

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SETIF1

FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THÈSE

Présentée au Département de Génie des Procédés

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT

Domaine : Sciences et Technologie

Filière: Génie des Procédés

Option: Génie des Procédés Pharmaceutiques

Par

BENABID Wafa

THÈME

Les complexes de métaux de transition. Synthèse chimique, caractérisation spectroscopique et électrochimique. Application antibactérienne

Soutenue le/...../..... devant le Jury:

ZAIDI Farouk	Professeur	Univ F.A. Setif 1	Président
OUARI Kamel	Professeur	Univ F.A. Setif 1	Directeur de thèse
AIT ALI Mustapha	Professeur	Univ. Cadi Ayyad, Marrakech	Co-directeur
AMARA Mourad	Professeur	USTHB	Examineur
KABOUB Lakhemici	Professeur	Univ F.A. Setif 1	Examineur

*Je dédie ce travail à
La mémoire de mon Père, Ma chère mère,
Mon mari, Mes enfants,
Mes sœurs,
Mon beau-père, Ma belle-mère,
Toute ma famille.
En témoignage de reconnaissance et d'affection.*

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire d'Electrochimie d'Ingénierie Moléculaire et de Catalyse Rédox (LEIMCR) de la Faculté de Technologie de l'Université Ferhat ABBAS- Sétif-1, sous la direction de Monsieur Kamel OUARI. Qu'il trouve ici mes plus vifs remerciements pour son attention et sa disponibilité. Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris.

J'exprimer mes sincères remerciements au Professeur Mustapha AIT ALI, du Laboratoire de Chimie de Coordination et Catalyse (LCCC), Université Cadi AYYAD, Marrakech, pour m'avoir permis de réaliser une partie de mes travaux dans les meilleures conditions, sa compétence et ses précieux conseils m'ont beaucoup aidés à réaliser ce travail.

Que Monsieur le Professeur Farouk ZAIDI, de l'UFAS-1, trouve l'expression de ma profonde gratitude et mes sincères remerciements en me faisant honneur de présider le jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur Lakhmissi KAABOUB, votre présence en tant qu'examineur m'honore et je vous adresse mes vifs remerciements.

Monsieur le Professeur Mourad AMARA, de l'USTHB, a accepté de se déplacer d'Alger pour juger ce travail comme membre examinateur, votre présence m'honore, il m'est très agréable de vous adresser mes vifs remerciements.

Je remercie Monsieur le Professeur Djafer BENACHOUR pour sa contribution, lecture et correction, à l'amélioration de cette thèse. Veuillez Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

Je tiens à remercier Mme Nouara SAHLI la Directrice du Laboratoire de Microbiologie du CHU SAADNA Abdenour de Sétif pour son accueil, M. Nouredine TOUMI chef de service du laboratoire d'analyse bactériologique et Mme Assia MERABTINE de l'EPSP CHAOUI Abdallah de Bougaa, pour l'intérêt et leur aide illimitée.

Je ne saurais oublier d'adresser mes vifs remerciements aux Docteurs Sabrina BENDIA et Riadh BOURZAMI que j'ai côtoyée au cours de la réalisation de ce travail.

Introduction Générale.....	1
Références.....	3

I. Les complexes de bases de Schiff et leurs applications biologiques

I.1. Introduction.....	4
I.2. Les complexes de coordination en chimie biomimétique.....	5
I.3. L'effet thérapeutique des complexes de coordination	7
I.4. Les antibiotiques.....	8
I.5. Cibles des antibiotiques dans une bactérie.....	9
I.6. Paramètres d'activité d'un antibiotique.....	11
I.7. Application des bases de Schiff et leurs complexes en biologie.....	11
I.7.1. Activité antibactérienne.....	11
I.7.1.1. Activité antibactérienne des complexes de cuivre.....	12
I.7.1.2. Activité antibactérienne de complexe d'oxovanadium.....	17
I.7.1.3. Activité antibactérienne de complexe de cadmium.....	21
I.7.2. Activité antifongique.....	24
I.7.2.1. Activité antifongique des complexes de cuivre.....	24
I.7.2.2. Activité antifongique des complexes d'oxovanadium.....	27
I.7.2.3. Activité antifongique des complexes de cadmium.....	30
I.7.3. Activité antioxydante.....	32
I.7.3.1. Activité antioxydante de complexes de cuivre.....	32
I.7.3.2. Activité antioxydante de complexes d'oxovanadium.....	33
I.7.3.3. Activité antioxydante du complexe de cadmium.....	36
I.7.4. Activité anticancéreuse.....	37
I.8. Application des bases de Schiff et leurs complexes en catalyse.....	39
I.9. Conclusion.....	40
Références.....	41

II. Synthèse et caractérisation des ligands base de Schiff et de leurs complexes

II.1. Introduction.....	46
II.2. Produits et solvants utilisés.....	46
II.3. Techniques et appareillages utilisés.....	46
II.3.1. Point de fusion	46

II.3.2. Conductivité molaire.....	47
II.3.3. Analyse élémentaire.....	47
II.3.4. Chromatographie sur couche mince (CCM)	47
II.3.5. Spectroscopie électronique.....	47
II.3.6. Spectroscopie infrarouge.....	47
II.3.7. Spectrométrie de masse (MS).....	47
II.3.8. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	48
II.3.9. Diffraction des rayons X (DRX)	48
II.4. Synthèse des bases de Schiff.....	48
II.5. Synthèses des complexes métalliques.....	49
II.5.1. Synthèse des complexes d'oxovanadium.....	49
II.5.2. Synthèse des complexes de cuivre et de cadmium.....	50
II.6. Propriétés physiques et analytiques des ligands bases de Schiff et leurs complexes.....	51
II.6.1. Conductivité molaire.....	52
II.6.2. Microanalyse.....	52
II.7. Caractérisation des ligands et leurs complexes par les méthodes spectroscopiques.....	53
II.7.1. Spectrophotométrie infra-rouge (IR).....	53
II.7.2. Spectrophotométrie UV-Visible.....	55
II.7.3. Spectrométrie de masse (SM).....	57
II.7.4. Analyse par ^1H –RMN.....	58
II.8. Analyse par diffraction des rayons X.....	60
II.8.1. Description de la structure.....	61
II.8.2. Liaisons et angles.....	62
II.8.3. Maille élémentaire.....	64
II.8.4. Réseau cristallin.....	65
II.9. Conclusion.....	67
Références.....	68
III. Comportement électrochimique des complexes base de Schiff	
III.1. Introduction.....	70
III.2. Techniques de caractérisation électrochimique	70
III.2.1. Voltampérométrie cyclique.....	70

III.2.2. Voltampérométrie hydrodynamique.....	70
III.3. Instrumentation et conditions expérimentales.....	72
III.3.1. Cellule électrochimique.....	72
III.3.2. Conditions expérimentales.....	72
III.4. Propriétés électrochimiques des ligands H_2L^1 et H_2L^2	73
III.5. Comportement électrochimique des complexes bases de Schiff.....	74
III.5.1. Propriétés électrochimiques des complexes d'oxovanadium–base de Schiff VOL^1 et VOL^2	74
III.5.1.1. Etude cinétique des deux complexes d'oxovanadium VOL^1 et VOL^2	76
a) Effet de la vitesse de balayage sur les potentiels des pics.....	77
b) Effet de la vitesse de balayage sur les intensités de courant.....	78
c) Effet de la vitesse de rotation sur le courant limite.....	79
III.5.2. Propriétés électrochimiques des complexes de cuivre–base de Schiff CuL^1 et CuL^2	81
III.5.2.1. Etude cinétique des deux complexes de cuivre CuL^1 et CuL^2	83
a) Effet de la vitesse de balayage sur les intensités de courant.....	83
b) Effet de la vitesse de balayage sur les potentiels des pics.....	84
III.6. Conclusion.....	85
Références.....	86

IV. Etude structurale par calcul théorique

IV.1. Introduction.....	87
IV.2. Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT)	87
IV.3. Calculs de la chimie quantique par DFT.....	88
IV.4. Paramètres de la chimie quantique.....	88
IV.4.1. Energies des Orbitales Moléculaires aux Frontières HOMO/LUMO et le Gap énergétique (ΔE)	88
IV.4.2. Moment dipolaire.....	89
IV.4.3. Potentiel d'ionisation (I).....	89
IV.4.4. Affinité électronique (A)	89
IV.4.5. Dureté globale (η) la mollesse (σ).....	89
IV.4.6. Electronégativité (χ), le Potentiel chimique (μ) et Electrophilicité globale (ω).....	90
IV.5. Structures géométriques optimisées.....	90

IV.6. Charges atomiques de Mulliken.....	93
IV.7. Potentiel Electrostatique Moléculaire (PEM).....	94
IV.8. Analyse des Orbitales Moléculaires aux Frontalières (OMF).....	95
IV.9. Spectroscopie vibrationnelle.....	97
IV.10. Courbes de corrélation.....	98
IV.11. Relation DFT-Electrochimie.....	100
IV.12. Relation DFT-activité antibactérienne.....	100
IV.13. Conclusion.....	101
Références.....	102

V. Activité antibactérienne

V.I. Introduction.....	104
V.2. Structure et géométrie des bactéries.....	104
V.3. Antibiogramme.....	106
V.4. Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion des disques sur milieu solide.....	107
V.4.1. Milieu de culture.....	108
V.4.2. Préparation des disques.....	108
V.4.3. Préparation de l'inoculum.....	108
V.4.4. Concentrations utilisées pour les produits testés.....	108
V.4.5. Les souches bactériennes utilisées.....	109
V.4.6. Les témoins.....	111
V.5. Résultats et discussion.....	112
V.5.1. Activité antibactérienne de H_2L^1 et ses complexes CuL^1 , VOL^1 et CdL^1	113
V.5.2. Activité antibactérienne de H_2L^2 et ses complexes CuL^2 , VOL^2 et CdL^2	118
V.6. Relation structure-activité.....	123
V.6.1. Exemple du complexe de cuivre.....	123
V.7. Conclusion.....	125
Références.....	126
Conclusion générale et perspectives.....	129

Liste des tableaux

Tableau I.1	Exemple de composés métalliques à effets thérapeutiques.	8
Tableau I.2	Activité antibactérienne des complexes [VO (IV) L ¹⁻⁵].	19
Tableau I.3	Valeurs de CMI (µg/mL) pour l'activité antibactérienne des complexes I et II .	20
Tableau I.4	Activité antibactérienne des complexes de cadmium(II).	23
Tableau I.5	Exemples des complexes de cuivre base de Schiff inhibiteurs de croissance des champignons.	25
Tableau I.6	Activité antifongique des complexes d'oxovanadium (IV).	28
Tableau I.7	Activité antifongique des complexes de cadmium.	31
Tableau I.8	Structures des complexes étudiées pour leurs activités anticancéreuses.	39
Tableau II.1	Caractéristiques physico-chimiques des ligands et leurs complexes.	51
Tableau II.2	Résultats de la microanalyse des ligands bases de Schiff et de leurs complexes.	52
Tableau II.3	Principales bandes de vibration en IR des ligands (H ₂ L ¹ -H ₂ L ²) et leurs complexes ML.	53
Tableau II.4	Bandes d'absorption en UV-Vis des ligands (H ₂ L ¹ - H ₂ L ²) et des complexes ML.	56
Tableau II.5	Données Cristallographiques du complexe CuL ² .	61
Tableau II.6	Longueurs des liaisons et angles du complexe CuL ² .	63
Tableau III.1	Caractéristiques électrochimiques des complexes (VOL ¹ et VOL ²) à différentes vitesses sous atmosphère d'azote.	77
Tableau III.2	Variation de I _{lim} en fonction de ω ^{1/2} .	80
Tableau III.3	Caractéristiques électrochimiques des complexes (CuL ¹ et CuL ²) à différentes vitesses de balayage sous atmosphère d'azote.	84
Tableau IV.1	Distances théoriques (B3LPY/ 6-31G (d, p)) et expérimentales (DRX) du complexe CuL ² .	91
Tableau IV. 2	Angles de liaison (en Degrés) théoriques (B3LPY/ 6-31G (d, p)) et expérimentaux (DRX) du complexe CuL ² .	92
Tableau IV.3	Charges atomiques Mulliken calculées par B3LYP/6-31G (d, p) de H ₂ L ² et CuL ² .	93
Tableau IV.4	Energies de bande, paramètres calculés de réactivité	96

	chimique.	
Tableau IV.5	Les principales fréquences de vibration expérimentales et calculées (B3LYP/6-31G (d, p)) et leurs assignements pour les composés H₂L² et CuL² .	98
Tableau V.1	Représentation des différentes concentrations.	108
Tableau V.2	Diamètres des zones d'inhibition des composés H₂L¹ (A) , CuL¹(B) , VOL¹ (C) et CdL¹(D) pour les bactéries Gram négatif .	114
Tableau V.3	Diamètres des zones d'inhibition des composés H₂L¹ (A) , CuL¹ (B) , VOL¹ (C) et CdL¹ (D) contre les bactéries Gram positif .	116
Tableau V.4	Diamètres des zones d'inhibition des composés H₂L² (1) , CuL² (2) , VOL² (3) et CdL² (4) contre les bactéries Gram négatif .	119
Tableau V.5	Diamètres des zones d'inhibition des composés H₂L² (1) , CuL² (2) , VOL² (3) et CdL² (4) contre les bactéries Gram positif .	121

Liste des figures

Figure I.1	Domaines d'application de la chimie inorganique médicinale	7
Figure I.2	Sites d'actions des différentes classes d'antibiotiques.	9
Figure I.3	Structure générale des complexes de cuivre préparés par S.O. Bahaffi	12
Figure I.4	Voltamogrammes cycliques de CuL dans DMF , à différentes Vitesses de balayage.	13
Figure I.5	Structure de complexes de cuivre (1) et (2) préparé par l'équipe V.A. Joseph.	14
Figure I.6	Activité antibactérienne présentée par l'équipe de V.A. Joseph	15
Figure I.7	Structure générale des complexes de cuivre préparés par Z. Tohidyan et coll.	15
Figure I.8	Structure générale du ligand.	17
Figure I.9	Voltamogramme cyclique du complexe dans le MeCN à une vitesse de balayage de 100mV/s .	17
Figure I.10	Structure des complexes d'oxovanadium VO^L1-5 .	18
Figure I.11	Voltammogrammes des complexes [VO (IV) L ¹⁻⁵]: (a) [VO (IV) L ¹], (b) VO (IV) L ²], (c) [VO (IV) L ³], (d) [VO (IV) L ⁴], et (e) [VO (IV) L ⁵] : (A) processus de réduction. (B) processus d'oxydation.	19
Figure I.12	Présentation ORTEP des monocristaux des complexes I (a) et II (b). La liaison hydrogène est représentée par une ligne pointillée.	20
Figure I.13	Structure générale des complexes d'oxovanadium préparés par Sahani	27
Figure I.14	Histogramme de l'activité antifongique des complexes d'oxovanadium (IV).	28
Figure I.15	Structures générales des complexes de VO(IV) préparés par l'équipe de M.Shaker	29
Figure I.16	Structure du complexe d'oxovanadium préparé par le groupe de A. Palanimurugan	30
Figure I.17	Structures générale des complexes de cuivre	33
Figure I.18	Structures générales des complexes d'oxovanadium préparés par K. Savithri	34
Figure I.19	Activité antioxydante du ligand base Schiff(HL) et ses	34

	complexes d'oxovanadium.	
Figure I.20	Géométries optimisées des complexes [VO (A)] et [VO (B)]	35
Figure I.21	Pourcentage d'inhibition des radicaux libres DPPH par les complexes [VO (A)], [VO (B)] et BHA .	35
Figure I.22	Structure moléculaire du complexe Cd(L)Cl .	36
Figure I.23	Activité antioxydante du ligand base Schiff(HL) et ses complexes de cadmium	36
Figure I.24	Structure générale du complexe de cadmium préparé par M. Halli	37
Figure II.1	Spectres IR dans KBr de H₂L¹ et CdL¹ .	54
Figure II.2	Spectres IR dans KBr de complexe H₂L² et CuL² .	54
Figure II.3	Spectres UV-Vis du (H₂L¹) et leurs complexes ML¹ (M= VO, Cu, Cd) dans le DMF.	57
Figure II.4	Spectres UV-Vis du (H₂L²) et leurs complexes ML² (M= VO, Cu, Cd) dans le DMF.	57
Figure II.5	Spectres de masse MALDI-TOF/ dithranol du ligand H₂L² et du complexe CuL² .	58
Figure II.6	Spectre H-RMN ¹ dans le CDCl₃ de H₂L² .	60
Figure. II.7	Représentation de la molécule CuL² , (a) vue opposée, (b) vue de côté.	62
Figure II.8	Représentations de la maille avec les axes a, b et c.	64
Figure II.9	Représentation du réseau cristallin du complexe CuL²	65
Figure II.10	Vue du réseau cristallin en perspective.	66
Figure II.11	Chaîne chirale hélicoïdale construite par C-H Br, (1) plan Oab (2) plan Oca.	67
Figure III.1	Schéma de principe et de fonctionnement d'une électrode à disque tournante	71
Figure III.2	Voltamogramme de H₂L¹ et H₂L² (10⁻³M) dans le DMF/LiClO₄ (10⁻¹M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s .	74
Figure III.3	Voltamogramme de VOL¹ et VOL² (10⁻³M) dans le DMF/LiClO₄ (10⁻¹M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s .	75
Figure III.4	Voltamogramme de VOL¹ et VOL² (10⁻³M) dans le DMF/LiClO₄ (10⁻¹M) sous atmosphère d'azote pour un potentiel allant de +300 à +900 mV et V=100 mV/s .	76

Figure III.5	Voltamogrammes de VOL¹(A) et VOL²(B) (10⁻³M) dans le DMF/ LiClO₄ (10⁻¹ M) sous atmosphère d'azote à différentes vitesses de balayage: 100, 75, 50, 25 mV/s.	77
Figure III.6	Evolution des potentiels E_{pa} et ΔE_p , des complexes VOL¹ et VOL² en fonction des vitesses de balayages sous atmosphère d'azote.	78
Figure III.7	Evolution des courants, I_{pa} pour les complexes VOL¹ et VOL² en fonction des vitesses de balayages.	78
Figure III.8	Evolution des courants I_{lim} pour les complexes VOL¹ et VOL² en fonction de potentiel à différent vitesse de rotation(ω) de 250 à 3000 (tour/mn).	79
Figure III.9	Variation des courants limites en fonction de la vitesse de rotation pour les complexes VOL¹ et VOL².	80
Figure III.10	Voltamogramme de CuL¹ et CuL² (10⁻³M) dans le DMF/ LiClO₄ (10⁻¹ M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s.	81
Figure III.11	Voltammogrammes cycliques de : (a) H₂L² , (b) CuL² et (c) Fc /Fc + , dans le DMF/ LiClO₄ (10⁻¹ M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s.	82
Figure III.12	Voltamogrammes de CuL² (10⁻³ M) dans le DMF/ LiClO₄ (10⁻¹ M) sous atmosphère d'azote à différentes vitesses de balayage : 100, 75, 50, 25 mV/s.	83
Figure III.13	Voltamogrammes de CuL¹ (10⁻³ M) dans le DMF/ LiClO₄ (10⁻¹ M) sous atmosphère d'azote à différentes vitesses de balayage : 100, 75, 50, 25 mV/s.	84
Figure III.14	Evolution des courants I_{pa} pour le complexe CuL¹ en fonction des vitesses de balayages	84
Figure III.15	Evolution des potentiels E_{pa} et ΔE_p , des complexes CuL¹ et CuL² en fonction des vitesses de balayages sous atmosphère d'azote.	85
Figure IV.1	Structure moléculaire optimale du complexe CuL².	91
Figure IV.2	Densité électronique totale mappée avec le potentiel électrostatique (a) H₂L² et (b) CuL².	95
Figure IV.3	Orbitales Moléculaire Frontières, (a) de H₂L² (b) de CuL² α-spin et (c) β-spin.	96
Figure IV.4	Courbe de corrélation des longueurs de liaison expérimentales et théoriques de CuL².	99
Figure IV.5	Courbe de corrélation des angles de valence expérimentaux et	99

	théoriques CuL^2 .	
Figure IV.6	Courbe de corrélation de fréquences de vibration expérimentales et théoriques CuL^2 .	100
Figure V.1	Schéma d'une cellule bactérienne.	105
Figure V.2	Schémas des deux types de parois cellulaires bactériennes à Gram positif et négatif.	106
Figure V.3	Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri.	107
Figure V.4	Effets des témoins (Amoxicilline, Gentamicine, Ciprofloxacine et DMSO) sur les bactéries Gram négatif et Gram positif.	112
Figure V.5	Activité antibactérienne des composés H_2L^1 (A), CuL^1 (B), VOL^1 (C) et CdL^1 (D) pour les bactéries Gram négatif.	115
Figure V.6	Activité antibactérienne des composés H_2L^1 (A), CuL^1 (B), VOL^1 (C) et CdL^1 (D) vis-à-vis des bactéries Gram positif.	117
Figure V.7	Histogramme représentant les diamètres des zones d'inhibition des composés (A), (B), (C) et (D) à C= 10 mg/mL vis-à-vis des bactéries Gram négatif et Gram positif.	117
Figure V.8	Activité antibactérienne des composés H_2L^2 (1), CuL^2 (2), VOL^2 (3) et CdL^2 (4) contre les bactéries Gram négatif.	120
Figure V.9	Activité antibactérienne des composés H_2L^2 (1), CuL^2 (2), VOL^2 (3) et CdL^2 (4) contre les bactéries Gram positif.	122
Figure V.10	Histogramme représentant les diamètres des zones d'inhibition de composés (1), (2), (3) et (4) à C= 10 mg/mL contre les bactéries Gram négatif et Gram positif.	122
Figure V.11	Histogramme représentant les diamètres des zones d'inhibition du complexe de cuivre CuL^2 (2) à C= 10 mg/mL contre les bactéries Gram négatif et Gram positif.	124

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CMB	Concentration Minimale Bactéricide
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
DHF	Dihydrofolique
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction des Rayons X
E_{1/2}	Potentiel de demi-vague
EA	Electrode auxiliaire
E_{pa}	Potentiel de pic anodique
E_{pc}	Potentiel de pic cathodique
ER	Electrode de référence
ET	Electrode de travail
I_{pa}	Courant de pic anodique
I_{pc}	Courant de pic cathodique
L	Ligand donneur
M	Métal
m/z	masse/charge en spectrométrie de masse
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
ORTEP	Oak Ridge ellipsoide thermique Plot (logiciel de cristallographie)
PAB	para-amino benzoïque
ppm	Partie par million
R	Radical organique
R_f	Rapport frontal
RMN¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone
ROESY	Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
SM	Spectrométrie de masse
TBAP	Tétrabutylammonium perchlorate
TBHP	Hydropéroxyde de tert-butyle
THF	Tétrahydrofolique
TMS	Tétraméthylsilane (CH ₃) ₄ Si
UV-Vis	Ultraviolet Violet-Visible
v	Vitesse de balayage
X	Halogénure
ΔE	Différence de Potentiels anodique et cathodique
Λ	Conductivité molaire
λ	Longueur d'onde
ρ	Rendement molaire

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Dans la perpétuelle lutte contre les maladies et les pathogènes qui les provoquent, l'homme a su trouver différentes méthodes pour protéger sa santé. Au milieu du vingtième siècle, l'avènement des antibiotiques a permis d'entrer dans une nouvelle ère du traitement anti-infectieux. Ils ont largement contribué à l'essor de la médecine moderne. Malheureusement, au cours de ces dernières années, les bactéries deviennent de plus en plus résistantes. Cette résistance est due à la prescription immodérée et souvent inappropriée des antibiotiques. Ce phénomène de résistance aux antibiotiques est général, et concerne toutes les espèces bactériennes. La découverte de nouveaux agents antibactériens est devenue plus qu'indispensable.

Dans ce contexte, le développement du domaine de la chimie bio-inorganique a augmenté l'intérêt des complexes de base de Schiff, car ils peuvent servir de modèles de composés biologiquement importants [1-3] d'où l'intérêt pour les chimistes de développer des séries de complexes dans le but de comprendre et d'optimiser leur réactivité.

Cet intérêt ne cesse de croître vu que les composés à base des métaux de transitions présentent un large spectre d'activités pharmacologiques qui leur a permis d'être largement explorés en médecine pour le traitement de diverses maladies [4-7] qui sont étroitement liées à leur capacité à complexer les métaux [8]. Par exemple, lors de la coordination, la lipophilie, qui contrôle le taux d'entrée dans la cellule, est modifiée ; ce qui réduit certains des effets secondaires et les complexes peuvent ainsi présenter un nouvel ensemble de propriétés bioactives qui ne sont pas affichées par le ligand libre [9, 10].

En outre, de nombreuses recherches ont révélé que les complexes bases de Schiff contenant un ou plusieurs atomes d'halogène dans leur cycle aromatique, avaient été largement étudiés en raison de leurs propriétés antimicrobiennes [11-15]. Cependant, beaucoup moins d'informations sont disponibles concernant les bases de Schiff dérivées de diamino-pyridines avec d'autres composés carbonylés. Ce type de composés n'a pas encore été étudié de manière systématique. Il existe peu de publications concernant la réactivité de la 2,3-diamino-pyridine avec divers composés carbonylés tels que les aldéhydes aromatiques. Il est donc difficile pour les chercheurs d'étudier la réactivité de complexes hétérocycliques avec un noyau pyridine dans leurs structures afin de fournir des informations utiles sur la chimie et la biochimie des molécules bioactives [16,17]. Dans le prolongement de ces études, nous nous sommes intéressés aux comportements des complexes de métaux de transition

lorsqu'un atome de brome est substitué sur les deux cycles aromatiques des deux demi-unités du salicyladéhyde.

Pour cela, il nous a semblé utile de contribuer, par ce travail de recherche, à la synthèse, la caractérisation spectroscopique et cristallographique des complexes de cuivre, d'oxovanadium et de cadmium et d'examiner leur pouvoir antibactérien contre plusieurs souches de bactéries Gram positif et Gram négatif. Une étude électrochimique a été réalisée sur ces complexes afin d'évaluer leurs propriétés redox. La simulation à l'aide de l'étude théorique par **DFT**, des structures examinées pour leur activité biologique et électrochimique, fait partie aussi des objectifs de ce travail.

Le travail réalisé est présenté dans ce manuscrit comme suit : outre l'introduction et la conclusion générale, la thèse est divisée en cinq chapitres :

Le chapitre **I** fait référence aux connaissances bibliographiques actuelles sur applications en biologie des métaux de cuivre, d'oxovanadium et cadmium et il décrit aussi un aperçu bibliographique sur l'effet thérapeutique des complexes de coordination et les cibles d'action des antibiotiques.

Le chapitre **II** présente la synthèse et la caractérisation de nouveaux complexes mononucléaires obtenus avec deux ligands de type **N2O2 (NNOO)** tétradentates et une étude cristallographique, par **DRX**, de la structure monocristalline du complexe de cuivre.

Le chapitre **III** est consacré au comportement électrochimique, étudié par voltamétrie cyclique, des ligands et de ses complexes.

Dans le chapitre **IV**, une étude d'investigation théorique a été développée pour un ligand base de Schiff et son complexe de cuivre dans le but d'explorer la cohérence théorique-expérimentale afin de mieux appréhender la stabilité et la réactivité chimique de ce type de composés.

Enfin, une application antibactérienne en présence des complexes synthétisés comme agents antibiotiques, est présenté dans le chapitre **V**.

Références

- [1] H. Keypour, A. Shooshtari, M. Rezaeivala, F. O. Kup, H. A. Rudbari, *Polyhedron*. **97** (2015) 75-82.
- [2] A.Z. El-Sonbati, M.A. Diab, A.A. El-Bindary, M.I. Abou-Dobara, H.A. Seyam, *J. Mol. Liq.* **218** (2016) 434–456.
- [3] R. Paulpandiyan, N. Raman, *Bioorg. Chem.* **73** (2017) 100–108.
- [4] K. Dhahagani, M.P. Kesavan, G.V. Kumar, L. Ravi, G. Rajagopal, J. Rajesh, *Mater. Sci. Eng. C* **90** (2018) 119-130.
- [5] V.P. Radha, S.J. Kirubavathy, S. Chitra, *J. Mol. Struct.* **1165** (2018) 246-258.
- [6] U. Kendur, G.H. Chimmalagi, S.M. Patil, K.B. Gudasi, C.S. Frampton, C.V. Mangannavar, I.S. Muchchandi, *J. Mol. Struct.* **1153** (2018) 299-310.
- [7] K. Venkateswarlu, M.P. Kumar, A. Rambabu, N. Vamsikrishna, S. Daravath, K. Rangan, Shivaraj, *J. Mol. Struct.* **1160** (2018) 198-207.
- [8] S. Sangeeta, K. Ahmad, N. Noorussabah, S. Bharti, M.K. Mishra, S.R. Sharma, M. Choudhary, *J. Mol. Struct.* **1156** (2018) 1-11.
- [9] B. Iftikhar, K. Javed, M. Khan, Z. Akhter, B. Mirza, V. Mckee, *J. Mol. Struct.* **1155** (2018) 337-348.
- [10] V.A. Joseph, J.H. Pandya, R.N. Jadeja, *J. Mol. Struct.* **1081** (2015) 443-448.
- [11] K.F. Ansari, C. Lal, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 2294-2299.
- [12] S.O. Bahaffi, A.A. Abdel Aziz, M.M. El-Naggar, *J. Mol. Struct.* **120** (2012) 188-196.
- [13] P. Noblia, M. Vieites, B.S. Parajo n-Costa, E.J. Baran, H. Cerecetto, P. Draper, M. Gonzalez, O.E. Piro, E. E. Castellano, A. Azqueta, A.L. Cerain, A. Monge-Vega, D. Gambino, *J. Inorg. Biochem.* **99** (2005) 443-451.
- [14] M.P. Kumar, S. Tejaswi, A. Rambabu, V.K.A. Kalalbandi, Shivaraj, *Polyhedron*. **102** (2015) 111-120.
- [15] A.N. Kursunlu, E. Guler, F. Sevgi, B. Ozkalp, *J. Mol. Struct.* **1048** (2013) 476-481.
- [16] P. Tyagi, S. Chandra, B.S. Saraswat, D. Yadav, *Spectrochim. Acta, Part A* **145** (2015) 155-164.
- [17] L.H. AbdelRahman, N.M. Ismail, M. Ismael, A.M. AbuDief, E.A. Ahmed, *J. Mol. Struct.* **1134** (2017) 851-862.

CHAPITRE I

LES COMPLEXES DE BASES DE SCHIFF ET LEURS APPLICATIONS BIOLOGIQUES

I. Les complexes de bases de Schiff et leurs applications biologiques

I.1. Introduction

Le problème de la résistance des bactéries aux médicaments inquiète les milieux de la recherche et de la médecine et aussi, dans une certaine mesure, l'opinion publique, surtout après les années où l'on espérait l'éradication de certaines maladies bactériennes. En effet, le médecin, dans le cas d'un accès microbien résistant au traitement, se trouve désarmé face à une souffrance spectaculaire et face au risque pernicieux mortel dans le cas de certaines bactéries ayant une grande capacité à coloniser de nouveaux territoires et à acquérir de nouveaux mécanismes de résistance.

Pour contourner ce problème de résistance, les chercheurs ont adopté deux axes de recherche, soit développer de nouvelles molécules qui ne soient pas encore concernées par la chimiorésistance, soit trouver des produits capables de restaurer la sensibilité aux traitements déjà existants et donc de restaurer leur utilité thérapeutique. Les produits concernés par le deuxième axe de recherche sont dits reversants, chimiosensibilisateurs ou modulateurs de chimiorésistance.

De nombreux travaux engagés depuis les années 80 ont montré que des molécules structurellement très différentes, avaient le pouvoir de reverser la résistance aux anticancéreux, aux anti-infectieux ou aux deux.

Cependant, certaines caractéristiques communes ont pu être mises en évidence : un caractère de base faible dû à la présence d'une ou plusieurs fonctions amines tertiaires aliphatiques et la présence d'une partie aromatique, de préférence hétérocyclique, qui leur confère un caractère hydrophobe. Ces deux facteurs favorisent la biodisponibilité de ces molécules et leur diffusion à travers les membranes lipidiques.

Le domaine de la chimie bio-inorganique, après avoir été longtemps négligé, connaît actuellement un développement rapide étant donné l'importance des ions métalliques dans les fonctions vitales des organes vivants. La thérapeutique médicale chimique utilise fréquemment la complexation ou chélation comme moyen d'introduction ou d'élimination des éléments métalliques dans l'organisme (accumulation du cuivre dans le foie, le cerveau et les reins ou certaines formes de cancer) [1-4]. Actuellement, il y a un intérêt considérable au développement des nucléases synthétiques. L'utilité de tels composés s'étend de leur emploi comme outils en biologie moléculaire au développement de nouveaux médicaments potentiels

à visée anticancéreuse ou antivirale. A titre d'exemple les dérivés du N, N'- bis (salicylidène) éthylène diamine, (Salènes) complexés à différents métaux, constituent des nucléases artificielles. La présence du noyau aromatique dans les salènes leur confère une meilleure affinité pour les acides nucléiques de l'ADN.

Par ailleurs, les propriétés biologiques des complexes des bases de Schiff sont souvent liées à la coordination de l'ion métallique chélaté. Le complexe métallique formé peut parfois être biologiquement plus actif sur la cellule que le ligand libre ou entraîner une diminution de la toxicité du ligand. Enfin, il a été constaté parfois que le complexe peut présenter une bioactivité qui n'est affichée ni par le sel métallique ni par le ligand libre, suggérant par là une synergie. Parmi les explications, on peut avancer la lipophilie ou l'hydrophilie, qui sont des propriétés facilitant l'entrée des molécules dans une cellule où leur hydrosolubilité peut être modifiée par chélation.

Il a été également suggéré la possibilité de liaison avec un métal présent *in vivo* et, ainsi, la capacité pour ces molécules d'interférer sur diverses activités biologiques. De nombreux éléments métalliques sont présents dans la matière vivante (Zn, Co, Mg, Cu, etc.) et sont nécessaires en particulier aux activités enzymatiques. Dans cette optique, l'association d'un complexe à une thérapie peut présenter l'avantage de la rendre plus efficace, en particulier dans le domaine infectieux ou en cancérologie en réduisant significativement la résistance à certains traitements classiques appliqués [5-7].

Dans ce contexte, nous présenterons dans ce chapitre une approche bibliographique sur les complexes de métaux de transitions de cuivre, d'oxovanadium et de cadmium et de leurs applications en biologie. Avant d'aborder les bases de Schiff, un aperçu bibliographique sur l'effet thérapeutique des complexes de coordination et les cibles d'action des antibiotiques sera brièvement décrit.

I.2. Les complexes de coordination en chimie biomimétique

Les éléments métalliques sont essentiels à la vie. La plupart d'entre eux perdent facilement des électrons pour former des ions solubles dans les fluides biologiques. Ces cations peuvent alors interagir avec des molécules biologiques riches en doublets libres d'électrons comme les protéines et l'ADN. L'évolution a fait en sorte que les métaux soient incorporés dans des enzymes et des protéines qui jouent des rôles essentiels dans le bon fonctionnement des cellules. Par exemple, l'hémoglobine comporte un ion de fer(II) dont le rôle est de fixer le dioxygène puis d'assurer son transport dans le sang. De la même manière

le cuivre, le zinc, le vanadium et le manganèse sont présents dans de nombreuses protéines avec un rôle structural ou catalytique [8].

L'association métal-protéine leur confère des propriétés uniques et essentielles à leur activité catalytique ou au maintien de leur structure tridimensionnelle.

Les complexes de métaux de transition dérivés de ligands hétérocycliques sont synthétisés généralement dans le but d'étudier les modèles de la nature et à reproduire les propriétés essentielles des systèmes biologiques en vue de résoudre des problèmes de fonctionnement de ces derniers. Ce concept fait partie de la chimie biomimétique.

Parmi les éléments métalliques de la classification périodique, seulement treize semblent essentiels aux organismes vivants. Quatre sont présents en grande quantité dans l'organisme humain Na, K, Mg et Ca. Neuf métaux issus du bloc d de cette classification se trouvent sous forme de traces : V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn et Mo.

Par exemple, le cuivre est connu depuis longtemps comme un oligo-élément indispensable. C'est un élément très largement présent dans les systèmes biologiques, pour assurer une grande variété de fonctions, allant du transfert d'électrons au transport de l'oxygène. Les couples d'ions $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ et $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ sont les systèmes rédox les plus communs des processus biologiques. Mais, le cuivre libre est toxique pour l'être vivant, voilà pourquoi sa concentration est extrêmement contrôlée par l'organisme. Dans le vivant, le cuivre existe sous les deux degrés d'oxydation +I et +II. Le cuivre(II) est principalement le cuivre circulant que l'on retrouve dans le sang. Dans les cellules, le cuivre est, quant à lui, au degré d'oxydation +I en raison du milieu réducteur des cellules dû à la présence notamment de glutathion. Au sein de l'organisme, le cuivre va donc être pris en charge par différents types de protéines qui vont l'utiliser, le transporter ou le stocker [9].

Le vanadium est considéré aussi comme un oligo-élément essentiel, cependant cette essentialité n'a jamais été clairement démontrée. Il peut exister sous différents états d'oxydation: +2, +3, +4 et +5. Au pH physiologique, la forme qui prédomine dans les fluides biologiques est le vanadate VO_3^- (degré d'oxydation +5). Ce vanadate, par un système de transport d'anions, peut entrer dans certaines cellules et être réduit en vanadyle VO^{2+} (degré d'oxydation +4) par le glutathion, les catécholamines, le NADPH ou l'acide ascorbique [10]. C'est essentiellement sous forme de vanadyle que le vanadium est présent dans les cellules.

En biologie, les bases de Schiff montrent d'excellentes caractéristiques et similitudes structurales avec des substances biologiques naturelles; Ces systèmes biomimétiques ont fait

l'objet de nombreux travaux durant ces dernières années, et acquièrent actuellement une importance primordiale, tant sur le plan de la recherche thérapeutique que sur le plan industriel [11-15].

I.3. L'effet thérapeutique des complexes de coordinations

L'essor de la chimie inorganique médicinale est récent, une cinquantaine d'années, ce qui correspond à la découverte de l'activité anticancéreuse du cisplatine, considéré comme le chef de file des métallo-drogues. Bien entendu, d'autres métaux ont été étudiés de par leur potentiel en thérapie et pour leur utilisation en diagnostic (figure I.1).

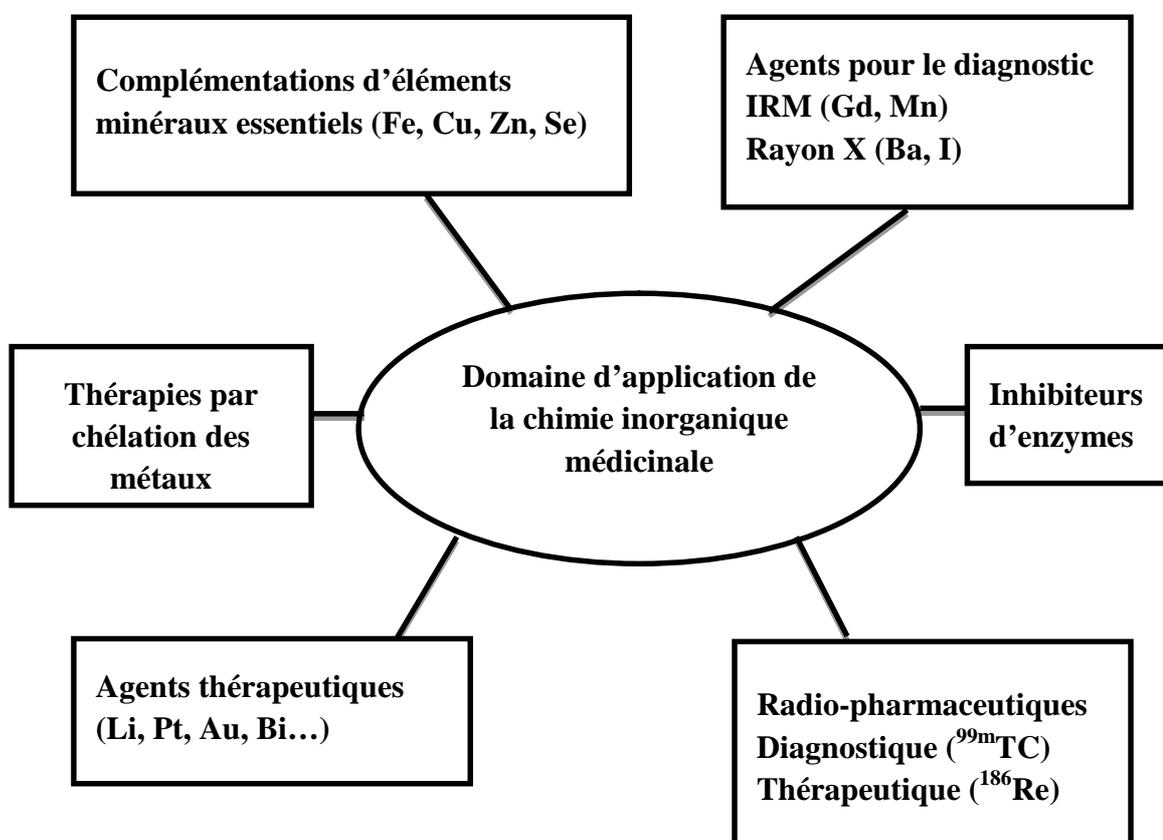


Figure I.1. Domaines d'application de la chimie inorganique médicinale [11].

De nombreux complexes métalliques ont été envisagés comme nouveaux agents thérapeutiques. Le tableau I.1 ci-dessous présente quelques exemples de complexes biologiquement actifs ainsi que leurs activités associées [12-15].

Tableau I.1. Exemples de composés métalliques à effets thérapeutiques.

Eléments	Composés	Activités biologiques
Ag	Suphadiazine d'argent (I)	Antibactérien
As	Salvarsan, Melarsen, Tryparsamide	Antimicrobien
Au	Thiolates de Au (I)	Antitumorale
	Auranofine	Anti-arthrosique
Au	Complexes Au(I) diphosphine	Antiviraux
Co	Hexacarbonyledicobalt	Antiproliférative
Cu	Complexe cuivre(II)- histidine	Maladie de Menkes
	Nitroprussiate de sodium	Vasodilatateur
Fe	Fe(III) desferrioxamine	Antimicrobien
	Ferrocifène	Antitumorale
Ga	8-quinolate de Gallium (KP46)	Antitumorale
	Maltolate de Gallium	Antitumorale
Li	Li ₂ CO ₃	Agent neurologique
Pt	Cisplatine, carboplatine	Antitumorale
Ru	Complexes de ruthénium(III)	Antitumorale
Ti	Dichlorure de titanocène, bisdicétoneTi(IV)	Antitumorale
V	BMOV (Bis(Maltolato)-OxoVanadium (IV)	Antidiabétique
	bis(picolinato)-vanadium (V)	Antidiabétique

I.4. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des molécules qui inhibent sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries (antibiotique antibactérien) ou des champignons (antifongique), sans exercer habituellement des effets toxiques pour les organismes supérieurs des produits microbiens ou leurs dérivés. Cependant, ils sont capables de tuer les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance [16,17]. Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes, ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes, donc le rôle principal de ces derniers est d'abaisser la quantité des bactéries présentes aux sites infectieux pour permettre aux défenses immunitaires d'assurer leur rôle, 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 [18]. Actuellement on compte environ 250 antibiotiques disponibles [19].

I.5. Cibles des antibiotiques dans une bactérie

La bactérie est un micro-organisme ubiquiste, unicellulaire et sans noyau (procaryote) dont le génome est constitué d'ADN. Celui-ci consiste en un seul chromosome avec la présence de plasmides (petit morceau d'ADN circulaire). Elle possède un cytoplasme qui est entouré, comme pour n'importe quelle cellule, par une membrane plasmique. Autour de celle-ci se trouve toujours une paroi peptidique, plus ou moins épaisse. C'est l'épaisseur de cette dernière qui détermine la réaction de coloration de Gram et classifie ainsi les bactéries en deux grands groupes : Gram positif et Gram négatif.

Les antibiotiques se caractérisent par une activité sélectivement dirigée contre les différentes composantes de la bactérie. Cette toxicité, obtenue pour des concentrations faibles (inférieures ou égales au $\mu\text{g/mL}$), s'explique par l'inhibition spécifique d'une étape précise d'une fonction bactérienne (figure. I.2) [20].

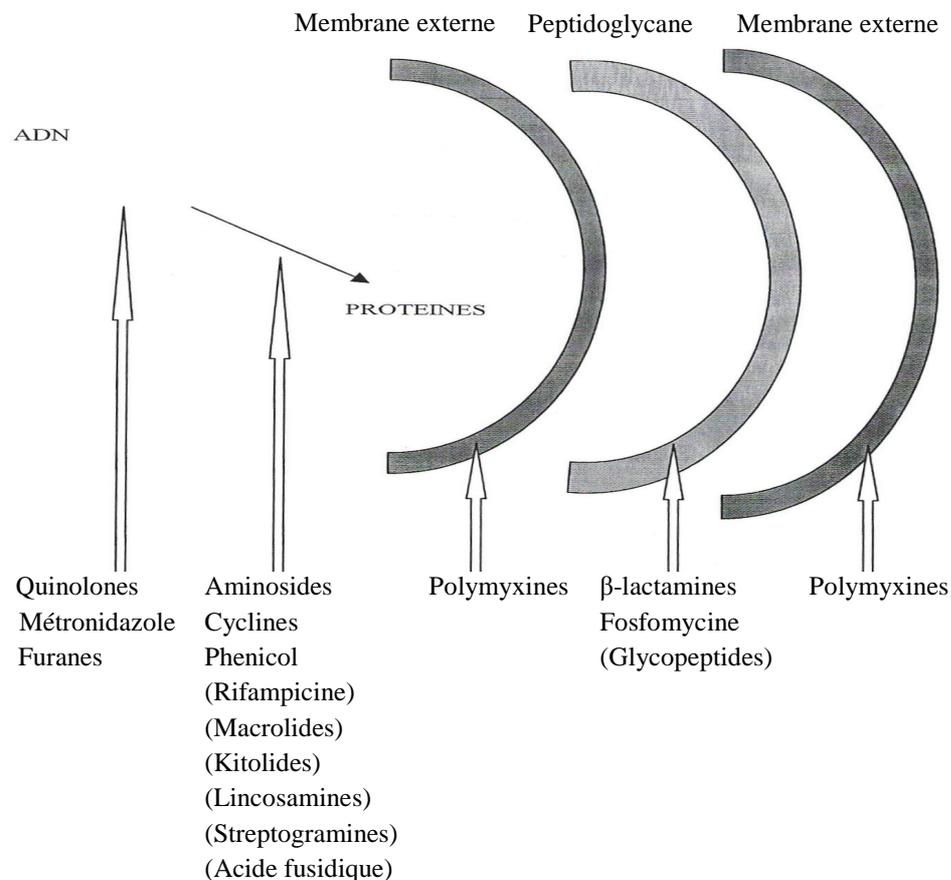


Figure I.2. Sites d'actions des différentes classes d'antibiotiques [20].

On peut ainsi classer les antibiotiques en cinq grandes catégories en fonction de leurs mécanismes d'action :

1. Les inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

Les antibiotiques bloquent la synthèse de la paroi, la cible étant les enzymes. La cellule bactérienne s'allonge durant la mitose sans faire de paroi et elle explose sous l'effet de la pression osmotique interne.

2. Les déstabilisants membranaires

L'antibiotique agit sur les lipides membranaires et désorganise la bicouche phospholipidique membranaire, cela perturbe la perméabilité membranaire qui augmente de façon anormale. La diffusion des substances hydrosolubles hors de la bactérie est alors possible, ce qui entraîne sa destruction.

3. Les inhibiteurs de synthèse ou de lecture des acides nucléiques

L'antibiotique va se fixer sur l'**ADN** et empêche la progression de l'**ADN** polymérase. Cela inhibe la réplication de l'**ADN**, indispensable à la formation de nouvelles bactéries, ainsi que la transcription.

