Tableau 7 : Energie de dissociation de la liaison C-H de fluoroéthanés.

	H-CH ₂ CH ₃	H-CH ₂ CH ₂ F	H-CH ₂ CHF ₂	H-CH ₂ CF ₃
$E_{\text{C-H}}$ (kcal.mol ⁻¹)	97,7	99,6	101,3	102,0

Résumé :

Dans ce présent travail, nous avons étudié une nouvelle voie de synthèse d'une série de ligands hétérocycliques d'oligomères π -conjugués fluorés (les dyades, triades et tétrades) ; qui sont des fragments spécifiques incorporant un fluorobenzène dans les composés polyhétéroaromatiques. Cette nouvelle stratégie de synthèse implique seulement une arylation itérative de la liaison C-H catalysée au palladium en deux étapes. Les composés souhaités ont été obtenus avec des rendements satisfaisants. L'analyse élémentaire ainsi que la GC, GCMS et RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été utilisées pour caractériser ces composés. Dans une deuxième approche, une étude détaillée de cinq ligands hétérocycliques, retenus sur la base de leurs structures, a été réalisée. Ces ligands synthétisés ont été caractérisés par RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, UV/Visible, La GC et la GC/Masse. Ensuite, des complexes du cuivre (II) et de Nickel (II) de formule $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Ni}(\text{L}^{3-5})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ avec les ligands hétérocycliques L^{1-5} ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, mesure de conductivité molaire, mesures magnétiques, spectrométrie IR, UV-Visible et RMN et spectrométrie de masse. Les données expérimentales indiquent que les ligands se coordinent à l'ion métallique central d'une manière monodentate, les deux autres sites de coordinations étant occupés par deux atomes de chlore, d'acétate et de l'eau. Les complexes obtenus sont de nature monomérique, l'ensemble des résultats de caractérisation a permis de proposer pour chaque complexe un schéma structural caractéristique soit Plan carré ou octaédrique. Enfin, nous avons terminé notre travail par l'étude de l'activité antibactérienne des ligands et complexes (*in-vitro*) ; effectuée sur deux souches pathogènes appartenant à des espèces différentes de bactéries (*E. coli*, et *S. aureus*). Les résultats obtenus ont montré que les ligands hétérocycliques et leurs complexes de Cuivre inhibent de façon remarquable la croissance des bactéries.

Mots-Clés : Catalyse, C-H activation, Hétéroarènes, Palladium, Ligands hétérocycliques, Composés fluorés, Complexes de cuivre et de nickel, activité antimicrobienne.

Abstract:

In this work, we have studied a new way of synthesis of a series of heterocyclic ligands of fluorinated π -conjugated oligomers (dyads, triads and tetrad); Which are specific fragments incorporating fluorobenzene in polyheteroaromatic compounds. This new synthesis strategy involves only an iterative arylation of the palladium catalysed C-H bond in two steps. The desired compounds were obtained in satisfactory yields. Elemental analysis as well as GC, GCMS and ^1H NMR and ^{13}C NMR were used to characterize these compounds. In a second approach, a detailed study of five heterocyclic ligands, retained on the basis of their structures, was carried out. These synthesized ligands were characterized by ^1H NMR, ^{13}C , IR, UV / Visible, GC and GC / Mass. Then, copper (II) and nickel (II) complexes of formula $[\text{Cu}(\text{L}^{1-2})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Cu}(\text{L}^{3-5})_2(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{L}^{1-2})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ et $[\text{Ni}(\text{L}^{3-5})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ with the L^{1-5} heterocyclic ligands were synthesized and characterized by elemental analysis, molar conductivity measurement, magnetic measurements, IR spectrometry, UV -Visible and NMR and mass spectrometry. The experimental data indicate that the ligands coordinate with the central metal ion in a monodentate manner, the two other coordinating sites being occupied by two chlorine, acetate and water atoms. The complexes obtained are of monomeric nature, the set of characterization results made it possible to propose, for each complex, a characteristic structural scheme, either square or octahedral plane. Finally, we have finished our work by studying the antibacterial activity of ligands and complexes (*in-vitro*); Carried out on two pathogenic strains belonging to different species of bacteria (*E. coli*, and *S. aureus*). The results obtained showed that the heterocyclic ligands and their copper complexes inhibit remarkably the growth of the bacteria.

Key-words: Catalysis, C-H activation, Palladium, Heterocyclic ligands, fluorinated π -conjugated oligomers, copper and nickel complexes, antimicrobial activity.