4. Les inhibiteurs de la synthèse des folates.

Les folates, en particulier l'acide tétrahydrofolique (**THF**), sont utilisés dans de nombreuses réactions biochimiques comme porteurs de substrats monocarbonés. La synthèse du **THF** comporte deux étapes essentielles : la première est la formation d'acide dihydrofolique (**DHF**) à partir de l'acide para-amino benzoïque (**PAB**). La deuxième étape consiste en la réduction du **DHF** en **THF**. Les sulfamides et le triméthoprime sont des analogues structuraux du **PAB** et du **DHF** respectivement. Ce sont donc des inhibiteurs compétitifs de la synthèse du **THF**, agissant chacun sur une des deux étapes de cette synthèse.

5. Les inhibiteurs de la synthèse protéique.

Beaucoup d'antibiotiques agissent sur la synthèse de protéines (traduction des ARNm en protéines au niveau des ribosomes). La plupart sont bactériostatiques puisqu'ils ont un site d'action à l'intérieur de la bactérie qui est plus difficile à atteindre et ils ne désorganisent pas tous suffisamment l'étape de la traduction au point de tuer la bactérie.

En fonction de la concentration d'antibiotique et du temps de contact entre celui-ci et la bactérie l'effet peut être simplement bactériostatique (ralentissement ou arrêt de la croissance bactérienne) ou bactéricide (mort de la bactérie).

I.6. Paramètres d'activité d'un antibiotique

L'analyse de l'activité d'un antibiotique donné sur une bactérie a conduit à définir un certain nombre de paramètres qualitatifs et quantitatifs, pour chaque antibiotique on mesure le diamètre d'inhibition en **mm** et on en déduit la sensibilité ou la résistance. On définit deux concentrations critiques d'antibiotique :

• **La concentration minimale inhibitrice (CMI)** : concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher le développement d'un micro-organisme après **18 à 24h** d'incubation à **37°C**. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique.

• **La concentration minimale létale ou bactéricide (CMB ou CML)** : concentration la plus faible capable d'entraîner la mort de toutes bactéries d'un inoculum standardisé à **10^5 - 10^6 bactéries/mL** (< **0,01 %** de survivants). C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactéricide.

On détermine ainsi l'activité intrinsèque d'un antibiotique selon le rapport **CMB/CMI** :

- $CMB/CMI \leq 2$ Antibiotique bactéricide.
- $CMB/CMI = 4 \text{ à } 16$ Antibiotique bactériostatique.
- $CMB/CMI > 16$ Bactérie "tolérante" à l'antibiotique [21].

I.7. Application des bases de Schiff et leurs complexes en biologie

Les bases de Schiff jouent un rôle très important dans plusieurs domaines, la présence d'une paire d'électron isolée dans une orbite hybride sp^2 d'un groupe azote de groupe azométhine présente un intérêt primordial dans le système biologique [22]. L'interaction de ligands base de Schiff donneurs et des ions métalliques donne des complexes de différentes géométries, des études bibliographiques révèlent que ces complexes sont des composés biologiquement plus actifs et ils sont exploités dans divers domaines de la vie.

I.7.1. Activité antibactérienne

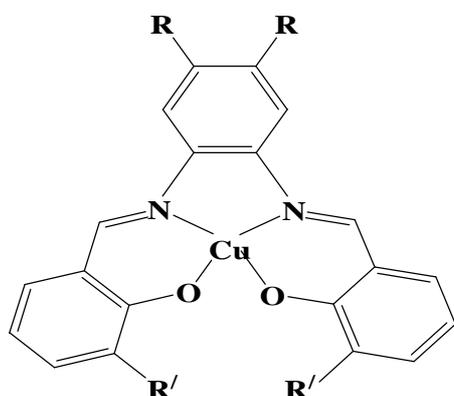
La thérapeutique des infections bactériennes est basée principalement sur l'usage des antibiotiques, tandis que la prescription à grande échelle et parfois inappropriée de ces agents peut entraîner la sélection de souches multirésistantes qui induit l'augmentation de taux de mortalité; d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent une source d'inspiration des nouveaux agents antibiotiques avec un mécanisme d'action très efficace contre les pathologies à fort taux de mortalité. Les mécanismes moléculaires de l'activité antibactérienne sont rarement rapportés dans la littérature. Dans le peu de cas contraire, ils sont souvent définis comme étant bactériostatiques

ou bactéricides et parfois légèrement commentés sur le plan moléculaire. Ils suggèrent que la chélation pourrait faciliter la capacité d'un complexe métallique à traverser une membrane cellulaire et exercer son action antibactérienne.

I.7.1.1. Activité antibactérienne des complexes de cuivre

En 2012, S.O. Bahaffi et coll. [23] ont fait la synthèse d'une nouvelle série des complexes de cuivre (II) par réaction thermique de sel de cuivre avec quatre bases de Schiff tétradentates symétrique de type **N2O2** (figure I.3).

Les structures des complexes montrent que ce sont des composés mononucléaires dans lesquels le centre du **Cu(II)** occupe une géométrie plane carrée. La formule générale de ces complexes est donnée ci-dessus.



	R	R'
CuL¹	CH ₃	OCH ₃
CuL²	CH ₃	H
CuL³	Cl	OCH ₃
CuL⁴	Cl	H

Figure I.3. Structure générale des complexes de cuivre préparés par S.O. Bahaffi [23].

Ces composés ont été évalués pour leur activité antibactérienne *in vitro* contre les bactéries *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* par la méthode de diffusion de puits.

Les résultats obtenus ont montré que les complexes de cuivre ont une activité élevée par rapport aux ligands et ils présentent de bonnes propriétés antibactériennes en comparaison avec les médicaments standards streptomycine et amoxicilline. Ainsi, la présence du chlore sur le phényl, engendre une activité antimicrobienne la plus élevée parmi tous les composés testés.

De plus, S. Ilhanet et coll. [24] ont rapporté, en 2014, la synthèse et la caractérisation d'un nouveau ligand tétradentate de type **N2O2** : 6-Bis (2-(5-bromo-2-hydroxybenzylidèneamino)-4-chlorophénoxy) hexane et son complexe de cuivre

correspondant. Les rendements des réactions sont **83.6%** pour le ligand et de **77.4 %** pour le complexe de cuivre dans les conditions de réaction.

Le schéma général de cette synthèse est illustré par la réaction **I.1** ci-après.

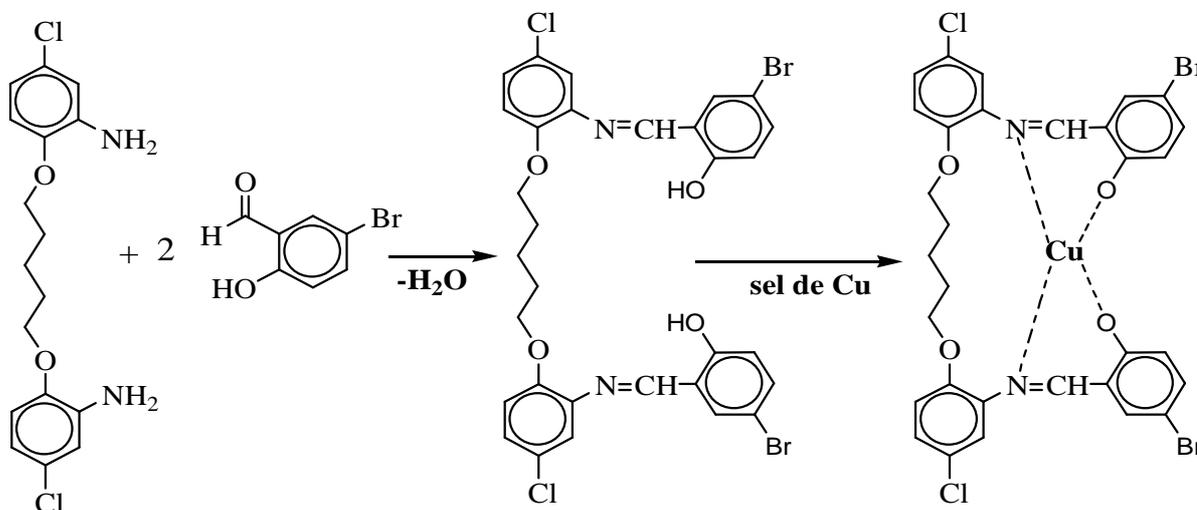


Schéma I.1. Réaction générale de synthèse du complexe de cuivre préparé par l'équipe de S. Ilhanet [24].

L'étude électrochimique a été réalisée par voltampérométrie cyclique dans une solution de **DMF** à température ambiante. Le voltamogramme du complexe de cuivre présente une réponse quasi-réversible correspondant au couple rédox **Cu^{II}/Cu^I** à différentes vitesses, comme il est illustré dans la figure **I.4** suivante :

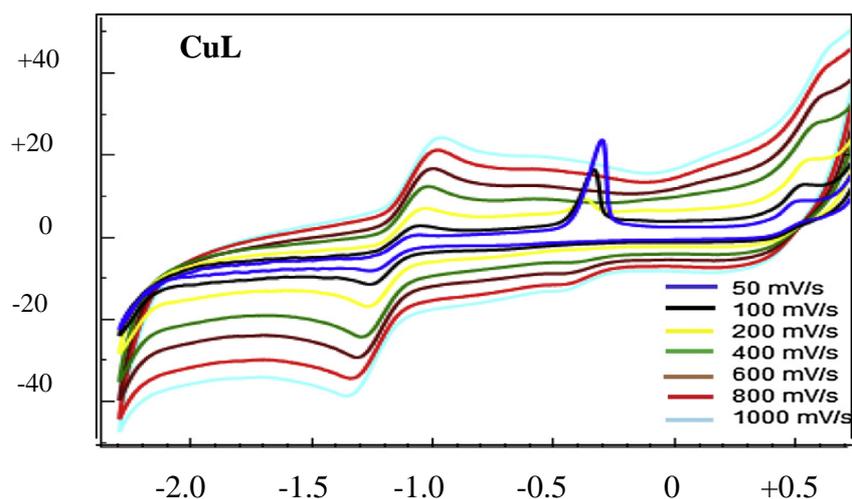


Figure I.4. Voltamogrammes cycliques de **CuL** dans **DMF**, à différentes vitesses de balayage.

Ils ont ensuite évalué leurs activités antibactériennes *in vitro* par la méthode de diffusion de disques, vis-à-vis de souches bactériennes diverses dont : *Escherichia coli* (ATCC 10536),

Staphylococcus aureus (ATCC 6538), *Bacillus subtilis* (ATCC 6051) *Legionella pneumophila* subsp. *Pneumophila* (ATCC 33152), *Enterococcus hirae* (ATCC 10541), *Micrococcus luteus* (ATCC 9341) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), qui se sont avérées être particulièrement intermédiaires en comparaison avec les standards amikacine et tétracycline.

Un an plus tard, l'équipe de V.A. Joseph [25] a décrit la préparation de deux nouveaux ligands base de Schiff le 4-((2,4-diméthylphénylimino) méthyl)-4,5-dihydro-3-méthyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-ol [PTPMP-ME] et le 4-((3,4 difluorophénylimino) méthyl) -4,5-dihydro-3-méthyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-ol [PTPMP-F], ces ligands sont à l'origine de la synthèse de deux complexes de cuivre(II) [Cu(PTPMP-ME)₂] (**1**) et [Cu(PTPMP-F)₂] (**2**). (figure I.5).

La structure cristalline des complexes **1** et **2** a été déterminée par diffraction **RX** après avoir été cristallisés dans le **DMF**. Cette analyse a permis la confirmation des structures des deux complexes. Ces deux complexes cristallisent dans le système monoclinique, avec une géométrie plane carrée autour du centre de cuivre.

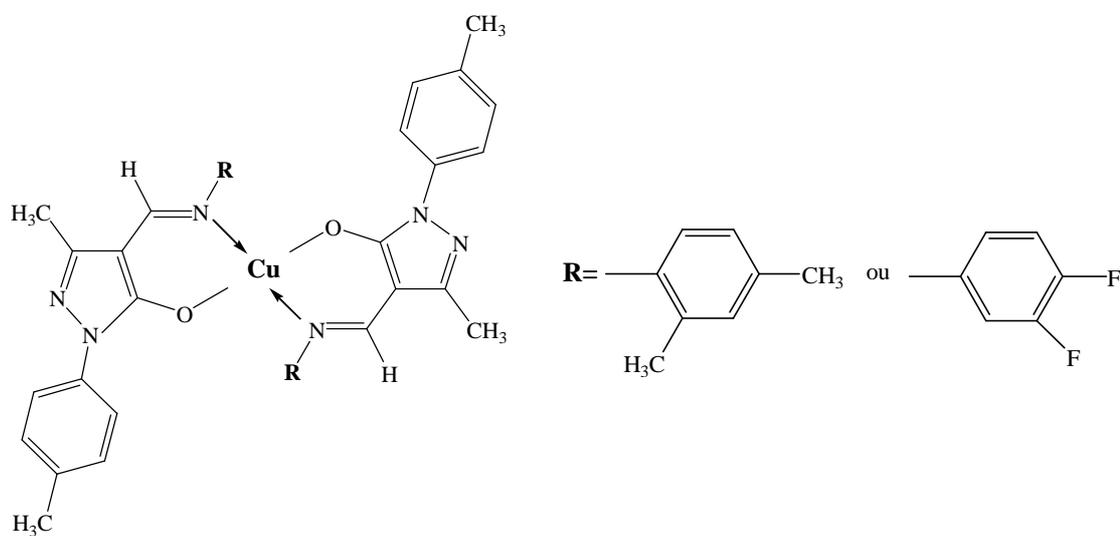


Figure I.5. Structure de complexes de cuivre (**1**) et (**2**) préparés par l'équipe de V.A. Joseph [25].

Les résultats du criblage antibactérien de deux bases de Schiff et leurs complexes métalliques (figure I.6) contre les bactéries ; à savoir *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, montrent que les deux complexes (**1**) et (**2**) possèdent une très bonne activité inhibitrice contre *Staphylococcus aureus*, alors que le complexe (**2**) présente une bonne activité vis-à-vis des deux souches *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa* par rapport à son ligand.

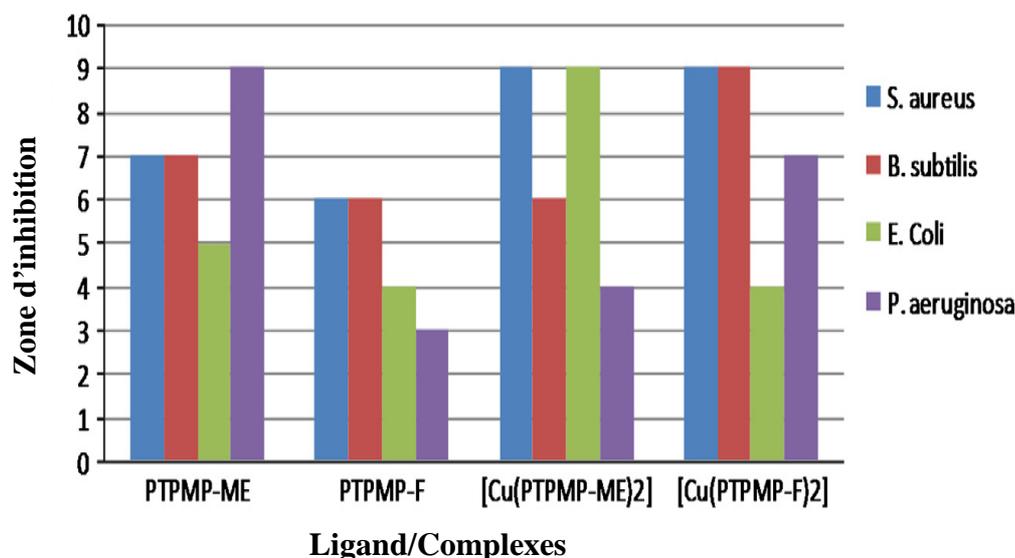


Figure I.6. : Activité antibactérienne de complexes de cuivre présentée par l'équipe de V.A. Joseph [25].

Récemment, en 2017, Z. Tohidiyan et coll. [26] ont synthétisé un complexe de cuivre base de Schiff **Cu(L)** ($C_{20}H_{18}Br_2CuN_2O_2$) en utilisant le 5-bromosalicylaldéhyde et le 1, 2-Diaminocyclohexane (figure I.7). Ce complexe a été caractérisé et identifié par les différentes techniques spectrales.

L'analyse par diffraction **RX** a démontré que le complexe **Cu (L)** cristallise avec deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique qui diffèrent légèrement dans leurs conformations. Cela se manifeste notamment dans la mesure de la distorsion tétraédrique de la géométrie plane carrée dans les sphères de coordination de deux atomes de cuivre.

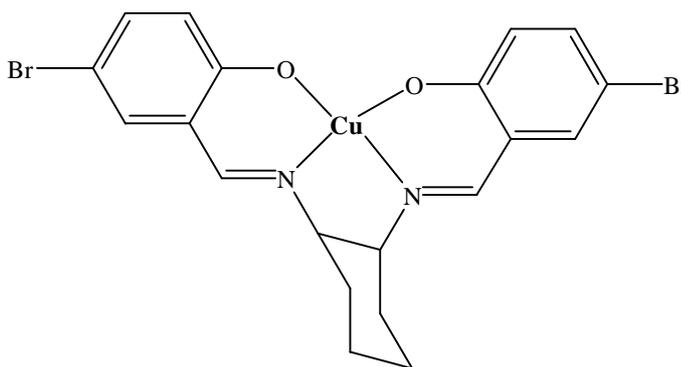
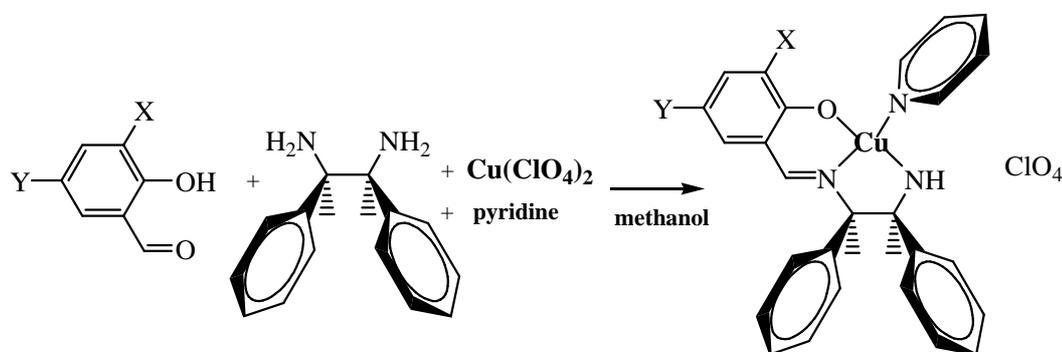


Figure I.7. Structure générale des complexes de cuivre préparés par Z. Tohidiyan et coll [26]

La géométrie de la molécule étudiée a été entièrement optimisée par la méthode **DFT**. Z. Tohidiyan et coll ont constaté qu'il existe un bon accord entre les paramètres structuraux calculés en utilisant le calcul **DFT** et les données expérimentales.

Leurs études de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion contre les bactéries *Staphylococcus aureus* (PTCC 1112), *Micrococcus luteus* (PTCC 1110), *Bacillus cereus* (PTCC 1015), *E. coli* (PTCC 1330), *Listeria monocytogenes*; *Klebsiella* sp et *Escherichia faecalis*, ont montré que le composé présente des valeurs de **CMI** et **CMB** dans la gamme de **1.25–5 mg/mL**, ce qui signifie que le complexe de cuivre non seulement inhibe la croissance des micro-organismes mais présente aussi un effet bactéricide.

Plus récemment, S. Alimirzaei et coll. [27] ont aussi effectué un travail intéressant avec trois nouveaux complexes de cuivre(II) $[\text{CuL}^{\text{X}}(\text{pyridine})] \text{ClO}_4$ (**1a-3a**), synthétisés à partir du méso-1,2-diphényl-1,2-éthylènediamine avec salicylaldehyde(**1a**), 5-bromosalicylaldehyde (**2a**) ou 3-méthoxysalicylaldehyde (**3a**) en présence de la pyridine. Le schéma général de cette synthèse est illustré par la réaction **I.2** ci-après.



complexes	X	Y
1a	H	H
2a	H	Br
3a	OCH ₃	H

Schéma I.2. Réaction générale de la synthèse des complexes de cuivre [27].

L'application biologique a révélé que tous les complexes étaient inactifs contre les bactéries Gram-négatifs (*E. Coli* et *K. Pneumonia*) mais ont montré une très bonne activité contre les Gram positifs (*S. aureus* et *B. Subtilis*).

La résistance des bactéries Gram négatif contre les agents antibactériens étudiés pourrait être due à la présence de groupements phényle volumineux sur la fraction diamine, donc la deuxième membrane des bactéries Gram négatif n'a peut-être pas laissé pénétrer les agents antibactériens volumineux. La meilleure activité des complexes contenant de la pyridine

pourrait également être due à leur petite taille qui aide les complexes à mieux pénétrer, ou à la dissociation de la pyridine et à sa toxicité.

I.7.1.2. Activité antibactérienne de complexe d'oxovanadium

Toutes les études effectuées concernant l'investigation de l'activité antibactérienne de ce type de complexe bases de Schiff décrivent et expliquent la comparaison entre l'activité des ligands étudiés et celle de leurs complexes correspondants d'oxovanadium.

Un nouveau complexe d'oxovanadium a été synthétisé par N. Raman et coll. [28] à partir d'un ligand de type base de Schiff **N2O2**, l'acétoacétanilido-4 -aminoantipyrinyl-2-aminophénol. Les spectres électroniques des complexes indiquent que la géométrie du centre métallique est pyramidale à base carrée.

Le comportement électrochimique des complexes, suivi par voltamétrie cyclique dans la solution **MeCN**, a montré deux couples rédox correspondant à la formation de **vanadium (IV)/vanadium (V)** et **vanadium (IV) /vanadium (III)**.

Les figures **I. 8** et **I.9** montrent la structure du ligand et le voltamogramme de complexe d'oxovanadium.

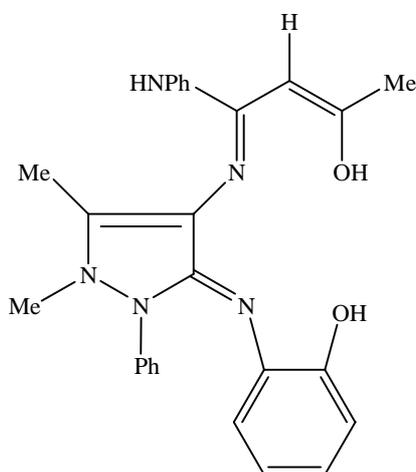


Figure I.8. Structure générale du ligand.

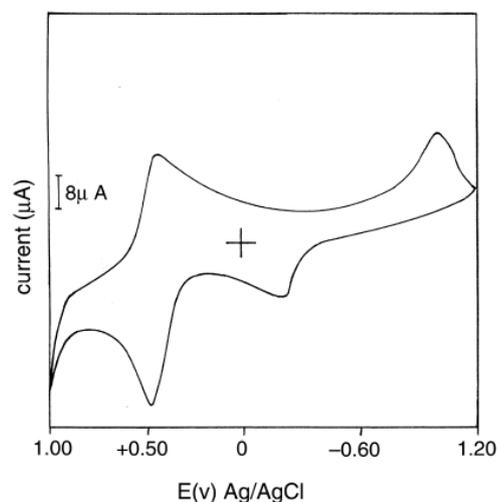


Figure I.9. Voltamogramme cyclique du complexe dans le **MeCN** à une vitesse de balayage de **100mV/s**.

L'activité antimicrobienne, *in vitro* de complexe a été testée à deux concentrations **30 μg** et **50 μg/ mL** contre des bactéries telles que: *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Shigella flexneri* et *Pseudomonas aeruginosa* par la méthode de diffusion des puits, en utilisant l'agar nutritif comme milieu et l'ampicilline

comme contrôle. D'après les résultats, il est clair que la zone d'inhibition du complexe métallique est plus élevée que celle du ligand. L'augmentation de l'activité de chélate métallique est due au caractère lipophile de l'ion métallique dans le complexe. De plus, le mode d'action du composé peut entraîner la formation d'une liaison hydrogène à travers l'atome d'azote de l'azométhine avec les centres actifs des constituants cellulaires, résultant en une interférence avec le processus cellulaire normal.

D'autres complexes contenant [VO (IV) L] ont été synthétisés en 2015 par A. Vijayaraj et coll. [29] en utilisant les ligands de base de Schiff H_2L^{1-5} et le sulfate de vanadyle. Les ligands H_2L^{1-5} ont été obtenus par condensation du 5 méthylsalicylaldéhyde avec la diéthylènetriamine (L^1), tris (2-aminoéthyl) amine (L^2), triéthylène tétramine (L^3), N, N-bis (3-aminopropyl) éthylène diamine (L^4) et N, N- bis (aminopropyl) pipérazine (L^5). Tous les complexes ont été caractérisés par l'analyse élémentaire et spectrale. La structure des complexes est représentée dans la figure I.10 ci-après.

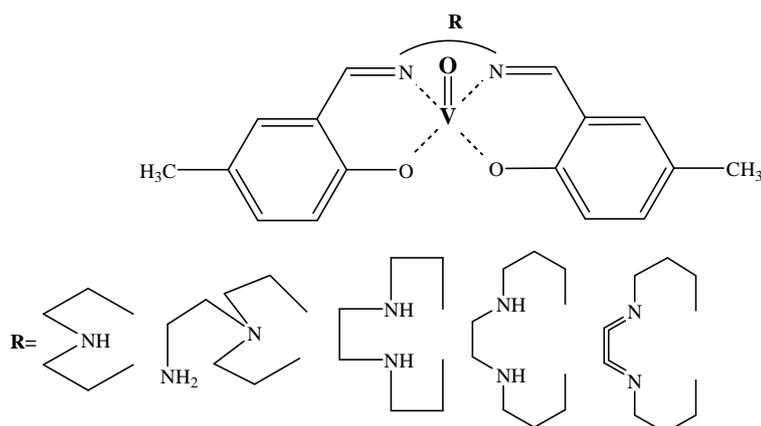


Figure I.10. Structure des complexes d'oxovanadium $VO L^{1-5}$.

Les propriétés électrochimiques des complexes ont été étudiées par voltampérométrie cyclique, ils présentaient deux réponses irréversibles. Quand le nombre du groupe méthylène augmente pour les complexes [VO (IV) L^1] à [VO (IV) L^5], il est observé que le potentiel de réduction se déplace vers la direction anodique alors que le potentiel d'oxydation se déplace vers une direction plus positive. Les voltamogrammes représentatifs sont donnés sur la figure I.11 suivante :

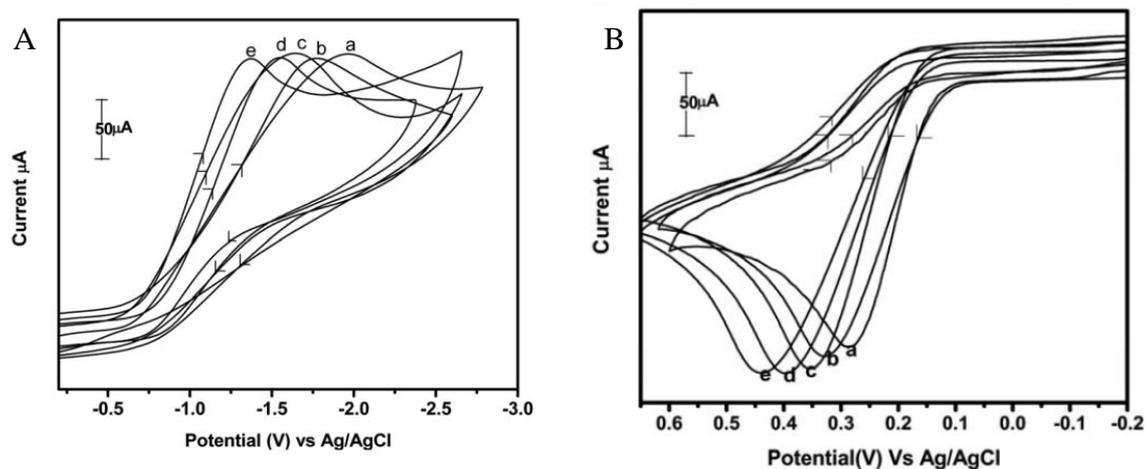


Figure I.11. Voltammogrammes des complexes $[VO(IV)L^{1-5}]$: (a) $[VO(IV)L^1]$, (b) $VO(IV)L^2$, (c) $[VO(IV)L^3]$, (d) $[VO(IV)L^4]$, et (e) $[VO(IV)L^5]$: (A) processus de réduction. (B) processus d'oxydation.

Leurs activités antibactériennes sont notamment intéressantes. Les complexes présentent une activité remarquable contre trois agents bactériens pathogènes. Le complexe $[VO(IV)L^5]$ a la plus forte activité contre *Streptococcus faecalis*, *E. coli* et *Salmonella typhi*. Les résultats des CMI sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I.2 : Activité antibactérienne des complexes $[VO(IV)L^{1-5}]$.

Complexes	CMI ($\mu\text{g/mL}$)		
	Les bactéries pathogènes		
	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>
$VO(IV)L^1$	50	50	25
$VO(IV)L^2$	6.25	25	50
$VO(IV)L^3$	12.5	12.5	25
$VO(IV)L^4$	6.25	6.25	12.5
$VO(IV)L^5$	6.25	3.12	6.25
Ampicilline	1.56	3.12	3.12

En 2018, deux nouveaux complexes d'oxovanadium (V), $[VOL^1]$ (I) et $[VOL^2]$ (II), où L^1 et L^2 sont la forme di-anionique du N'-[1-(5-fluoro-2-hydroxyphényl) méthylidène] nicotinohydrazide et le N'- (5-fluoro-2-hydroxybenzylidène)-2-hydroxynaphthylhydrazide

respectivement, ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, spectroscopie FT-IR et diffraction des rayons X, par l'équipe de Y. Han et coll.[30].

La DRX pour ces complexes a révélé des structures mononucléaires dans lesquelles le centre du V(V) occupe une géométrie octaédrique dans le complexe (I) et une géométrie moléculaire pyramidale à base carrée dans le complexe (II). La figure I.12 suivante illustre les structures des monocristaux étudiées par DRX.

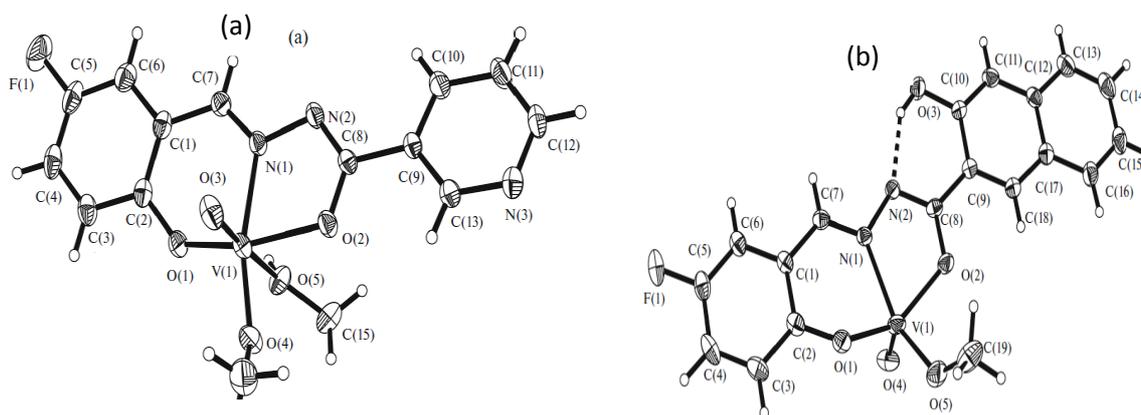


Figure I.12. Présentation ORTEP des monocristaux des complexes I (a) et II (b).

La liaison pont hydrogène est représentée par une ligne pointillée.

La détermination qualitative de l'activité antibactérienne a été réalisée en utilisant la méthode de diffusion de disques. Les résultats ont montré, en général, une activité antibactérienne plus élevée contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, et *Candida albicans* par rapport aux ligands cela est dû au caractère lipophile des complexes. Les résultats sont résumés dans le tableau I.3.

Tableau I.3. Les valeurs de CMI ($\mu\text{g/mL}$) pour l'activité antibactérienne des complexes I et II.

Composés	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
H_2L^1	4.0	8.0	256
H_2L^2	8.0	8.0	256
I	4.0	1.0	32.0
II	4.0	1.0.	64.0
Tétracycline	0.32	2.12	>512

En 2019 L. Abdel-Rahman et coll. [31] ont aussi effectué un travail intéressant avec un nouveau complexe d'oxovanadium (**II**) synthétisés à partir d'un ligand préparé par la condensation de la o-phénylène diamine (PN) avec le 3-éthoxysalicylaldéhyde (ES). Le schéma général de cette synthèse est illustré par la réaction **I.3** ci-après. Les deux réactifs se condensent dans l'éthanol au reflux, un précipité se forme après 2 heures de réaction pour donner le ligand dont la structure a été confirmée par analyse élémentaire, ^1H RMN et ^{13}C RMN.

Les auteurs ont ensuite fait réagir des quantités équimolaires de l'acétylacétate d'oxovanadium (**VO (acac)₂**) et du ligand sous reflux pendant 3h pour obtenir le complexe d'oxovanadium correspondant.

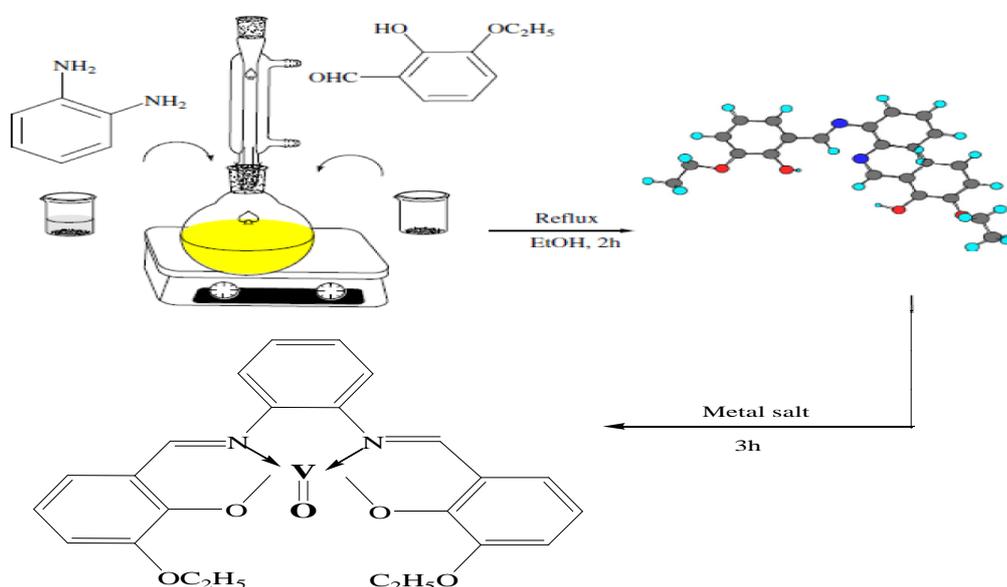


Schéma I.3. Réaction générale de synthèse du complexe d'oxovanadium [31].

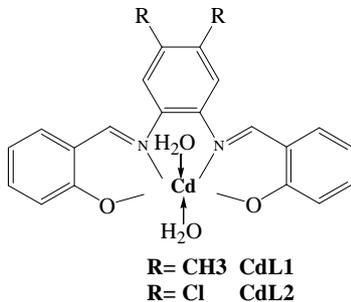
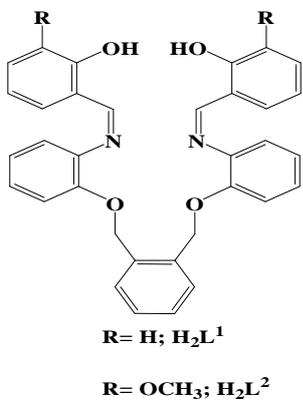
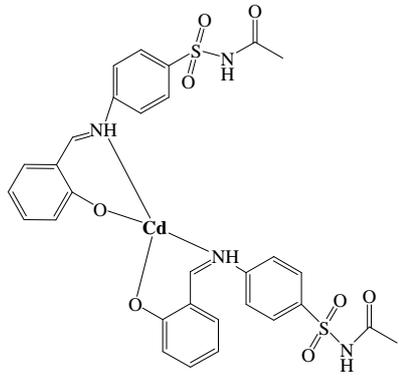
Le criblage anti-pathogène a montré que ce complexe est un parfait agent antimicrobien contre différents organismes (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*, *Candida glabrata* et *Trichophyton rubrum*). De plus, les études d'interaction avec l'ADN proposent les modes d'interaction intercalatifs et de remplacement. En outre, l'effet inhibiteur de croissance du complexe préparé pourrait augmenter pour améliorer de nouveaux médicaments thérapeutiques à base de métal.

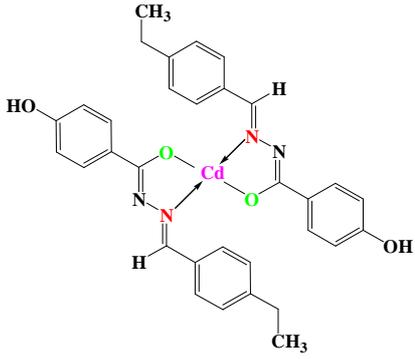
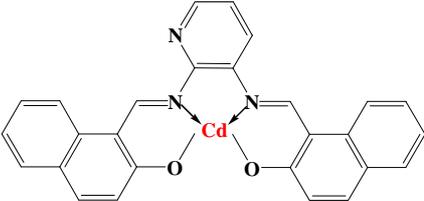
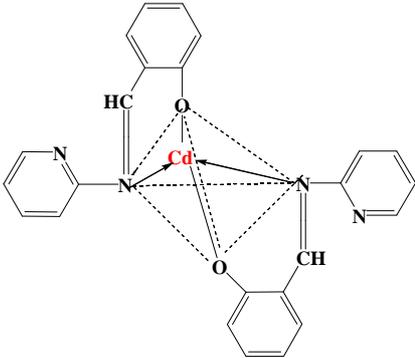
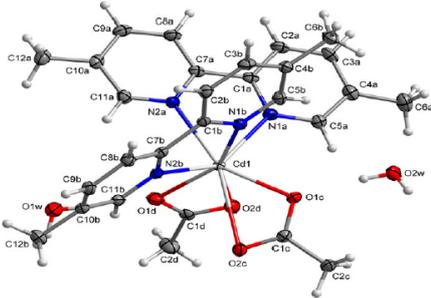
I.7.1.3. Activité antibactérienne de complexe de cadmium

Comme pour les deux premiers types de complexes étudiés (complexes de cuivre et d'oxovanadium), ce genre de complexes a montré une activité antibactérienne plus importante

que celle du ligand libre. La meilleure activité antibactérienne par rapport aux bases de Schiff non complexées est due au fait que la chélation réduit la polarité de l'ion central principalement en raison du partage partiel de la charge positive avec les groupes donneurs et de la délocalisation des électrons π dans l'ensemble de l'anneau chélate. Cette chélation augmente la nature lipophile de l'atome central qui favorise sa perméation dans les couches lipidiques de la membrane cellulaire. La plupart des complexes de cadmium (II) examinés [32-38] ont montré des activités antibactériennes importantes (tableau I.4).

Tableau I.4. Activité antibactérienne des complexes de cadmium (II)

Structures	Souches bactériennes	Concentration	Références
 <p>R = CH₃ CdL1 R = Cl CdL2</p>	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	20 mg/mL	[32]
 <p>R = H; H₂L¹ R = OCH₃; H₂L²</p>	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923) <i>B. cereus</i> (NRL B3008) <i>E. faecalis</i> (ATCC292112) <i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853) <i>P. vulgaris</i> (ATCC 8427) <i>E. coli</i> (ATCC 25922)	5 mg/mL	[33]
	<i>S. pneumonie</i> (RCMB 010010) <i>B. subtilis</i> (RCMB 010067) <i>P. aeruginosa</i> (RCMB 010043) <i>E. coli</i> (RCMB 01052)	5 mg/mL	[34]

	<p><i>B. subtilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. mutans</i> <i>E. coli</i></p>	0.75 mg/puits	[35]
	<p><i>E. coli</i> <i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i></p>	<p>10 mg/mL et 20 mg/mL</p>	[36]
	<p><i>B. cereus</i> <i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>S. dysenteriae</i></p>	50 µg/ cm	[37]
	<p><i>S. aureus</i> (ATCC 25923) <i>E. coli</i> (ATCC 25922)</p>	<p>CMI= 0.0003- 0.0125 mg/mL CMB= 0.0006- 0.0250 mg/mL</p>	[38]

S. aureus : *Staphylococcus aureus* ; *E. coli* : *Escherichia coli* ; *B. cereus* : *Bacillus cereus* ;

E. faecalis : *Enterococcus faecalis* ; *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* ;

P. vulgaris : *Proteus vulgaris* ; *S. pneumonie* : *Streptococcus pneumonie* ; *B. subtilis* : *Bacillus subtilis* ;

S. mutans : *Streptococcus mutans* ; *S. agalactiae* : *Streptococcus agalactiae* ;

S. dysenteriae : *Shigella dysenteriae*.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CMB : Concentration minimale bactéricide.

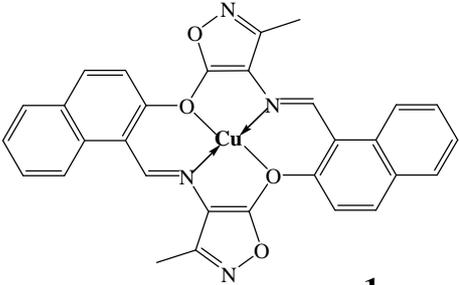
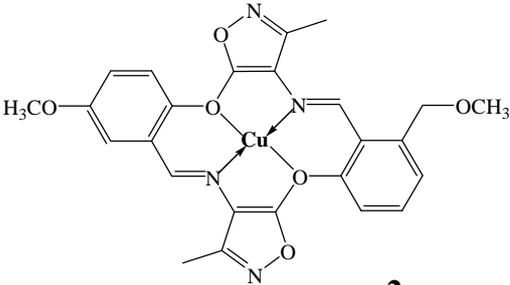
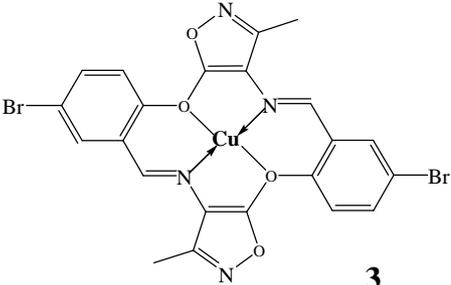
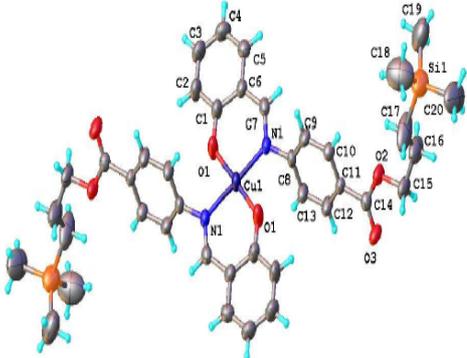
I.7.2. Activité antifongique

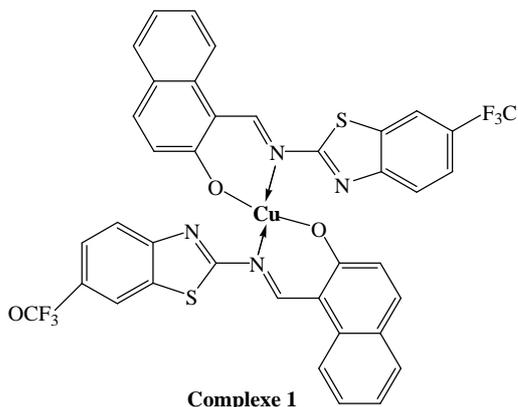
Les infections fongiques ne sont généralement pas limitées aux tissus superficiels, des infections fongiques systémiques ont été également rapportées [39]. Ceci est associé au fait que le nombre des patients à risque, y compris ceux qui ont un âge avancé ou ayant subi une intervention chirurgicale majeure, ou un traitement du cancer, devient croissant [40]. La recherche et le développement des traitements les plus efficaces des agents antifongiques sont nécessaires [41] et certains complexes bases de Schiff individuels sont considérés comme des prometteurs de médicaments antifongiques.

I.7.2.1. Activité antifongique des complexes de cuivre

De nombreux complexes de cuivre bases de Schiff très importantes sur le plan biologique possédant des activités antibactériennes et antifongiques, ont été rapportées dans la littérature. Les travaux de M. Kumar et coll. [42], M. Zaltariov et coll. [43], A. Rambabu et coll. [44], V. Radha, et coll. [45] et I. Amali, et coll. [46] rapportent l'activité microbiologique contre les champignons *A. niger*, *C. albicans*, *A. fumigatus*, *P. chrysogenum*, *Fusarium*, *S. rolfsii*, *M. phaseolina* et *A. flavus* (tableau I.5). Il a été noté qu'en plus de l'activité antifongique, les complexes possèdent aussi une activité antibactérienne significative et, dans l'ensemble, les complexes ont une meilleure activité que celle des ligands libres. Plusieurs produits contenant dans leurs structures la liaison azométhine (C=N) essentielle pour l'activité biologique, ont des activités antibactériennes, antifongiques, anticancéreuses et diurétiques remarquables. La nature de l'ion métallique dans les complexes de bases de Schiff, la présence et la séquence des sites donneurs des ligands correspondants, affectent fortement l'activité pharmacologique de ces espèces.

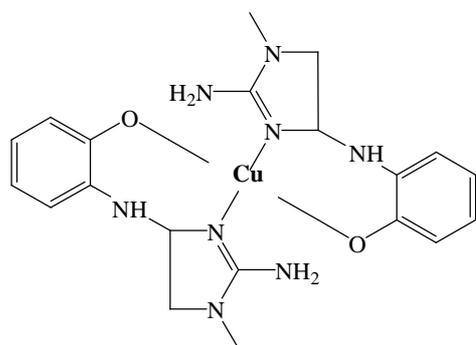
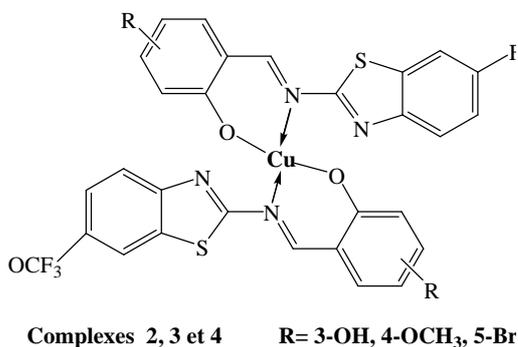
Tableau I.5. Exemples des complexes de cuivre base de Schiff inhibiteurs de croissance des champignons.

Structures	Champignons	Concentration	Références
 <p style="text-align: center;">1</p>			
 <p style="text-align: center;">2</p>	<p><i>A. niger</i> <i>C. albicans</i></p>	100 µg/mL	M. Kumar et coll. [42]
 <p style="text-align: center;">3</p>			
	<p><i>A. fumigatus</i> ATCC 66567 <i>P. chrysogenum</i> ATCC 20044 <i>Fusarium</i> ATCC 20327</p>	CMI=0.064µg/mL	M. Zaltariov et coll. [43]



S. rolfsii 500µg/mL
M. phaseolina

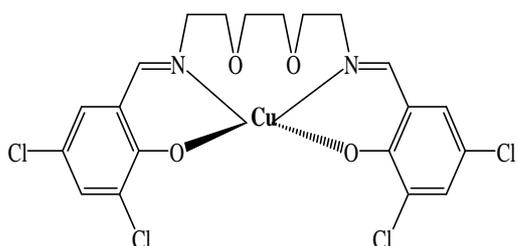
A. Rambabu et coll. [44]



C.albicans
A.niger

100µg/ml

V. Radha,et coll. [45]



A.niger
A.flavus
C.albicans

1mg/ml

I. Amaliet coll. [46]

A. niger: *Aspergillus niger* ; *C. albicans*: *Candida albicans*; *A. fumigatus*:*Aspergillus fumigatus*;
P. chrysogenum: *Penicillium chrysogenum*; *S. rolfsii*: *Sclerotium rolfsii*;
M. phaseolina: *Macrophomina phaseolina*; *A. flavus*: *Aspergillus flavus*.
CMI : Concentration minimale inhibitrice.

I.7.2.2. Activité antifongique des complexes d'oxovanadium

Au cours des deux dernières décennies, le nombre de publications sur les complexes bases de Schiff d'oxovanadium a évolué d'une manière exponentielle à cause de l'intérêt considérable en application dans différents domaines. L'étude de l'activité biologique par ces complexes a été largement décrite par plusieurs groupes de chercheurs, notamment l'activité inhibitrice des micro-organismes. Quelques travaux sur cette activité sont présentés ci-après :

En 2014, M. Sahani et coll. [47] ont fait la synthèse de nouveaux ligands base de Schiff tétradentates à site donneur N2O2 et des complexes d'oxovanadium (IV) correspondants à partir de 5- (phényle / phényle substitué) -2-hydrazino-1,3,4 thiadiazoles et indoline-2,3-dione. Le sulfate de vanadyle a servi de sel métallique à la synthèse des complexes, sa structure est représentée dans la figure I.13 ci-après.

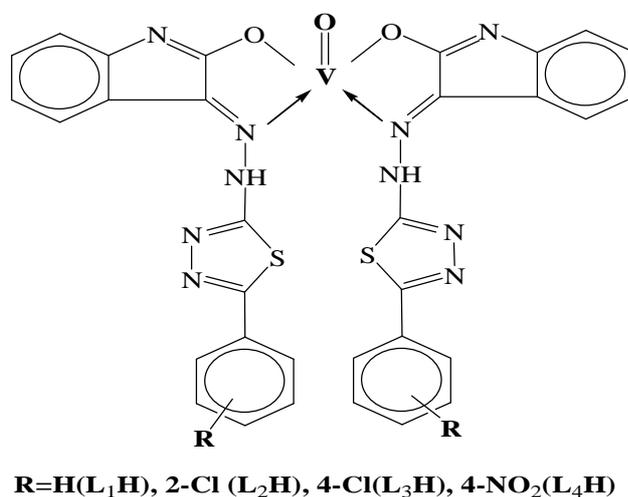


Figure I.13. Structure générale des complexes d'oxovanadium préparés par Sahani [47].

Les ligands bases de Schiff et leurs complexes d'oxovanadium (IV) ont été criblés pour leur activité contre trois micro-organismes fongiques *A. niger*, *C. falcatum* et *C. pallesece* et quatre bactéries à savoir *E. coli*, *S. typhi*, *S. aureus* et *B. subtilis*. Les résultats ont été comparés au médicament standard, il a été observé que les complexes d'oxovanadium (IV) ont une activité plus élevée que les ligands libres correspondants.

Les complexes d'oxovanadium (IV) contenant un ligand avec un substituant chlore présentent une meilleure activité que les autres composés. Tous les complexes présentent une activité légèrement supérieure contre *A. Niger* par rapport aux autres champignons. Il a été suggéré que les ligands avec le système donneur N et O pourraient inhiber la production d'enzyme, car l'enzyme, qui nécessite un groupe hydroxyle libre pour leur activité, semble être

particulièrement sensible à la désactivation par les ions des complexes. Les résultats de l'activité antifongique sont rapportés dans le tableau I.6 et la figure I.14.

Tableau I.6. L'activité antifongique des complexes d'oxovanadium (IV).

Composés	% d'inhibition en concentration $\mu\text{g/mL}$								
	<i>A. niger</i>			<i>C. pallesence</i>			<i>C. falcatum</i>		
	200	100	10	200	100	10	200	100	10
$[\text{VO}(\text{L}^1)_2]$	72.8	58.6	45.2	66.4	52.6	40.5	67.2	55.2	42.8
$[\text{VO}(\text{L}^2)_2]$	89.4	69.2	55.8	76.0	63.8	52.6	80.6	64.2	52.8
$[\text{VO}(\text{L}^3)_2]$	83.6	67.5	54.2	71.8	61.6	51.0	79.4	61.0	50.8
$[\text{VO}(\text{L}^4)_2]$	83.7	66.8	54.6	72.6	60.2	50.8	79.8	61.5	50.5
Standard	100	100	100	100	100	100	100	100	100

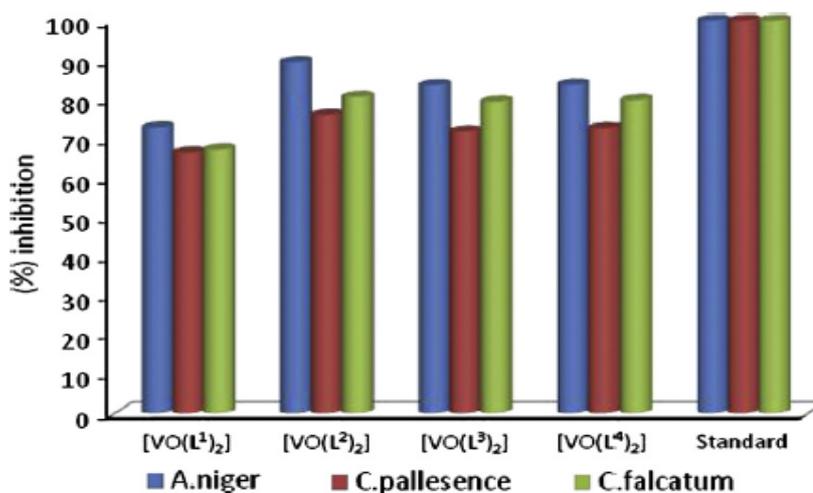


Figure I.14. Histogramme de l'activité antifongique des complexes d'oxovanadium (IV).

Une autre étude en utilisant d'autres complexes à base d'oxovanadium pour évaluer l'activité biologique notamment l'activité antifongique a été menée en 2018 par M. Shaker et coll. [48]. Les structures de ces complexes sont décrites ci-dessous:

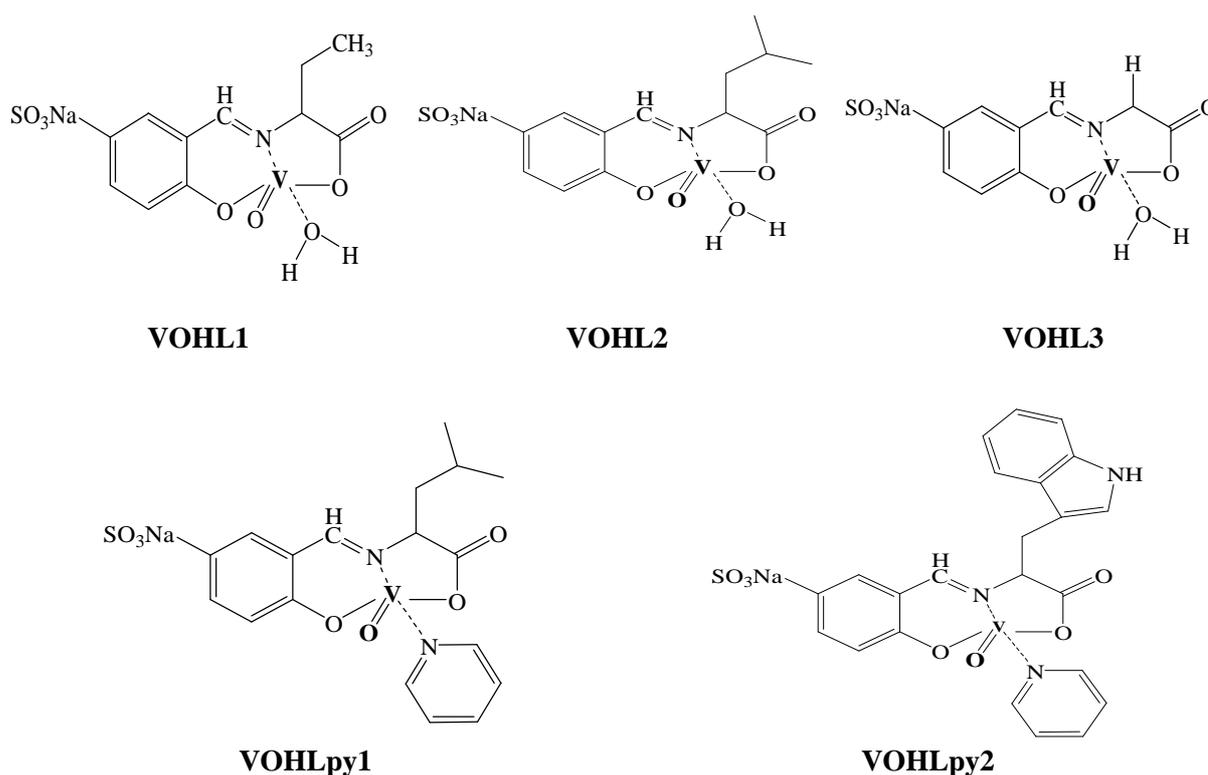


Figure I.15. Structures générales des complexes de **VO(IV)** préparés par l'équipe de M. Shaker [48].

Le screening antifongique de tous les chélates **VO** synthétisés a été étudié contre *Candida albicans*, en utilisant la méthode de diffusion des disques. Le fongicide Nystatine a été utilisé comme référence. Il a été constaté que, **VOHL3** montre une bonne activité inhibitrice. **VOHL1** et **VOHL2** présentent une activité antimicrobienne modérée, tandis que **VOHLpy1** et **VOHLpy2** ont exercé une faible inhibition fongique. De plus, la zone d'inhibition la plus élevée a été enregistrée pour **VOHL3** à deux concentrations de **20** et **40 µg/ mL**. Cette étude a montré des degrés variables d'effet inhibiteur selon la séquence suivante : **VOHL3** > **VOHL1** > **VOHL2** > **VOHLpy1** > **VOHLpy2**.

Dans la même année, le groupe de A. Palanimurugan, a publié un article sur les propriétés biologiques et l'effet inhibiteur d'un nouveau complexe d'oxovanadium, issu d'un ligand base de Schiff tétradentate [salyicylalidene-4-iminoantipyrinyl-2-iminothiazole] [49] (figure **I.16**).

La structure du complexe montre que c'est un composé mononucléaire dans lequel le centre du **VO (II)** occupe une géométrie pyramidale carrée, ce qui est confirmé par les analyses spectrales et les données de la susceptibilité magnétique.

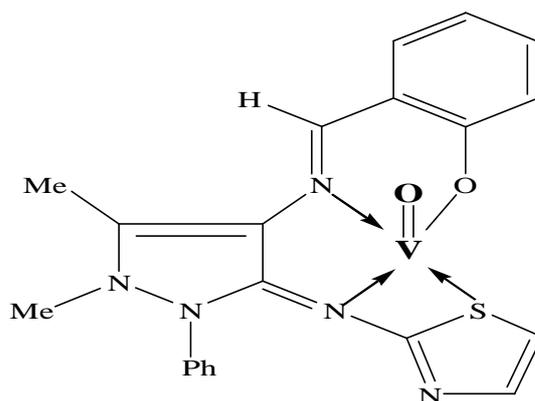


Figure I.16. Structure du complexe d'oxovanadium préparé par le groupe de A. Palanimurugan [49].

L'activité antifongique du composé étudié a été testée contre les souches fongiques suivantes ; *Candida albicans*, *Rhizoctonia bataicola*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* et *Rhizopus stolonifer* par la méthode de diffusion des puits. Les valeurs de **CMI** de la croissance des micro-organismes sont plus faibles pour le chélate métallique que pour le ligand libre. Il s'agit d'une réduction de la taille du complexe due à la coordination du ligand.

L'étude de l'activité anticancéreuse de la base de Schiff et le complexe d'oxovanadium correspondant par la méthode de dosage **MTT**, a révélé que le pourcentage d'inhibition contre la croissance de la culture de lignées cellulaires de cancer du sein (**MCF-7**) pour le chélate est plus élevé que celui la base de Schiff.

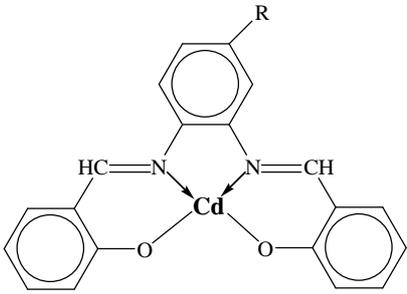
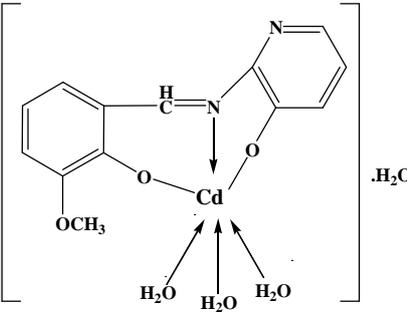
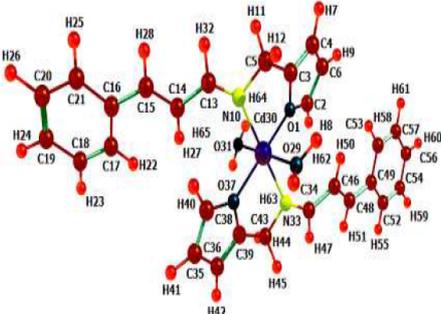
I.7.2.3. Activité antifongique des complexes de cadmium

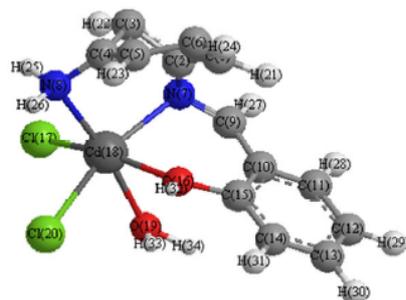
Plusieurs groupes de recherche ont focalisé leurs travaux sur cette famille de complexes en raison de leur bon pouvoir inhibiteur des microorganismes. Des études effectuées sur trois ligands base de Schiff type **N2O2** et leurs complexes d'oxovanadium et de cadmium [50] ont montré que les complexes de cadmium sont des agents antifongiques plus efficaces que les autres composés contre les champignons ; *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Aspergillus fumigates*. La différence entre les complexes de vanadium et de cadmium peut s'expliquer par une lipophilicité plus élevée des espèces de cadmium, car leur nature lipophile favorise par la suite leur perméation à travers la couche lipidique de la membrane cellulaire. De plus, les complexes de cadmium inhibent la croissance d'*Aspergillus fumigatus* plus efficacement que l'amphotéricine B et itraconazole. D'après le groupe de L. Abdel-Rahman [51] le complexe de Cd(II) synthétisé à partir de 2-amino-3-hydroxypyridine et de 3-méthoxysalicylaldéhyde a une activité antifongique modérée contre les *Aspergillus flavus*, *Getrichm candidum* et *Fusarium oxysporum*. L'équipe de Z. Abd El-Wahab [52] et l'équipe de A. El-Sonbati [53] ont testé aussi l'activité antifongique des complexes de cadmium contre les champignons ;

Aspergillus fumigatus et *Candida albicans* et ils ont observé que les complexes synthétisés montrent une activité très élevée par rapport au ligand. Cette constatation est notée pour les complexes de **Co**, **Mn**, **Cu** et **Cd** préparés en **2019** par M. Pervaiz et coll. [54] qui ont révélé que ces complexes peuvent être utilisés dans le secteur pharmaceutique comme une partie de la future recommandation en raison de leur grande capacité à tuer les microbes.

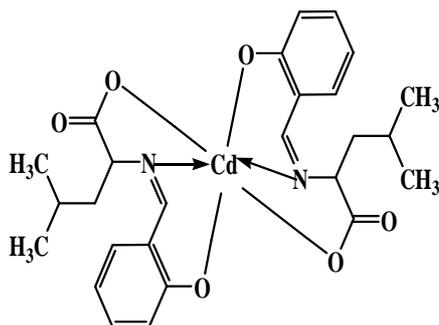
Le tableau **I.7** résume les résultats d'évaluation l'activité antifongique des complexes de cadmium.

Tableau I.7. *Activité antifongique des complexes de cadmium [50-54]*

Structures	Références
 <p data-bbox="596 1084 786 1115">R= H, CH₃ ou Cl</p>	[50]
	[51]
	[52]



[53]



[54]

I.7.3. Activité antioxydante

Un antioxydant peut être défini comme étant toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats [55]. En d'autres termes, un antioxydant est une substance qui, en faible concentration comparativement à la quantité des substances oxydables telles les espèces oxygénées réactives (ROS), retardent significativement ou préviennent l'oxydation des substrats comme les lipides, les protéines, les DNA et les carbohydrates. Les complexes bases de Schiff ont été présentés également comme agents antioxydants prometteurs.

I.7.3.1. Activité antioxydante de complexes de cuivre

S. Saleem et coll. [56] ont préparé (figure I.17.a) et évalué *in vitro* l'activité antioxydante d'une série de complexes bases de Schiff en appliquant le test de piégeage de radical libre DPPH par spectrophotométrie UV-Vis. Au cours du dépistage antioxydant, les auteurs ont remarqué une diminution de l'intensité du pic de l'absorbance et un changement de couleurs des solutions du violet au jaune, donc le complexe de cuivre a présenté une bonne activité antioxydante et peut donner un atome d'hydrogène au radical libre DPPH.

D'autre part M. Shabbir et coll. [57] ont rapporté en 2017 la synthèse et l'activité antioxydante d'une série des complexes de cuivre base de Schiff (figure I.17.b). Les composés **1,3 et 4** ont présenté une activité antioxydante modérée avec des valeurs de CI_{50} dans la gamme de **280-300 $\mu\text{g/mL}$** , alors que le complexe **2** a présenté une activité significative avec $IC_{50} = 21.7 \mu\text{g/mL}$, dans le dosage de **DPPH**.

De plus en 2018, un nouveau complexe de cuivre préparé par K. Venkateswarlu et coll. [58] (figure I.17.c) a démontré une activité antioxydante modérée en comparaison avec le standard l'acide ascorbique.

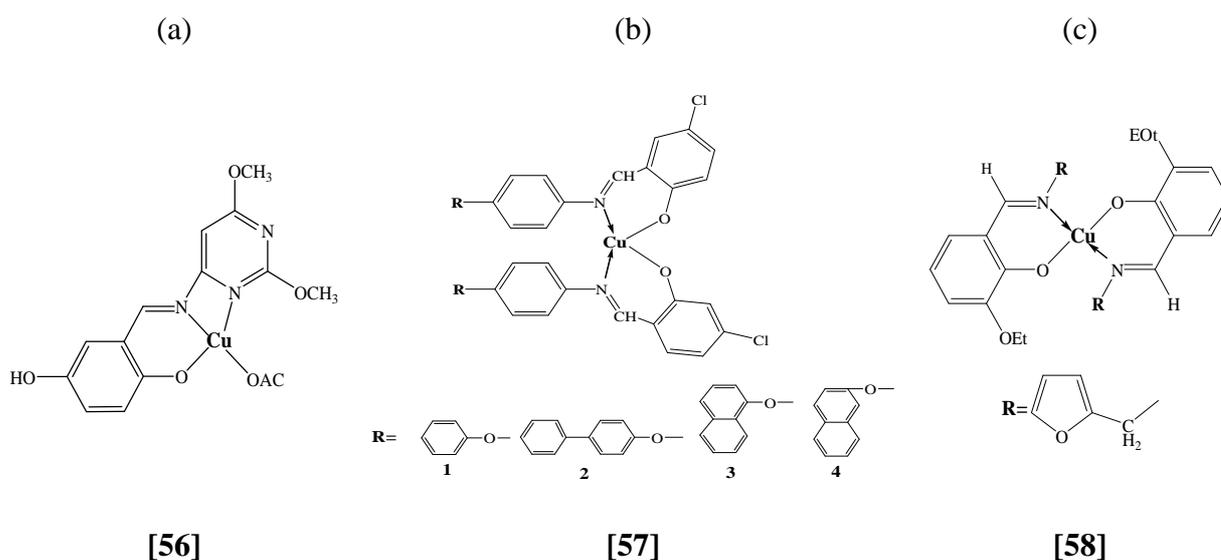


Figure I.17. Structures générale des complexes de cuivre [56-58].

I.7.3.2. Activité antioxydante de complexes d'oxovanadium

K. Savithri et coll. (2018) [59], ont réussi à synthétiser un nouveau ligand base de Schiff et ses complexes d'oxovanadium (**IV**) correspondants. La structure générale des complexes est présentée dans la figure I.18. Par la suite, ils ont évalué leur activité antioxydante en utilisant la méthode de piégeage des radicaux libres **DPPH**.

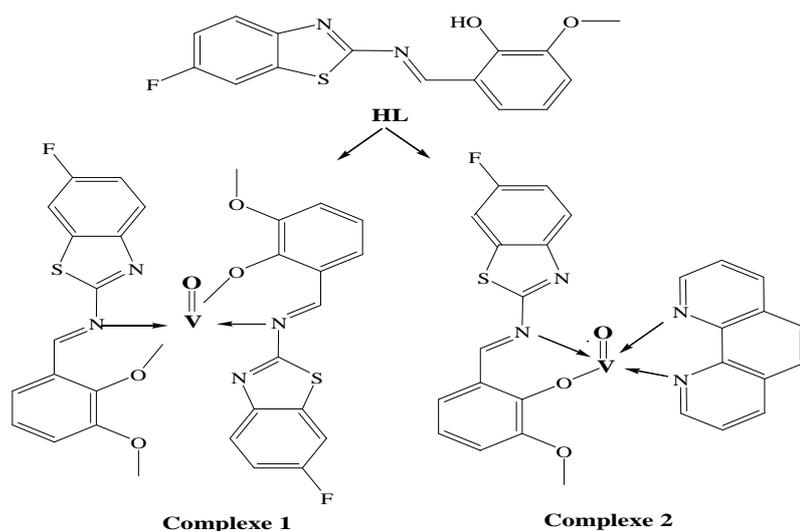


Figure I.18. Structures générales des complexes d'oxovanadium préparés par K. Savithri [59].

Les résultats ont révélé que le ligand présentait un faible potentiel de piégeage (~20,32–49,78%) dans toutes les concentrations étudiées; cependant, lors de la complexation avec les ions d'oxovanadium, l'activité antioxydante a été augmentée de manière significative (~70–73%) grâce à l'oxydation de $V^{(IV)} O^{2+}$ en $V^{(V)} O^+$ (figure I.19). Les auteurs ont constaté que le grand système conjugué et la chélation des molécules organiques avec les ions métalliques par l'azote et le groupe hydroxyle phénolique aident au piégeage des radicaux libres.

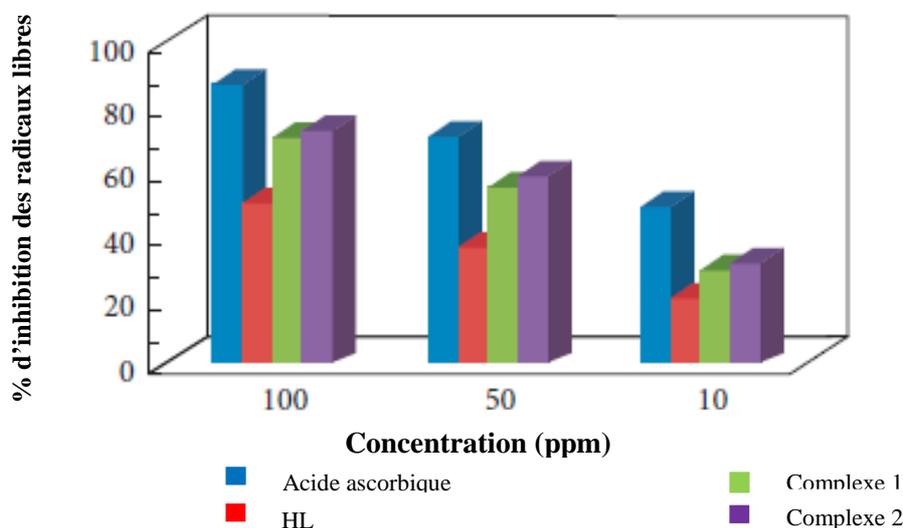


Figure I.19. Activité antioxydante du ligand base Schiff (HL) et ses complexes d'oxovanadium.

Plus récemment, P. Ghorbani et coll. [60] ont mis au point deux nouveaux complexes base de Schiff d'oxovanadium tétradentates [VO (A)] et [VO (B)] à partir de la N, N'-dipyridoxyle (1,4-butanediamine) et la N, N'-dipyridoxyle (1,2-cyclo-hexanediamine)

dans le but d'examiner leur activité antioxydante (**DPPH**) en utilisant le **BHA** comme contrôle positif. La structure générale des complexes est présentée dans la figure I.20.

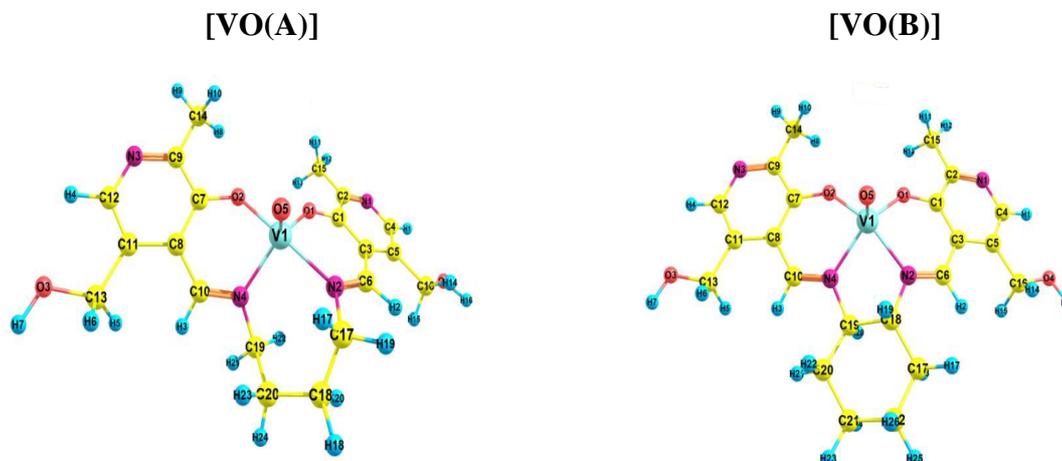


Figure I.20. Géométries optimisées des complexes [VO (A)] et [VO (B)] [60].

Les résultats ont montré que les deux complexes [VO (A)] et [VO (B)] ont des effets significatifs de piégeage des radicaux **DPPH** d'une manière dépendante de la dose, de sorte que l'activité d'élimination des radicaux **DPPH** augmente à des concentrations plus élevées des complexes. Comme la montre la figure I. 21 le complexe [VO (B)] présente une activité de piégeage plus importante que le complexe [VO (A)]. D'ailleurs, le complexe [VO (B)] exhibe un effet antioxydant plus fort que le **BHA**, qui inhibait environ 80% des radicaux **DPPH** à la plus faible concentration tandis que l'activité d'élimination des radicaux **DPPH** du complexe [VO (A)] était proche du **BHA** et la plus faible concentration de ce complexe inhibait environ 75% des radicaux **DPPH**.

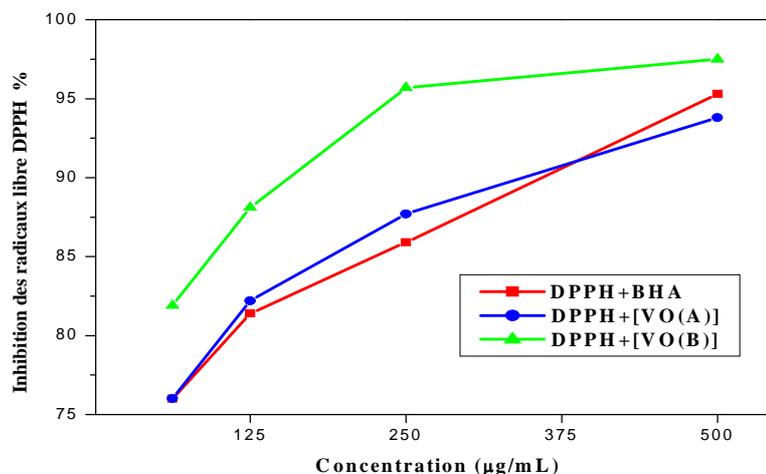


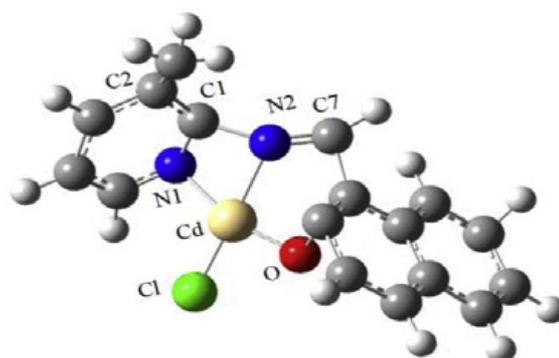
Figure I.21. Pourcentage d'inhibition des radicaux libres **DPPH** par les complexes [VO (A)], [VO (B)] et **BHA**.

I.7.3.3. Activité antioxydante du complexe de cadmium

Les complexes de base de Schiff contenant un centre métallique de cadmium ont été aussi visés par les chercheurs pour explorer leur activité antioxydante par la méthode de piégeage des radicaux libres **DPPH**. Dans cet axe on trouve des travaux intéressants, parmi lesquels on peut citer par ceux de M. Hazra et coll. [61] qui ont synthétisé un complexe luminescent tétra-coordonné de cadmium (II) [**Cd(L)Cl**], HL = (1 - [(3-méthyl pyridine-2-ylimino) -méthyl] -naphtalène-2-ol) et l'ont caractérisé par des méthodes analytiques et spectroscopiques.

La théorie fonctionnelle de la densité (**DFT**) a révélé que le complexe de cadmium (II) présente une géométrie tétraédrique déformée. La figure **I.22** suivante illustre la structure du complexe.

Figure I.22. Structure moléculaire du complexe **Cd(L)Cl**. [61]



Ce complexe est ensuite étudié pour son activité antioxydante par la méthode **DPPH**. Il a été démontré qu'une activité antioxydante, plus forte que celle du ligand correspondant, est obtenue avec une valeur IC_{50} égale à **138,0 $\mu\text{g/mL}$** (valeur IC_{50} du ligand est de **165,0 $\mu\text{g/mL}$**) (Figure.I.23)

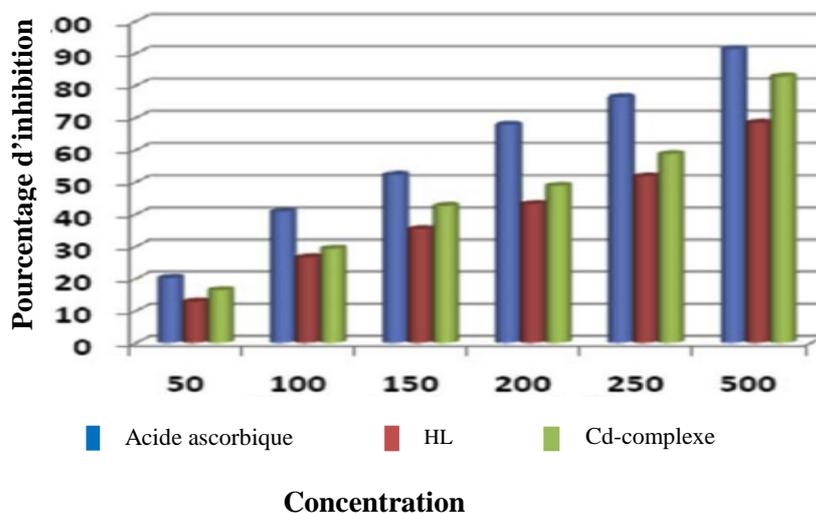
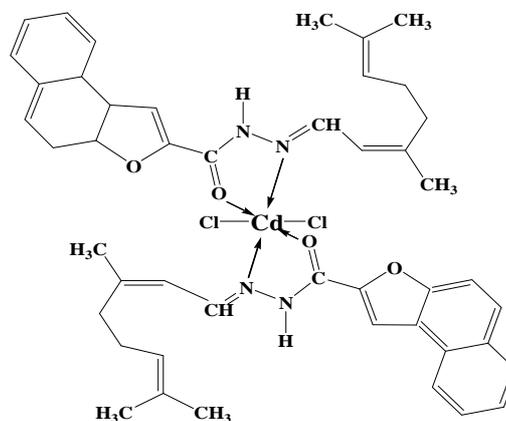


Figure I.23. Activité antioxydante du ligand base Schiff (HL) et ses complexes de cadmium [61].

M. Halliet et coll. [62] ont aussi effectué un travail intéressant avec de nouveaux complexes de cadmium (**II**) synthétisés à partir du ligand base de Schiff obtenu par condensation du citral et du naphthofuran-2-carbohydrazide dans l'éthanol sous reflux pendant **8h**. La structure globale de ce complexe est donnée dans la figure **I.24** ci-après.

Figure I.24. Structure générale du complexe de cadmium préparé par M. Halli [62].



La coordination du ligand à l'ion métallique de cadmium a été confirmée par les données analytiques, thermiques et diverses études spectrales et la faible valeur de conductance molaire mesurée en **DMF** indique que le complexe est de nature non électrolytique.

L'évaluation de l'activité inhibitrice de ce complexe a montré une activité modérée par rapport à son ligand contre les souches bactériennes suivantes : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa* et une activité antifongique supérieure à l'activité antibactérienne contre *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Cladosporium oxysporum* et *Candida albicans*.

De plus, le ligand base de Schiff et son complexe de cadmium ont été criblés pour l'activité de piégeage des radicaux libres par la méthode **DPPH**. D'après les résultats, les auteurs ont constaté que les composés synthétisés ont piégé le radical **DPPH** d'une manière dépendante de la concentration et que le complexe de **Cd (II)** a montré une activité modérée mais plus élevée que le ligand correspondant.

I.7.4. Activité anticancéreuse

Les recherches, dirigées vers une plus grande activité anti-tumorale et/ou une moindre toxicité, ont donné le jour à une nouvelle génération de dérivés en vue d'études cliniques, et afin de mieux comprendre le mécanisme d'action. Les complexes bases de Schiff ont été présentés comme agents anticancéreux prometteurs [63].

En 2016, A. El-Sonbati [64] a rapporté la synthèse et l'activité anticancéreuse de quatre complexes de **Cu (II)**, **Co(II)**, **Ni (II)** et **Cd (II)** avec une base de Schiff 3-[(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene) hydrazo]-1,3-dihydroindol-2-one.

Les auteurs ont montré que les résultats de la cytotoxicité indiquent que tous les complexes testés ont démontré une cytotoxicité puissante vis-à-vis des cellules cancéreuses **Hep G-2** (Hepatoma G-2) (cancer du foie) et une cytotoxicité modérée contre les cellules cancéreuses **MCF-7** (Michigan Cancer Foundation-7) (cancer du sein). Le ligand et le complexe cadmium ont présenté l'effet de cytotoxicité le plus élevé avec des valeurs **CI₅₀** des cellules **Hep G**, = **2 14.9 ± 1.30** et **17.3 ± 1.28 µg/mL** respectivement et **IC₅₀** des cellules **MCF-7** = **41.4 ± 3.62** et **50 ± 3,72 µg/mL**, respectivement.

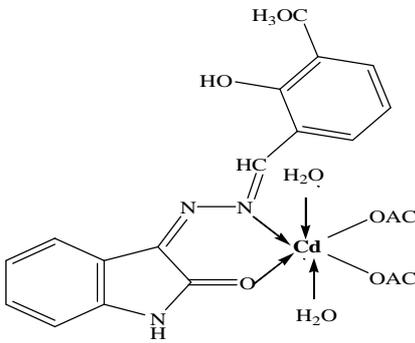
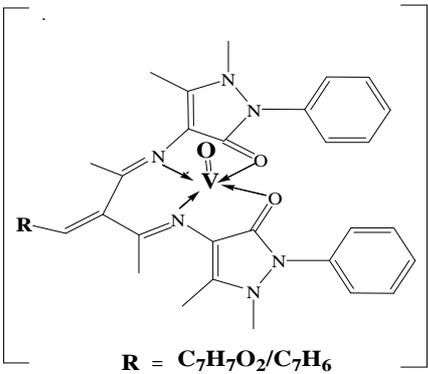
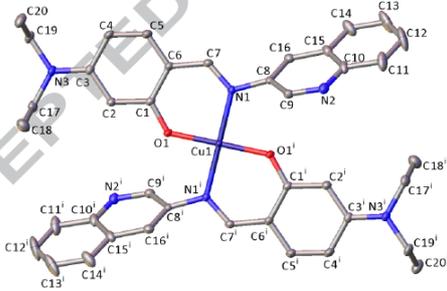
Par ailleurs, le groupe de R. Paulpandiyar [65] a publié un travail sur l'effet cytotoxique in vitro de deux complexes d'oxovanadium sur des lignées cellulaires tumorales humaines telles que **MCF7** et **HeLa** (Henrietta Lacks) (des cellules malignes cervicales humaines) par la méthode **MTT** (Tetrazolium Measuring).

Il a été remarqué que la cytotoxicité in vitro de ces complexes était supérieure à celle du cisplatine (médicament standard). Ces résultats suggèrent que ces complexes se révèlent être des agents cytotoxiques potentiel contre les cellules cancéreuses **HeLa** et **MCF-7**.

De même T. Thirunavukkarasu et coll (2018) [66] ont utilisé un nouveau complexe de cuivre obtenu à partir de la réaction du 4 (diéthylamino) -3-quinolin-3-yliminométhyl-2-phénol avec **[CuCl₂ (PPh₃)₂]** pour étudier leur cytotoxicité contre les cellules cancéreuses **A-549** (cancer du poumon) et **MCF-7** (cancer du sein), en utilisant la méthode de dosage **MTT**. Les résultats obtenus montrent que le complexe de cuivre présente une activité anticancéreuse significative comme en témoignent les valeurs **IC₅₀** par rapport à la doxorubicine et au cisplatine (médicaments anticancéreux).

Le tableau **I.8.** ci-après rapporte les structures des complexes étudiées pour leurs activités anticancéreuses.

Tableau I.8. Structures des complexes étudiés pour leurs activités anticancéreuses.

Structures	Références
	[64]
 <p style="text-align: center;">$R = C_7H_7O_2/C_7H_6$</p>	[65]
	[66]

I.8. Application des bases de Schiff et leurs complexes en catalyse

En plus de leurs utilisations potentielles dans le domaine biologique, les complexes de base de Schiff présentent plusieurs centres d'intérêt dans des domaines intéressants tels que la catalyse chimique. Depuis plusieurs années les chercheurs se sont intéressés à l'étude de l'application des complexes de base de Schiff dans le domaine de la catalyse homogène et hétérogène, en introduisant plusieurs facteurs tels que, la nature de l'ion métallique, les sites de coordination, et le type de ligand base de Schiff [67]. Dans ce contexte et dans le cadre de développement des nouveaux catalyseurs plus performants, des complexes de métaux de

transition et particulièrement les tétradentates, ont été synthétisés et étudiés par notre laboratoire [68,69].

Des complexes de métaux de transition à base du métal **M** (**Mn**, **Co**, **Ni**, **Cu** et **Zn**) avec la base de Schiff tridentate ONO synthétisée par la condensation du salicylaldéhyde avec le 2-aminophénol ont montré une activité catalytique importante pour l'oxydation du benzaldéhyde en l'acide benzoïque très import, en particulier dans l'industrie [70].

T. A. Alsalim et coll. [71] ont rapporté que les complexes d'oxovanadium étudiés et testés pour l'oxydation de la benzoïne en benzile en utilisant H_2O_2 comme oxydant, ont montré que ces systèmes catalytiques sont à la fois hautement actifs et sélectifs pour l'oxydation de la benzoïne. Les effets du temps, du solvant et de la température ont été optimisés pour obtenir un rendement maximum. Une autre étude, utilisant un autre catalyseur à base d'oxovanadium dans la réaction d'époxydation du cyclohexène, en présence de H_2O_2 dans l'**acétonitrile**, a été menée en 2016 par D. Godhani et coll [72]. Il a été établi que les complexes purs sont des catalyseurs efficaces comparables à leurs homologues hétérogènes pour l'oxydation du cyclohexène avec H_2O_2 . Les complexes **CuL** et **CuL-NaY** ont une activité catalytique potentielle pour l'oxydation des oléfines sous forme homogène et hétérogène. Les deux catalyseurs ont montré la plus grande efficacité dans **CH₃CN** comme solvant et l'hydroperoxyde de tert-butyle (**TBHP**) comme oxydant [73].

I.9. Conclusion

Au cours de cette étude bibliographique nous avons mis en évidence l'importance de l'activité des bases de Schiff et leurs complexes en biologie, ce qui montre que leur synthèse ne cesse de s'accroître d'après la littérature. Toutefois, l'activité biologique des composés bases de Schiff mérite une étude plus approfondie. Bien que la recherche sur ce sujet soit à son début, un certain nombre de rapports qui tentent de divulguer les effets des bases de Schiff sur les agents pathogènes d'intérêt clinique, ont été récemment rapportés. Les bases de Schiff se sont révélées être des pistes prometteuses pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficaces. Les progrès dans ce domaine, nécessitent une analyse des relations structure/activité des bases de Schiff, ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.

Références

- [1] K. Dhahagani, M.P. Kesavan, G.V. Kumar, L. Ravi, G. Rajagopal, J. Rajesh, *Mater. Sci. Eng. C* **90** (2018) 119-130.
- [2] V.P. Radha, S.J. Kirubavathy, S. Chitra, *J. Mol. Struct.* **1165** (2018) 246-258.
- [3] K. Venkateswarlu, M.P. Kumar, A. Rambabu, N. Vamsikrishna, S. Daravath, K. Rangan, Shivaraj, *J. Mol. Struct.* **1160** (2018) 198-207.
- [4] U. Kendur, G.H. Chimmalagi, S.M. Patil, K.B. Gudasi, Ch.S. Frampton, C.V. Mangannavar, I.S. Muchchandi, *J. Mol. Struct.* **1153** (2018) 299-310.
- [5] Y.T. Liu, J. Sheng, D.W. Yin, H. Xin, X.M. Yang, Q.Y. Qiao, Z.J. Yang, *J. Organomet. Chem.* **856** (2018) 27-33.
- [6] A. B.Gündüzalp, I. Özsen, H. Alyar, S.Alyar, N.Özbek, *J. Mol. Struct.* **1120** (2016) 259-266.
- [7] M. Shabbir, Z.Akhter, I.Ahmad, S. Ahmed, M. Bolte, H. Ismail, B. Mirza, *Inorg. Chim. Acta* **463** (2017) 102–111.
- [8] P. Allain, *Les médicaments* .3^{ème} éditions (2000) p 500.
- [9] C. Hejl, C. Vrignaud, C. Garcia, F. Ceppa, *Pathologie Biologie* **57** (2009) 272–279.
- [10] B.R. Nechay, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **24** (1984) 501-524.
- [11] Z. Guo, S. Angew, *Chem. Int. Ed.* **38** (1999) 1512-1531.
- [12] A. Alma, B. Tasso, F. Novelli, F. Sparatore, *Drug Discovery Today* **14** (2009) 500-508.
- [13] C. Hartinger, P. J Dyson. *Chem. Soc. Rev.* **38** (2009) 391-401.
- [14] K. H. Thompson, C. Orvig, *Coord. Chem. Rev* **219-221** (2001) 1033-1053.
- [15] D. Rehder, *Inorg. Chem. Commun.* **6** (2003) 604- 617.
- [16] H. Pasdar, *Molecules.* **22** (2017) 2125-2137.
- [17] D. Prescott, J. Willey, L. Sherwood, C. Woolverton, *Microbiologie*. 5^{ème} édition. (Traduction de J. Coyette, J. Jeseleau , R. Perraud), De Boeck Supérieur (2018), Louvain-la-Neuve.
- [18] C. Delarras, *Pratique de microbiologie de laboratoire, recherche des bactéries et de levures –moisissure* 2^{ème} édition. Lavoisier, (2014), Paris.

- [19] D. Guillemot, Consommation d'antibiotiques et résistance des bactéries, *Pour la science* **331** (2005) 82-87.
- [20] Bactériologie, Niveau DCEM1, service de bactériologie, Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie, (2002-2003) p 1-122.
- [21] B. Demoré, M. Grare, R. Duval. *Pharmacie clinique et thérapeutique* 4^{ème} édition. Chapitre 40 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation, Elsevier Masson; 2012, Paris.
- [22] K. S. Munawar, S. M. Haroon, S. A. Hussain, H. Raza, *Basic and applied sciences*. **14** (2018) 217-229.
- [23] S.O. Bahaffi, A.A. Abdel Aziz, M.M. El-Naggar, *J. Mol. Struct.* **120** (2012) 188-196.
- [24] S. Ilhan, H. Baykara, M.S. Seyitoglu, A. Levent, S. Ozdemir, A. Dundar, A. Oztomsuk, M.H. Cornejo, *J. Mol. Struct.* **1075** (2014) 32–42.
- [25] V.A. Joseph, J.H. Pandya, R.N. Jadeja, *J. Mol. Struct.* **1081** (2015) 443-448.
- [26] Z. Tohidyan, I. Sheikhshoaie, M. Khaleghi, J.T. Mague, *J. Mol. Struct.* **1134** (2017) 706-714.
- [27] S. Alimirzaei, M. Behzad, Sh. Abolmaali, Z. Abbasi, *J. Mol. Struct.* **1200** (2020) 127-148.
- [28] N. Raman, A. Kulandaisamy, Ch. Thangaraja, *Trans. Metal. Chem.* **28** (2003) 29–36.
- [29] A. Vijayaraj, R. Prabu, R. Suresh, N. Mathivanan, V. Narayanan, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Met. Chem.* **45** (2015) 1647–1654.
- [30] Y. J. Han, L. Wang, Q. B. Li, and L. W. Xue, *Rus. J. Coord. Chem.* **43** (2017) 612–618.
- [31] L. H. Abdel-Rahman, A.M. Abu-Dief, A.H. Abdel-Mawgoud, *J. King Saud Univ. Sci.* **31** (2019) 52–60.
- [32] O.M. Ali, *Spectrochim. Acta A* **121** (2014) 188–195.
- [33] H. Keypour, A. Shoostari, M. Rezaeivala, F. O. Kup, H. A. Rudbari, *Polyhedron*. **97** (2015) 75-82.
- [34] A.S. Abu-Khadra1, R.S. Farag, A. M. Abdel-Hady, Amr. *J. Anal. Chem.* **7** (2016) 233-245.

- [35] N.B. Gopal Reddy, P. M. Krishna, S.S. Kumar, Y.P. Patil, M. Nethaji, *J. Mol. Struct.* **1137** (2017) 543-552.
- [36] L. Abdel-Rahman, N.M. Ismail, M. Ismael, A. M. Abu-Dief, E. A. Ahmed, *J. Mol. Struct.* **1134** (2017) 851-862.
- [37] M. M. Hossain, M. Abdul Bashar, M. N. Khan, P. K. Roy, M. Abdul Mannan, M. Siddik Ali, M. A. Farooque, *Amer. J. Appl. Chem.* **6** (4) (2018) 147-155.
- [38] T. Kondori, N. Akbarzadeh, K. Abdi, M.D. Sek, V. Eigner, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **38** (2019) 236- 247.
- [39] S. Sundriyal, R. K. Sharma, R. Jain, *Curr. Med. Chem.* **13** (2006) 35-1321.
- [40] M. Nucci, K. A. Marr, *Clin. Infect. Dis.* **41** (2005) 521-526.
- [41] C. B. Martins, D. L. Silva, A. M. Neres, T. F. Magalhaes, G. A. Watanabe, L. V. Modolo, *Antimicrob. Chemother.* **37** (2009) 666-672.
- [42] M.P. Kumar, S. Tejaswi, A. Rambabu, V. A. Kalalbandi, Shivaraj, *Polyhedron.* **102** (2015) 111-120.
- [43] M.F. Zaltariov, M. Cazacu, M. Avadanei, S. Shova, M. Balan, N. Vornicu, A. Vlad, A. Dobrov, C.D. Varganici, *Polyhedron.* **100** (2015) 121-131.
- [44] A. Rambabu, M.P. Kumar, S. Tejaswi, N. Vamsikrishna, Shivaraj, *J. Photochem. Photobiol.* **B 165** (2016) 147-156.
- [45] V.P. Radha, S.J. Kirubavathy, S. Chitra, *J. Mol. Struct.* **1165** (2018) 246-258.
- [46] I. B. Amali, M. P. Kesavan, V. Vijayakumar, N. I. Gandhi, J. Rajesh, G. Rajagopal, *J. Mol. Struct.* **1183** (2019) 342-350.
- [47] M.K. Sahani, U. Yadava, O.P. Pandey, S.K. Sengupta, *Spectrochim. Acta, Part A* **125** (2014) 189–194.
- [48] M.S. Adam, H. Elsayy, *Photochem. Photobiol* **B184** (2018) 34-43
- [49] A. Palanimurugan, A. Kulandaisamy, *J. Organomet. Chem.* **861** (2018) 263-274.
- [50] S. Belaid, O. Benali-Baitich, G. Bouet, A. Landreau, *Chem. Pap.* **69** (2015) 1350–1360.
- [51] L. H. Abdel-Rahman, A.M. Abu-Dief, R. M. El-Khatib, S. M. Abdel-Fatah, *Bioorg. Chem.* **69** (2016) 140–152.
- [52] Z. H. Abd El-Wahab, O.M. Ali, B. A. Ismail, *J. Mol. Struct.* **1144** (2017) 136-146.

- [53] A.Z. El-Sonbati, W.H. Mahmoud, G. G. Mohamed, M.A. Diab, Sh.M. Morgan, S.Y. Abbas, *Appl. Organometal. Chem.* (2019) e5048.
- [54] M. Pervaiz, I. Ahmad, M. Yousaf, S.Kirn, A. Munawar, Z. Saeed, A. Adnan, T. Gulzar, T. Kamal, A. Ahmad, A. Rashid, *Spectrochim. Acta, Part A* **206** (2019) 642–649
- [55] B. Bayala, Etude des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, antiprolifératives et anti-migratoires des huiles essentielles de quelques plantes médicinales du Burkina Faso sur des lignées cellulaires du cancer de la prostate et de glioblastomes (2014) thèse de doctorat, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II.
- [56] S. S. Saleem, M. Sankarganesh, P.A. Jose, K. Sakthikumar, L. Mitu, J. D.Raja1, *J. chem.*(2017) ID 3831507- 8.
- [57] M. Shabbir, Z. Akhter, H. Ismail, B. Mirza, *J. Mol. Struct.* **1146** (2017) 57-61.
- [58] K. Venkateswarlu, M.P. Kumar, A. Rambabu, N. Vamsikrishna, S. Daravath, K. Rangan, Shivaraj, *J. Mol. Struct.* **1160** (2018) 198-207.
- [59] K. Savithri, H. D. Revanasiddappa, *Bioinorg. Chem. Appl.* (2018) 1-12.
- [60] P. Ghorbani, S. A. Beyramabadi, M. Homayouni-tabrizi, P. Yaghmaei, *J. Serb. Chem. Soc.* **84** (2019) 1–16.
- [61] M. Hazra, T. Dolai, S. Giri, A. Patra, S. K. Dey, *J. Saudi Chem. Soc* **21** (2017) S445–S456.
- [62] M.B. Halli, R.B. Sumathi, *Arab. J. Chem.* **10** (2017) S1748–S1759.
- [63] C.C. Chang, W.C. Chen, T.F. Ho, H.S. Wu, Y.H. Wei, *J. Biosci..Bioeng.* **111** (2011) (5):501-11.
- [64] A.Z. El-Sonbati, M.A. Diab, A.A. El-Bindary, M.I. Abou-Dobara, H.A. Seyam, *J. Mol. Liq.* **218** (2016) 434–456.
- [65] R. Paulpandiyam, N. Raman, *Bioorg. Chem.* **73** (2017) 100–108.
- [66] T. Thirunavukkarasu, H.A. Sparkes, K. Natarajan, V.G. Gnanasoundari, *Inorg. Chim. Acta.* **473** (2018) 255-262.
- [67] K.C. Gupta, A.K. Sutar, *Coord. Chem. Rev.* **252** (2008) 1420–1450.
- [68] K. Ouari, A. Ourari, J. Weiss, *J. Chem. Crystallogr.* **40** (2010) 831–836.

- [69] S. Dekar, K. Ouari, S. Bendia, D. Hannachi, J. Weiss, *J. Organomet. Chem.* **866** (2018) 165-176.
- [70] A. A. Abdel Aziz, A.N. M. Salem, M.A. Sayed, M.M. Aboaly, *J. Mol. Struct.* **1010** (2012) 130–138.
- [71] T. A. Alsalim, J.S Hadi, O.N .Ali, H.S. Abbo, S. J. Titinchi, *J. Chem. Cent.* **7** (2013) 1-8.
- [72] D. R. Godhani, H. D. Nakum, D. K. Parmar, J. P. Mehta, N. C. Desai, *J. Mol. Catal. Chem.* **415** (2016) 37-55.
- [73] M. Lashanizadegan, R. K. Alavijeh, M. Sarkheil, *Reac. Kinet. Mech. Cat.* (2017) 1-13.

CHAPITRE II

SYNTHESE ET CARACTERISATION DES LIGANDS BASE DE SCHIFF ET DE LEURS COMPLEXES

II. Synthèse et caractérisation des ligands base de Schiff et de leurs complexes

II.1. Introduction

Le présent chapitre est réservé à la partie synthèse et caractérisation spectroscopique des complexes base de Schiff. Nous décrirons, en premier, les modes de synthèse des ligands bases de Schiff non symétriques (H_2L^1) et (H_2L^2) en vue d'accéder aux complexes des métaux de transition correspondants **VO(IV)**, **Cu(II)** et **Cd(II)**. L'identification des produits synthétisés a été effectuée par des méthodes spectroscopiques classiques telles que : la spectroscopie infra-rouge (**FT-IR**), la spectrophotométrie ultraviolet-visible (**UV-Vis**), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (^1H RMN), la spectrométrie de masse (**SM**) et la diffraction par rayons **X** (**DRX**). La pureté des produits préparés était contrôlée par chromatographie sur couche mince (**CCM**).

II.2. Produits et solvants utilisés

Tous les produits chimiques, réactifs et solvants, utilisés pour la préparation des ligands bases de Schiff et des complexes de métaux de transition correspondants, sont de provenance Sigma-Aldrich.

- Salicyladéhyde, 5-bromo-salicyladéhyde, 2,3-diamino-pyridine, ont utilisés sans purification préalable.

- Les sels métalliques : acétyl-acétonate d'oxovanadium, acétate de cuivre (**II**), acétate de cadmium(**II**), sont à leur tour utilisés sous leur forme commerciale.

- Les solvants : méthanol, dichlorométhane, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, ont aussi utilisés sans purification préalable.

II.3. Techniques et appareillages utilisés

II.3.1. Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés sur **banc de Köfler-7797**. La détermination du point de fusion est une donnée physique d'une substance.

II.3.2. Conductivité molaire

La conductivité molaire des ligands et des complexes métalliques a été mesurée à l'aide d'un conductimètre **Meter Lab CDM-210**, à la température ambiante sur des solutions de concentrations égales à 10^{-3} M.

II.3.3. Analyses élémentaires

Les microanalyses ont été effectuées sur un appareil **Elementar Vario EL-III CHNSO** (Institut Européen de Chimie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg, France).

II.3.4. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La pureté des ligands et des complexes synthétisés a été contrôlée par **CCM** en utilisant des plaques en gel de silice et le mélange dichlorométhane/méthanol comme éluant. Les taches sont révélées après migration en utilisant une lampe UV ou de l'iode bisublimé.

II.3.5. Spectroscopie électronique

Les spectres électroniques ont été effectués sur un **Shimadzu Spectrophotomètre UV-1800**, en utilisant des cuves de quartz de **1 cm** d'épaisseur. Les spectres sont enregistrés dans une solution de **DMF 10^{-4} M** dans à l'intervalle de **200 à 800 nm**.

II.3.6. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sous forme de pastilles de **KBr**, sur un **Shimadzu FTIR IR-Affinity-1** spectrophotomètre entre **4000 cm^{-1}** et **400 cm^{-1}** .

II.3.7. Spectrométrie de masse (MS)

Pour renforcer l'identification des structures, ces ligands et complexes correspondants ont fait l'objet d'une étude par spectrométrie de masse pour mettre en évidence les masses moléculaires. C'est dans un spectromètre **Bruker Daltonics Data Analysis 3.1** que ces analyses ont été menées.

Nos produits ont été soumis à la spectrométrie de masse en mode **MALDI-TOF** (Matrix Assisted Laser desorption/Ionisation – Time Of Flight). Cette technique permet l'ionisation de l'échantillon solide, dispersé sur la surface d'une plaque métallique (cible) désorbé par Laser depuis une matrice tel que le dithranol.

II.3.8. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

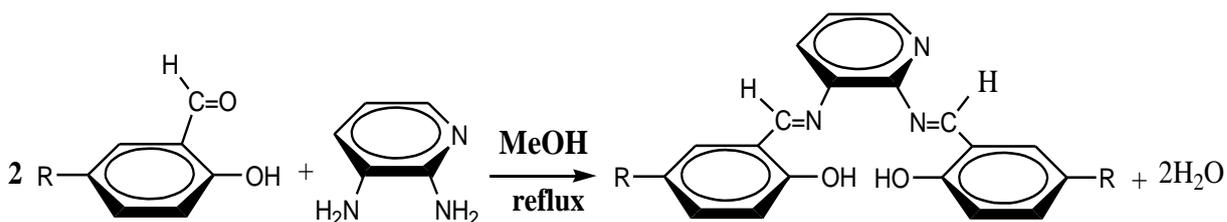
Les spectres ^1H -RMN des ligands sont enregistrés à l'aide d'un spectromètre **Bruker Avance** (300 et 400 MHz) à 297 K. Le solvant deutéré utilisé pour les ligands est le CDCl_3 à cause de leur solubilité et stabilité dans ce solvant, d'autant plus que les signaux du résidu du solvant non deutéré apparaissent loin de ceux de l'échantillon ce qui permet leur discernement. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à la référence interne le tétraméthylsilane (TMS).

II.3.9. Diffraction des rayons X

L'obtention d'un monocristal pour le complexe CuL^2 nous a permis de déterminer la structure moléculaire par **DRX** à l'aide du diffractomètre **Nonius Kappa-CCD**. Le diffractomètre est également muni d'un système cryoscopique à azote liquide et d'un monochromateur à lame de graphite selon le mode de balayage $\omega/2\theta$ utilisant la radiation $\text{K}\alpha$ de Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) à 173 K dans un domaine angulaire en θ allant de 1.64° à 27.43° . L'analyse cristallographique a été faite sur un monocristal de dimensions $0.20 \times 0.15 \times 0.10 \text{ mm}^3$. Une correction semi empirique a été appliquée à l'absorption en utilisant le logiciel de routine **MUL scan ABS – PLATON**.

II.4. Synthèse des bases de Schiff

Les deux ligands bases de Schiff H_2L^1 et H_2L^2 sont synthétisés selon la méthode classique décrite dans la littérature [1]. Le schéma réactionnel de la synthèse est représenté par la réaction suivante :



$\text{R}=\text{H}$, (H_2L^1), N, N'-bis salicylidène-2,3-diaminopyridine.

$\text{R}=\text{Br}$, (H_2L^2), N, N'-bis (5-bromosalicylidène)-2,3-diaminopyridine.

On dissout **1 mmole (0.109 g)** du 2,3-diaminopyridine dans **5 ml** de méthanol (MeOH), que l'on place dans un ballon bicol à fond rond de **50 ml**. A cette solution, sous agitation magnétique, on ajoute goûte à goûte, et l'aide d'une pipette de pasteur, de **2 mmole** de

salicylaldéhyde (**0.244 g**), ou de son dérivé bromé (5-bromosalicylaldéhyde) (**0.402 g**) dissout dans **5 ml** de méthanol. Les mélanges sont agités pendant deux heures et porté à reflux sous atmosphère d'azote, des précipités sont observés à la fin de la réaction. Les bruts réactionnels sont ensuite filtrés, lavés **2** fois au méthanol, puis **3** fois à l'étherdiéthylique.

La pureté des ligands est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant le dichlorométhane/méthanol ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: **9.5/0.5**, v/v) comme éluant. Les ligands sont séchés sous vide pendant une nuit.

Les températures de fusion de H_2L^1 et H_2L^2 sont respectivement **160 °C** et **>250 °C**. Le rendement est estimé à **82.75%** pour H_2L^1 et à **72.80%** pour H_2L^2 .

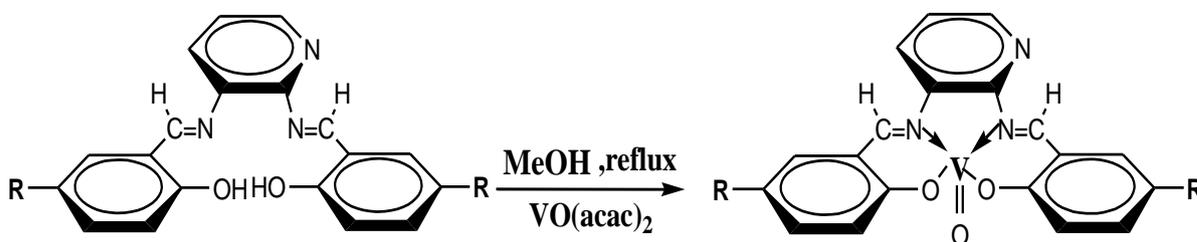
II.5. Synthèses des complexes métalliques

Dans notre synthèse, deux voies peuvent être utilisées. La première consiste à faire une synthèse du ligand d'abord ensuite le complexe (à partir du ligand) en se basant sur des méthodes classiques [2]. La deuxième est une synthèse directe « template » [3] qui consiste à faire une synthèse, en une seule étape, en mélangeant à la fois des dérivés de l'aldéhyde, des dérivés de diamine et le sel métallique, la réaction se fait sous agitation et sous reflux pendant **4** heures.

Une série de synthèses est réalisée, en utilisant des sels de métaux de transition : acétylacétonate d'oxovanadium, acétate de cuivre, acétate de cadmium. Cette procédure nous a permis d'obtenir une série des complexes (ML^1 et ML^2).

II.5.1. Synthèse des complexes d'oxovanadium

Pour la synthèse des complexes d'oxovanadium, nous avons suivi la méthode classique. La synthèse se fait selon le schéma réactionnel ci-dessous



R= H, VOL¹

R=Br, VOL²

La synthèse des deux complexes d'oxovanadium, VOL^1 et VOL^2 consiste à dissoudre, dans un ballon bicol de **50 ml** muni d'un réfrigérant, **0.5 mmole** de ligand H_2L^1 (**0.158 g**) ou

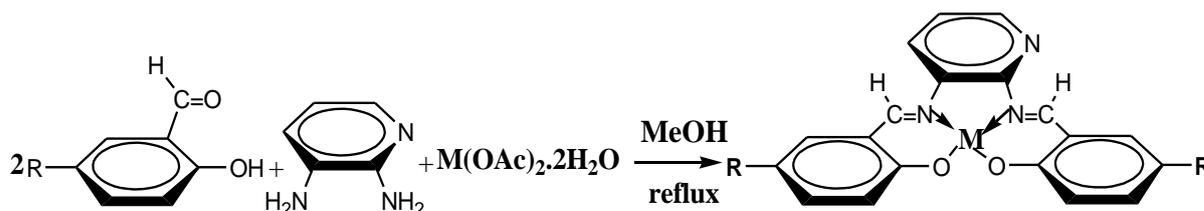
0.5 mmole H_2L^2 (0.237 g) dans **5 ml** du méthanol. **0.5 mmole (0.132 g)** de la solution du sel de vanadium sous forme acétylacétonate (**VO (acac)₂**); dissoute dans **5 ml** de méthanol, sont ajoutés goutte à goutte à la solution. Un changement de couleur est observé dès le contact des deux composés.

Les mélanges réactionnels sont laissés sous agitation magnétique et au reflux pendant trois heures. Les précipités formés sont récupérés par filtration, lavés **2x3 ml** au méthanol puis **2x3 ml** à l'éther diéthylique. La pureté des deux complexes est contrôlée par **CCM**.

Les rendements obtenus de **VOL¹** et **VOL²** sont respectivement **95.15** et **86.59 %** et les points de fusion des deux complexes d'oxovanadium sont supérieurs à **250 °C**.

II.5.2. Synthèse des complexes de cuivre et de cadmium

Pour la synthèse des complexes de cuivre et de cadmium, nous avons utilisé la synthèse directe « template ». La synthèse est illustrée par le schéma réactionnel suivant :



Dans un ballon bicol, on met **1 mmole (0.109 g)** du 2,3-diaminopyridine et **2 mmole** de (**0.244 g**) salicylaldéhyde, ou de son dérivé bromé (5-bromosalicylaldéhyde) (**0.402 g**) dissoute dans **10 ml** méthanol, puis on ajoute **1mmol** d'acétate de cuivre **Cu(OAc)₂ (0.181 g)** ou d'acétate de cadmium **Cd(OAc)₂·2H₂O (0.266 g)** dissout dans **10 ml** de méthanol. Les mélanges réactionnels sont laissés au reflux sous agitation magnétique et sous azote pendant **4** heures. Les produits formés sont récupérés par filtration, lavés **2x3 ml** de méthanol et **2x3 ml** d'éther diéthylique et séchés sous vide pendant une nuit. Des précipités marron foncé, marron se sont formés pour les complexes **CuL¹** et **CuL²** respectivement et des précipités de couleur orange sont obtenus pour les deux complexes de cadmium. La pureté des complexes est aussi contrôlée par **CCM**.

Les points de fusion des complexes tétradentates de cuivre et cadmium sont supérieurs à 250 °C. Les rendements CuL^1 , CuL^2 , CdL^1 et CdL^2 sont respectivement 68.53, 78.30, 60.78 et 76.89 %.

II.6. Propriétés physiques et analytiques des ligands bases de Schiff et leurs complexes

Tous les produits synthétisés sont sous forme solide, stables à l'air et à la température ambiante. Leurs puretés ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant le dichlorométhane/méthanol (9.5/0.5, v/v) comme éluant.

La couleur des complexes est différente de celles des ligands correspondants, ce qui confirme la coordination du ligand avec le complexe en première approximation.

Nous remarquons aussi que les températures de fusion de tous les complexes dépassent les 250 °C, ce qui peut confirmer la planéité des structures.

Les rendements des synthèses des ligands et des complexes sont très appréciables, ils sont de l'ordre de 70%.

L'ensemble de ces caractéristiques physico-chimiques des ligands et des complexes de métaux de transition sont résumées dans le tableau II.1.

Tableau II.1. Caractéristiques physico-chimiques des ligands et leurs complexes.

Composé	Formule brute	Couleur	ρ (%)	T_f (°C)	R_f (%)	Λ ($\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$)
H_2L^1	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	Orange	82.75	160	43	1.30
H_2L^2	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2$	Jaune	72.80	>250	62	10.38
VOL^1	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{VO}_3$	Vert	95.15	>250	46	4.23
VOL^2	$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{VO}_3\text{Br}_2$	Marron	86.59	>250	57	3.44
CuL^1	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cu}$	Marron foncée	68.53	>250	54	5.10
CuL^2	$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{CuBr}_2$	Marron	78.30	>250	58	2.97
CdL^1	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cd}$	Orange	60.78	>250	60	2.51
CdL^2	$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{CdBr}_2$	Orange	76.89		55	

II.6.1. Conductivité molaire

Les valeurs des conductivités molaires mesurées pour nos échantillons dans le **DMF**, varient entre **1.30 et 10.38 ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mole}^{-1}$)**, ce qui signifie que les bases de Schiff ainsi que les complexes d'oxovanadium, de cuivre et de cadmium correspondants ne sont pas conducteurs [4.5]. Les valeurs de ces conductivités pour les ligands et pour les complexes sont portées dans le tableau ci-dessus (tableau **II.1**).

La littérature a montré qu'une conductivité est significative pour une structure quelconque en solution liquide si sa valeur est supérieure à **75 $\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mole}^{-1}$** [6].

II.6.2. Microanalyse

Les structures des différents complexes élaborés ont d'abord été élucidées par analyse centésimale, ce qui a conduit à des résultats expérimentaux en parfait accord avec les valeurs établies théoriquement. L'ensemble des complexes d'oxovanadium (**IV**), de cuivre (**II**) et de cadmium (**II**) s'avèrent mononucléaires et de type **ML**.

Les analyses élémentaires sont mesurées sur le carbone, l'hydrogène et l'azote pour nos structures. Ces analyses montrent plusieurs formules moléculaires pour les ligands et certains complexes. Ceci est naturellement lié à l'association de molécules de solvant de synthèse ou de recristallisation.

Les résultats obtenus lors de la caractérisation par analyse élémentaire sont résumés dans le tableau **II.2**.

Tableau II.2. Résultats de la microanalyse des ligands bases de Schiff et de leurs complexes.

Composés	%C	%H trouvé (calculé)	%N
VOL ¹	59.81 (59.69)	3.57 (3.42)	10.97 (10.99)
CuL ¹	60.03 (60.23)	3.31 (3.45)	11.12 (11.09)
CdL ¹	53.55 (53.35)	2.95 (3.06)	9.81 (9.82)
H₂L²	47.70 (48.03)	2.92 (2.76)	8.86 (8.84)
VOL ²	42.07 (42.25)	2.01 (2.05)	7.79 (7.78)

$\text{CuL}^2+0.5\text{H}_2\text{O}$	42.50 (42.50)	2.1 (2.06)	7.8 (7.9)
CdL^2	39.00 (38.97)	2.02 (1.89)	7.19 (7.17)

II.7. Caractérisation des ligands et leurs complexes par les méthodes spectroscopiques

Une fois que le ligand et les complexes correspondants sont purifiés, nous avons procédé à leur identification par des méthodes spectrales afin de confirmer les structures proposées.

II.7.1. Spectrophotométrie infra-rouge (IR)

Les spectres IR des complexes sont interprétés et comparés à ceux des ligands correspondants. Ces spectres nous ont permis de déterminer les sites de coordination. Le tableau II.3 présente les vibrations d'élongation les plus importantes des groupements fonctionnels constituant les structures moléculaires.

Tableau II.3. Principales bandes de vibration en IR des ligands (H_2L^1 - H_2L^2) et leurs complexes ML .

Composé	Infra rouge ν (cm^{-1})					
	$\nu\text{O—H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=C}$	$\nu\text{C—O}$	M—N	M—O
H_2L^1	3445	1617	1574	1277	-	-
VOL^1	/	1609	1559	1320	505	542
CuL^1	/	1602	1560	1289	473	533
CdL^1	/	1607	1557	1302	-	-
H_2L^2	3437	1622	1572	1274	-	-
VOL^2	/	1602	1559	1312	526	562
CuL^2	/	1606	1560	1312	483	524
CdL^2	/	1609	1559	1281	-	-

Les spectres infrarouges de deux ligands H_2L^1 et CdL^1 sont illustrés dans la figure II.1 et la figure II.2 présente les spectres de complexes H_2L^2 et CuL^2 .

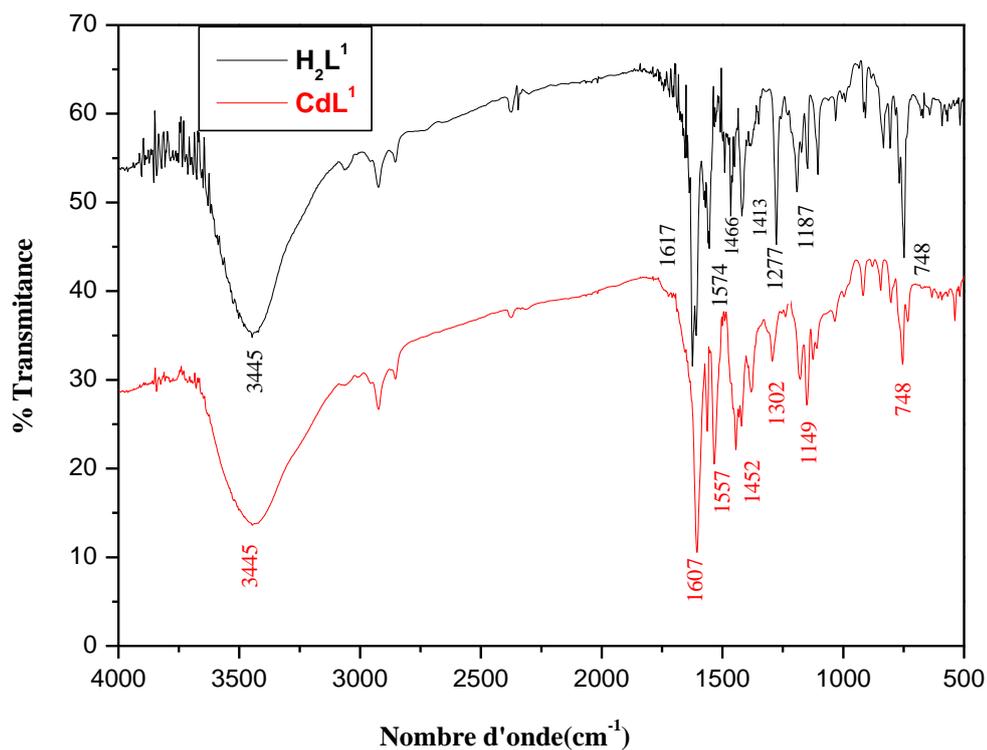


Figure II.1. Spectres IR dans KBr de H_2L^1 et CdL^1 .

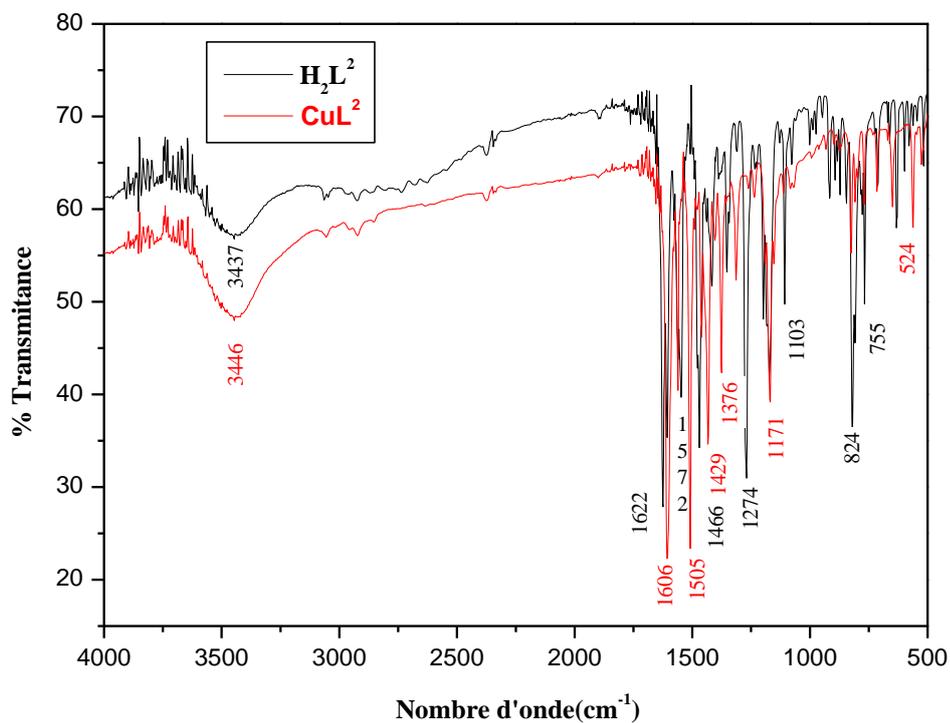


Figure II.2. Spectres IR dans KBr de complexe H_2L^2 et CuL^2 .

L'analyse des spectres des deux ligands H_2L^1 et H_2L^2 montre l'apparition des bandes larges d'intensité moyenne vers 3445 et 3437 cm^{-1} respectivement, elles sont dues aux vibrations d'élongation du groupe hydroxyle (O—H) [7].

Dans le cas des complexes d'oxovanadium, de cuivre et de cadmium ces bandes apparaissant dans la région **3450 - 3400 cm^{-1}** et sont liées à la présence des molécules d'eau d'hydratation ou de coordination. Dans la littérature ces bandes sont souvent observées, probablement à cause du caractère hygroscopique des structures bases de Schiff [8].

La bande d'azométhine **C=N** apparaît dans les spectres de ligands **H₂L¹** et **H₂L²** vers **1620 cm^{-1}** . Cette valeur va diminuer dans les spectres des complexes **VOL**, **CuL** et **CdL**, ce qui montre bien le déplacement bathochrome de cette bande et la présence du métal au centre du complexe joue le rôle d'un pont reliant les différents noyaux aromatiques [9,10].

La bande de vibration d'élongation de **C—O** phénolique a été observée respectivement vers **1277 et 1270 cm^{-1}** dans les ligands **H₂L¹** et **H₂L²**. Dans les deux séries de complexes (**VOL**, **CuL** et **CdL**) un déplacement hypsochromique est observé. Cette bande apparaît à une plus grande fréquence entre **1289 et 1320 cm^{-1}** , confirmant la participation du groupe phénolique dans la formation du complexe [11].

L'apparition d'une bande au voisinage de **1570 cm^{-1}** dans les ligands et les complexes, est attribuée à la vibration de valence des doubles liaisons **C=C** du squelette hydrocarboné [12].

Après complexation d'oxovanadium, du cuivre et du cadmium par les ligands **H₂L¹** et **H₂L²**, les spectres infrarouge des complexes sont caractérisés par l'apparition de nouvelles bandes entre **473 et 526 cm^{-1}** que l'on attribue aux vibrations ν (**M—N**) [13] et, d'autres entre **524 et 562 cm^{-1}** , assignées à la vibration ν (**M—O**) [14]. D'où la confirmation de la coordinence du ligand aux ions métalliques.

II.7.2. Spectrophotométrie UV-Visible

Les spectres électroniques des ligands base de Schiff et leurs complexes ont été réalisés entre **200 et 800 nm**, à température ambiante, dans le **DMF**, vu que ces complexes sont insolubles dans les autres solvants organiques. Le tableau **II.4** ci-après regroupe les bandes d'absorption des deux séries de complexes.

Tableau II.4. Bandes d'absorption en UV-Vis des ligands (H_2L^1 - H_2L^2) et des complexes **ML**.

Composés	λ_{max} (nm) [ϵ] ($l.mol^{-1} cm^{-1}$)
H_2L^1	274[10350], 340[8900]
VOL^1	267[11600], 322[10333], 411[9000]
CuL^1	292[10466], 322[11800], 424[12066]
CdL^1	263[3000], 309[3200], 413[4075], 461[2250]
H_2L^2	275[10015], 346[6950]
VOL^2	267[9850], 322[6350], 423[5350]
CuL^2	271[5458], 326[2958], 441[3041]
CdL^2	270[7000], 308[3900], 421[4550], 471[2550]

Nous remarquons tout de même une concordance claire entre les résultats **UV-Vis** et ceux de l'**IR**. Les spectres électroniques donnent une confirmation supplémentaire quant aux modes de coordination des métaux avec les atomes **N2O2** et cela pour tous les complexes.

Les deux spectres de ligands H_2L^1 et H_2L^2 donnent deux bandes, la première aux environs de **274 nm**, correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$, la deuxième, intense, aux environs de **340 nm** due à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe C=N [15].

Pour les deux séries des complexes, le phénomène de complexation est confirmé par l'apparition de nouvelles bandes d'absorption de transition de transfert de charge, ligand-métal (**MLTC**) entre **308** et **441 nm**. Ces bandes sont dues à la transition $\pi(\text{imine}) \rightarrow \text{métal}$ [16].

D'autres bandes, sous forme d'épaulements, sont observées dans les spectres des complexes de cadmium à **461** et **471 nm**. Elles sont dues aux transitions $d \rightarrow \pi^*$ [17], lesquelles sont liées aux phénomènes de transfert de charge entre le métal et le ligand. Ces remarques corroborent de manière significative à la formation de liaisons de coordination entre le métal et le ligand pour ces complexes.

Il est à signaler que les transitions électroniques **d-d** ne sont pas observées dans les spectres électroniques des complexes pour les concentrations étudiées.

Les spectres UV-vis de deux ligands et leurs complexes sont représentés dans les figures ci-dessous.

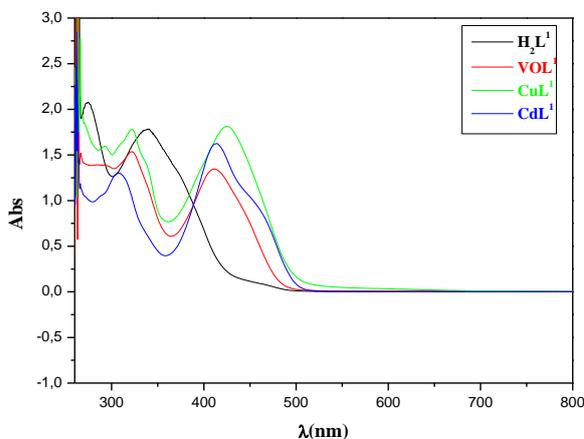


Figure II.3. Spectres UV-Vis du (H_2L^1) et leurs complexes ML^1 ($M= VO, Cu, Cd$) dans le DMF.

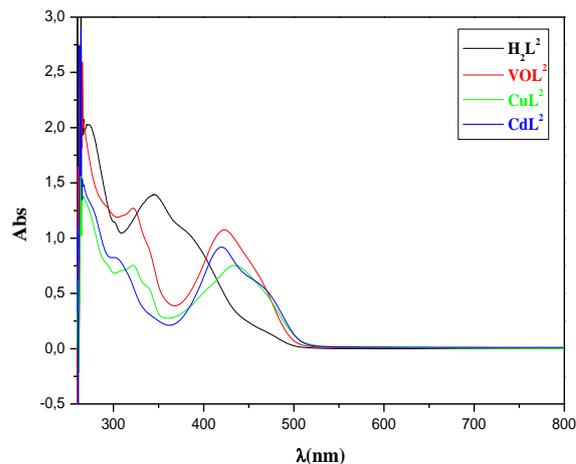


Figure II.4. Spectres UV-Vis du (H_2L^2) et leurs complexes ML^2 ($M= VO, Cu, Cd$) dans le DMF.

II.7.3. Spectrométrie de masse SM

Les spectres de masse du ligand H_2L^2 et du complexe de cuivre correspondant CuL^2 , sont mis en évidence par spectrométrie de masse (SM) en mode MALDI-TOF en utilisant le DMSO comme solvant et le dithranol comme matrice de support.

Les spectres de masse montrent que les pics moléculaires observés à $[MH]^+ = 473,938$ et $534,825$ correspondent respectivement à la masse du ligand et du complexe protoné (figure II.5).

Il faut noter que l'allure de spectre de masse du complexe est typiquement analogue à celle des composés dibromés rencontrés dans la littérature [18]. Nous pouvons donc dire que les résultats émanant des spectres de masse sont en parfait accord avec les masses moléculaires des composés synthétisés.

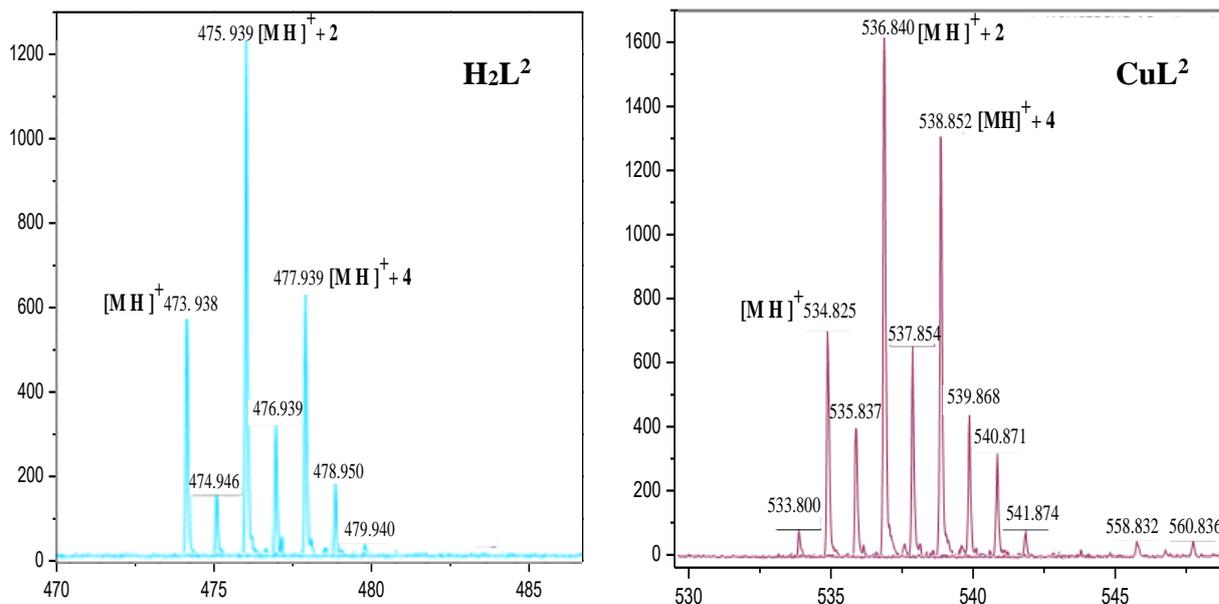
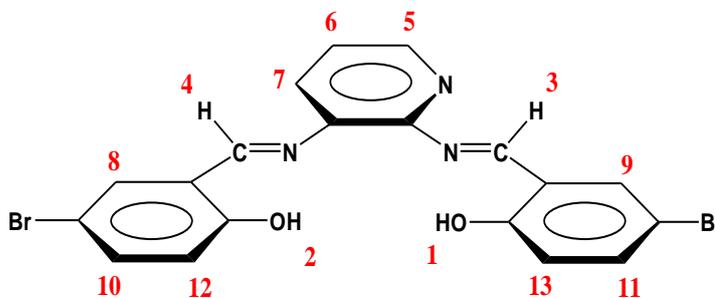


Figure II.5. Spectres de masse MALDI-TOF/dithranol du ligand H_2L^2 et du complexe CuL^2 .

II.7.4. Analyse par 1H -RMN

Pour identifier la structure de notre ligand diamagnétique H_2L^2 , une analyse par résonance magnétique nucléaire du proton a été effectuée en utilisant un spectromètre **Bruker AV300**.

La structure du ligand H_2L^2 est donnée ci-après, avec numérotation des protons:



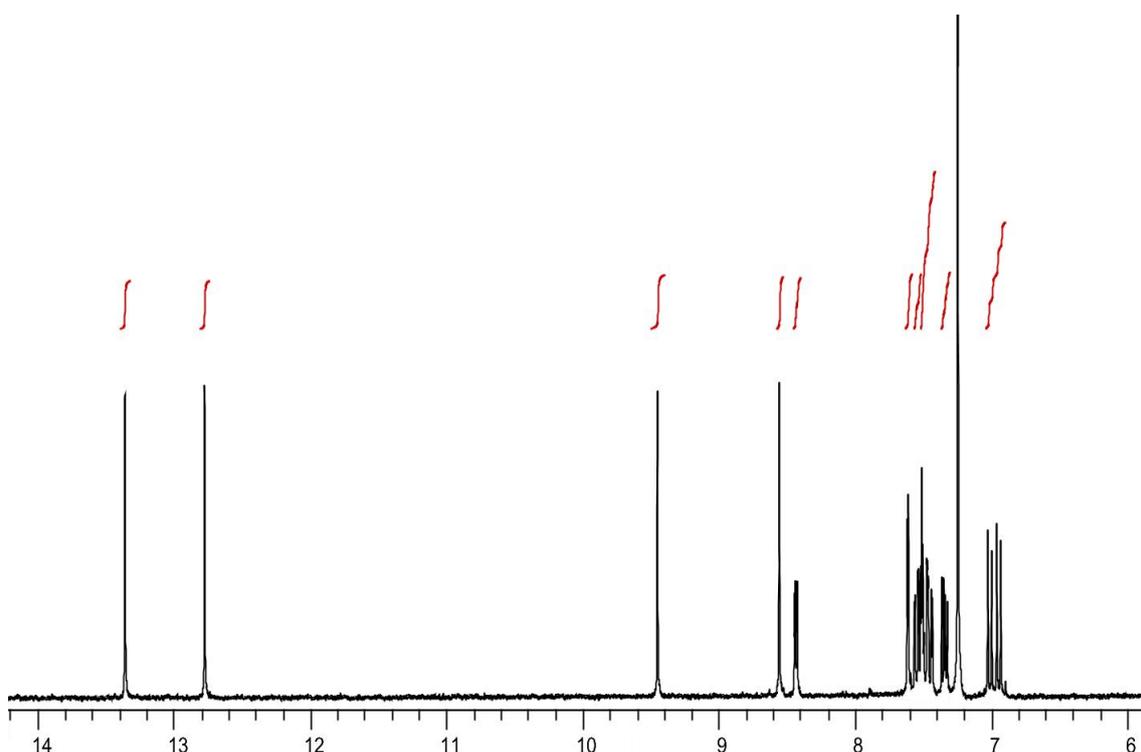
Le spectre 1H -RMN du ligand H_2L^2 ($C_{19}H_{13}O_2N_3Br_2$) est tracé dans la figure II.6 ci-après entre 6 et 14 ppm, ainsi qu'un étalement du massif des protons aromatiques entre 6.8 et 7.7 ppm.

A première vue, et à partir des surfaces des aires des pics (courbes intégrales), nous observons une coïncidence parfaite avec le nombre de protons de la structure ce qui signifie une grande pureté de notre ligand.

Les protons phénoliques **H(1)** et **H(2)** sont fortement déblindés, leurs déplacements chimiques apparaissent sous forme de singulets respectivement aux valeurs de $\delta = 13.38$ et **12.80 ppm**. Les protons azométhines **H(3)** et **H(4)**, aussi déblindés, apparaissent également sous forme de singulets respectivement aux valeurs de $\delta = 9.46$ et **8.57 ppm**.

Le multiplet apparaissant sous forme de doublet dédoublet (dd) à $\delta = 8.45$ ppm est octroyé au proton **H(5)** en α de l'azote pyridinique, le plus déblindé des protons aromatiques. Ce proton est couplé à **H(6)** avec une constante de couplage $J_{1,3} = 4.6$ Hz et également couplé au proton **H(7)** avec une constante de couplage plus faible, à cause de l'éloignement, avec la valeur $J_{1,5} = 1.6$ Hz. Le reste des protons aromatiques forment un massif entre **6.8** et **7.6 ppm** dont les courbes intégrales correspondent aux huit protons **H (6-13)**.

Les courbes intégrales sont quasiment en accord avec le nombre de protons, ce qui confirme bien-entendu la structure de notre ligand **H₂L²**.



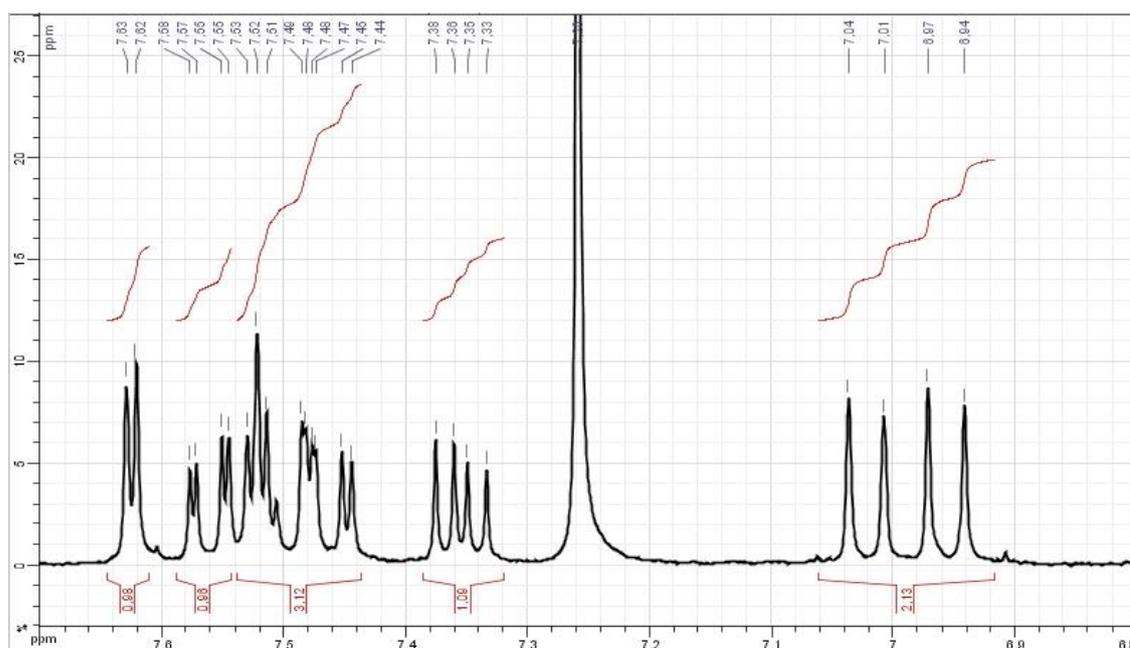


Figure II.6. Spectre $^1\text{H-RMN}^l$ dans le CDCl_3 de H_2L^2 .

II.8. Analyse par diffraction des rayons X

Au cours de ce travail, nous avons tenté de cristalliser nos structures dans différents mélanges de solvants et anti solvants. Des monocristaux de complexe CuL^2 sont formés par diffusion lente de pyridine dans une solution de méthanol à la température ambiante. Le monocristal sous forme de plateau, de couleur marron et de dimension $0.20 \times 0.15 \times 0.10 \text{ mm}^3$ adapté à l'analyse par rayons X et la structure est résolue à **173 K** sur un diffractomètre **Nonius Kappa-CCD** équipé d'un dispositif N2 liquide Oxford Cryosystem, utilisant de la graphite monochromé **Mo / Ka** ($k = 0,71073 \text{ \AA}$). Une correction semi empirique a été appliquée à l'absorption en utilisant le logiciel de routine **MUL scan ABS – PLATON [21]**. Les facteurs de transmission: **Tmin / Tmax = 0,38499 / 0,53425**. Les facteurs de diffusion atomique et les constantes de dispersion anormales, ont été tirés de tableaux internationaux de cristallographie [22].

La structure a été déterminée après traitement de l'ensemble des données de diffraction du complexe, par les méthodes directes au moyen des programme **SHELXS-97** et **SHELXL-97**, et affinée sur **F2** par les méthodes des moindres carrés en matrice complète. Tous les atomes autres que les hydrogènes ont été affinés anisotropiquement, alors les atomes d'hydrogène ont été placés sur des positions géométrique et sans affinement.

II.8.1. Description de la structure

Le complexe CuL^2 a été cristallisé au bout de trois jours dans un tube RMN par diffusion de la pyridine dans le méthanol à température ambiante. La structure cristallise dans un système monoclinique ($\alpha = \gamma = 90^\circ$) de groupe d'espace $\text{P2}_1/\text{c}$. La maille contient 4 molécules de complexe qui occupent un volume de $1712.21 \text{ \AA}^3/\text{maille}$. Il faut noter que le coefficient d'absorption, $\mu = 5.964$, est élevé à cause de la présence de deux atomes de brome qui absorbent les rayons X.

La diffraction des rayons X sur le monocristal révèle que le complexe CuL^2 répond à la formule moléculaire $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{CuN}_3\text{O}_2$. Le tableau II.5 présente les principaux paramètres cristallins de la structure.

Tableau II.5. Données Cristallographiques du complexe CuL^2 .

Formule Moléculaire	$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{CuN}_3\text{O}_2$
Masse Moléculaire	536.67
Température (K)	173(2)
Radiation	Mo-K α (0.71073)
Système Cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P2 ₁ /c
$a/\text{\AA}$	12.0712(7)
$b/\text{\AA}$	8.0472(5)
$c/\text{\AA}$	18.8974(9)
α°	90.00
β°	111.134(3)
γ°	90.00
$V/\text{\AA}^3$	1712.21 (17)
Z	4
D_{calc} (mg m^{-3})	2.082
Dimension du cristal (mm^3)	0.20 x 0.15 x 0.10
Description du cristal	Plateau
Couleur du crystal	Marron
Coefficient d'absorption (mm^{-1})	5.964

$F(000)$	1044
Réflexions mesurées/indépendante	9255/2607
Borne de variation (h, k, l)	-150, <u>15</u> ; <u>-10</u> , 9; <u>-24</u> , 24
$T\text{é}\alpha_{\text{limit}}$	1.81, -27.49
Nombre de données observées, $I > 2\sigma(I)$	2607
Nombre de variables	244
Goof on F^2	1.013
$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]^a$	0.0519, 0.0968
R_1, wR_2 (all data) ^a	0.0934, 0.1096

II.8.2. Liaisons et angles

L'unité asymétrique de CuL^2 avec numérotation des atomes est illustrée dans la figure II.7 ci-après.

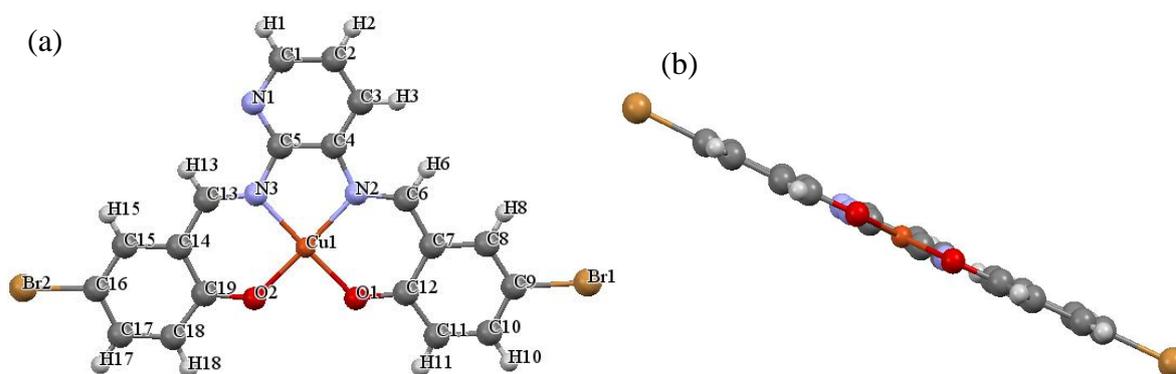


Figure II.7. Représentation de la molécule CuL^2 , (a) vue opposée, (b) vue de côté.

La figure II.7(a) montre que le cuivre est coordonné à deux atomes d'oxygène de deux groupes 5-bromo-salicylaldéhyde (O1 et O2) et à deux atomes d'azote de 2,3-diaminopyridine (N1 et N2) du ligand de base de Schiff. Les distances entre les atomes d'azote et les atomes d'oxygène coordonnés et le métal Cu-O1, Cu-N2, Cu-O2 et Cu-N3 sont respectivement **1.898 (3)**, **1.941 (3)**, **1.883 (3)** et **1.940 (3)** Å. Les angles de chélation O2-Cu1-O1, O1-Cu1-N2, O2-Cu1-N3 et N2-Cu1-N3 ont les valeurs respectives suivantes **88.33 (13)**, **93.89 (14)**, **93.52 (14)** et **84.26 (15)** °.

Les longueurs de liaison et les angles liés à l'atome de **Cu** sont comparables aux valeurs observées dans d'autres complexes similaires de cuivre (**II**) base de Schiff [23,24]. De plus, la figure **II.7.(b)** montre que les atomes N2, N3, O1 et O2 sont coplanaires et définissent un plan basal, prouvant un ligand de base de Schiff symétrique quadridenté.

Les longueurs des liaisons et les angles du complexe **CuL²** sont regroupés dans le tableau **II.6** ci-dessous.

Tableau II.6. Longueurs des liaisons et angles du complexe **CuL²**.

Longueurs des liaisons (Å)			
C1—N1	1.365(6)	C11—C12	1.415(6)
C1—C2	1.363(7)	C12—O1	1.303(5)
C2—C3	1.356(6)	C13—N3	1.294(5)
C3—C4	1.351(6)	C13—C14	1.433(6)
C4—C5	1.398(6)	C14—C15	1.414(6)
C4—N2	1.408(6)	C14—C19	1.434(6)
C5—N1	1.359(6)	C15—C16	1.366(6)
C5—N3	1.420(5)	C16—C17	1.392(6)
C6—N2	1.303(5)	C16—Br2	1.903(4)
C6—C7	1.429(6)	C17—C18	1.363(6)
C7—C8	1.413(6)	C18—C19	1.410(6)
C7—C12	1.426(6)	C19—O2	1.304(5)
C8—C9	1.352(7)	Cu1—O2	1.883(3)
C9—C10	1.381(6)	Cu1—O1	1.898(3)
C9—Br1	1.915(5)	Cu1—N2	1.941(3)
C10—C11	1.363(6)	Cu1—N3	1.940(4)
Angles (°)			
N1—C1—C2	122.0(4)	O2—C19—C18	119.0(4)
C3—C2—C1	121.0(4)	O2—C19—C14	123.6(4)
C4—C3—C2	118.7(4)	C18—C19—C14	117.4(4)
C3—C4—C5	119.9(4)	C5—N1—C1	116.6(4)
C3—C4—N2	124.9(4)	C6—N2—C4	121.4(4)
C5—C4—N2	115.2(4)	C6—N2—Cu1	125.7(3)
N1—C5—C4	121.8(4)	C4—N2—Cu1	112.8(3)
N1—C5—N3	123.0(4)	C13—N3—C5	121.2(4)
C4—C5—N3	115.2(4)	C13—N3—Cu1	126.4(3)
N2—C6—C7	125.1(4)	C5—N3—Cu1	112.5(3)

C8—C7—C12	119.5(4)	C12—O1—Cu1	127.5(3)
C8—C7—C6	117.2(4)	C19—O2—Cu1	128.5(3)
C12—C7—C6	123.3(4)	C19—C14—C13	123.2(4)
C9—C8—C7	120.6(4)	C16—C15—C14	120.5(4)
C8—C9—C10	121.1(4)	C15—C16—C17	120.7(4)
C8—C9—Br1	118.9(4)	C15—C16—Br2	120.5(3)
C10—C9—Br1	120.0(4)	C17—C16—Br2	118.7(3)
C11—C10—C9	119.9(5)	C18—C17—C16	120.2(4)
C10—C11—C12	122.1(4)	C17—C18—C19	122.0(4)
O1—C12—C11	118.7(4)	O2—Cu1—O1	88.33(13)
O1—C12—C7	124.5(4)	O2—Cu1—N2	177.71(15)
C11—C12—C7	116.8(4)	O1—Cu1—N2	93.89(14)
N3—C13—C14	124.7(4)	O1—Cu1—N3	178.13(14)
C15—C14—C19	119.3(4)	N2—Cu1—N3	84.26(15)
C15—C14—C13	117.5(4)	O2—Cu1—N3	93.52(14)

II.8.3. Maille élémentaire

La figure II.8 ci-dessous représente la maille élémentaire du complexe CuL^2 . L'unité asymétrique contient une seule molécule et la maille contient quatre molécules par ($Z=4$). La cellule unitaire étant non centrosymétrique, caractérisée par une point d'inversion au centre O, axe vis 2 fois dans la direction $[0, 1, 0]$ à $0, y, \frac{1}{4}$ avec les composantes de vis $[0, \frac{1}{2}, 0]$ et un plan de glissement perpendiculaire au plan $[0\ 1\ 0]$ avec les composantes de glissement $[0, 0, \frac{1}{2}]$.

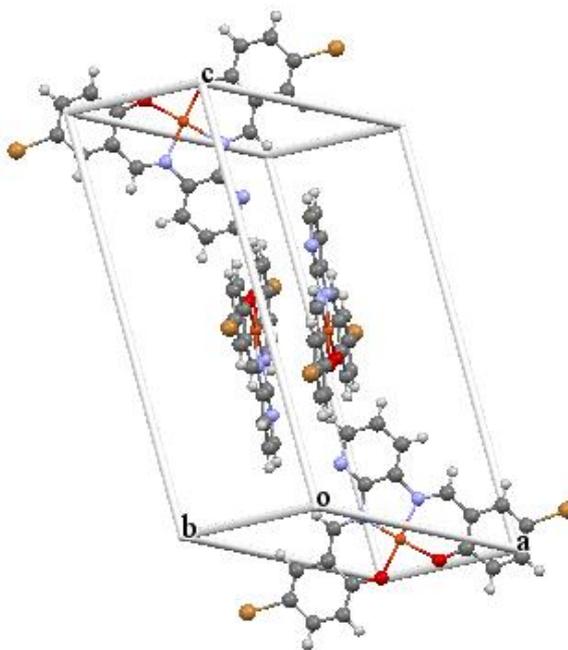
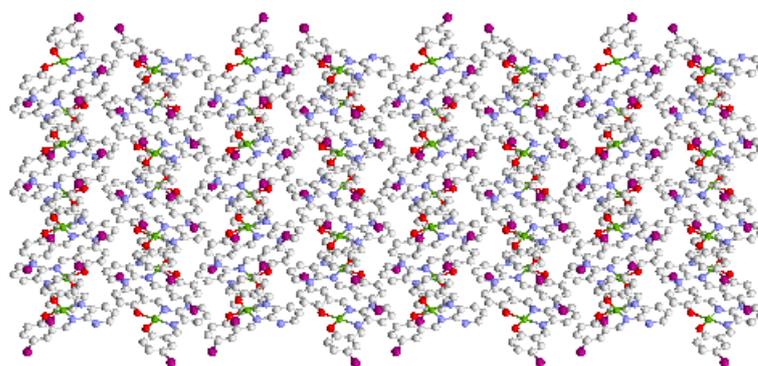


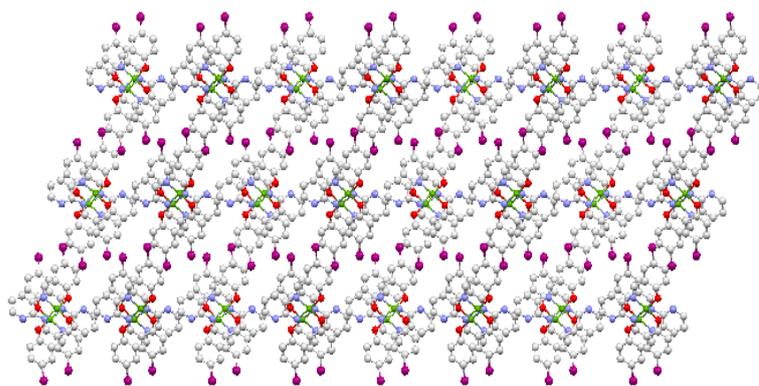
Figure II.8. Représentation de la maille avec les axes a , b et c .

II.8.4. Réseau cristallin

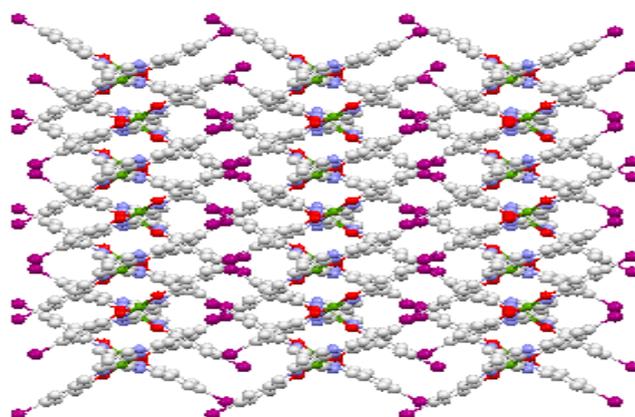
La figure II.9 montre des représentations du réseau cristallin du complexe CuL^2 selon les trois principaux plans **a**, **b** et **c**. Dans le plan **a**, on remarque que le réseau adopte une forme zigzagüe, dans le plan **b**, une forme alternée des atomes de brome est observée en forme trans entre deux structures adjacentes. Une forme de diagonaux parallèles des molécules est notée dans le plan **c**.



Plan a (100)



Plan b (010)



Plan c (001)

Figure II.9. Représentation du réseau cristallin du complexe CuL^2 .

La figure **II.10** représente une projection en perspective du réseau de CuL^2 , on observe que les atomes sont ordonnés de manière à former des lignes parallèles pour chaque groupe d'atomes identiques.

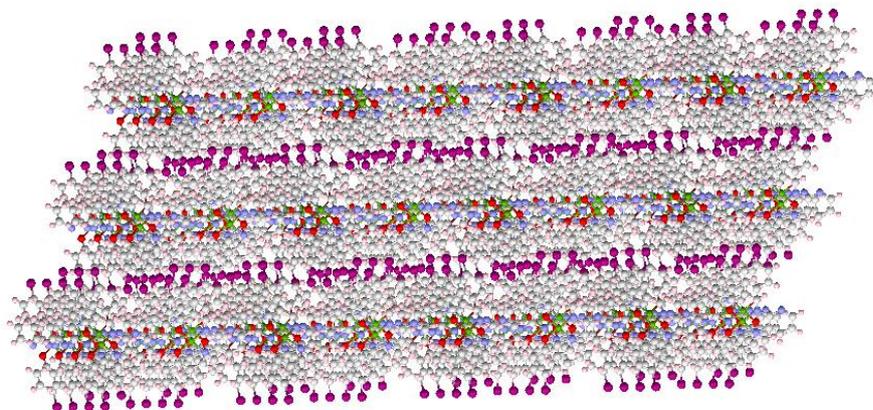


Figure II.10. Vue du réseau cristallin en perspective.

Le réseau **3D** est stabilisé par des liaisons hydrogène intermoléculaires de type $\text{C—H} \cdots \text{Br}$, avec les longueurs correspondantes accepteur-donneur **3.303 (3) Å**, donneur-hydrogène **0,951 (2) Å** et accepteur-hydrogène **3.127 (2) Å**, et avec un angle de **92,17 (5) °**, cette liaison hydrogène construit des chaînes chirales hélicoïdales comme montre la figure **II.11**. Cependant, dans une cellule unitaire formelle, chaque molécule appartient à une chaîne hélicoïdale chirale distincte, ce qui rend le réseau **3D** du complexe en forme de grille.

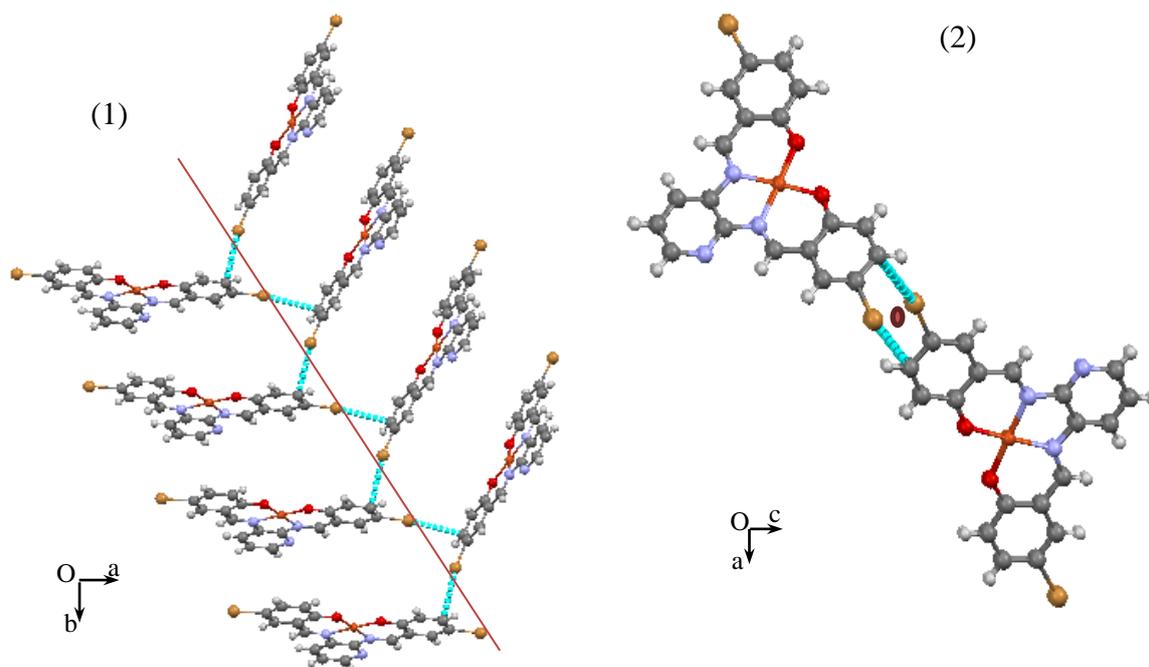


Figure II.11. Chaîne chirale hélicoïdale construite par C-H Br, (1) plan Oab (2) plan Oca.

II.9. Conclusion

Deux types de composés de base de Schiff et leurs complexes ont été synthétisés. La pureté des produits de synthèse est excellente et les rendements sont acceptables. Les analyses spectrales (IR, UV/Vis, SM et $^1\text{H-RMN}$) nous ont permis de caractériser et d'identifier toutes les structures. L'interprétation des différents spectres est conforme aux structures proposées.

Un seul produit, le complexe mononucléaire CuL^2 est obtenu sous forme de monocristal et a fait l'objet d'une étude structurale détaillée, ce qui confirme fortement la structure du composé proposé.

Références

- [1] A. Ourari, K. Ouari, W. Moumeni, L. Sibous, *Trans. Met. Chem.* **31** (2006) 169-175.
- [2] K. Ouari, A. Ourari, J. Weiss, *J. Chem. Crystallogr.* **40** (2010) 831–836.
- [3] L. S. Felices, C. E. Kleij, *Inorg. Chem.* **48** (2009) 846 -853.
- [4] F. Niu, K.X. Yan, L. Pang, D. Qu, X. Zhao, Z. You, *Inorg. Chim. Acta.* **435** (2015) 299 - 304.
- [5] Y.T. Liu, J. Sheng, D.W. Yin, H. Xin, X.M. Yang, Q.Y. Qiao, Z.J. Yang, *J. Organomet. Chem.* **856** (2018) 27-33.
- [6] A.A. Osowole, *Eur.J. Chem.* **5** (2008) 130-135.
- [7] O. El Sherif, N.S. AbdelKader, *Spectrochim. Acta, Part A.* **117** (2014) 519-526.
- [8] I.V. Korendovych, E.V. Rybak-Akimova, *Acta. Cryst. C.* **60** (2004) 82-84.
- [9] A. Rambabu, M.P. Kumar, S. Tejaswi, N. Vamsikrishna, Shivaraj,,*J. Photochem. Photobiol, B.* **165** (2016) 147–156.
- [10] M. Merzougui, K. Ouari, J. Weiss, *J. Mol. Struct.* **1120** (2016) 239-244.
- [11] S.A. Patil, S.N. Unki, A.D. Kulkarni, V.H. Naik, P.S. Badami, *Spectrochim. Acta, Part A.* **79** (2011) 1128– 1136.
- [12] K. Mohammadi, M. Niad, A. Irandoost, *Spectrochim. Acta, Part A.* **107** (2013) 145–150.
- [13] M. Sarigül, S.E. Kariper, P. Deveci, H. Atabey, D. Karakaş, M. Kurtoglu, *J. Mol. Struct.* **1149** (2017) 520-529.
- [14] S. Dekar, K. Ouari, S. Bendia, D. Hannachi, J. Weiss, *J. Organomet. Chem.* **866** (2018) 165-176.
- [15] M.H. Habibi, R. Mokhtari, M. Mikhak, M. Amirnasr, A. Amiri, *Spectrochim. Acta, Part A.* **79** (2011) 1524– 1527.
- [16] G. Grivani, A. Ghavami, V. Eigner, M. Dusek, A.D. Khalaji, *Chin. Chem. Lett.* **26** (2015) 779-784.
- [17] M. Asadi, Z. Asadi, N. Savaripoor, M. Dusek, V. Eigner, M. Ranjkesh Shorkaei, M. Sedaghat, *Spectrochimica. Acta. Part A.* **136** (2015) 625–634.
- [18] I.V. Korendovych, E.R. Akimova, *Acta. Cryst. C.* **60** (2004) 82-84.

- [19] S. Dekar, S. Bendia, K. Ouari, IUCrData (2017). 2, x170077
- [20] K. Ouari, S. Bendia, J. Weiss, C. Bailly, *Spectrochim. Acta, Part A.* **135** (2015) 624-631.
- [21] A.L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **36** (2003) 7–13.
- [22] International tables for crystallography, vol C. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2004).
- [23] N. Benferrah, M. Hammadi, C. Philouze, F. Berthiol, F. Thomas, *Inorg Chem Comm.* **72** (2016) 17-22.
- [24] L. Chiang, K. Herasymchuk, F. Thomas, T. Storr, *Inorg Chem.* **54** (2015) 5970-5980.

CHAPITRE III

COMPORTEMENT ELECTROCHIMIQUE DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF

III. Comportement électrochimique des complexes base de Schiff

III.1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est de faire une étude électrochimique par voltampérométrie cyclique et par la voltammétrie hydrodynamique des complexes bases de Schiff synthétisés. Cette étude peut poursuivre plusieurs buts :

1-Étudier le mécanisme par lequel s'effectue l'échange électronique (Cinétique électrochimique).

2-Déterminer la propriété de diffusivité (coefficient de diffusion).

III.2. Techniques de caractérisation électrochimique

III.2.1. Voltampérométrie cyclique

Cette technique consiste en l'application d'un potentiel variant linéairement avec le temps sur l'électrode de travail et la mesure simultanée du courant correspondant. Le balayage de potentiel peut être effectué entre les deux bornes de la fenêtre électrochimique avec inversion du sens à l'arrivée sur l'une des deux bornes; la courbe courant-tension donne des informations sur la nature des réactions régissantes sur les électrodes et des produits formés et sur la cinétique réactionnelle. Par convention, la partie cathodique des voltampérogrammes comporte des pics de courant, caractéristiques des réactions de réduction. Après inversion du sens de balayage, la partie anodique comporte les pics des réactions de réoxydation des produits formés pendant le balayage cathodique et à l'oxydation de composés présents dans le bain.

De plus, la vitesse de balayage offre un moyen direct de contrôle du régime cinétique des réactions et sa variation permet d'observer les réactions sous différents régimes et de diagnostiquer leurs mécanismes.

III.2.2. Voltampérométrie hydrodynamique

Le dispositif de l'électrode tournante à disque est constitué d'une tige en carbone vitreux inséré dans une matrice isolante. Un moteur externe permet de mettre en rotation l'électrode avec une vitesse angulaire $\omega = 2\pi f$, où f représente le nombre de tours par seconde. L'électrode est en rotation à vitesse constante autour de son axe longitudinal. Ainsi, la couche de diffusion conserve une épaisseur constante au cours du temps, et les espèces s'y déplacent uniquement par le phénomène de diffusion. La figure **III.1** représente les lignes

d'écoulement de la solution au voisinage de l'électrode tournante qui établit un régime de convection. Ainsi, le liquide au voisinage de l'électrode est expulsé du centre vers la périphérie. Ceci produit une aspiration de l'écoulement perpendiculaire à la surface de l'électrode et dirigé vers le centre de celle-ci. A l'intérieur de la couche de diffusion, on admet qu'aucun mouvement de convection ne se produit et que le transfert de masse s'effectue uniquement par diffusion [1].

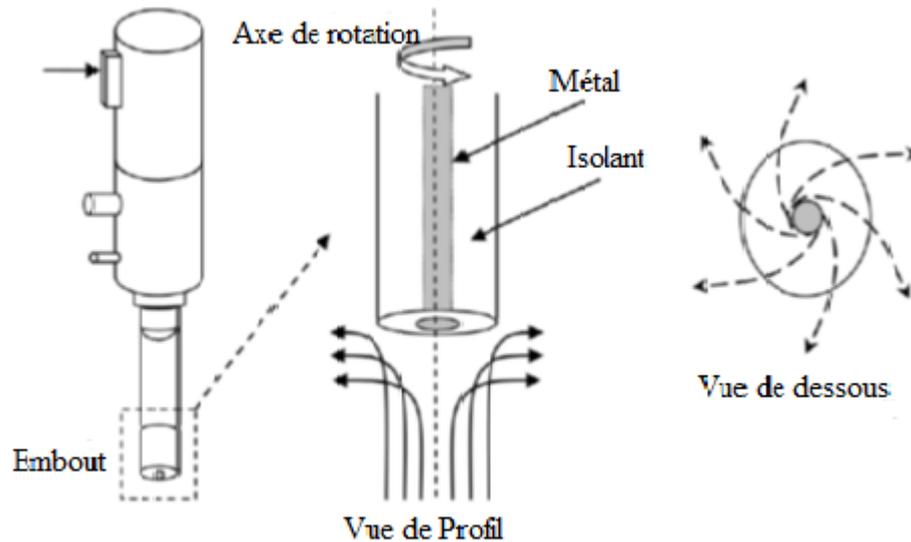


Figure III.1. Schéma de principe et de fonctionnement d'une électrode à disque tournante.

Cette technique permet la caractérisation des processus électrochimiques, les mécanismes et la cinétique aux électrodes. Levich a établi une formule donnant l'intensité du courant limite de diffusion. Le courant mesuré sur l'électrode à disque tournant « courant de Levich » s'exprime par la relation suivante :

$$I_{lim} = 0.62 nFAD^{2/3} \nu^{-1/6} \omega^{1/2} C \quad (III.1)$$

L'expression de Levich est très utilisée pour la quantification des paramètres cinétiques d'une réaction électrochimique d'oxydation ou de réduction et l'épaisseur de la couche de diffusion est donnée par :

$$\delta = 1.61D^{1/3} \nu^{1/6} \omega^{-1/2} \quad (III.2)$$

Avec : I_{lim} = courant limite de Levich en A ;

C = concentration de l'espèce électroactive en mol/cm³ ;

D = le coefficient de diffusion en cm²s⁻¹ ;

A = surface active de l'électrode en cm² ;

ν = la viscosité cinématique en cm^2s^{-1} ;

$\omega = 2\pi f$ représente la vitesse de rotation en rd/s, f étant la fréquence en Hz.

Ces équations confirment que la couche de diffusion ne dépend pas du rayon de disque, la couche de diffusion est constante pour les valeurs de ω .

III.3. Instrumentation et conditions expérimentales

III.3.1. Cellule électrochimique

L'étude des propriétés électrochimiques de ligands et de ses complexes a été effectuée dans une cellule en verre sous atmosphère inerte assurée par l'azote qui sert à chasser l'oxygène gazeux. Cette cellule est munie d'un couvercle permettant l'introduction de trois électrodes: **ET**, **EA** et **ER**.

➤ L'électrode de travail **Et** est une électrode de carbone vitreux (**CV**) de **3 mm** de diamètre, lavée avant chaque enregistrement avec l'eau distillée puis avec l'acétone et nettoyée par un papier abrasif.

➤ L'électrode auxiliaire **EA** est constituée d'un fil de platine en spirale pour avoir une grande surface.

➤ Comme électrode de référence **ER**, nous avons utilisé une électrode au calomel en solution aqueuse saturée en **KCl (ECS)**.

L'enregistrement des courbes intensité-potential est assuré par un potentiostat type Voltalab **PGZ 301** assisté par micro-ordinateur et qui est constitué un logiciel de travail Voltmaster **4** software.

III.3.2. Conditions expérimentales

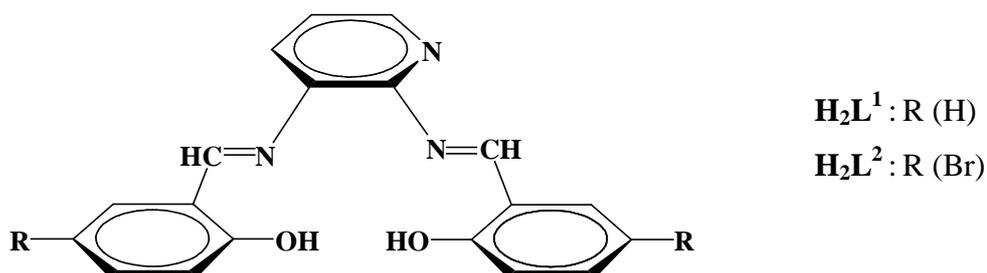
Les solutions des complexes obtenues ont préparées à des concentrations de **$10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$** dans un volume de **5 ml** de diméthylformamide (**DMF**) en utilisant le perchlorate de lithium (**LiClO_4**) **$10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$** comme électrolyte support totalement dissocié permettant de saturer la solution. Les solutions sont désaérées avant analyse par barbotage d'azote durant quinze minutes (**15 min**) environ.

Dans ce travail, la référence électrochimique utilisée comme standard interne est le couple ferrocène/ferrocérium (**Fc/Fc^+**) avec le potentiel de demi vague **$E_{1/2}$** égal à **472 mV/ECS**.

III.4. Propriétés électrochimiques des ligands H_2L^1 et H_2L^2

Les voltampérogrammes cycliques des deux ligands seuls ont été réalisés dans les mêmes conditions expérimentales précédemment cités, afin de les comparer à ceux des complexes correspondants. Effectivement, cette comparaison nous a permis de distinguer le phénomène électrochimique relatif à l'ion métallique ($Cu(II)$, $VO(IV)$) de celui du ligand, dans le complexe considéré.

La structure chimique ci-dessous représente les deux ligands tétradentates H_2L^1 et H_2L^2 .



Pour le ligand H_2L^2 , nous avons remplacé l'atome d'hydrogène des deux salicylaldéhydes constituant le ligand H_2L^1 par deux atomes de brome, comme il est montré dans la structure moléculaire donnée ci-dessus.

L'enregistrement du voltampérogramme cyclique des ligands est effectué dans un intervalle de potentiel entre $+1600$ à -2200 mV/ECS, avec une vitesse de balayage 100 mV/s (figure III.2). Le balayage anodique et cathodique du ligand H_2L^1 montre deux pics d'oxydation situé à $E_{pa1} = +1250$, $E_{pa2} = +1450$ mV/ECS et un pic de réduction situé à $E_{pc1} = -1650$ mV/ECS. Le ligand H_2L^2 présente aussi deux pics anodiques localisés à $E_{pa1} = +1300$, $E_{pa2} = +1480$ mV/ECS et un seul pic cathodique à $E_{pc1} = -1500$ mV/ECS. Les vagues irréversibles anodiques des ligands sont habituellement attribuées à l'oxydation des positions ortho- et para des deux groupements phénoliques [2] et les vagues cathodiques sont attribuées à la réduction des groupements azométhines [3].

Donc, nous observons qu'au cours du balayage aller, il n'y a pas une grande différence dans les valeurs des potentiels anodiques entre le ligand non bromé (H_2L^1) avec son homologue bromé (H_2L^2), par contre un déplacement vers les potentiels les moins cathodiques a été noté. Cette différence devient significative pour le pic de réduction qui apparaît à -1500 mV/ECS au lieu de -1650 mV/ECS dans le cas du ligand H_2L^1 soit une différence de 150 mV/ECS.

Le gain en potentiel de réduction du ligand doit, probablement, être imputable à l'effet de l'atome de brome qui, habituellement diminue la densité électronique sur le ligand H_2L^2 à cause de son effet électroattracteur d'où une exaltation des propriétés réductrices du ligand en question. Ces résultats sont en accords pour des structures similaires [4].

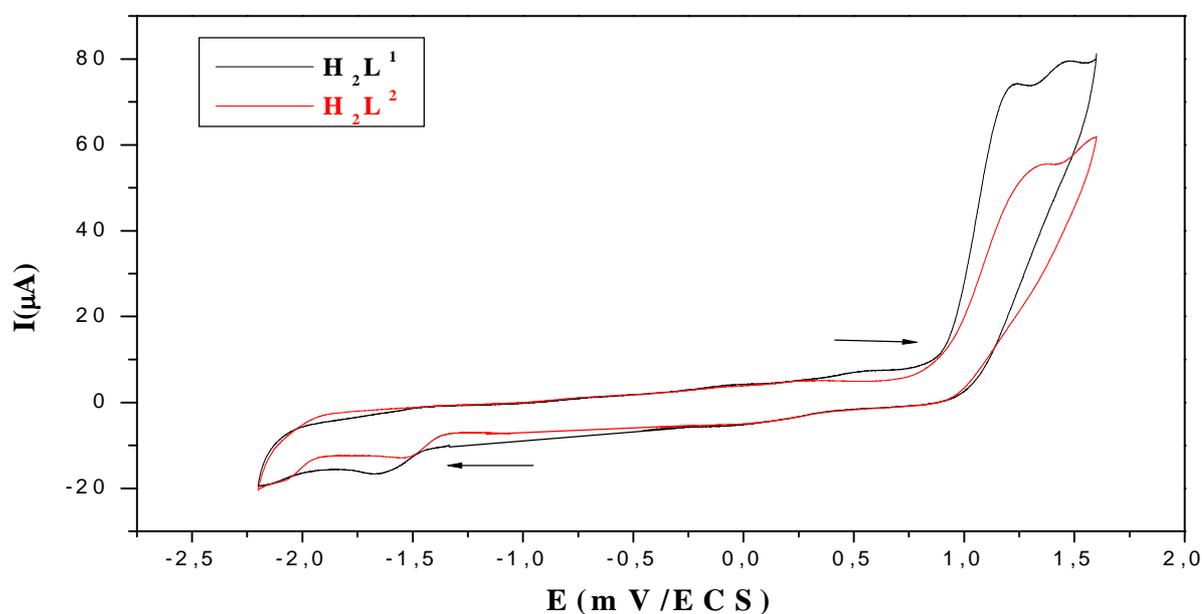


Figure III.2. Voltamogramme de H_2L^1 et H_2L^2 ($10^{-3}M$) dans le $DMF/LiClO_4$ ($10^{-1}M$) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s .

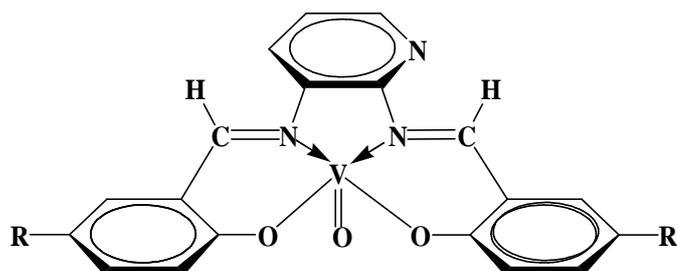
III.5. Comportement électrochimique des complexes bases de Schiff

Des enregistrements par voltamétrie cyclique ont été réalisés sur des complexes tétradentates, synthétisés à partir de deux ligands H_2L^1 et H_2L^2 à base de deux métaux de transition, l'oxovanadium et le cuivre afin de déterminer les propriétés redox de l'ion métallique (site actif).

Il est à noter aussi que le complexe de cadmium ne donne aucun signal dans les gammes de potentiel usuellement étudiées. Nous rappelons que toutes ces études ont été établies dans une solution de **DMF** contenant $10^{-1}M$ le perchlorate de lithium ($LiClO_4$) et $10^{-3}M$ de complexe sous atmosphère d'azote.

III.5.1. Propriétés électrochimiques des complexes d'oxovanadium–base de Schiff VOL^1 et VOL^2

La structure de deux complexes VOL^1 et VOL^2 se présente comme suit:



VOL^1 : R (H)

VOL^2 : R (Br)

L'étude des propriétés électrochimiques des complexes VOL^1 et VOL^2 en milieu DMF a été effectuée sur la plage de potentiel allant de -2200 à $+1600$ mV/ (ECS) avec une vitesse de balayage égale à 100 mV/s comme il est présenté dans la figure III.3 suivante.

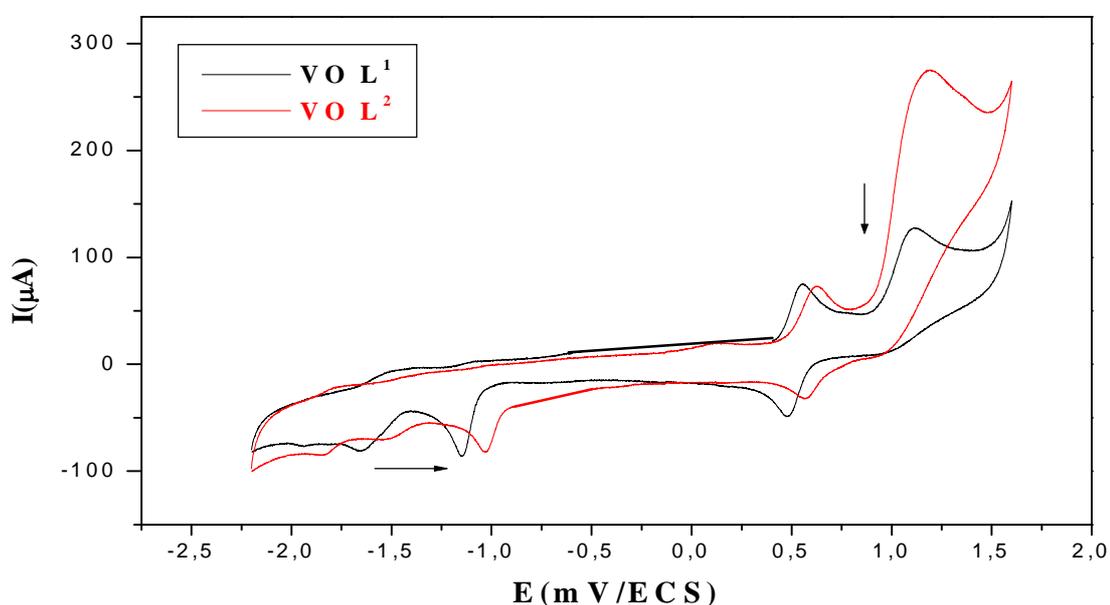


Figure III.3. Voltammogramme de VOL^1 et VOL^2 (10^{-3} M) dans le DMF/ LiClO_4 (10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s.

Le voltammogramme obtenu montre l'apparition de trois pics anodiques et quatre pics cathodiques. Du côté anodique lors du balayage aller, les pics anodiques de complexes VOL^1 et VOL^2 se présentent comme suit: $E_{\text{pa1}}^1 = +1110$, $E_{\text{pa2}}^1 = +555$, $E_{\text{pa3}}^1 = -1523$ mV/ECS et $E_{\text{pa1}}^2 = +1180$, $E_{\text{pa2}}^2 = +639$, $E_{\text{pa3}}^2 = -1332$ mV/ECS respectivement. Pour ce qui est de la première vague (E_{pa1}^1 et E_{pa1}^2) et la troisième (E_{pa3}^1 et E_{pa3}^2) dans chaque complexe, sont attribués à l'oxydation de l'entité ligand [5], la deuxième est due au passage de VO(IV) en VO(V) [$\text{VO(IV)} \rightarrow \text{VO(V)} + e^-$] [6,7].

Du côté cathodique, lors du balayage retour, les quatre pics cathodiques apparaissent à $E_{\text{pc1}}^1 = +970$, $E_{\text{pc2}}^1 = +475$, $E_{\text{pc3}}^1 = -1144$ et $E_{\text{pc4}}^1 = -1645$ mV/ECS pour le complexe VOL^1 et à $E_{\text{pc1}}^2 = +990$, $E_{\text{pc2}}^2 = +564$, $E_{\text{pc3}}^2 = -1014$ et $E_{\text{pc4}}^2 = -1492$ mV/ECS pour le complexe

VOL^2 . La deuxième vague de chaque complexe est attribuable à la réduction des espèces VO(V) en VO(IV) , la troisième correspond à la réduction de VO(IV) , $[\text{VO(IV)} + e \rightarrow \text{VO(III)}]$ [8], tandis que la première et la dernière vague représentent la réduction du ligand [9].

La figure suivante (Figure III.4) représente le couple redox $\text{VO(V)}/\text{VO(IV)}$ des deux complexes VOL^1 et VOL^2 cerné à un potentiel varie entre +300 et +900 mV/ECS avec une vitesse de balayage de 100 mV/s, une différence de potentiel $\Delta E_{\text{pCath}} = E_{\text{pc2}}^2(\text{VOL}^2) - E_{\text{pc2}}^1(\text{VOL}^1)$ égale à 89 mV/ECS est observée. Donc un déplacement positif des valeurs de potentiel dans le cas de VOL^2 par rapport au VOL^1 , peut être dû à la présence d'atomes de brome dans le complexe comme il a été rapporté pour le cas des ligands H_2L^1 et H_2L^2 .

Ces caractéristiques électrochimiques sont aussi en accord pour des structures similaires étudiées par Rahchamani et coll. et par Rayati [10,11].

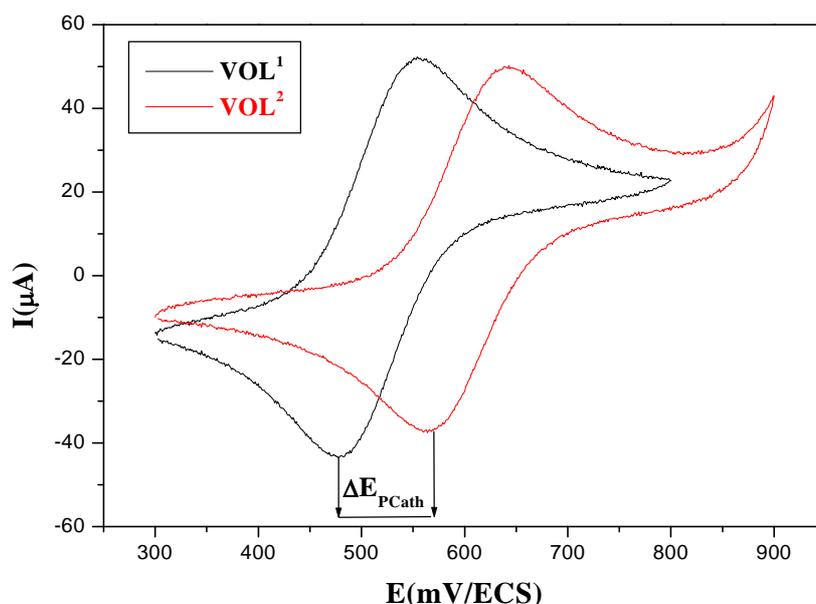


Figure III.4. Voltammogramme de VOL^1 et VOL^2 (10^{-3}M) dans le $\text{DMF}/\text{LiClO}_4$ (10^{-1}M) sous atmosphère d'azote pour un potentiel allant de +300 à +900 mV et $V=100\text{ mV/s}$.

III.5.1.1. Etude cinétique des deux complexes d'oxovanadium VOL^1 et VOL^2

Après avoir investi le système redox du centre métallique $\text{VO(IV)}/\text{VO(V)}$ à $E_{1/2}^1(\text{VOL}^1) = 515$ et $E_{1/2}^2(\text{VOL}^2) = 601.5\text{ mV/ECS}$, donné dans la figure III.5, nous avons observé l'évolution des potentiels et des rapports des courants anodiques et cathodiques en fonction des vitesses de balayage de 25 à 100 mV/s.

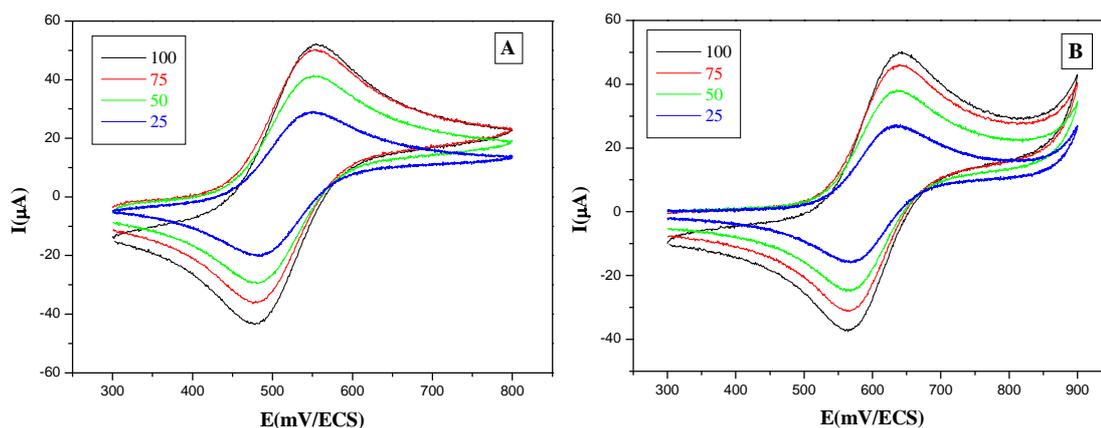


Figure III.5. Voltammogrammes de VOL^1 (A) et VOL^2 (B) (10^{-3}M) dans le $\text{DMF}/\text{LiClO}_4$ (10^{-1}M) sous atmosphère d'azote à différentes vitesses de balayage: 100, 75, 50, 25 mV/s .

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du courant et du potentiel en fonction de la vitesse de balayage pour le domaine allant de +300 à +900 mV/ECS .

Tableau III.1. Caractéristiques électrochimiques des complexes (VOL^1 et VOL^2) à différentes vitesses sous atmosphère d'azote.

Complexes	V (mV/s)	E_{pa} (mV)	E_{pc} (mV)	$ \Delta E_p $ (mV)	$E_{p1/2}$ (mV)	I_{pa} (μA)	$-I_{pc}$ (μA)	I_{pa}/I_{pc}
VOL^1	25	551	480	71	515.5	19.34	18.78	1.02
	50	553	478	75	515.5	35.32	32.58	1.08
	75	553	478	75	515.5	38.63	38.11	0.98
	100	555	475	80	515	41.63	41.5	1
VOL^2	25	636	567	69	601.5	26.42	22.78	1.15
	50	636	566	70	601	36.69	31.36	1.16
	75	639	566	73	602.5	45.35	37.51	1.19
	100	639	564	75	601.5	47.48	42.31	1.11

❖ a) Effet de la vitesse de balayage sur les potentiels des pics

L'évolution des potentiels en fonction de la variation de la vitesse de balayage de 100 à 25 mV/s est illustrée par les courbes E_{pa} , $\Delta E_p = f(\log V)$ figure III.6.

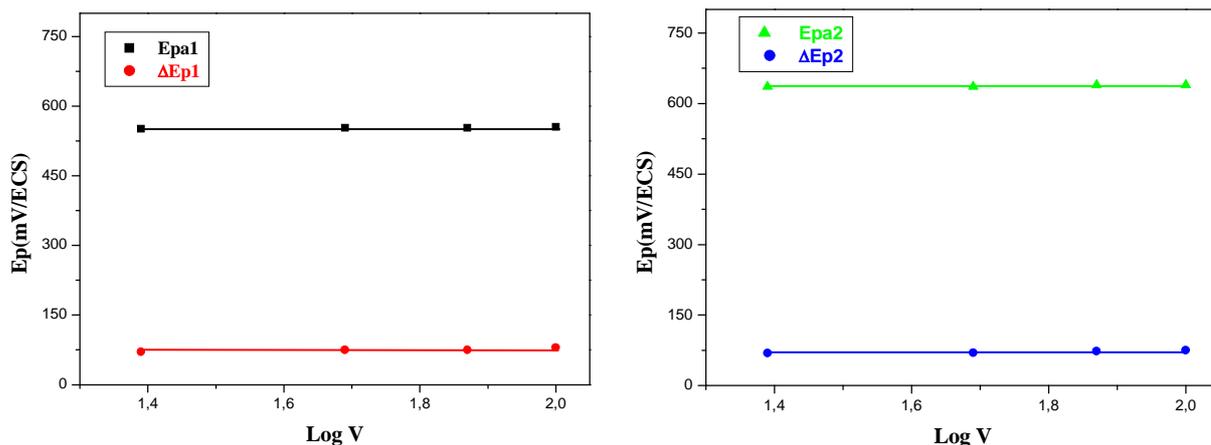


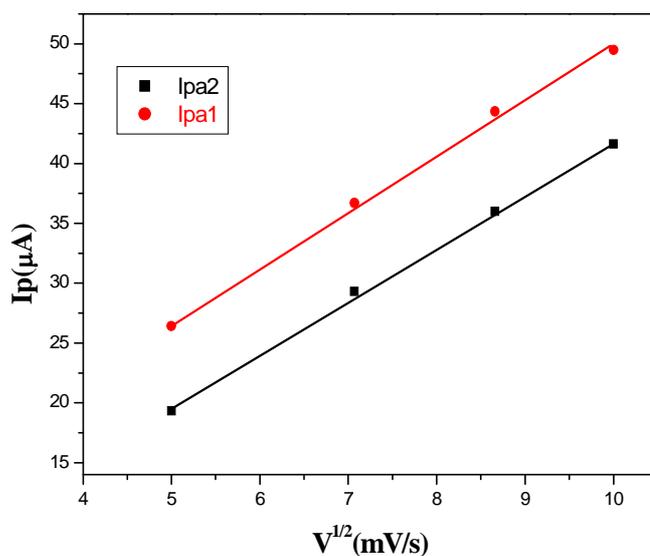
Figure III.6. Evolution des potentiels E_{pa} et $|\Delta E_p|$, des complexes VOL^1 et VOL^2 en fonction des vitesses de balayages sous atmosphère d'azote.

On observe que lorsque la vitesse de balayage augmente, les potentiels d'oxydation du centre métallique E_{pa} sont relativement stables et la différence des potentiels du pic anodique au pic cathodique ($|\Delta E_p| = |E_{pc} - E_{pa}|$) est presque invariable, avec une valeur moyenne de $|\Delta E_p| = 71 \text{ mV/ECS}$ (VOL^1) et $|\Delta E_p| = 75 \text{ mV/ECS}$ (VOL^2) caractéristique d'un système réversible Nernstien.

❖ b) Effet de la vitesse de balayage sur les intensités de courant

Nous constatons que le courant des pics anodiques I_{pa} varie linéairement avec la racine carrée de la vitesse de balayage et donne une droite qui passe par l'origine. Ceci exprime également la convergence du système redox totalement réversible correspondant à un système Nernstien, donc la cinétique de la réaction est contrôlée par la diffusion, comme le montre la figure III.7 donnée ci-dessous.

Figure III.7. Evolution des courants, I_{pa} pour les complexes VOL^1 et VOL^2 en fonction des vitesses de balayages.



❖ c) Effet de la vitesse de rotation sur le courant limite

La figure III.8 représente la variation des courants limites obtenus en fonction de potentiel à différentes vitesses de rotation (ω) de 250 à 3000 (tour/mn) en régime hydrodynamique sur l'électrode à disque tournant de carbone vitreux dans le DMF, les tracés de courbes voltamétriques pour les pics de complexes VOL¹ et VOL² effectués dans une gamme de potentiel allant de 300 à +800 mV/ECS. La vitesse de balayage est fixée 20 mV/s.

On observe la formation de paliers correspondants aux courants de Levich qui augmentent au fur et à mesure que la vitesse de rotation angulaire augmente, ce qui indique que le courant est limité par le transport de matière dans la solution.

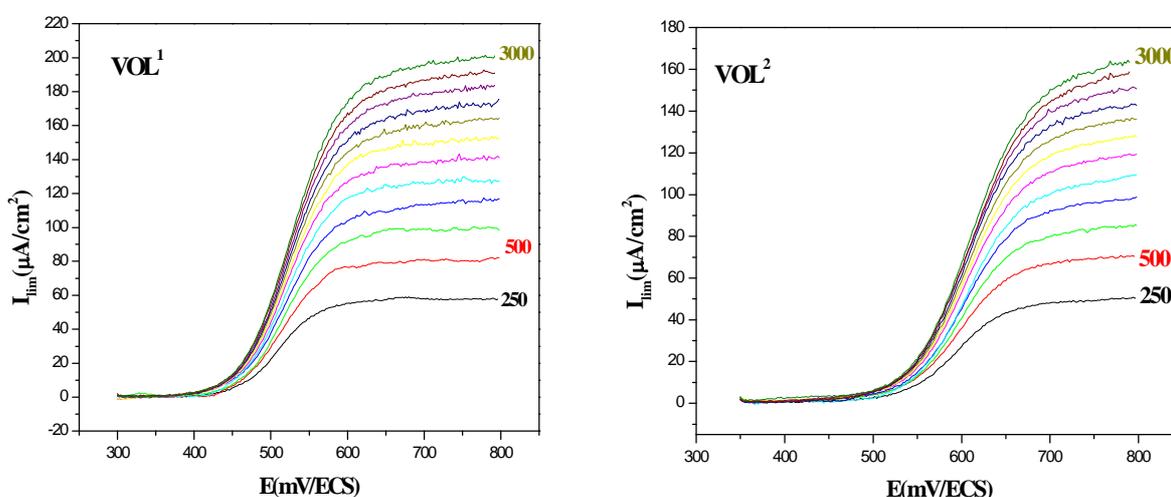


Figure III.8. Evolution des courants I_{lim} pour les complexes VOL¹ et VOL² en fonction de potentiel à différentes vitesses de rotation (ω) de 250 à 3000 (tour/mn).

Les variations du courant limite de diffusion en fonction de la racine carré de la vitesse de rotation de l'électrode tournante ($\omega^{1/2}$), sont représentées dans la figure III.9. La variation linéaire de $I_{lim} = f(\omega^{1/2})$ et une droite, ce qui indique que le régime est diffusionnel. Le critère de Levich est donc vérifié.

Le coefficient de diffusion D est proportionnel à la pente de la droite de la figure ci-dessous $I_{lim} = f(\omega^{1/2})$, d'où:

$$\text{Pour VOL}^1: D_1 = 2.33 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}.$$

$$\text{Pour VOL}^2: D_2 = 1.97 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}.$$

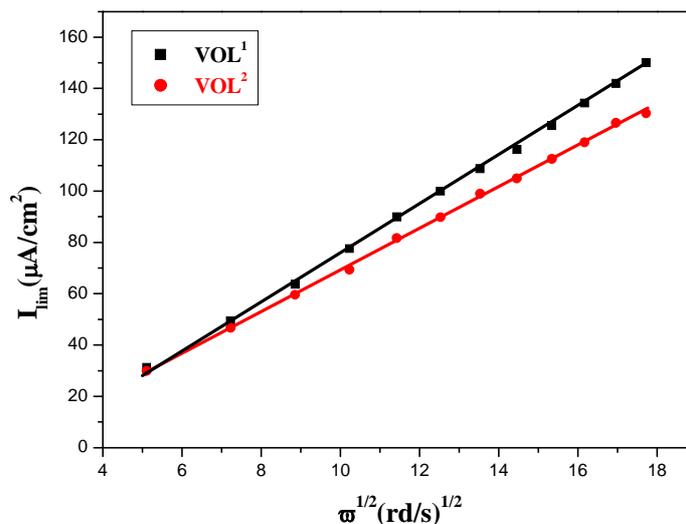
Les équations des courbes pour VOL¹ et VOL² sont données par:

$$I_{lim1} = 7.65 \times 10^{-5} \omega^{1/2} \text{ (VOL}^1\text{)}.$$

$$\text{et } I_{lim2} = 6.46 \times 10^{-5} \omega^{1/2} \text{ (VOL}^2\text{)}.$$

Avec: $A = 0.07 \text{ cm}^2$, $n = 1\text{é}$ $F = 96500 \text{ C}$ $\nu = 0.85 \times 10^{-2} \text{ Stocks}$, $C = 10^{-6} \text{ mol/cm}^3$

Figure III.9. Variation des courants limites en fonction de la vitesse de rotation pour les complexes VOL^1 et VOL^2 .



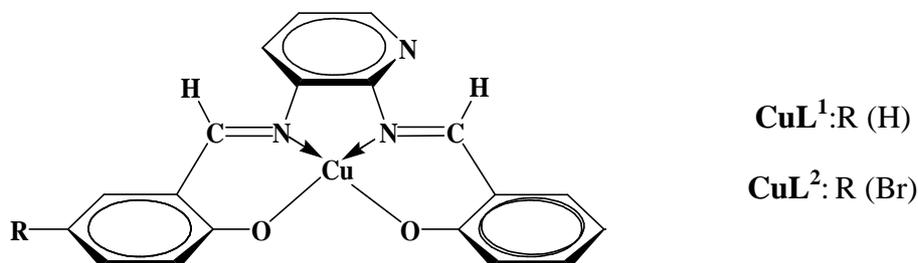
Les coordonnées des points expérimentaux sont indiquées dans le tableau ci-dessous:

Tableau III.2. Variation de I_{lim} en fonction de $\omega^{1/2}$.

Vitesse (tours/min)	$\omega = 2\pi f$ (rd/s)	$\omega^{1/2}$ (rd/s) ^{1/2}	I_{lim} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) VOL^1	I_{lim} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) VOL^2
250	26.17	5.11	31.18	29.90
500	52.33	7.23	49.32	46.62
750	78.5	8.86	63.67	59.57
1000	104.67	10.23	77.58	69.30
1250	130.83	11.43	89.92	81.69
1500	157	12.53	99.96	89.80
1750	183.17	13.53	108.71	98.97
2000	209.33	14.46	116.18	104.92
2250	235.5	15.34	125.57	112.48
2500	261.67	16.17	134.32	118.98
2750	287.83	16.96	141.97	126.53
3000	314	17.72	150.03	130.31

III.5.2. Propriétés électrochimiques des complexes de cuivre-base de Schiff CuL^1 et CuL^2

La structure des deux complexes CuL^1 et CuL^2 se présente comme suit:



Les propriétés électrochimiques des deux complexes de cuivre, CuL^1 et CuL^2 ont été étudiées dans le domaine de balayage allant de $+1600$ à -2200 mV/ECS avec une vitesse de balayage de 100 mV/s sous atmosphère d'azote.

La figure III.10 nous présente les voltammogrammes cycliques CuL^1 et CuL^2 . Un déplacement positif des valeurs de potentiel dans le cas de CuL^2 par rapport au CuL^1 est toujours remarqué, ceci est dû à la présence d'atomes de brome dans le complexe CuL^2 comme il a été déjà rapporté dans le cas de ligand H_2L^2 et le complexe VOL^2 .

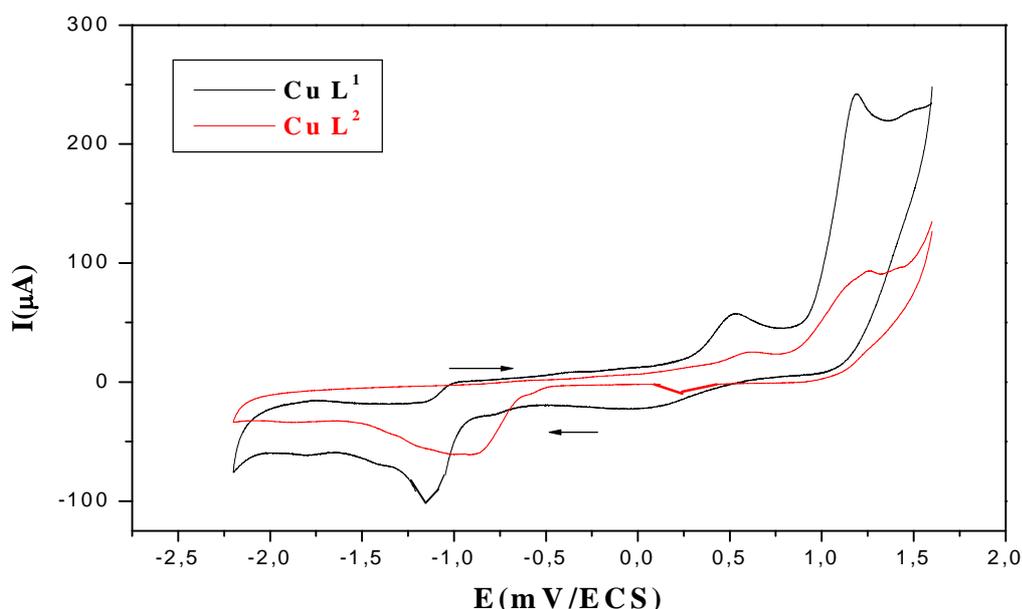


Figure III.10. Voltammogramme de CuL^1 et CuL^2 (10^{-3} M) dans le DMF/ LiClO_4 (10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s.

En ce qui concerne l'enregistrement du voltampérogramme de ce composé CuL^1 , figure III.10 ci-dessus. Lors du balayage aller, il apparaît cinq pics d'oxydation à $E_{\text{pa}1}^1 = +1400$, $E_{\text{pa}2}^1 = +1190$, $E_{\text{pa}3}^1 = +520$, $E_{\text{pa}4}^1 = -990$ et $E_{\text{pa}5}^1 = -1650$ mV/ECS. Les deux premiers pics et le dernier sont attribués à l'oxydation de l'entité ligand comme il a été rapporté pour le cas du complexe d'oxovanadium, tandis que le troisième et le quatrième pic sont dus à l'oxydation de Cu(II) au Cu(III) [12] et à l'oxydation de Cu(I) au Cu(II) respectivement [13].

Pour la réduction, on a trois pics de valeurs de potentiel $E_{\text{pc}1}^1 = +223$, $E_{\text{pc}2}^1 = -1050$, $E_{\text{pc}3}^1 = -1720$ mV/ECS.

Le voltammogramme cyclique du complexe CuL^2 (figure III.11) présente deux processus quasi réversibles à $E_{1/2}^1 = +310$ et à $E_{1/2}^2 = -899$ mV / ECS. Le premier processus attribué à l'oxydation du couple redox $\text{Cu(II)}/\text{Cu(III)}$ ($E_{\text{pa}} = 560$ et $E_{\text{pc}} = 240$ mV) [14,15] et le second est attribué à la réduction du système redox $\text{Cu(II)}/\text{Cu(I)}$ ($E_{\text{pa}} = -833$ et $E_{\text{pc}} = -965$ mV/ECS) [13,15].

D'autre part, deux pics d'oxydation observés respectivement à $E_{\text{pa}1} = +1160$ et $E_{\text{pa}2} = +1400$ mV / SCE, sont attribués à l'oxydation du ligand [16], le pic de réduction rapporté à $E_{\text{pc}} = -1740$ mV/ECS est attribué à la réduction du groupe azométhine [17], cette dernière accélère le transfert d'électrons sur le métal [18].

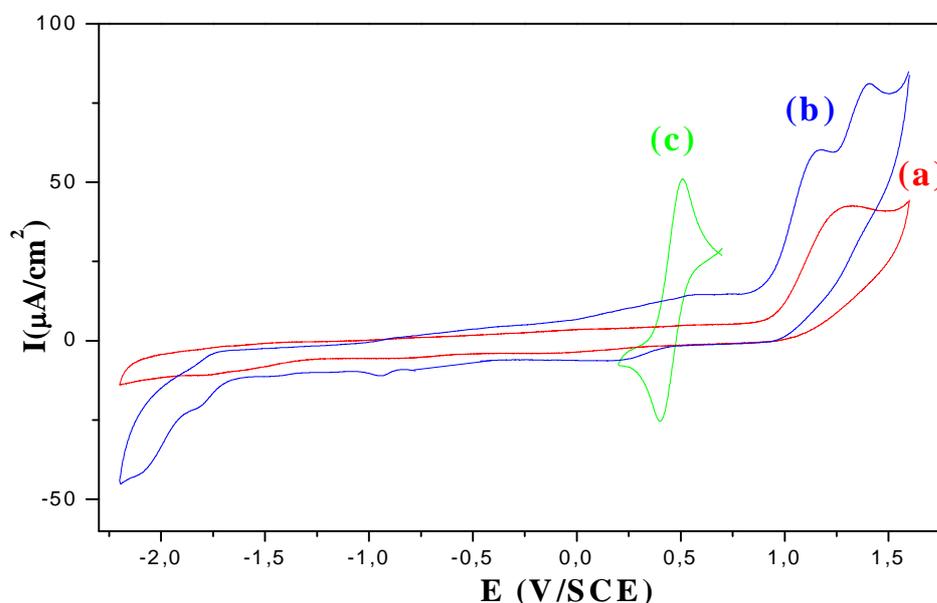


Figure III.11. Voltammogrammes cycliques de : (a) H_2L^2 , (b) CuL^2 et (c) Fc/Fc^+ , dans le $\text{DMF}/\text{LiClO}_4$ (10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à une vitesse de balayage 100 mV/s.

III.5.2.1. Etude cinétique des deux complexes de cuivre CuL^1 et CuL^2

Pour voir l'effet de la vitesse de balayage sur les intensités de courant et sur les potentiels des pics, nous avons cerné le système rédox du centre métallique Cu(II) des deux composés CuL^1 et CuL^2 à $E_{1/2}^1 = -990.5 \text{ mV/ECS}$ et $E_{1/2}^2 = -899 \text{ mV/ECS}$ respectivement.

❖ a) Effet de la vitesse de balayage sur les intensités de courant

Nous avons observé que le courant anodique I_{pa} augmente avec l'augmentation de la vitesse de balayage dans le domaine de potentiel compris entre -600 et -1400 mV/ECS , comme le montre la figure III.12 de composé CuL^2 , et que le courant de pic anodique évolue de façon linéaire en fonction de la racine carré de vitesses de balayage ($I_{\text{pa}} = f(v^{1/2})$) (figure III.13). Ces observations signifient que les processus électrochimiques au niveau de l'électrode CV sont principalement contrôlés par diffusion [19].

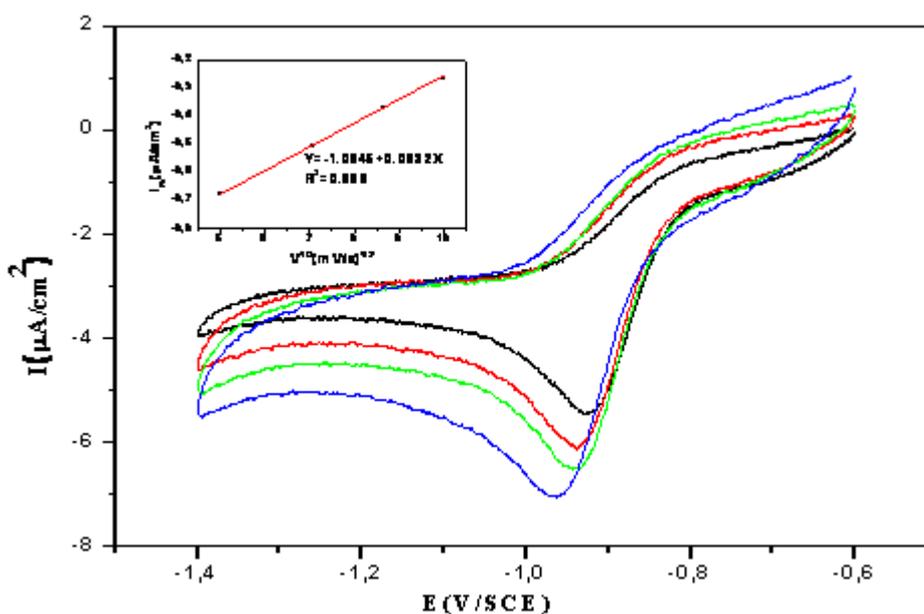


Figure III.12. Voltammogrammes de CuL^2 (10^{-3} M) dans le DMF/LiClO_4 (10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à différentes vitesses de balayage : 100, 75, 50, 25 mV/s.

Les mêmes observations ont été enregistrées pour le composé CuL^1 . La figure III.13 présente l'évolution des potentiels et des rapports des courants anodiques et cathodiques en fonction des vitesses de balayage entre -600 et -1400 mV/ECS , sous atmosphère d'azote.

L'évolution du courant de pic anodique en fonction de la racine carré de vitesses de balayages est donnée dans la figure III.14.

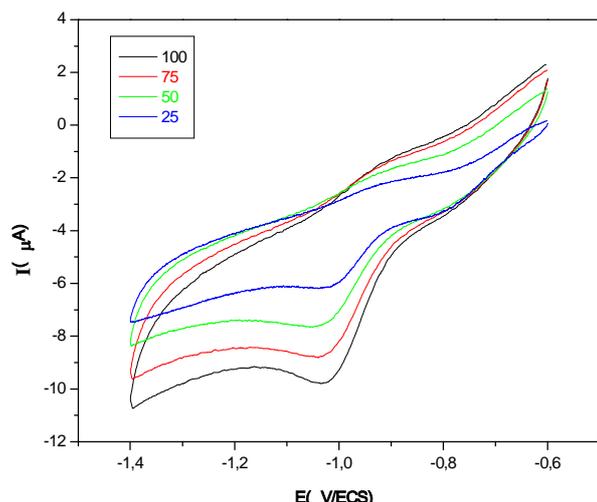


Figure III.13. Voltammogrammes de CuL^1 (10^{-3} M) dans le DMF/ LiClO_4 (10^{-1} M) sous atmosphère d'azote à différentes vitesses de balayage : 100, 75, 50, 25 mV/s.

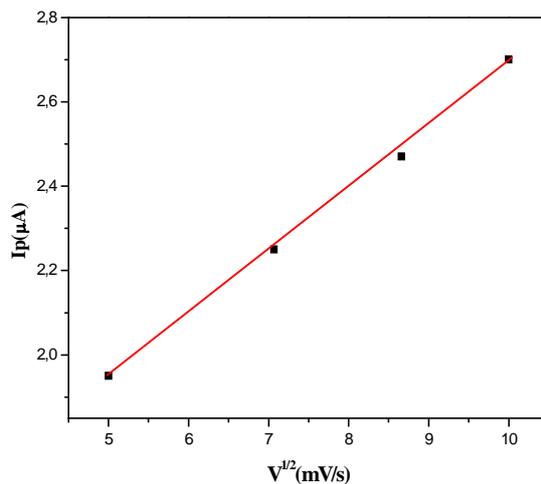


Figure III.14. Evolution des courants I_{pa} pour le complexe CuL^1 en fonction des vitesses de balayages

Les résultats de la mesure de voltampérométrie cyclique sont regroupés dans le tableau III.3.

Tableau III.3. Caractéristiques électrochimiques des complexes (CuL^1 et CuL^2) à différentes vitesses de balayage sous atmosphère d'azote.

Complexes	V (mV/s)	-E _{pa} (mV)	-E _{pc} (mV)	ΔE _p (mV)	-E _{p/2} (mV)	I _{pa} (µA)	I _{pc} (µA)	I _{pa} / I _{pc}
CuL^1	25	920	1039	119	979.5	1.95	3.19	0.61
	50	923	1047	124	985	2.1	3.23	0.65
	75	924	1050	126	987	2.3	3.33	0.69
	100	926	1055	129	990.5	2.7	3.75	0.72
CuL^2	25	806	922	116	864	2.4	3.5	0.68
	50	812	934	122	873	2.6	3.7	0.70
	75	821	944	123	882	2.8	3.9	0.71
	100	833	965	132	899	3.1	4.1	0.75

❖ b) Effet de la vitesse de balayage sur les potentiels des pics

On note que la différence des potentiels de pic à pic $|\Delta E|$, approximativement égale à 132 mV/ECS, exprimant une oxydation électrochimique de Cu (I), est due à un

comportement quasi réversible du couple $\text{Cu(II)L} + \text{é} \rightarrow \text{Cu(I)L}$. Cette valeur va en diminuant au fur et à mesure que la vitesse de balayage diminue.

La figure III.15 suivante montre l'évolution des potentiels E_{pa} , ΔE_p des deux complexes CuL^1 et CuL^2 en fonction de la vitesse de balayage ($\log V$).

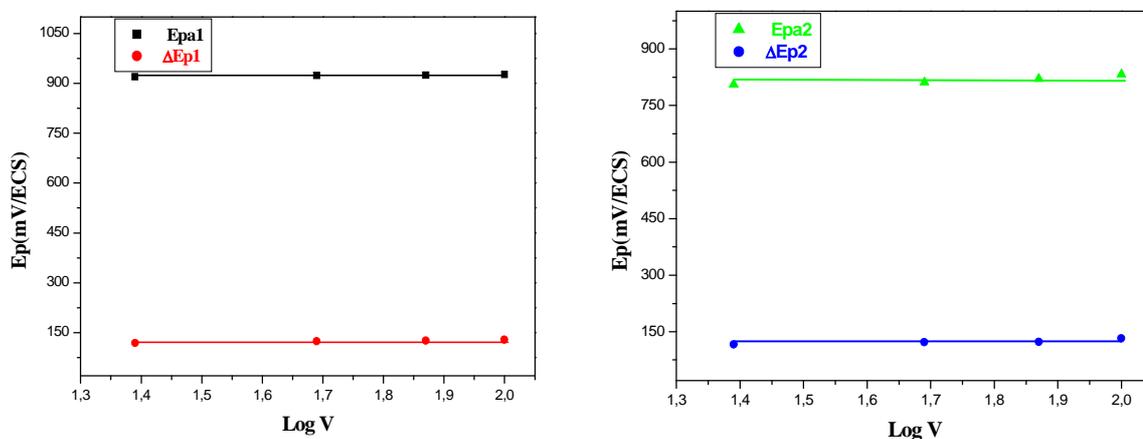


Figure III.15. Evolution des potentiels E_{pa} et $|\Delta E_p|$, des complexes CuL^1 et CuL^2 en fonction des vitesses de balayages sous atmosphère d'azote.

III.6. Conclusion

Comme conclusion à ce chapitre, nous avons pu noter que les différents complexes de métaux de transition étudiés exhibent des comportements spécifiques et propres à la nature du métal et montrent bien la présence des couples redox bien définis. Donc l'analyse des courbes intensité-potential a permis de mettre en évidence les plateaux diffusionnels anodiques, correspondant aux processus d'oxydation.

L'étude de l'effet des vitesses de balayage sur le comportement électrochimique des complexes fait constater que les paramètres électrochimiques, E_{pc} , E_{pa} et ΔE_p sont presque stables et ne sont pas affectés par les vitesses de balayages. Les rapports de courant anodique/cathodique tendent vers l'unité dans les deux complexes ce qui dénote un comportement réversible ou quasi-réversible des différentes vagues redox.

L'exploitation des courbes intensité-potential a permis par la suite de déterminer les valeurs du courant limite de diffusion et de tracer les courbes de Levich. Nos résultats expérimentaux ont montré que les variations du courant limite de diffusion (I_{lim}) en fonction de la racine carrée de la vitesse de rotation ($\omega^{1/2}$), donnent des droites ; ce qui montre bien le régime diffusionnel des réactions électrochimiques au niveau de l'électrode.

Références

- [1] E. Sibottier, Thèse Doctorat Université Henri Poincaré, Nancy- université (2007).
- [2] A. Aldenier, M.M. Chehimi, I. Gallardo, J. Pinson, *Langmuir*, **20** (2004) 8243–8253.
- [3] S. Zolezzi, E. Spodine, A. Decinti, *Polyhedron*, **21** (2002) 55-59.
- [4] M. Asadi, Z. Asadi, N. Savaripoor, M. Dusek, V. Eigner, M. R. Shorkaei, M. Sedaghat, *Spectrochim. Acta, Part A*. **136** (2015) 625-634.
- [5] K. Ouari, S. Bendia, J. Weiss, C. Bailly, *Spectrochim. Acta, Part A* **135** (2015) 624-631.
- [6] D. F. Back, G. M. Oliveira, L. A. Fontana, A. Neves, B. A. Iglesias, T. P. Camargo, P. T. Campos, J. P. Vargas, *Inorganica. Chim. Acta*. **428** (2015) 163–169.
- [7] E. Akila, M. Usharani, S. Ramachandran, P. Jayaseelan, G. Velraj, R. Rajavel, *Arab. J. Chem.* **S10** (2017) 2950–2960.
- [8] S. Dekar, K. Ouari, S. Bendia, D. Hannachi, J. Weiss, *J. Organomet. Chem.* **866** (2018) 165-176.
- [9] M. Merzougui, K. Ouari, J. Weiss, *J. Mol. Struct.* **1120** (2016) 239-244.
- [10] J. Rahchamani, M. Behzad, A. Bezaatpour, V. Jahed, G. Dutkiewicz, M. Kubicki, M. Salehi, *Polyhedron*. **30** (2011) 2611–2618.
- [11] S. Rayati, F. Ashouri, *C. R. Chimie*. **15** (2012) 679–687.
- [12] A. Ghames, T. Douadi, D. Haffar, S. Chafaa, M. Allain, M-A. Khan, G-M. Bouet, *Polyhedron*. **25** (2006) 3201–3208.
- [13] M.H. Habibi, R. Mokhtari, M. Mikhak, M. Amirnasr, A. Amiri, *Spectrochim. Acta*. **79** (2011) 1524-1527.
- [14] A. Palanimurugan, A. Kulandaisamy, *J. Organomet. Chem.* **861** (2018) 263-274.
- [15] Z. Abbasi, M. Salehi, M. Kubicki, A. Khaleghian, *J. Coord. Chem.* vol **70**, Issue 12 (2017) 2074-2093.
- [16] J. Losada, I. Peso, L. Beyer, *Inorg. Chim. Acta*. **321** (2001) 107–115.
- [17] M. Sarigül, S.E. Kariper, P. Deveci, H. Atabey, D. Karakaş, M. Kurtoglu, *J. Mol. Struct.* **1149** (2017) 520-529.
- [18] S. Abolfazl, H. Yazdi, A. Mirzaahmadi, P.S. Aghdam, A.A. Khandar, G. Mahmoudi, W.S. Kassel, W.G. Dougherty, *Inorg Chim Acta*. **414** (2014) 115–120.
- [19] J.M. Fernfindez, M.R. Patifiomaya, R.A. Toscano, L. Velasco, M. Oterolopez, M. Aguilarmartinez, *Polyhedron*. **16** (1997) 4371-4378.

CHAPITRE IV

ETUDE STRUCTURALE PAR CALCUL THEORIQUE

IV. Etude structurale par calcul théorique

IV.1. Introduction

En chimie quantique, la compréhension des différentes propriétés physiques et chimiques des matériaux passe par l'étude d'un système d'électrons en interaction. Le calcul de ces propriétés à l'état fondamental dans un système à N électrons, est très difficile du fait que les particules interagissent entre elles. L'utilisation de méthodes théoriques contenant plus ou moins d'approximations a pour but de comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires. Ceci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Une des méthodes utilisées est la théorie fonctionnelle de la densité (**DFT**).

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude théorique d'un ligand base de Schiff et de son complexe correspondant en utilisant la méthode fonctionnelle de la densité. Cette approche présente les propriétés structurales et électroniques et donne une idée sur la stabilité et la réactivité chimique de ses composés.

IV.2. Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité « que l'on appelle en anglais **Density Functional Theory (DFT)** » est la théorie la plus utilisée en physique de la matière condensée et en chimie quantique grâce à son efficacité et sa précision. La **DFT** peut traiter des molécules ainsi que des systèmes étendus et elle permet l'étude des propriétés d'un système électronique, de manière précise, en utilisant seulement la densité du système. Le but de la **DFT** donc est de déterminer des fonctionnelles qui permettent d'établir une relation entre la densité électronique et l'énergie [1]. De plus, le calcul de la densité n'exige pas la connaissance de la fonction, ce qui simplifie beaucoup son calcul.

Historiquement, les premières idées de la théorie fonctionnelle de la densité furent introduites dans les travaux de Thomas [2], Fermi [3] en 1927 et de Dirac [4] en 1930. Notons cependant que la **DFT** a été réellement établie avec l'apparition des théorèmes fondamentaux exacts d'Hohenberg et Kohn en 1964 [5] qui relie l'énergie de l'état fondamental à sa densité de façon unique.

IV.3. Calculs de la chimie quantique par DFT

Dans cette partie, l'étude théorique des propriétés structurales et électroniques a été effectuée pour deux composés base de Schiff. Il s'agit du ligand H_2L^2 et du complexe CuL^2 . L'optimisation complète de la géométrie a été réalisée par **DFT** à l'aide du programme Gaussian 9 [6], en utilisant la fonction d'échange hybride à trois paramètres de Beck [7], avec la fonction de corrélation Lee-Yang-Parr (**B3LYP**) et la fonction **6-31G (d, p)** [8,9].

Cette étude nous a permis d'effectuer une comparaison entre les résultats théoriques obtenus avec la fonctionnelle de calcul **B3LYP** avec le vecteur de base **6-31G (d, p)** et ceux expérimentaux pour prédire d'autres propriétés telles que la réactivité chimique et les longueurs d'onde de ces composés. Ainsi une comparaison du Potentiel Electrostatique Moléculaire (**PEM**) et des calculs Orbitaux Moléculaires aux Frontières (**OMF**) ont été étudiés entre le ligand H_2L^2 et le complexe CuL^2 .

IV.4. Paramètres de la chimie quantique

Afin de déterminer une corrélation entre les structures moléculaires des composés étudiés (H_2L^2 et CuL^2) et leur réactivité chimique (activité antibactérienne), plusieurs calculs de la chimie quantique ont été réalisés. Plusieurs paramètres de la chimie quantique notamment l'énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée (E_{HOMO}), l'énergie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (E_{LUMO}), le gap énergétique (ΔE_{gap}), le moment dipolaire, le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), la dureté globale (η), la mollesse (σ), l'électronégativité (χ), l'électrophilicité globale (ω) et le potentiel chimique (μ) des molécules étudiées, ont été obtenus par **DFT**.

IV.4.1. Energies des Orbitales Moléculaires aux Frontières (HOMO et LUMO) et le Gap énergétique (ΔE)

Les Orbitales Moléculaires Frontières **HOMO** et **LUMO** jouent un rôle majeur dans de nombreuses réactions chimiques et dans les mécanismes réactionnels. Les énergies de ces orbitales sont des paramètres très importants dans la chimie quantique [10]. La plus haute orbitale moléculaire occupée (**HOMO**) est l'orbitale qui agit principalement comme un donneur d'électrons et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (**LUMO**) est l'orbitale qui agit en grande partie comme accepteur d'électrons [11]. Les orbitales **HOMO** et **LUMO** sont également appelées Orbitales Frontières puisqu'elles se trouvent aux limites les plus externes des électrons des molécules.

Les valeurs de E_{HOMO} les plus élevées montrent que la molécule est un bon donneur d'électrons, Par ailleurs, la faible valeur d'énergie (E_{LUMO}) indique aussi que le pouvoir accepteur d'électrons de la molécule est plus élevé [12].

La différence d'énergie entre les orbitales **HOMO** et **LUMO** est appelée *gap énergétique* et constitue un indicateur important de la stabilité pour les structures. Ce gap exprime l'énergie minimale nécessaire pour exciter un électron dans une molécule [13]. Ainsi, le gap énergétique permet de caractériser la stabilité chimique moléculaire. La réactivité de la molécule augmente avec la diminution de la valeur du gap et par la même, une grande valeur implique une grande réactivité [14,15].

IV.4.2. Moment dipolaire (μ)

Le moment dipolaire (μ) est un indicateur de distribution électronique dans une molécule et constitue une des propriétés utilisées pour discuter la structure moléculaire. Un moment dipolaire élevé provoque le transfert des électrons de la molécule vers le métal [16].

IV.4.3. Potentiel d'ionisation (I)

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (n électrons) au cation (n-1 électrons). Le potentiel d'ionisation est directement lié à la plus haute orbitale moléculaire occupée (**HOMO**) [17]. Le potentiel d'ionisation est défini comme suit :

$$I = -E_{\text{HOMO}}$$

IV.4.4. Affinité électronique (A)

Elle se définit comme l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. Ce gain d'énergie accompagne le passage d'un système neutre à un anion [18]. L'affinité électronique est directement liée à la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (**LUMO**). Elle est donnée par :

$$A = -E_{\text{LUMO}}$$

IV.4.5. Dureté globale (η) et mollesse (σ)

La dureté globale exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons, elle est associée à la stabilité et à la réactivité d'un système chimique [19]. Plus

La dureté chimique (η) est grande, plus la moléculaire est stable [20]. Pour illustrer cette notion de résistance nous considérons l'équation suivante :

$$\eta = 1/2 (ELUMO - EHOMO) / 2$$

La mollesse est la propriété d'une molécule qui aide au calcul de la réactivité chimique. C'est l'inverse de la dureté ; elle est calculée selon l'équation [21]:

$$\sigma = 1/2\eta$$

IV.4.6. Electronégativité (χ), Potentiel chimique (μ) et Electrophilicité globale (ω)

L'électronégativité est la tendance d'un atome ou d'un groupe fonctionnel à attirer des électrons vers lui. Plus l'électronégativité associée est élevée, plus un élément ou un composé attire les électrons. L'électronégativité (χ) est définie par Parr et Mulliken [22] par l'équation :

$$\chi = - (EHOMO + ELUMO) / 2$$

Le Potentiel chimique représente la tendance d'un atome ou d'une molécule à ne pas laisser s'échapper ses électrons. C'est le contraire de l'électronégativité (χ) et est déterminé comme suit :

$$\mu = 1/2 (A + I)$$

L'électrophilicité globale exprime la capacité d'une molécule à engendrer un transfert d'électron. C'est la mesure de la stabilisation de l'énergie après qu'un système accepte une quantité supplémentaire de charge électronique provenant de l'environnement, elle est calculée selon la formule suivante [22]:

$$\omega = \chi^2 / 2\eta$$

IV.5. Structures géométriques optimisées

La structure moléculaire optimisée du complexe CuL^2 est montrée sur la figure IV.1. Les paramètres géométriques optimisés (longueur de liaison, angle de liaison) de la molécule du titre calculées par DFT avec B3LPY/ 6-31G (d, p) et ceux obtenus par diffraction des rayons X sont listés dans les tableaux ci-dessous (tableau IV.1 et IV.2).

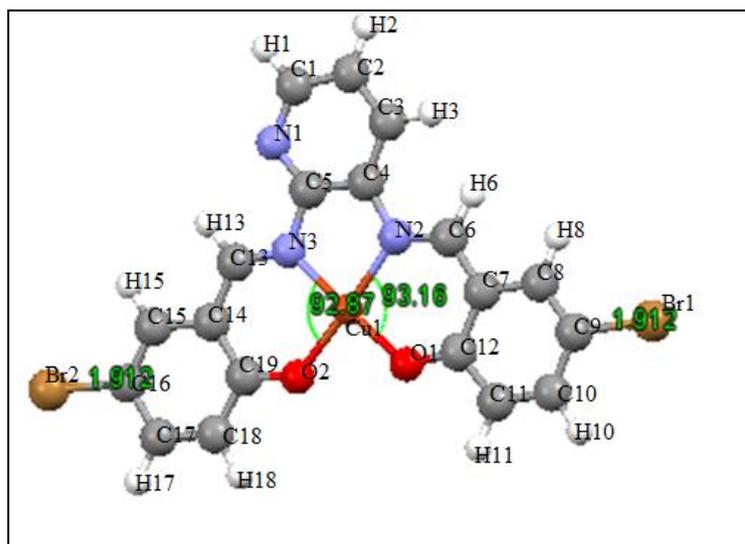


Figure IV.1. Structure moléculaire optimale du complexe CuL^2 .

Tableau IV.1. Distances théoriques (B3LYP/ 6-31G (d, p)) et expérimentales (DRX) du complexe CuL^2 .

Longueurs de liaison (Å)	B3LYP/ 6-31G (d, p)	Exp	Longueurs de liaison (Å)	B3LYP/ 6-31G (d, p)	Exp
C1—N1	1.335	1.365(6)	C12—O1	1.290	1.303(5)
C1—C2	1.397	1.363(7)	C13—N3	1.314	1.294(5)
C2—C3	1.392	1.356(6)	C13—C14	1.416	1.433(6)
C3—C4	1.399	1.351(6)	C14—C15	1.425	1.414(6)
C4—C5	1.418	1.398(6)	C14—C19	1.445	1.434(6)
C4—N2	1.406	1.408(6)	C15—C16	1.370	1.366(6)
C5—N1	1.332	1.359(6)	C16—C17	1.415	1.392(6)
C5—N3	1.406	1.420(5)	C16—Br2	1.912	1.903(4)
C6—N2	1.312	1.303(5)	C17—C18	1.375	1.363(6)
C6—C7	1.418	1.429(6)	C18—C19	1.429	1.410(6)
C7—C8	1.424	1.413(6)	C19—O2	1.291	1.304(5)
C7—C12	1.444	1.426(6)	Cu1—O2	1.887	1.883(3)
C8—C9	1.370	1.352(7)	Cu1—O1	1.891	1.898(3)
C9—C10	1.415	1.381(6)	Cu1—N2	1.961	1.941(3)
C9—Br1	1.912	1.915(5)	Cu1—N3	1.937	1.940(4)
C10—C11	1.375	1.363(6)			
C11—C12	1.429	1.415(6)			

Tableau IV. 2. Angles de liaison (en Degrés) théoriques (B3LYP/ 6-31G (d, p)) et expérimentales (DRX) du complexe CuL^2 .

Angles de liaison (°)	B3LYP/ 6-31G (d, p)	Exp	Angles de liaison (°)	B3LYP/ 6-31G (d, p)	Exp
N1—C1—C2	123.1	122.0(4)	O2—C19—C18	118.6	119.0(4)
C3—C2—C1	118.9	121.0(4)	O2—C19—C14	124.4	123.6(4)
C4—C3—C2	119.0	118.7(4)	C18—C19—C14	116.9	117.4(4)
C3—C4—C5	117.2	119.9(4)	C5—N1—C1	118.0	116.6(4)
C3—C4—N2	127.6	124.9(4)	C6—N2—C4	122.4	121.4(4)
C5—C4—N2	115.1	115.2(4)	C6—N2—Cu1	125.2	125.7(3)
N1—C5—C4	123.7	121.8(4)	C4—N2—Cu1	112.2	112.8(3)
N1—C5—N3	120.9	123.0(4)	C13—N3—C5	120.3	121.2(4)
C4—C5—N3	115.3	115.2(4)	C13—N3—Cu1	126.6	126.4(3)
N2—C6—C7	125.6	125.1(4)	C5—N3—Cu1	112.9	112.5(3)
C8—C7—C12	119.8	119.5(4)	C12—O1—Cu1	128.9	127.5(3)
C8—C7—C6	117.5	117.2(4)	C19—O2—Cu1	128.7	128.5(3)
C12—C7—C6	122.6	123.3(4)	C19—C14—C13	122.5	123.2(4)
C9—C8—C7	120.6	120.6(4)	C16—C15—C14	120.6	120.5(4)
C8—C9—C10	120.3	121.1(4)	C15—C16—C17	120.3	120.7(4)
C8—C9—Br1	120.4	118.9(4)	C15—C16—Br2	120.4	120.5(3)
C10—C9—Br1	119.2	120.0(4)	C17—C16—Br2	119.1	118.7(3)
C11—C10—C9	120.3	119.9(5)	C18—C17—C16	120.3	120.2(4)
C10—C11—C12	121.8	122.1(4)	C17—C18—C19	121.8	122.0(4)
O1—C12—C11	118.7	118.7(4)	O2—Cu1—O1	89.65	88.33(13)
O1—C12—C7	124.3	124.5(4)	O2—Cu1—N2	177.17	177.71(15)
C11—C12—C7	116.9	116.8(4)	O1—Cu1—N2	93.16	93.89(14)
N3—C13—C14	124.8	124.7(4)	O1—Cu1—N3	177.47	178.13(14)
C15—C14—C19	118.9	119.3(4)	N2—Cu1—N3	84.30	84.26(15)
C15—C14—C13	117.6	117.5(4)	O2—Cu1—N3	92.86	93.52(14)

La fiabilité des résultats obtenus dépend de la différence entre les valeurs théoriques et expérimentales. D'après les tableaux **IV.1** et **IV.2**, on remarque que les écarts entre les

longueurs de liaisons du complexe CuL^2 des résultats théoriques et expérimentaux sont en accord, à titre d'exemple la différence ne dépasse pas 2° pour les angles.

IV.6. Charges atomiques de Mulliken

Le calcul des charges atomiques de Mulliken a un rôle important sur les systèmes moléculaires car les charges atomiques définissent le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire et encore plus sur les propriétés électroniques des systèmes moléculaires [23]. Les distributions de charge sur les atomes suggèrent la formation de paires de donneurs et d'accepteurs impliquant le transfert de charge dans la molécule.

Les charges atomiques de Mulliken pour les composés H_2L^2 et CuL^2 sont listées dans le tableau ci-dessous tableau IV.3.

Tableau IV.3. Charges atomiques Mulliken calculées par B3LYP/6-31G (d, p) de H_2L^2 et CuL^2 .

H_2L^2		CuL^2	
Atomes	Charge de Mulliken	Atomes	Charge de Mulliken
C1	0.111	C1	0.104
C2	0.125	C2	-0.122
C3	0.062	C3	-0.062
C4	0.261	C4	0.315
C5	0.465	C5	0.508
N1	-0.516	N1	-0.521
H1	0.107	H1	0.109
H2	0.101	H2	0.104
H3	0.103	H3	0.108
N2	-0.634	N2	-0.709
N3	-0.617	N3	-0.678
C6	0.193	C6	0.155
C7	0.042	C7	0.038
C8	-0.139	C8	-0.125
C9	0.039	C9	0.026
C10	-0.086	C10	-0.075
C11	-0.104	C11	-0.126
C12	0.319	C12	0.425
H6	0.098	H6	0.110
H8	0.108	H8	0.103
H10	0.116	H10	0.115
H11	0.115	H11	0.114
Br1	-0.132	Br1	-0.135
O1	-0.564	O1	-0.656

C13	0.197	C13	0.156
C14	0.037	C14	0.028
C15	-0.133	C15	-0.117
C16	0.037	C16	0.024
C17	-0.085	C17	-0.074
C18	-0.104	C18	-0.128
C19	0.318	C19	0.428
H13	0.134	H13	0.147
H15	0.113	H15	0.110
H17	0.115	H17	0.114
H18	0.122	H18	0.112
O2	-0.568	O2	-0.657
Br2	-0.133	Br2	-0.136
H20	0.378	Cu	0.868
H21	0.376		

Les charges atomiques de Mulliken montrent que les atomes les plus négatifs sont l'oxygène et l'azote et que les atomes C12 et C19 ont la charge atomique la plus positive.

La distribution des charges de Mulliken montre aussi que l'atome d'azote N d'azométhine est plus négatif par rapport aux autres atomes et il est intéressant de mentionner que les atomes les plus négatifs sont: O1, O2, N1, N2 et N3. Ces derniers sont des centres actifs dans la réactivité de ces molécules.

IV.7. Potentiel Electrostatique Moléculaire (PEM)

C'est une méthode visuelle pour comprendre la polarité relative d'une molécule, le potentiel électrostatique (électrons + noyaux) [24] a pour rôle d'étudier les sites réactifs des molécules [25]. Donc l'utilisation de la cartographie du Potentiel Electrostatique Moléculaire (PEM) est un descripteur utile pour déterminer les sites actifs responsables aux attaques électrophiles et nucléophiles, généralement, elle est associée à la densité électronique. Pour cela, nous avons choisi les tracés PEM des molécules étudiées afin d'illustrer les centres actifs des attaques électrophiles et nucléophiles.

Dans les cartes de potentiel électrostatique PEM, les régions négatives représentées par la couleur rouge sont les sites préférables pour l'attaque électrophile, et les régions positives représentées par la couleur bleue sont des sites favorables pour l'attaque nucléophile.

Comme le montre la **figure IV.2 (a) et (b)**, la surface totale de la densité électronique mappée avec le potentiel électrostatique, est très comparable pour les molécules H_2L^2 et CuL^2 , ce qui indique la présence d'une charge négative élevée autour des atomes d'oxygène.

Le potentiel électrostatique cartographié correspondant est indiqué par la couleur rouge, les valeurs les plus négatives étant respectivement d'environ $-5.786.10^{-2}$ V et de $-6.333.10^{-2}$ V pour H_2L^2 et CuL^2 respectivement. La région bleue présente le potentiel électrostatique cartographié généré par la charge partiellement positive. Ce dernier est centré sur les atomes d'hydrogène et de carbone, les valeurs les plus positives étant respectivement d'environ $+ 5.786.10^{-2}$ V et de $+ 6.333.10^{-2}$ V pour H_2L^2 et CuL^2 respectivement. Les régions légèrement riches d'électrons sont indiquées par le jaune alors que les régions vertes sont neutres.

La différence de densité de charge entre les deux molécules H_2L^2 et CuL^2 attribue respectivement deux valeurs différentes du moment dipolaire **3.707** et **4.767 Debye**.

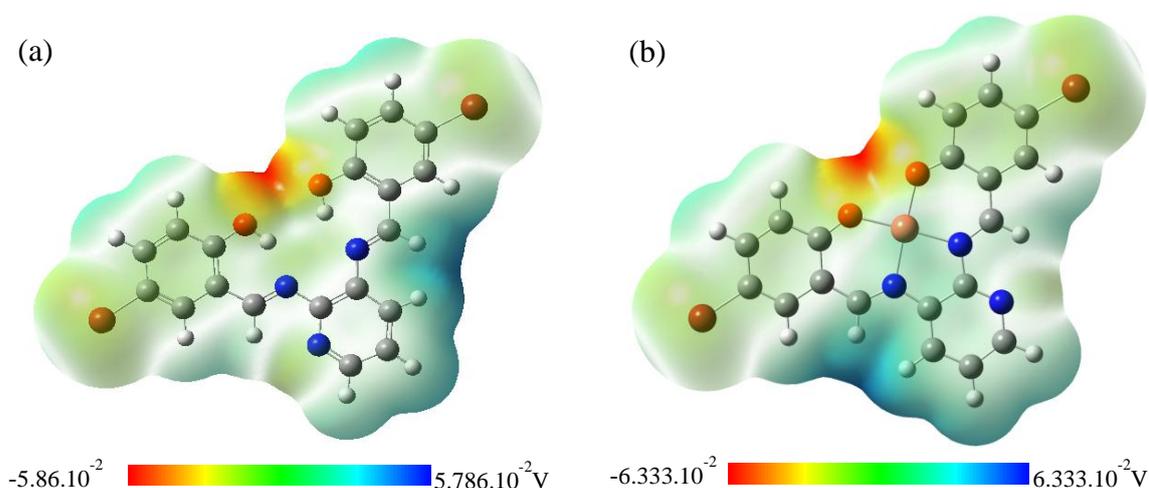


Figure IV.2. Densité électronique totale mappée avec le potentiel électrostatique (a) H_2L^2 et (b) CuL^2 .

IV.8. Analyse des Orbitales Moléculaires aux Frontières (OMF)

La figure IV.3 montre la distribution d'électrons calculée dans la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) et la distribution d'électrons calculée dans la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO). La figure IV.3 (a) montre les orbitales HOMO et LUMO pour H_2L^2 . Les orbitales SOMO et SUMO, pour CuL^2 , sont présentées dans la figure IV.3 (b) α -spin et (c) β -spin. Le tableau IV.4 récapitule les énergies HOMO / SOMO et LUMO / SUMO ainsi que certains paramètres physicochimiques associés pour les molécules H_2L^2 et CuL^2 .

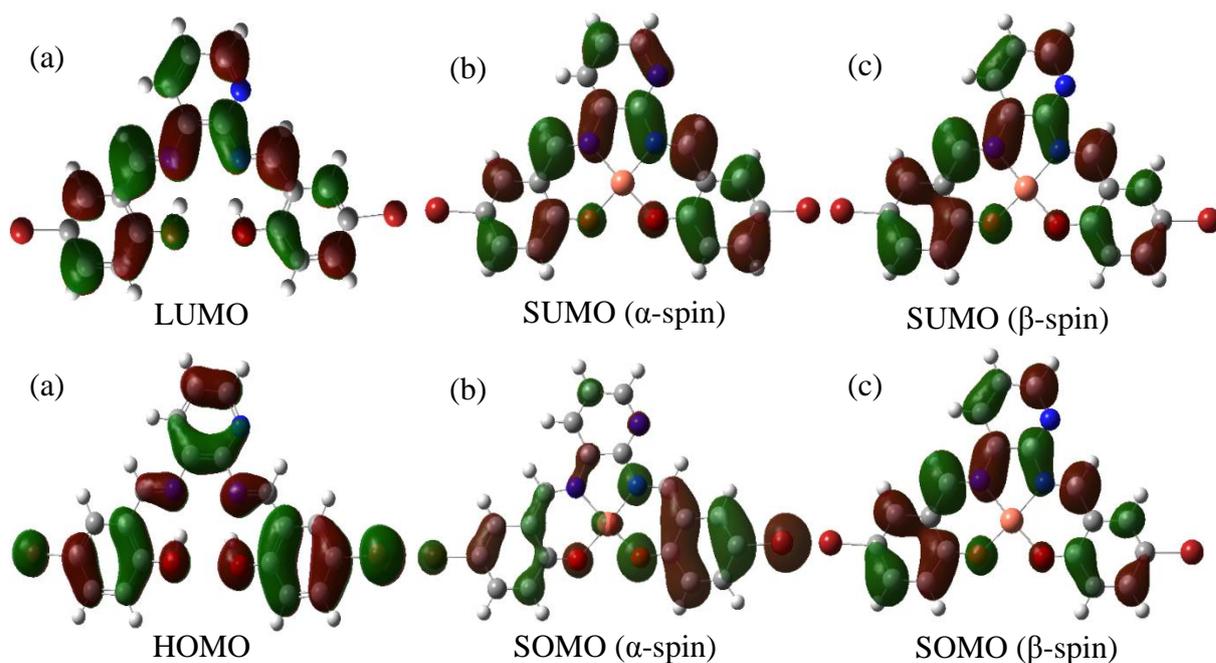


Figure IV.3. Orbitales Moléculaires Frontières, (a) de H_2L^2 (b) de CuL^2 α -spin et (c) β -spin.

Tableau IV.4. Energies de bande, paramètres calculés de réactivité chimique.

	H_2L^2	CuL^2
<i>Energie de bande électronique (eV)</i>		
$E_{HOMO/SOMO}$	-5.86	-5.64
$E_{LUMO/SUMO}$	-2.44	-2.33
Gap énergétique (Δ)	3.42	3.31
<i>Paramètres électrochimiques</i>		
Moment dipolaire (Debye)	3.707	4.767
Potentiel d'ionisation (I)	5.86	5.64
Affinité électronique (A)	2.44	2.33
Dureté globale (η)	1.71	1.65
Mollesse globale (σ)	0.58	0.61
Électronégativité (χ)	4.04	3.98
Électrophilicité globale (ω)	4.77	4.80
Potentiel chimique (μ)	4.14	4.14

Les calculs d'Orbitales Moléculaires aux Frontières (OMF) permettent de prédire la réactivité chimique et la stabilité cinétique de la molécule. Par exemple, les molécules avec un

petit intervalle d'orbitale frontière sont plus polarisables et sont généralement associées à une réactivité chimique élevée.

Dans le présent travail, nous avons aussi étudié et comparé l'activité biologique des composés synthétisés.

D'après les calculs théoriques listés dans le (tableau IV.4), les observations suivantes peuvent être émises :

Les composés $\mathbf{H_2L^2}$ et $\mathbf{CuL^2}$ sont stables, le complexe $\mathbf{CuL^2}$ montre un ΔE_{gap} plus faible par rapport au ligand $\mathbf{H_2L^2}$, ceci indique que le $\mathbf{CuL^2}$ pourrait avoir une bonne activité bactérienne par rapport au $\mathbf{H_2L^2}$, cette conclusion est en accord avec les résultats expérimentaux.

Le composé $\mathbf{CuL^2}$ porte le moment dipolaire le plus grand (**4.767 D**) donc son activité inhibitrice est plus efficace que pour le ligand $\mathbf{H_2L^2}$ (**3.707 D**), ce qui est confirmé expérimentalement.

Généralement, la faible valeur de la dureté globale et la valeur élevée de la mollesse sont l'indice d'une bonne réactivité. Selon les valeurs trouvées pour nos composés, $\mathbf{CuL^2}$ est plus réactif conformément à ce qui est trouvé expérimentalement.

Selon l'échelle du pouvoir global d'électrophilie (ω) et d'après les résultats théoriques, le ligand $\mathbf{H_2L^2}$ peut être classé comme électrophile fort et il réagit donc facilement avec le cuivre.

IV.9. Spectroscopie vibrationnelle

Les fréquences de vibrations harmoniques et les assignements pour le ligand $\mathbf{H_2L^2}$ et son complexes de cuivre $\mathbf{CuL^2}$ calculées par DFT en utilisant la méthode **B3LPY/ 6-31G (d, p)**, sont indiquées dans le tableau IV.5.

Dans les spectres IR, les composés $\mathbf{H_2L^2}$ et $\mathbf{CuL^2}$ présentent une large bande d'absorption dans la région de **3400 à 3500 cm^{-1}** , respectivement centrée à **3437** et **3445 cm^{-1}** , pouvant être affectée à une liaison hydrogène intramoléculaire résultant de la présence de groupes hydroxyles dans la structure moléculaire de ligand et à la présence des molécules d'eau d'hydratation ou de coordination dans le complexe. De telles bandes ont été calculées à **3427.2** et **3430.4 cm^{-1}** , respectivement. Les bandes C=C expérimentales dans $\mathbf{H_2L^2}$ et $\mathbf{CuL^2}$ ont été observées respectivement à **1572** et **1560 cm^{-1}** et calculées à **1580.3** et **1545.9 cm^{-1}** .

La forte bande observée à 1622 cm^{-1} pour H_2L^2 et à 1602 cm^{-1} pour CuL^2 pourrait être attribuée à la vibration C=N [26] qui était en accord avec les nombres d'onde calculés à 1616 et 1610.2 cm^{-1} , respectivement. La bande de C—O phénolique a été observée respectivement vers 1270 et 1312 cm^{-1} dans H_2L^2 et CuL^2 . Cette bande calculée à 1288.1 et 1325.9 cm^{-1} , confirme la participation du groupe phénolique dans la formation du complexe [27].

Pour le composé CuL^2 les bandes apparaissant à 524 et 483 cm^{-1} sont dues respectivement aux vibrations ν (Cu—O) et ν (Cu—N) [28] (alors qu'elles ont été calculées à 523.3 et 508.2 cm^{-1}). D'où la confirmation de la coordinence du ligand aux ions métalliques du cuivre.

Tableau IV.5. Les principales fréquences de vibration expérimentales et calculées (B3LYP/6-31G (d, p)) et leurs assignements pour les composés H_2L^2 et CuL^2 .

H_2L^2		CuL^2		Assignments
$\nu_{Exp} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{Calc} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{Exp} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{Calc} (\text{cm}^{-1})$	
3437	3427.2	3445	3430.4	O—H
1622	1616.0	1602	1610.2	C=N
1572	1580.3	1560	1545.9	C=C
1270	1288.1	1312	1325.9	C—O
-	-	524	523.3	Cu—O
-	-	483	508.2	Cu—N

Comme présenté dans le tableau IV.5, on peut voir que les valeurs expérimentales ont une meilleure corrélation avec les valeurs de calcul. Ceci confirme ainsi les validités des structures optimisées de H_2L^2 et CuL^2 .

IV.10. Courbes de corrélation

Pour déterminer l'exactitude des résultats expérimentaux par rapport à ceux calculés théoriquement pour le composé CuL^2 , des tracés de corrélation ont été effectués. Les figures IV.4, IV.5 et IV.6 montrent la corrélation entre les paramètres expérimentaux et calculés des longueurs de liaisons, des angles de liaison et fréquences de vibration (IR) respectivement. Les coefficients de corrélation R^2 obtenues sont de **0.996** pour les longueurs de liaison, de **0.997** pour les angles de liaison et de **0.999** pour les fréquences de vibration respectivement. Il apparaît de façon significative que les résultats expérimentaux sont en très bon accord avec les calculs théoriques.

Les faibles écarts notés entre les valeurs expérimentales et calculées peuvent être dus au fait que les calculs sont réalisés en phase gazeuse où aucune interaction moléculaire n'est prise en compte, alors que les données expérimentales sont collectées à l'état solide et à l'état cristallin où toutes les interactions sont prises en compte notamment les interactions de Van Der Waals et les interactions des liaisons hydrogène.

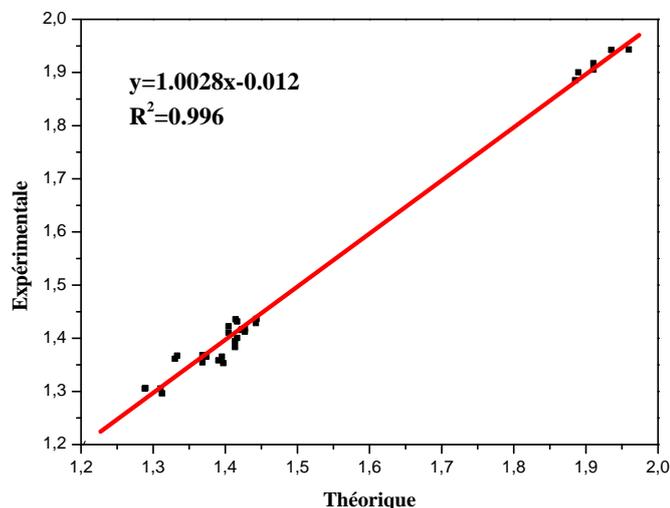


Figure IV.4. Courbe de corrélation des longueurs de liaison expérimentales et théoriques du CuL^2 .

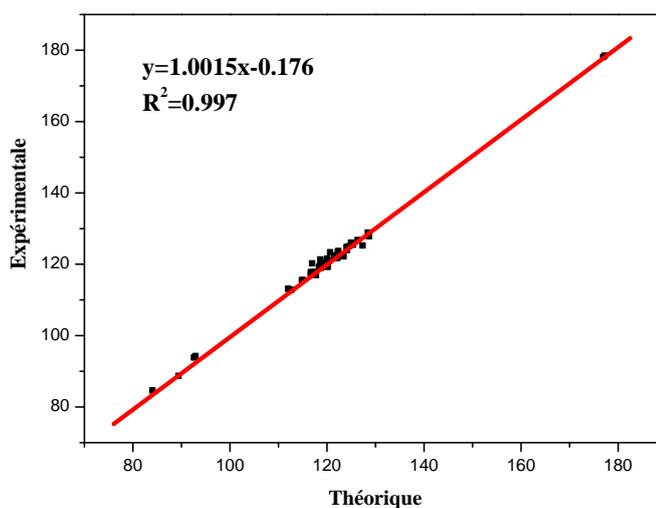


Figure IV.5. Courbe de corrélation des angles de valence expérimentaux et théoriques du CuL^2 .

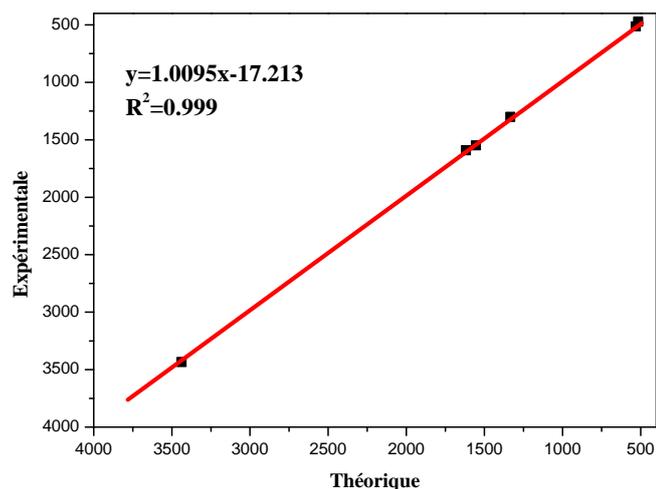


Figure IV.6. Courbe de corrélation de fréquences de vibration expérimentales et théoriques du CuL^2 .

IV.11. Relation DFT-Electrochimie

Le calcul **DFT** peut expliquer le comportement électrochimique, une corrélation est établie entre les potentiels des pics enregistrés par la Voltamétrie Cyclique et les énergies des orbitales aux frontières. Les énergies **HOMO** et **LUMO** du ligand H_2L^2 peuvent être calculées à l'aide des pics d'oxydation et de réduction suivant les relations empiriques ; $E_{\text{HOMO}} = -[E_{\text{oxydation}} - E_{1/2}(\text{ferrocène}) + 4.8] \text{ eV}$ et $E_{\text{LUMO}} = -[E_{\text{réduction}} - E_{1/2}(\text{ferrocène}) + 4.8] \text{ eV}$. La valeur d'écart gap correspondante est trouvée égale à $\Delta = 4,1 \text{ eV}$, cette valeur est proche à celle trouvée théoriquement.

Pour le complexe CuL^2 , le pic anodique observé à **560 mV** correspond à la perte d'un électron du β -**SOMO**, alors que, le pic cathodique à **-965 mV** correspond à l'addition d'un électron dans β -**SUMO**, indiquant que la première réduction et la première oxydation ont lieu sur les centres de **Cu (II)**; enfin, le pic observé à **-1740 mV** correspond à la réduction d'un électron du système π conjugué du ligand.

IV.12. Relation DFT-activité antibactérienne

Selon la théorie de la chélation [29], l'augmentation de l'activité antibactérienne du complexe CuL^2 par rapport au ligand H_2L^2 peut s'expliquer par de nombreux facteurs majeurs : la nature des groupes coordonnés, l'effet chélate, la charge totale du complexe et le caractère nucléophile de l'ion métallique central [30]. D'un autre côté, l'activité biologique est corrélée aux propriétés de l'état fondamental ; la réactivité plus élevée du complexe CuL^2 par rapport au ligand peut être expliquée par un gap d'énergie qui vaut **3.42 eV** et **3.31 eV** pour H_2L^2 et CuL^2 respectivement, la diminution de l'énergie du gap pour le complexe augmente la

réactivité, cette diminution s'accompagne de l'augmentation de la quantité de transfert de charge électronique du ligand à l'ion métallique central, ce qui influence considérablement l'activité biologique [15]. Cette prédiction théorique est observée vis-à-vis des bactéries Gram (+) et Gram (-).

IV.13. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une étude théorique en utilisant les méthodes de chimie quantique afin de déterminer les propriétés structurales et spectroscopiques des molécules H_2L^2 et CuL^2 . Les calculs étant effectués à l'aide de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la base **B3LYP/6-31G (d, p)**.

Les valeurs des angles et des longueurs de liaison obtenues par la méthode **DFT** avec la base **B3LYP/6-31G (d, p)** sont en bon accord avec celles de l'expérience.

La comparaison entre les résultats expérimentaux et ceux calculés théoriquement pour le composé CuL^2 notamment les distances, les angles et les fréquences de vibration, nous permet de conclure que les résultats de l'étude théorique sont en adéquation avec la partie expérimentale.

La théorie fonctionnelle de la densité est une technique bien adaptée pour le calcul de spectroscopie vibrationnelle des deux composés H_2L^2 et CuL^2 et donne des résultats très proche de l'expérience.

La conjugaison des résultats obtenus à partir de la chimie quantique (paramètres de réactivité) et les résultats expérimentaux de l'activité antibactérienne a permis de prouver l'efficacité de nos produits.

Références

- [1] R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory*, Oxford University Press (1989).
- [2] L-H. Thomas, *Proc. Camb. Philos. Soc.* **23** (1927) 542-548.
- [3] E. Fermi, *Rend. Accad. Lincei.* **6** (1927) 602-607.
- [4] P-A. Dirac, *Proc. Camb. Phil. Soc.* **26** (1930) 376-385.
- [5] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **B 136** (1964) 864-871.
- [6] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.* **140** (1965) 1133-1138.
- [7] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 648-652.
- [8] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.* **37** (1998) 785-789.
- [9] B. Miehlisch, A. Savin, A. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **157** (1989) 200-206.
- [10] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, (1975) 34-39.
- [11] T. A. Yousef, O. K. Alduaij, S. F. Ahmed, G. M. Abu El-Reash, O. A. El-Gammal, *J. Mol. Struct.* **1119** (2016) 351-364.
- [12] R. A. Ammar, A. M. Alaghaz, A. A. Elhenawyet, *J. Mol. Struct.* **1067** (2014) 94-103.
- [13] D. F. Lewis, C. Ioannides, D.V. Parke, *Xenobiotica.* **24** (1994) 401-408.
- [14] Z. Zhou, R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5720-5724.
- [15] H.F. El-Shafiy, M. Saif, M. M. Mashaly, S. Abdel Halim, M. F. Eid, A.I. Nabeel, R. Fouad, *J. Mol. Struct.* **1147** (2017) 452-461.
- [16] S. Bhanuka, H. L. Singh, *Ras .J. Chem.* **9** (2016) 614 – 626.
- [17] P. Perez, A. Aizman, R. Contreras, *J. Phys. Chem.* **106** (2002) 3964-3966.
- [18] H. Matsuda, Y. A. Zeit. *Electrochem.* **59** (1955) 494-503.
- [19] R-G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am, Chem. Soc.* **9** (1999) 1922-1924.
- [20] P.Geerlings, F. De Proft , W. Langrnaeker, *Chem. Rev.* **103** (2003) 1793– 1874.
- [21] P. Senet, *Chem.Phys. Lett.* **275** (1997) 527-532.
- [22] R-S. Mulliken, *J. Chem.Phys.* **2** (1934) 782-793.
- [23] J. G. Malecki, *Polyhedron*, **29** (2010) 1973-1979.

- [24] J. M. Seminario, Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory. **4** (1996) 835.
- [25] A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **83** (1985) 1736-1740.
- [26] M. Merzougui, K. Ouari, J. Weiss, *J. Mol. Struct.* **1120** (2016) 239-244.
- [27] S-A. Patil, S-N. Unki, A-D. Kulkarni, V-H. Naik, P-S. Badami, *Spectrochim. Acta, Part A.* **79** (2011) 1128– 1136.
- [28] M. Sarigül, S. E. Kariper, P. Deveci, H. Atabey, D. Karakaş, M. Kurtoglu, *J. Mol. Struct.* **1149** (2017) 520-529.
- [29] P. K. Panchal, H. M. Parekh, P. B. Pansuriya, M. N. Patel, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **21** (2006) 203-209.
- [30] C. D. Samara, G. Psomas, C. P. Raptopoulou, D. P. Kessissoglou, *J. Inorg. Biochem.* **83** (2001) 7-16.

CHAPITRE V

ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

V. Activité antibactérienne

V.I. Introduction

Le développement des nouvelles méthodologies de synthèse et la recherche de nouvelles molécules possédant une activité thérapeutique potentielle, constituent une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs pour relever le défi de la multirésistance dans le traitement des infections bactériennes et du cancer [1-4].

Au cours de ces dernières décennies, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont montré leur efficacité dans un large spectre d'applications biologiques et thérapeutiques. Ainsi, elles ont été étudiées pour leurs propriétés anti-tumorales, antifongiques, antibactériennes et anti-inflammatoires, etc. Plusieurs études biologiques sur ces composés montrent que la complexation par un métal peut renforcer leurs propriétés biologiques notamment celles qui sont antibactériennes [5-7].

L'étude de ces diverses activités biologiques repose sur des tests fiables et qui restent utilisables dans tous les laboratoires de recherche depuis fort longtemps et jusqu' à nos jours.

Les travaux de recherche du Laboratoire EIMCR ont été, depuis plusieurs années, consacrés à la synthèse et l'évaluation antibactérienne des complexes de base de Schiff. Dans le cadre des recherches consacrées à l'optimisation de ces résultats, une attention particulière a été portée cette fois -ci sur les composés synthétisés au cours de ce travail de thèse.

A cette fin nous avons donc utilisé la méthode de diffusion sur disque vis-à-vis de diverses souches de bactéries (Gram positif et Gram négatif) pathogènes pour l'homme, afin d'augmenter le spectre d'activité de ces composés utilisés en comparaison avec des antibiotiques de référence.

V.2. Structure et géométrie des bactéries

On trouve dans le sol de nombreuses espèces bactériennes qui se distinguent les unes des autres par leur morphologie, leur composition chimique, leur mode de vie et de nombreux autres facteurs, comme leur fonction dans un écosystème. Les morphologies bactériennes peuvent être très variées. Les cellules peuvent être courtes, pratiquement sphériques (cocci ou coques) ou allongées (bacilles). Les bacilles sont essentiellement des

cylindres à extrémités hémisphériques mais on en connaît aussi à extrémités fines, pointues (formes en fuseau) ou au contraire planes (bacilles dits « à bouts carrés »). Certains corps bacillaires sont incurvés ou spiralés [8].

Afin de se protéger des variations de l'environnement (pression osmotique, température, teneur en oxygène, eau...) les bactéries ont développé une paroi cellulaire particulière. La paroi est une structure rigide et résistante qui entoure le cytoplasme et sa membrane et lui donne sa forme (figure V.1).

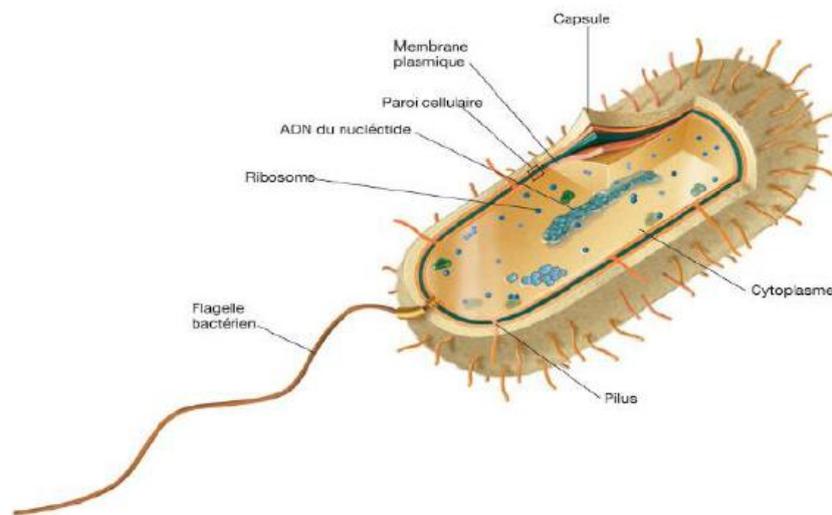


Figure V.1. Schéma d'une cellule bactérienne.

Malgré les variations structurales, la paroi des bactéries contient une molécule originale, le peptidoglycane. Celui-ci constitue une structure très rigide autour de la cellule, c'est un véritable exosquelette responsable de la forme des bactéries. Ce réseau est composé de chaînes de glycanes reliées entre elles par des chaînes peptidiques. La densité du réseau de peptidoglycane (PG) permet de distinguer deux types de bactéries : les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif.

❖ La paroi des bactéries à Gram positif (figure V.2) est principalement constituée de peptidoglycane qui constitue un réseau épais, il s'y ajoute également d'autres constituants, notamment des grandes chaînes de polymères secondaires. Les acides téichoïques sont associés au réseau de peptidoglycane et atteignent la surface externe et constituent des antigènes importants. D'autres constituants sont également présents chez certaines espèces : protéines, polysaccharides qui peuvent jouer un rôle important dans les propriétés antigéniques ou dans le pouvoir pathogène.

❖ La paroi des bactéries à Gram négatif apparaît hétérogène. On distingue une couche interne et une membrane externe, séparées par un espace périplasmique (figure V.2). La couche interne contient du peptidoglycane qui recouvre la membrane cytoplasmique et dont la structure est comparable à celui des bactéries à Gram positif. Toutefois, il ne contient jamais d'acides téichoïques. Il est le squelette de l'enveloppe et il joue un rôle essentiel pour l'intégrité cellulaire. L'espace périplasmique contient des lipoprotéines qui relient la membrane externe au peptidoglycane et qui participent à la cohésion de la paroi. La membrane externe est constituée d'une double couche phospholipidique dans laquelle flottent des lipopolysaccharides (LPS) et des protéines. Les lipopolysaccharides sont des molécules complexes jouant un rôle important dans les propriétés antigéniques (antigène O) et dans le pouvoir pathogène (endotoxine). Cette membrane externe constitue une barrière qui protège la bactérie mais qui ne s'oppose pas au passage de toutes les molécules. Sa perméabilité est assurée par des protéines membranaires (les porines).

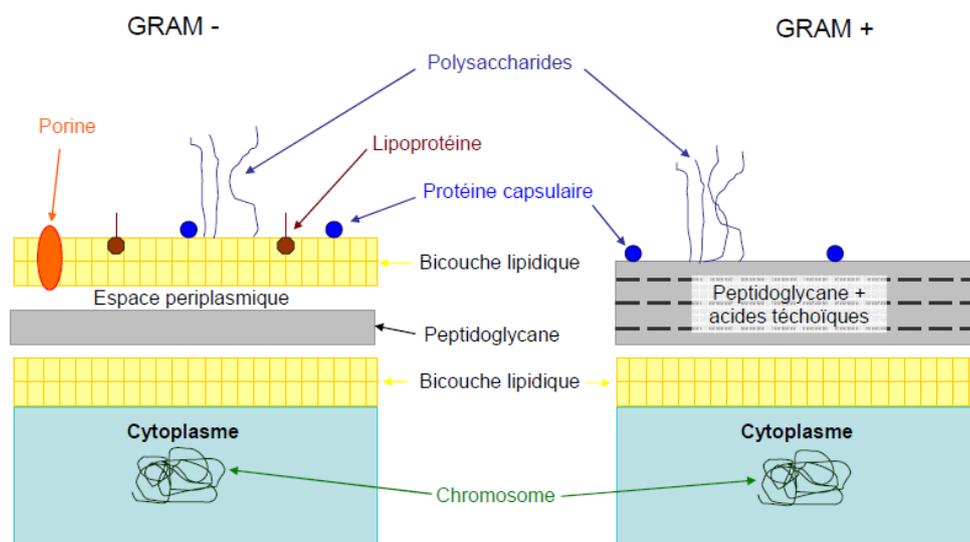


Figure V.2. Schémas des deux types de parois cellulaires bactériennes à Gram positif et négatif.

V.3. Antibiogramme

L'antibiogramme est un examen bactériologique de référence qui consiste à cultiver des bactéries présentes dans un prélèvement pour les identifier et ensuite tester sur les colonies obtenues divers antibiotiques. Il permet, d'une part, de prédire la sensibilité d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques dans un but essentiellement thérapeutique mais également de surveiller l'épidémiologie des résistances. Il faut néanmoins avoir à l'esprit

que cet examen étudie l'effet des antibiotiques *in vitro* le plus souvent et dans des conditions de culture normalisées [9].

V.4. Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion des disques sur milieu solide

L'évaluation de l'effet antibactérien des produits synthétisés est déterminée par la méthode de la diffusion sur gélose selon les recommandations NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) [10]. Cette méthode est réalisée à partir du même principe de l'antibiogramme. Elle est basée sur la diffusion des produits à tester à partir d'un disque de papier qui permet de mesurer qualitativement la sensibilité des souches aux effets antimicrobiens (mesure du diamètre d'inhibition correspondant en **mm**).

Des disques à papier filtre (**wattman N°1**) imprégnés des produits à tester à différentes concentrations, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé (**Muller-Hinton**), préalablement ensemencé avec une suspension de la bactérie à étudier (Figure V.3). Après incubation à **37°C** pendant **24h**, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture. Chaque zone peut être mesurée en **mm**, selon divers moyens, puis il sera possible de calculer la **CMI** de l'antibiotique pour la souche examinée. Le contrôle positif est utilisé en présence d'agents antibactériens standards qui sont : l'**Amoxicilline**, la **Gentamicine** et la **Ciprofloxacine**, le solvant (**DMSO**) est utilisé comme témoin négatif pour toutes les souches.

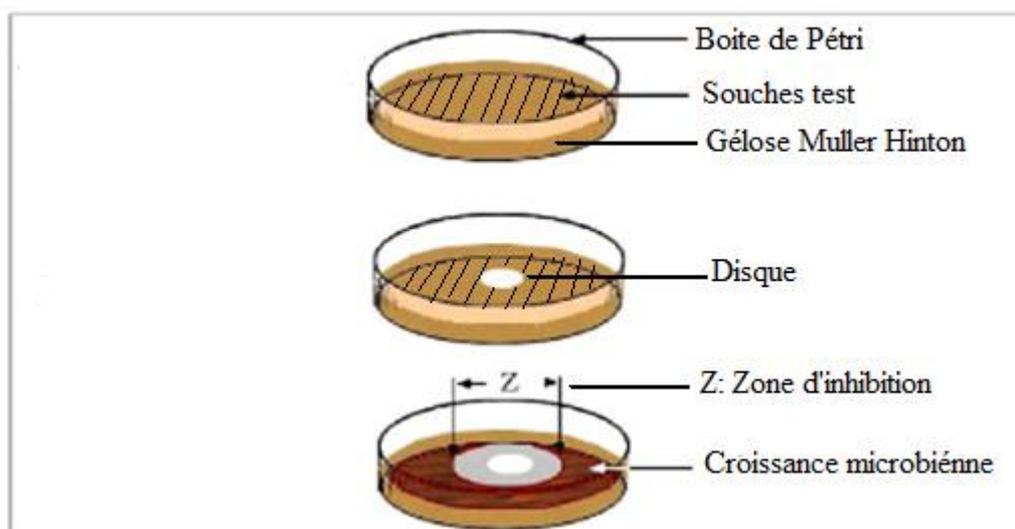


Figure V.3. Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri.

V.4.1. Milieu de culture

Les tests ont été réalisés sur milieu gélosé de **Mueller-Hinton** qui est considéré comme le milieu de référence pour les tests antimicrobiens selon les recommandations (NCCLS) du fait qu'il contient tous les éléments requis pour une bonne croissance des bactéries.

V.4.2. Préparation des disques

Des disques en papier filtre type **Wattman N°1**, de **6 mm** de diamètre ont été préparés et stérilisés pendant **15min** à une température de **120 °C** [11].

V.4.3. Préparation de l'inoculum

La standardisation de l'inoculum est une étape importante pour la reproductibilité des tests. Les souches bactériennes conservées dans la gélose nutritive inclinée à **4 °C**, sont revivifiées dans le bouillon nutritif à **37 °C** pendant **24h**, puis ensemencées en stries sur une boîte contenant de la gélose nutritive, afin de vérifier leur pureté (incubation à **37 °C** pendant **24 h**), ensuite les boîtes de pétri contenant le bouillon **Muller-Hinton** sont ensemencées avec **1 mL** de suspension bactérienne préparée à partir de la culture en milieu liquide, diluée dans l'eau physiologique (**0,9 % NaCl**), de manière à renfermer environ **10⁶ à 10⁸ UFC/mL**, ce qui correspond à une densité optique **DO** entre **0,08 à 0,1** lue à **625 nm** [12,13].

V.4.4. Concentrations utilisées pour les produits testés

Les produits synthétisés sont solubles dans le **DMSO**, ce solvant était choisi d'après des études précédemment faites (aucun effet sur les bactéries) [14.15].

On prépare la solution mère (**SM**) de concentration **10 mg/mL (10000 µg/mL)**, dans le but de la diluer et de préparer d'autres concentrations plus faibles (Tableau V.1).

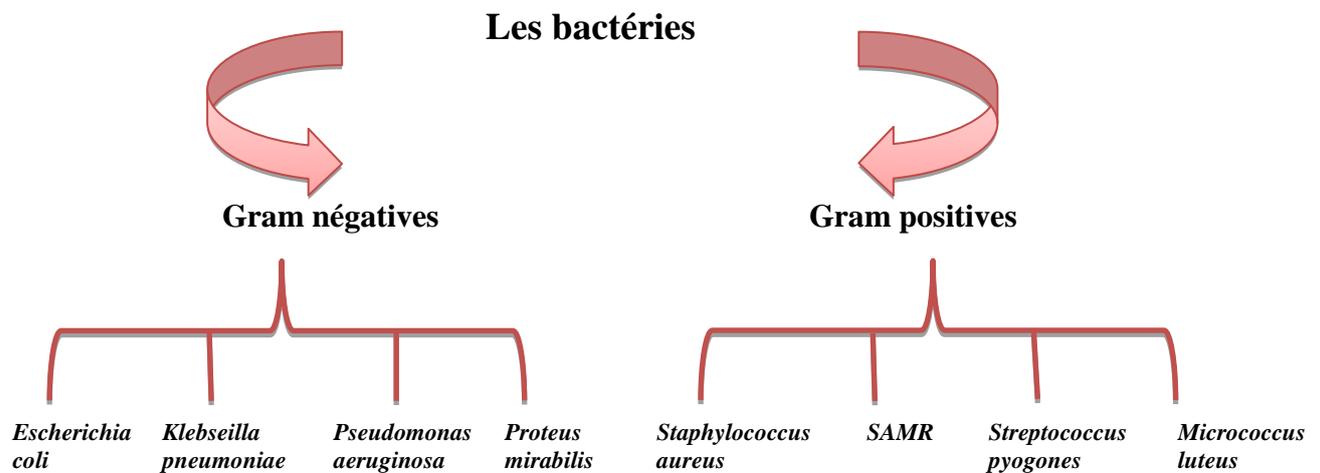
Tableau V.1. Représentation des différentes concentrations.

Dilutions	SM	1/2	1/4	1/8
Concentration (mg/mL)	10	5	2.5	1.25

V.4.5. Les souches bactériennes utilisées

Pour tester l'activité antibactérienne des produits synthétisés nous avons utilisé des souches bactériennes pathogènes, responsables de certaines maladies infectieuses graves. Ces bactéries sont des souches isolées chez des patients présentant une infection bactérienne et elles sont fournies par le Laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Saadna Abdenour de Sétif.

Cette étude est effectuée au niveau du laboratoire des analyses bactériologiques de l'Etablissement Public de Santé de Proximité (EPSP) Abdallah CHAOUI -BOUGAA.



❖ ***Escherichia coli (E. coli)*** : est une bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des Entérobactériaceae. On la trouve de façon commensale dans la flore intestinale et fécale, tant chez les humains que chez certains animaux. La flore intestinale est colonisée peu après la naissance. La bactérie et l'hôte coexistent sans impact sur leur santé respective. *E. coli* peut non seulement être une bactérie commensale, mais aussi un pathogène. La pathogénèse de ces bactéries se fait par étapes. Tout d'abord elles colonisent une muqueuse, puis elles se multiplient et causent des dommages à l'hôte tout en essayant d'évader ses défenses [16].

❖ ***Klebsiella pneumoniae*** : est une entérobactérie, il s'agit d'un bacille Gram négatif toujours immobile et très souvent capsulé poussant sur milieu ordinaire en atmosphère aéro-anaérobie, fermentant le glucose et le lactose en produisant un gaz. Elle colonise jusqu'à **30%** des individus au niveau des muqueuses digestive et nasopharyngée. *K. pneumoniae* est à l'origine d'infections communautaires ; elle a été initialement décrite dans les pneumonies nécrosantes. Elle est aujourd'hui surtout reconnue comme

responsable d'infections nosocomiales (infections urinaires, intra-abdominales, infections de site opératoire, septicémies, pneumonies) [17].

❖ ***Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)** : est une bactérie à Gram négatif environnementale responsable d'un grand nombre d'infections nosocomiales. Ce pathogène est particulièrement associé aux infections dans certains groupes de patients à risques lors de situations aiguës (pneumonies acquises sous ventilation mécanique) ou chroniques (mucoviscidose, broncho-pneumonie chronique obstructive). La morbi-mortalité associée à cette infection reste, malgré l'utilisation de molécules actives, relativement élevée, pouvant atteindre **30 %** de mortalité attribuable [18].

❖ ***Proteus mirabilis*** : Les bactéries appartenant à l'espèce *Proteus mirabilis* ont une morphologie des petits bacilles à Gram négatif.

Les *Proteus mirabilis* sont largement répandues dans l'environnement naturel, y compris dans l'eau polluée, le sol et le fumier, on les rencontre aussi dans la viande putride et dans les abcès. Elles sont pour la plupart des habitants des voies urinaires de l'homme où elles sont censées causer des infections associées à la formation de calculs rénaux et de la vessie, souvent connus sous le nom de calculs vésicaux [19].

➤ ***Staphylococcus aureus*** : est une bactérie de la famille des *Micrococcaceae*, de forme sphérique (coque) à Gram positif aérobie.

S. aureus est un microorganisme pathogène dont on connaît au moins deux types de manifestations cliniques chez l'homme. Les staphylocoques sont d'abord souvent mis en cause dans les cas de toxi-infections alimentaires où il y a production d'une entérotoxine thermorésistante responsable de gastro-entérites. Ils sont également responsables d'infections rhinopharyngées et cutanées qui sont de loin prédominantes par rapport aux infections gastro-intestinales.

Les staphylocoques trouvés dans l'eau proviennent principalement de la peau, de la bouche, du nez et de la gorge des baigneurs et occasionnellement d'une pollution fécale.

De plus, les staphylocoques sont parmi les organismes asporulés les plus difficiles à éliminer. En effet, ils résistent à une température de **60 °C** pendant **30** minutes ou à **1 %** de phénol pendant **15** minutes. Ils démontrent également une résistance au chlore et aux autres agents de désinfection utilisés dans l'entretien des piscines publiques [20].

➤ **SARM : *Staphylococcus aureus résistant à la métiline*** est une bactérie *S. aureus* (Gram positif) qui a développé une résistance aux antibiotiques habituellement utilisés pour traiter les infections staphylococciques. C'est un organisme bactérien qui peut coloniser sans symptôme la peau et les surfaces de muqueuses d'humains en bonne santé et qui peut également causer des infections dans certaines parties du corps, telles que les voies urinaires, le sang, les os, les articulations, les valves cardiaques, les poumons et les plaies chirurgicales [21].

➤ ***Streptococcus pyogenes*** : Ce sont des bactéries à Gram positif sphériques, non mobiles, non sporulées, aéro-anaérobies qui prolifèrent sur des milieux riches et ont des catalases négatives. Elles forment, en milieu liquide, des chaînettes caractéristiques au Gram.

Les infections les plus courantes dues à *S. pyogenes* sont les angines, les infections cutanées superficielles (impétigos et érysipèle), qui sont en général bénins. *S. pyogenes* peut également provoquer des endométrites, des pneumonies, des infections invasives, des septicémies, des fasciites nécrosantes et le syndrome de choc toxique streptococcique [22].

➤ ***Micrococcus luteus***: *Micrococcus* est une bactérie Gram-positif, sphérique, saprophyte faisant partie de la famille des Micrococcaceae. C'est une bactérie aérobie du sol, des poussières, de l'eau et de l'air et fait partie de la flore naturelle de la peau des mammifères. La bactérie peut aussi coloniser la bouche et les voies respiratoires supérieures humaines. Cette bactérie pourrait être un pathogène émergent engendrant des maladies nosocomiales chez des patients immunodéprimés [23].

V.4.6. Les témoins

Les antibiogrammes ont été réalisés pour des disques d'Amoxicilline, de Gentamicine et de Ciprofloxacine. Les diamètres d'inhibition ont été mesurés par ces trois antibiotiques de référence.

➤ **Amoxicilline** : c'est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Il est couramment utilisé depuis le début des années 1980 en traitement des infections broncho-pulmonaires, pleurales ainsi qu'en otorhinolaryngologie (ORL). Il fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS [24].

➤ **Gentamicine** : c'est un antibiotique de la famille des aminoglycosides, isolé à partir de *Micromonospora purpurea*, bactéries à Gram-positif largement présentes dans

l'eau et le sol. Elle est couramment utilisée dans les infections graves et la guérison de l'infection causée par les bactéries à Gram négatif [25]. Dans de nombreux cas, ils ont été les seuls outils thérapeutiques efficaces contre les souches bactériennes résistantes à d'autres antibiotiques.

➤ **Ciprofloxacine** : c'est un antibiotique de synthèse qui appartient à la famille des quinolones de deuxième génération ou fluoroquinolones. La ciprofloxacine est un antibiotique à large spectre, habituellement efficace sur les bactéries à Gram positif, Gram négatif, les germes atypiques (intracellulaires) et certains genres anaérobies [26].

V.5. Résultats et discussion

L'évaluation de l'activité antibactérienne des produits synthétisés est une bonne méthode pour découvrir de nouvelles substances biologiquement actives. Dans notre travail, nous avons choisi de travailler sur une large gamme de microorganismes en utilisant les antibiotiques de référence déjà cités (Figure V.4), et, pour faciliter l'étude, les produits synthétisés sont classés en deux séries :

Série 1 : H_2L^1 et ses complexes (CuL^1 , VOL^1 et CdL^1) : H_2L^1 (A), CuL^1 (B), VOL^1 (C) et CdL^1 (D).

Série 2 : H_2L^2 et ses complexes (CuL^2 , VOL^2 et CdL^1) : H_2L^2 (1), CuL^2 (2), VOL^2 (3) et CdL^2 (4).

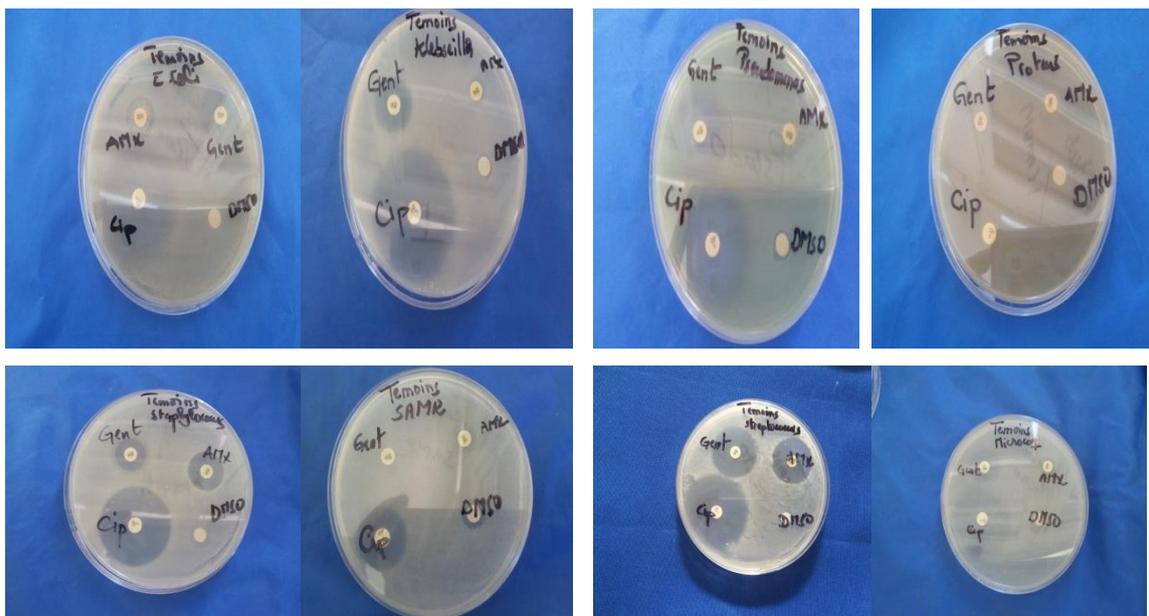


Figure V.4. Effets des témoins (Amoxicilline, Gentamicine, Ciprofloxacine et DMSO) sur les bactéries Gram négatif et Gram positif.

V.5.1. Activité antibactérienne de H_2L^1 et ses complexes CuL^1 , VOL^1 et CdL^1

D'après les résultats obtenus, le ligand H_2L^1 et ses complexes (CuL^1 , VOL^1 et CdL^1) semblent être dotés d'une activité inhibitrice modérée contre les bactéries **Gram négatif** avec un diamètre d'inhibition compris entre **7 et 17 mm** (Figure. V.5) et une activité inhibitrice assez importante contre les bactéries **Gram positif** avec un diamètre d'inhibition compris entre **11 et 36 mm** (Figure. V.6) testées, à différentes concentrations (**10, 5, 2, 1.25 mg/mL**). Les résultats sont regroupés respectivement dans les tableaux V.2 et V.3.

Pour les bactéries à Gram négatif, on constate que pour :

Escherichia coli: une activité modérée est obtenue avec des diamètres de zone d'inhibition de **15 et 17 mm** à la concentration de **10 mg/mL** pour les composés (B) et (D) respectivement. Ces diamètres diminuent avec la diminution de la concentration. Pour les composés (A) et (C) aucune activité n'a été signalée.

Klebsiella pneumoniae : les composés (A), (B) et (C) possèdent une activité négligeable avec un diamètre de zone d'inhibition d'environ **9 mm**, alors que le composé (D) présente une activité modérée avec un diamètre de zone d'inhibition de **17 mm** pour **C=10 mg/mL** et de **9 mm** pour **C= 1.25 mg/mL**.

Pseudomonas aeruginosa : le diamètre de la zone d'inhibition des composés (B), (C) et (D) est entre **11 et 6 mm** pour les concentrations **10 mg/mL** et **1.25 mg/mL** respectivement, donc ses effets biologiques sont légèrement actifs contre *P. aeruginosa*, sauf pour le composé (A) qui ne donne aucun effet, il est donc inactif.

Proteus mirabilis : les composés (B) et (D) ont montré une légère activité contre *Proteus mirabilis* avec des diamètres de zone d'inhibition variant de **14 à 6 mm** pour les concentrations de **10 mg/mL** et **1.25 mg/mL** respectivement, tandis que l'activité antibactérienne du composé (C) est négligeable alors que le composé (A) est inactif.

Tableau V.2. Diamètres des zones d'inhibition des composés H_2L^1 (A), CuL^1 (B), VOL^1 (C) et CdL^1 (D) pour les bactéries Gram négatif.

Diamètres des zones d'inhibition (mm)					
Composés	Conc (mg/mL)	Gram négatif			
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebseilla pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
H_2L^1 (A)	10	/	9	/	/
	5	/	9	/	/
	2.5	/	7	/	/
	1.25	/	7	/	/
CuL^1 (B)	10	15	9	11	13
	5	13	8	11	12
	2.5	11	7	11	9
	1.25	/	7	9	/
VOL^1 (C)	10	9	10	11	10
	5	/	9	9	9
	2.5	/	7	8	/
	1.25	/	/	7	/
CdL^1 (D)	10	17	17	11	14
	5	15	14	9	11
	2.5	11	9	/	9
	1.25	9	9	/	/
Amoxicilline 25µg/ml		15	/	/	/
Gentamicine 10µg/ml		22	20	25	/
Ciprofloxacine 5µg/ml		38	40	34	/
DMSO		/	/	/	/

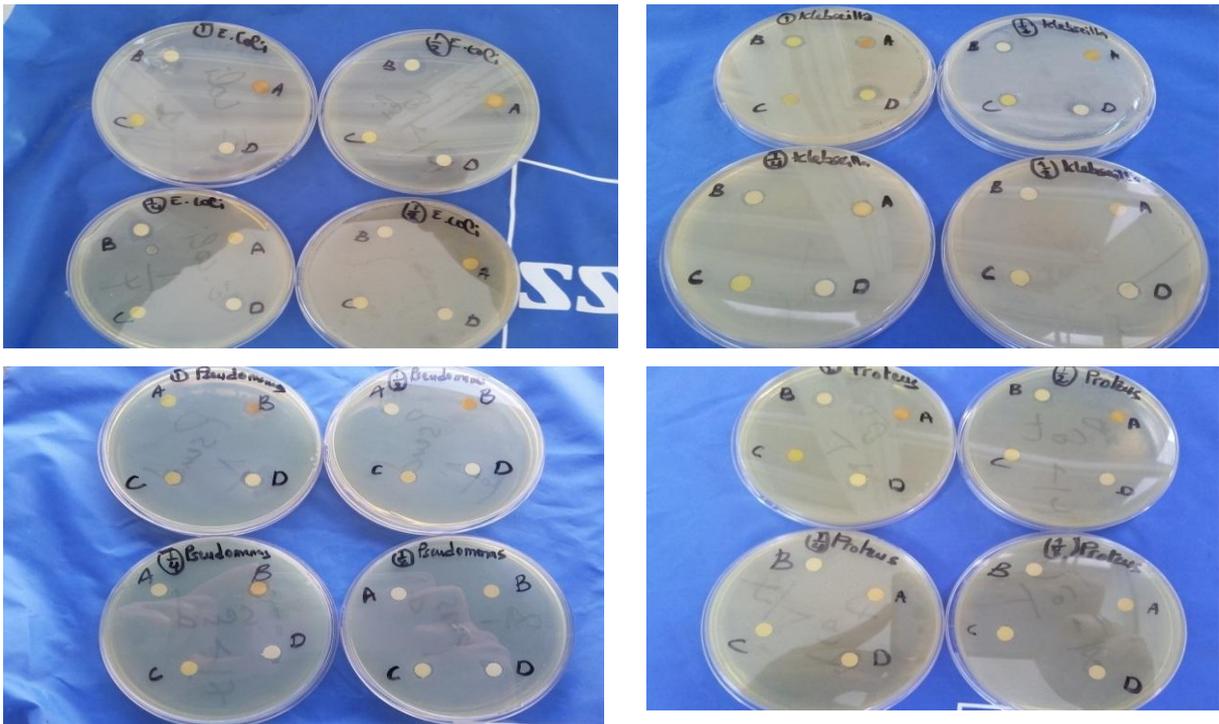


Figure V.5. Activité antibactérienne des composés H_2L^1 (A), CuL^1 (B), VOL^1 (C) et CdL^1 (D) pour les bactéries Gram négatif.

Pour les bactéries Gram positif on constate que pour :

Staphylococcus aureus : la zone d'inhibition des composés (B), (C) et (D) forme un diamètre variant entre 19 et 10 mm pour C=10 mg/mL et C= 1.25 mg/mL respectivement, ceci montre qu'il y a une activité considérable, par contre la zone d'inhibition du composé (A) est nulle, il est donc inactif.

SARM : une activité remarquable avec un diamètre de zone d'inhibition compris entre 16mm (C=10 mg/mL) et 11 mm (C= 1.25 mg/mL) pour les composés (A) et (C) envers *SARM* a été obtenue. On note que pour les mêmes concentrations, des diamètres de zone d'inhibition variant de 20 à 14 mm pour les composés (B) et (D), ont été atteints.

Streptococcus pyogenes : le composé (A) a une activité antibactérienne modérée proche à celle obtenue avec le composé (C) et ceci se traduit par les mêmes diamètres des zones d'inhibitions pour toutes les concentrations. Une bonne inhibition de la croissance bactérienne est obtenue pour les composés (B) et (D) avec des diamètres de zone d'inhibition de 21 et 25 mm (C=10 mg/mL) respectivement.

Micrococcus luteus: le produit synthétisé (D) possède une très bonne activité vis-à-vis de la souche *Micrococcus*, qui peut être considérée comme étant la plus importante

(d= 36 mm à C= 10 mg/mL et d=32 mm à C= 1.25 mg/mL). Une bonne activité est aussi exprimée par le composé (B) avec un diamètre de zone d'inhibition compris entre 26 et 18 mm pour les mêmes concentrations précédemment citées. Les deux composés (A) et (C) ont une activité considérable avec presque les mêmes diamètres de zone d'inhibition.

Tableau V.3. Diamètres des zones d'inhibition des composés H_2L^1 (A), CuL^1 (B), VOL^1 (C) et CdL^1 (D) contre les bactéries Gram positif.

Diamètres des zones d'inhibition (mm)					
Composés	Conc (mg/mL)	Gram positif			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>SARM</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
H_2L^1 (A)	10	/	15	16	18
	5	/	13	14	17
	2.5	/	12	12	16
	1.25	/	11	11	16
CuL^1 (B)	10	16	20	21	26
	5	13	16	17	21
	2.5	12	15	15	20
	1.25	10	14	14	18
VOL^1 (C)	10	16	16	16	18
	5	15	13	14	15
	2.5	12	12	12	14
	1.25	11	12	11	13
CdL^1 (D)	10	19	18	25	36
	5	15	17	21	35
	2.5	13	15	17	34
	1.25	12	14	15	32
Amoxicilline 25µg/ml		19	/	24	13
Gentamicine 10µg/ml		16	/	26	20
Ciprofloxacine 5µg/ml		35	22	40	35
DMSO		/	/	/	/

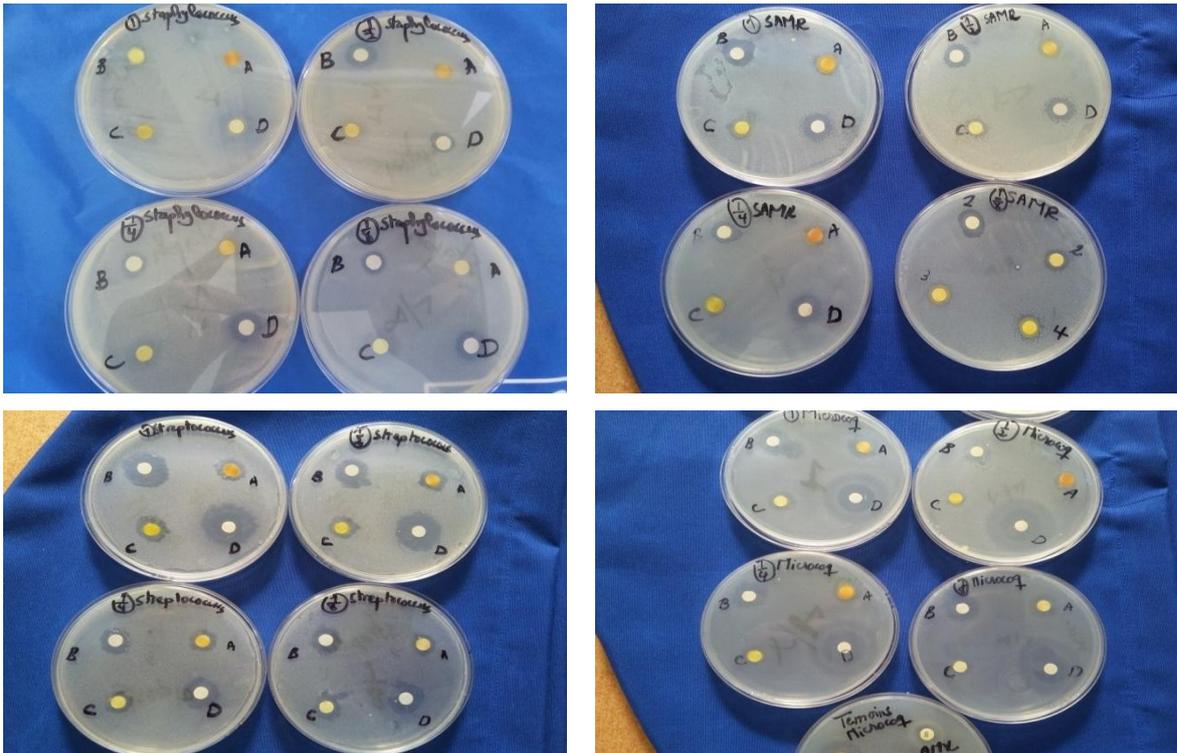


Figure V.6. Activité antibactérienne des composés H_2L^1 (A), CuL^1 (B), VOL^1 (C) et CdL^1 (D) vis-à-vis des bactéries Gram positif.

Les résultats des tableaux (V.2 et V.3) (C= 10 mg/mL) sont représentés dans l'histogramme suivant :

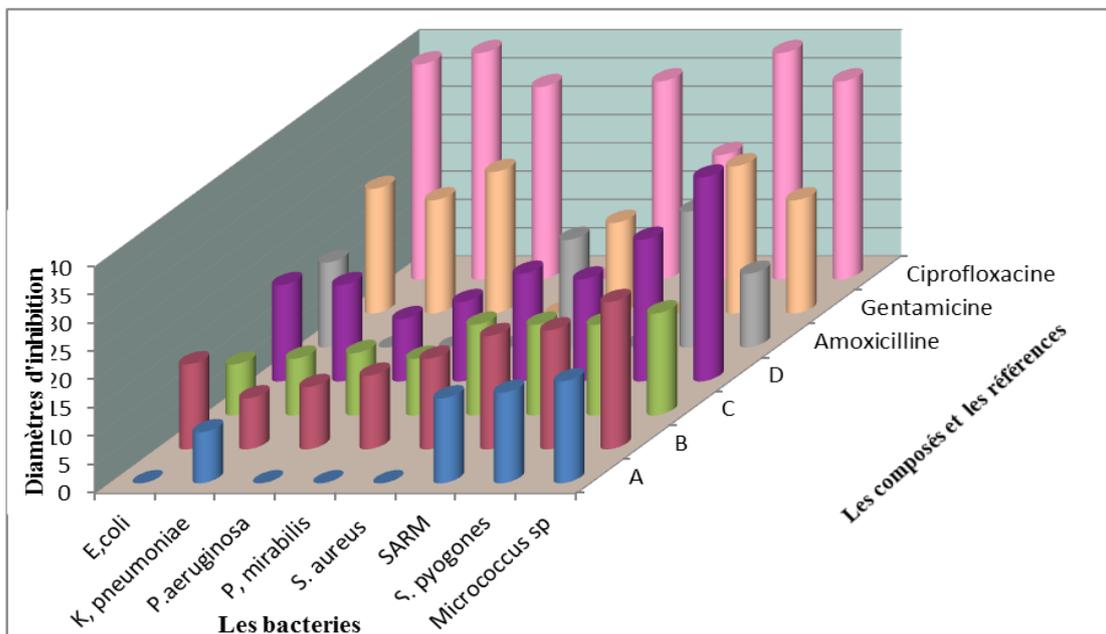


Figure V.7. Histogramme représentant les diamètres des zones d'inhibition des composés (A), (B), (C) et (D) à C= 10 mg/mL vis-à-vis des bactéries Gram négatif et Gram positif.

V.5.2. Activité antibactérienne de H_2L^2 et ses complexes CuL^2 , VOL^2 et CdL^2

Pour cette série de composés, nous avons obtenu des résultats comparables à ceux décrits pour la série de ligands H_2L^1 et ses complexes. Les diamètres des zones d'inhibition de nos composés H_2L^2 , CuL^2 , VOL^2 et CdL^2 traduisent une activité antibactérienne modérée vis-à-vis des souches des bactéries **Gram négatif** et un effet plus important contre les bactéries **Gram positif**. Les diamètres d'inhibition varient entre (17et7) **mm** et (32et 10) **mm** respectivement avec la variation des concentrations étudiées. Les résultats sont indiqués dans les tableaux **V.4** et **V.5**.

Pour les bactéries à Gram négatif :

Escherichia coli : pour les trois composés (1), (3) et (4), on remarque une légère activité avec un diamètre de zone d'inhibition entre 14 et 8 **mm** pour les concentrations allant de 10 à 1.25 **mg/mL**. En revanche le composé (2) présente une activité modérée avec un diamètre égal à 14 **mm** pour une concentration de 10 **mg/mL**.

Klebseilla pneumoniae : le niveau d'activité biologique est considérable pour les composés (1) et (2) à partir d'une concentration égale à 10 **mg/mL** avec un diamètre de zone d'inhibition de 16 **mm**, ce dernier diminue avec la diminution de la concentration. Les composés (3) et (4) possèdent une faible inhibition de croissance envers *K. pneumoniae*.

Pseudomonas aeruginosa : les complexes synthétisés (2) et (4) possèdent en général une activité modérée vis-à-vis de *P. aeruginosa* avec un diamètre compris entre 17 et 8 **mm** avec une légère activité notée pour les produits (1) et (3) ($d \approx 12$ **mm**, $C = 10$ **mg /mL**).

Proteus mirabilis : Cette souche n'est pas sensible à l'effet des composés (1) et (4) ils sont donc inactifs, et même pour les composés (2) et (3) l'effet est négligeable.

Tableau V.4. Diamètres des zones d'inhibition des composés H_2L^2 (1), CuL^2 (2), VOL^2 (3) et CdL^2 (4) contre les bactéries Gram négatif.

Diamètres des zones d'inhibition (mm)					
Composés	Conc (mg/mL)	Gram négatif			
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebseilla pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
H_2L^2 (1)	10	11	15	11	/
	5	10	11	9	/
	2.5	9	8	8	/
	1.25	/	7	7	/
CuL^2 (2)	10	14	16	16	11
	5	12	13	12	11
	2.5	10	9	11	10
	1.25	/	7	10	/
VOL^2 (3)	10	12	11	12	11
	5	10	8	12	11
	2.5	10	7	11	9
	1.25	9	7	10	9
CdL^2 (4)	10	12	9	17	10
	5	9	8	14	/
	2.5	8	8	10	/
	1.25	/	/	8	/
Amoxicilline 25µg/ml		15	/	/	/
Gentamicine 10µg/ml		22	20	25	/
Ciprofloxacine 5µg/ml		38	40	34	/
DMSO		/	/	/	/

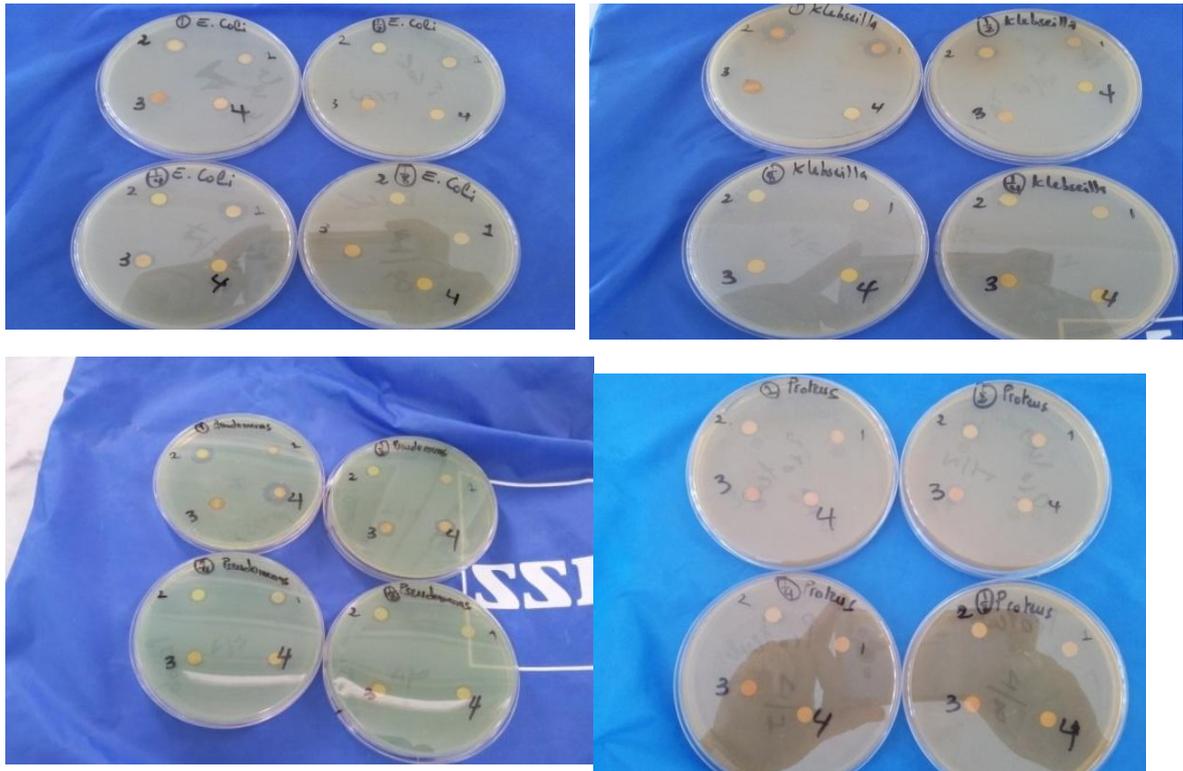


Figure V.8. Activité antibactérienne des composés H_2L^2 (1), CuL^2 (2), VOL^2 (3) et CdL^2 (4) contre les bactéries **Gram négatif**.

Pour les bactéries Gram positif :

Staphylococcus aureus : le composé (2) donne une bonne activité avec un diamètre allant de **20** à **11mm** pour des concentrations égales à **10** et **1.25 mg/mL** respectivement. On observe aussi une activité considérable pour les produits (1) et (4), alors que le composé (3) possède une légère activité.

SARM : l'activité antibactérienne du composé (4) est relativement élevée par rapport à celle obtenue avec les autres composés avec un diamètre de zone d'inhibition allant de **19** à **15 mm** pour les concentrations utilisées, alors que le diamètre des zones d'inhibition des composés (1), (2) et (3) varie entre **17** et **11 mm** pour les mêmes concentrations.

Streptococcus pyogenes : une bonne inhibition de croissance est donnée par le composé (4) contre *S. pyogenes* avec des diamètres élevés allant de **25 mm** (C=**10 mg/mL**) à **13 mm** (C=**1.25 mg/mL**) et on note aussi une activité importante pour le composé (2) avec un diamètre variant de **20** à **12 mm**. Pour les composés (1) et (3) le diamètre varie entre **17** et **9 mm** ce qui révèle une activité considérable.

Micrococcus luteus : la meilleure valeur des diamètres des zones d'inhibition est remarquée pour le composé (4) avec une petite variation ($d= 32, 32, 31$ et 30 pour $C=10, 5, 2.5$ et 1.25 mg/mL respectivement) indiquant ainsi son activité très importante envers *Micrococcus luteus*. On note aussi une bonne activité pour les autres composés (1), (2) et (3) avec un diamètre compris entre 20 et 14 mm pour la concentration maximale et minimale respectivement.

Tableau V.5. Diamètres des zones d'inhibition des composés H_2L^2 (1), CuL^2 (2), VOL^2 (3) et CdL^2 (4) contre les bactéries Gram positif.

Diamètres des zones d'inhibition (mm)					
Composés	Conc (mg/mL)	Gram positif			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>SARM</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
H_2L^2 (1)	10	13	16	17	18
	5	13	15	15	17
	2.5	11	14	11	15
	1.25	8	13	10	14
CuL^2 (2)	10	20	17	20	20
	5	18	15	18	17
	2.5	15	14	15	16
	1.25	11	13	12	15
VOL^2 (3)	10	10	14	15	20
	5	9	12	13	16
	2.5	8	11	11	15
	1.25	7	11	9	14
CdL^2 (4)	10	15	19	25	32
	5	13	18	21	32
	2.5	12	17	16	31
	1.25	10	15	13	30
Amoxicilline 25µg/ml		19	/	24	13
Gentamicine 10µg/ml		16	/	26	20
Ciprofloxacine 5µg/ml		35	22	40	35
DMSO		/	/	/	/

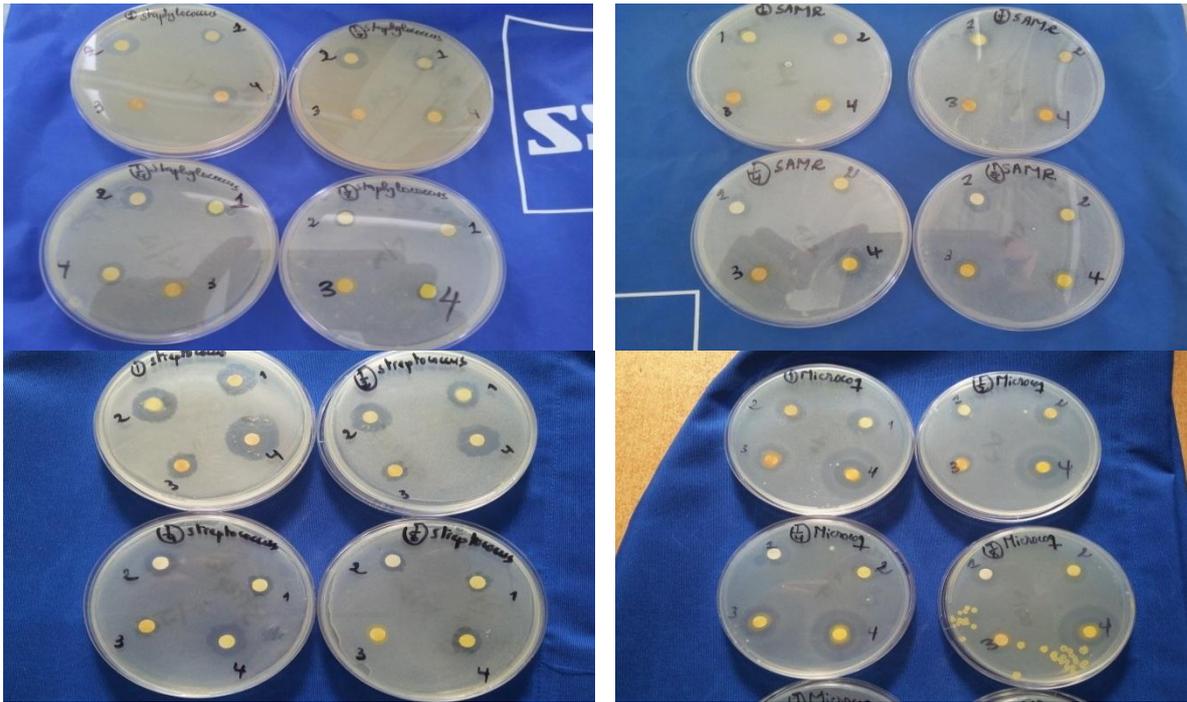


Figure V.9. Activité antibactérienne des composés H_2L^2 (1), CuL^2 (2), VOL^2 (3) et CdL^2 (4) contre les bactéries Gram positif.

Les résultats des tableaux V.4 et V.5 (C= 10 mg/mL) sont représentés dans l'histogramme suivant :

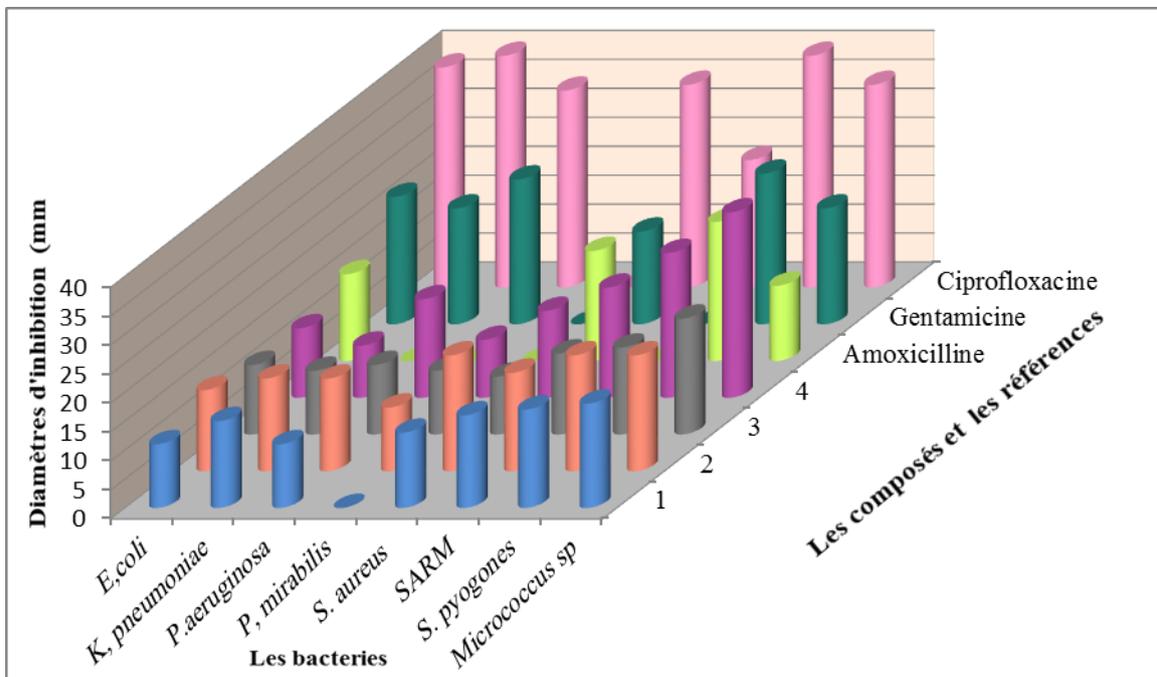


Figure V.10. Histogramme représentant les diamètres des zones d'inhibition de composés (1), (2), (3) et (4) à C= 10 mg/mL contre les bactéries Gram négatif et Gram positif.

V.6. Relation structure-activité

L'activité antibactérienne des composés de bases de Schiff et leurs complexes métalliques mérite une étude plus approfondie. Bien que la recherche sur ce sujet soit à son début, un certain nombre de rapports qui tentent de divulguer les effets des complexes bases de Schiff sur les agents pathogènes d'intérêt clinique ont été récemment augmentés. Les complexes bases de Schiff se sont révélées être des pistes prometteuses pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficaces. Les progrès dans ce domaine, nécessitent une analyse des relations structure-activité des bases de Schiff, ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.

La plupart des chélates de métaux montrent une activité antimicrobienne plus élevée vis à vis des microorganismes que celle du ligand libre. La raison peut être démontrée sur la base du concept d'Overtone et de la théorie de la chélation de Tweedy. Dans le concept Overtone de la perméabilité cellulaire, la membrane lipidique qui entoure la paroi cellulaire favorise le passage des seuls matériaux liposolubles ; cela signifie que l'un des facteurs les plus importants pour contrôler cette activité est la liposolubilité [27,28]. Lors de la chélation, la coordination réduit la polarité de l'ion métallique, principalement en raison du partage partiel de son cation avec les groupes donneurs. De plus, la chélation augmente la délocalisation des électrons sur tout l'anneau chélate ; cela augmente par conséquent le caractère lipophile des chélates, favorisant ainsi la perméation à travers les couches lipidiques de la membrane bactérienne [2,29]. Ce processus, à son tour, peut bloquer l'activité enzymatique de la cellule qui a arrêté le processus de respiration des micro-organismes [30].

V.6.1. Exemple du complexe de cuivre

Les résultats de l'activité antibactérienne obtenus pour le complexe de cuivre CuL^2 (2) sont similaires à ceux décrits dans la littérature. M.P. Kumar et coll. [31] ont observé que les complexes de cuivre tétradentés testés contre les bactéries *E. coli*, *P. putida*, *K. pneumoniae*, *B. subtilis* et *S. aureus* présentent une activité antimicrobienne significative. De même, S.O. Bahaffi et coll. [32] ont étudié et rapporté que les complexes de cuivre présentaient une bonne action inhibitrice contre les souches de bactéries : *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* et *P. aeruginosa*.

Les résultats des diamètres d'inhibition de l'activité antibactérienne du complexe de cuivre CuL^2 (2) à C= 10 mg/mL sont indiqués dans la figure V.II.

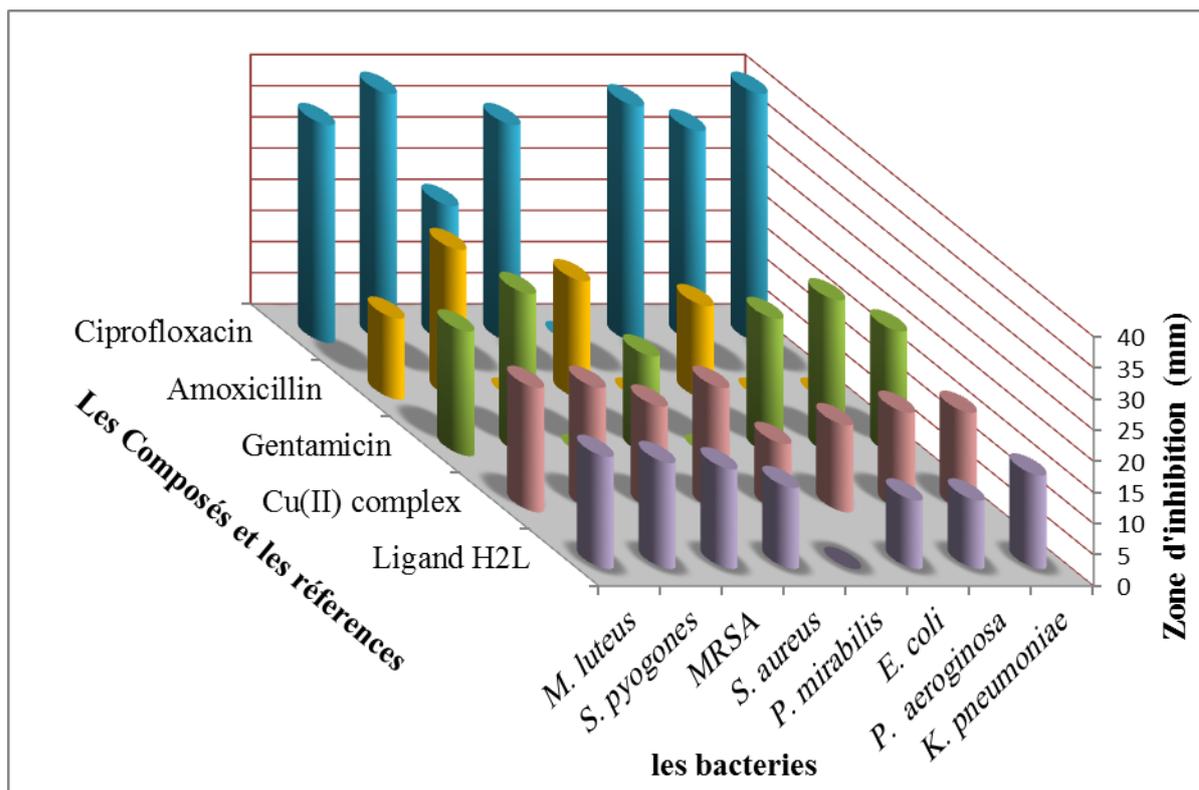


Figure V.11. Histogramme représentant les diamètres des zones d'inhibition du complexe de cuivre $CuL^2(2)$ à $C=10\text{ mg/mL}$ contre les bactéries **Gram négatif** et **Gram positif**.

Il est bien connu que le transfert d'électrons est impliqué dans diverses transformations oxydatives catalysées par le **Cu** en chimie et en biologie. Il est essentiel que le potentiel redox du couple central Cu^{+2}/Cu^{+1} soit d'environ $-1-0\text{ V}$, c'est-à-dire une plage similaire à celle des potentiels des couples rédox biologiquement importants $O_2/O_2^-/O_2^{2-}$, $NO^+/NO^-/NO^-$. Hoshino et coll. [33] précisent qu'il est possible de recycler des réactions d'oxydoréduction entre Cu^{2+} et Cu^{1+} à la surface des cellules d'*E. Coli*, générant du H_2O_2 et endommageant la membrane cytoplasmique. Nous avons donc pensé qu'il était important d'étudier le comportement électrochimique du métal électroactif pour évaluer les caractéristiques d'oxydo-réduction du complexe, mais il n'est pas facile d'établir une corrélation directe entre l'activité biologique et les paramètres électrochimiques du complexe.

Selon les réactions de recyclage redox entre Cu^{2+} et Cu^{1+} , le cuivre pourrait perturber le fonctionnement des cellules et détruire la paroi bactérienne. Le cytoplasme est alors dégradé et disparaît, aboutissant finalement à la mort cellulaire, de sorte que le cuivre réduit la capacité des microorganismes à développer une résistance au complexe de cuivre [33]. En outre, le complexe peut présenter un nouvel ensemble de propriétés bioactives qui

ne sont pas affichées par le ligand libre. On espère qu'à l'avenir, le complexe de cuivre pourrait remplacer certains antibiotiques utilisés pour lutter contre les bactéries pathogènes.

V.7. Conclusion

A partir des valeurs des diamètres des zones d'inhibition de croissance des souches bactériennes utilisées, ainsi que les concentrations correspondantes des produits testés comme antibactériens, il a été démontré que l'activité augmente avec l'augmentation de la concentration. La faible activité de certains composés ou antibiotiques lors de nos essais peut être associée à la faible solubilité, ou à cause de la concentration qui n'est pas adéquate ou même à la résistance de certaines souches bactériennes.

Nous avons trouvé que l'activité des complexes (**CuL**, **VOL** et **CdL**) est plus importante que celle des ligands parents correspondants. Cette constatation a été déjà faite dans d'autres travaux [34,35]. La complexation a donc favorisé l'activité antibactérienne. Ceci peut être dû au fait que le complexe est plus lipophile que le ligand, ce qui permet une meilleure pénétration à travers la membrane lipidique de la cellule. Nous avons découvert aussi que les complexes de cadmium pouvaient avoir une activité antibactérienne importante même parfois supérieure à celle obtenue par les antibiotiques de référence.

Nous avons bien remarqué que l'activité antibactérienne de nos composés sur les bactéries Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *SARM*, *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus luteus*) était plus élevée que celle des bactéries Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*), cela s'explique probablement par la différence de complexité de la structure des parois cellulaires de ces deux types de bactéries, qui jouent un rôle dans l'imperméabilité : l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram négatif est plus complexe que celle des bactéries Gram positif qui ne possèdent pas de membrane externe. C'est en particulier cette dernière qui confère aux bactéries Gram négatif leur relative imperméabilité par rapport aux bactéries Gram positif [36].

Références

- [1] K. Dhahagani, M.P. Kesavan, G.V. Kumar, L. Ravi, G. Rajagopal, J. Rajesh, *Mater. Sci. Eng. C* **90** (2018) 119-130.
- [2] V.P. Radha, S.J. Kirubavathy, S. Chitra, *J. Mol. Struct.* **1165** (2018) 246-258.
- [3] K. Venkateswarlu, M.P. Kumar, A. Rambabu, N. Vamsikrishna, S. Daravath, K. Rangan, Shivaraj, *J. Mol. Struct.* **1160** (2018) 198-207.
- [4] U. Kendur, G.H. Chimmalagi, S.M. Patil, K.B. Gudasi, Ch.S. Frampton, Ch.V. Mangannavar, I.S. Muchchandi, *J. Mol. Struct.* **1153** (2018) 299-310.
- [5] Y.T. Liu, J. Sheng, D.W. Yin, H. Xin, X.M. Yang, Q.Y. Qiao, Z.J. Yang, *J. Organomet. Chem.* **856** (2018) 27-33.
- [6] A.B. Gündüzalp, I. Özsen, H. Alyar, S. Alyar, N. Özbek, *J. Mol. Struct.* **1120** (2016) 259-266.
- [7] M. Shabbir, Z. Akhter, I. Ahmad, S. Ahmed, M. Bolte, H. Ismail, B. Mirza, *Inorg. Chim. Acta* **463** (2017) 102–111.
- [8] Bactériologie, Niveau DCEM1, service de bactériologie, Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie, (2002-2003).
- [9] M. Seydina, Détermination de la sensibilité et de la résistance des bactéries aux agents antimicrobiens. Association des Enseignants de Microbiologie et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie (www.aemip.fr). 2016.
- [10] National Committee for Clinical Laboratory Standards, Approved Standard, Villanova, PA 1997, M7-A.
- [11] A. Rambabu, M. P. Kumar, S. Tejaswi, N. Vamsikrishna, Shivaraj, *J. Photochem. Photobiol, B: Biology* **165** (2016) 147–156.
- [12] A.N.Kursunlu, E. Guler, F. Sevgi, B. Ozkalp, *J. Mol. Struct.* **1048** (2013) 476–481.
- [13] H. Keypour, A. Shooshtari, M. Rezaeivala, F. OzturkKup, H.A. Rudbari, *Polyhedron*. **97** (2015) 75-82.
- [14] P. Jayaseelan, E. Akila, M. Usha Rani, R. Rajavel, *J. Saud. Chem. Soc.* **20** (2016) 625–634.
- [15] M.K. Sahani, U. Yadava, O.P. Pandey, S.K. Sengupta, *Spectrochim. Acta, Part A* **125** (2014) 189–194.

- [16] J. B.Kaper, J. P. Nataro, H. L. Mobley, *Nat. Rev. Microb.***2** (2004) 123-140.
- [17] N. K. CHIKHANI, "Klebsielle Pneumoniae pathogène nosocomial, résistance et virulence", *Microbiologie et Parasitologie*, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, (2012).
- [18] B. Guery, E. Kipnis, G. Béraud, K. Faure, *Pathologies Infectieuses* (2009) 206-215.
- [19] J.N. Schaffer, M.M. Pearson, *Proteus mirabilis* and urinary tract infections, *Microbiology spectrum.* **3** (2015).
- [20] V. K. Singh, S. Utaida, L. S. Jackson, R. K. Jayaswal, B. J. Wilkinson, N. R. Chamberlain, *Microbiology.* **153** (2007) 3162–3173.
- [21] O. Dumitrescu, O. Dauwalder, S. Boisset, M. E. Reverdy, A. Tristan, F. Vandenesch, *Med Sci* **26** (2010) 943–949
- [22] C. Olivier, *Archives de Pédiatrie* **8** (2001) 757-761.
- [23] C. L. Greenblat, J. Baum, B.Y. Klein, S. Nachshon, V. Koltunov, R.J. Cano *Microbial. Ecology* **48** (2004) 120-127.
- [24] D.S. Rolinson, *Médecine et Maladies Infectieuses* **4, Issue 12** (1974) 651-662.
- [25] J.P. Rosselet, J. Marquez, E. Meseck, A. Murawski, A. Hamdan, C. Joyner, R. Schmidt, C. Joyner, D. Migliore, H.L. Herzog, *Antimicrob Agents Chemother* **161** (1963) 14-16.
- [26] E. Jacqz-Aigrain, "Optimiser l'évaluation des médicaments en néonatalogie : l'exemple des médicaments anti-infectieux", Université Paris Descartes, 2012.
- [27] A.N. Srivastva, N.P. Singh, C.K. Shrivastaw, *Arab. J. Chem.***9** (2016) 48-61.
- [28] A. Rambabu, M.P. Kumar, S. Tejaswi, N. Vamsikrishna, Shivaraj, *J. Photochem. Photobiol, B.* **165** (2016) 147–156.
- [29] L.H. Abdel-Rahman, N.M. Ismail, M. Ismael, A.M. AbuDief, E.A. Ahmed, *J. Mol. Struct.* **1134** (2017) 851-862.
- [30] A.B. Gündüzalp, I. Özsen, H. Alyar, S. Alyar, N. Özbek, *J. Mol. Struct.* **1120** (2016) 259-266.
- [31] M.P. Kumar, S. Tejaswi, A. Rambabu, V.K.A. Kalalbandi, Shivaraj, *Polyhedron.***102** (2015) 111-120.

- [32] S.O. Bahaffi, A.A. Abdel Aziz, M.M. El-Naggar, *J. Mol. Struct.* **120** (2012) 188-196.
- [33] N. Hoshino, T. Kimura, A. Yamaji, T. Ando, *Free. Radic. Biol. Med.* **27**(1999) 1245–1250.
- [34] A.A. Abou-Hussein, Wolfgang Linert, *Spectrochim. Acta, Part A* **141**(2015) 223-232.
- [35] A. B. Gündüzalp, I. Özsen, H. Alyar, S.Alyar, N.Özbek, *J. Mol. Struct.* **1120** (2016) 259-266.
- [36] S. Sobha, R. Mahalakshmi, N. Raman, *Spectrochim. Acta, Part A* **92** (2012) 175–183.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Les travaux que nous avons réalisés s'inscrivent dans un thème général, dont l'intérêt est poursuivi depuis longtemps dans les laboratoires de la chimie. Le développement des nouveaux complexes base de Schiff possédant une activité biologique, est actuellement un axe de recherche important en chimie bio-inorganique, et aussi l'un des axes des laboratoires de recherche qui nous ont accueillies.

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé deux types de composés de base de Schiff tétradentates et leurs complexes de cuivre, d'oxovanadium et de cadmium. La pureté des produits de synthèse est excellente et les rendements molaires sont acceptables. Les analyses spectrales (IR, UV/Vis, SM et ^1H -RMN) sont conformes aux structures proposées. L'étude par la diffraction RX du complexe de cuivre, cristallisé dans le système monoclinique, a fait l'objet d'une étude structurale détaillée.

Le comportement rédox des complexes métaux de transition-base de Schiff exploré par voltamétrie cyclique, basé sur le centre métallique, indique que le processus d'oxydation et de réduction des sites actifs est mono-électronique. Les systèmes rédox étudiés montrent une quasi-réversibilité des transferts de charge pour les complexes de cuivre et d'oxovanadium, par comparaison à celui du standard ferrocène.

L'étude théorique a fourni une analyse de plusieurs propriétés structurales et électroniques pour deux composés étudiées, en utilisant la méthode de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base 6-31G (d,p). Cette méthode est satisfaisante pour l'optimisation et la prédiction de la réactivité chimique des molécules étudiées.

L'évaluation de l'activité antibactérienne a été rapportée dans la dernière partie en utilisant la méthode de diffusion sur disques contre des bactéries Gram positif et Gram négatif. Les résultats de cette activité montrent que tous les complexes possèdent une activité inhibitrice plus importante que celle des ligands parents correspondants. Les complexes de cadmium ont montré une activité antibactérienne très importante même parfois supérieure à celle obtenue par les antibiotiques de référence.

L'ensemble des résultats obtenus est en bon accord avec la littérature et ouvre des perspectives d'application de ces bases de Schiff et leurs complexes en chimie analytique et en médecine.

Comme perspectives, nous envisageons :

- D'étudier l'activité antifongique sur un grand nombre de souches pour valider, la spécificité d'action ;
- de rechercher des activités cytotoxiques sur des cellules cancéreuses pour une efficacité antitumorale ;
- de mener une recherche sur l'effet antioxydant...
- de préparer des électrodes modifiées pour l'étude de réactions biomimétiques.

RESUME

Dans ce travail, nous avons réalisé la synthèse de deux ligands bases de Schiff tétradentates et leurs complexes de Cu, VO, et Cd. Ces composés synthétisés ont été identifiés et caractérisés au moyen des méthodes spectrales habituelles comme l'IR, l'UV-Vis, la ^1H – NMR, la SM, l'analyse élémentaire et la technique électrochimique. De plus, un complexe de cuivre a été caractérisé par la diffraction des rayons X. Une étude électrochimique par voltampérométrie cyclique et par voltammétrie hydrodynamique a été réalisé sur les composés synthétisés afin d'étudier leurs propriétés redox. La simulation par DFT de certaines structures des composés préparés permet d'étudier leurs propriétés structurales et spectroscopiques et de donner une idée sur la stabilité et la réactivité chimique de ces composés. L'évaluation de l'activité antibactérienne des ligands et des complexes a été effectuée par la technique de diffusion sur disque vis-à-vis de diverses souches de bactéries (Gram positif et Gram négatif) pathogènes pour l'homme.

Mots clés: Bases de Schiff, Méthodes spectrales, Diffraction des rayons X, DFT, Voltampérométrie cyclique, Activité antibactérienne.

ABSTRACT

In this work, two tetradentate Schiff base ligands and their Cu, VO, and Cd complexes were synthesized. These synthesized compounds have been identified and characterized using the usual spectral methods such as IR, UV-Vis, NMR- ^1H , SM, elemental analysis and electrochemical technique. In addition, a copper complex was characterized by X-ray diffraction. An electrochemical study by cyclic voltammetry and by hydrodynamic voltammetry, was carried out of the synthesized compounds in order to study their redox properties. The DFT simulation of some structures of the prepared compounds allows to study their structural and spectroscopic properties and to give an idea for the stability and chemical reactivity of these compounds. The antibacterial activity of the ligands and the complexes was evaluated by the disc diffusion method against various strains of bacteria (Gram positive and Gram negative) pathogenic for humans.

Key words: Schiff bases, Spectral methods, X-ray diffraction, DFT, Cyclic voltammetry, Antibacterial activity.

ملخص

في هذا العمل ، تم تحضير اثنين من روابط قاعدة شيف الرباعية ومعقدات معادن Cu و VO و Cd. وتم تحديد هذه المركبات وتميزها بالطرق الطيفية المعتادة مثل الأشعة تحت الحمراء، الأشعة فوق البنفسجية، الرنين المغناطيسي النووي ^1H ، طيف الكتلة، التحليل العنصري الكيميائي والتقنية الكهروكيميائية. بالإضافة إلى ذلك، تمت دراسة مركب النحاس بواسطة الأشعة السينية. وقد تم إجراء دراسة كهروكيميائية بواسطة قياس الجهد الدوري وقياس الجهد الهيدروديناميكي على المركبات التي تم تصنيعها من أجل دراسة خصائص الأكسدة والاختزال. يسمح محاكاة DFT لبعض هياكل المركبات المحضرة بدراسة خواصها الهيكلية والطيفية وإعطاء فكرة عن الثبات والتفاعل الكيميائي لهذه المركبات. تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لقواعد شيف والمجمعات باستخدام تقنية نشر القرص ضد سلالات مختلفة من البكتيريا (G^- و G^+) المسببة لأمراض البشر.

كلمات مفتاحية: قاعدة شيف، الطرق الطيفية، الأشعة السينية، DFT، الجهد الدوري، النشاط المضاد للبكتيريا.